A koleszterincsökkentő kezelés és a fehérbor fogyasztás hatásai metabolikus szindrómás betegekben

Doktori értekezés

Dr. Ábel Tatjána Katalin

Semmelweis Egyetem

Patológiai Tudományok Doktori Iskola

Konzulensek: Dr. Szabolcs István DSc, egyetemi tanár
Dr. Lengyel Gabriella PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Raskovicsné Dr. Csernus Mariann PhD, főiskolai docens
Dr. Nieszner Éva PhD, főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Forgács Iván PhD, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Domján Gyula PhD, főiskolai tanár
Dr. Bráth Endre PhD, főorvos

Budapest

2015

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK 4
1. BEVEZETÉS 6
1.1. Metabolikus szindróma 6
1.1.1. A metabolikus szindróma diagnózisa és epidemológiája 6
1.1.2. A metabolikus szindróma és a cardiovascularis megbetegedések kockázata. 9
1.1.3. A metabolikus szindróma és a nem alkoholos zsírmáj 11
1.2. A nem alkoholos zsírmáj 13
1.2.1. A nem alkoholos zsírmáj kialakulása 13
1.2.2. A nem alkoholos zsírmáj és a cardiovascularis megbetegedések kockázata 16
1.2.3. A nem alkoholos zsírmáj kezelése 17
1.2.3.1. Obesitas kezelése 18
1.2.3.2. Inzulin szenzitivitás javítása 20
1.2.3.3. Dyslipidaemia kezelése 21
1.2.3.4. Antioxidáns terápia és gyulladásgátlás 24
1.3. A mérsékelt alkohol fogyasztás cardiovascularis hatásai 25
1.3.1. A mérsékelt alkohol fogyasztás és a cardiovascularis megbetegedések kockázata 25
1.3.2 A mérsékelt alkoholfogyasztás és a cardiovascularis kockázati tényezők 27
2. CÉLKITŰZÉSEK 32
3. MÓDSZEREK 35
3.1. A metabolikus szindróma prevalenciájának vizsgálata Magyarországon az ATP III és az IDF kritérium rendszere alapján 35
3.1.1. A vizsgálatban résztvevő betegek 35
3.1.2. A vizsgálatban alkalmazott módszerek 35
3.2. Az ezetimibe/simvastatin kombinált kezelés és a simvastatin monoterápia hatákonysága, valamint biztonságossága nem alkoholos zsírmájjal rendelkező betegek esetében 36
3.2.1. A vizsgálatban résztvevő betegek 36
3.2.2. A vizsgálatban alkalmazott módszerek 38
3.3. A mérsékelt fehérbor fogyasztás hatása az inzulin szenzitivitásra metabolikus szindrómás betegekben 39
3.3.1. A vizsgálatban résztvevő betegek 39
3.2.2. A vizsgálatban alkalmazott módszerek 39
4. EREDMÉNYEK 43
4.1. A metabolikus szindróma prevalenciájának vizsgálata Magyarországon az ATP III és az IDF kritérium rendszere alapján 43

4.2. Az ezetimibe/simvastatin kombinált kezelés és a simvastatin monoterápia hatékonysága, valamint biztonságossága nem alkoholos zsírmájjal rendelkező betegek esetében ... 48

4.3. A mérsékelt fehérbor fogyasztás hatása az inzulin szenzitivitásra metabolikus szindrómás betegekben ... 53

5. MEGBESZÉLÉS ... 58

5.1. A metabolikus szindróma prevalenciája ... 58

5.2. A simvastatin és ezetimibe terápia nem alkoholos zsírmájjal rendelkező betegek esetében ... 65

5.3. A mérsékelt alkoholfogyasztás hatása az inzulin szenzitivitásra és ezzel összefüggésbe hozható egyéb anyagcsere paraméterekre ... 68

6. KÖVETKEZTETÉSEK ... 71

7. ÖSSZEFOGLALÁS ... 73

8. SUMMARY ... 74

9. IRODALOMJEGYZÉK ... 75

10. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS ... 101

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE ... 102

11.1. A tézisekkel kapcsolatos saját publikációk jegyzéke ... 102

11.2. A tézisekkel nem kapcsolatos saját publikációk jegyzéke ... 102

RÖVIDÍTÉSEK

ACE = Angiotenzin konvertáz enzim

ALT = alanin aminotranszferáz (GPT)

AST = aszpartát aminotranszferáz (GOT)

ATP = Adult Treatment Panel

BMI = body mass index

CHD = coronary heart disease

CI = confidence interval (konfidencia intervallum)

CK = kreatin kináz

CRP = C-reaktív protein

CT = computer tomography (komputer tomográfia)

CV = cardiovascular (cardiovascularis)

DCCT/NGSP = Diabetes Control and Complications Trial / National Glycohemoglobin Standardization Program

DPP-4 = dipeptidil peptidáz-4

EGF = epidermal growth factor

FFA = Free Fatty Acids

GFR = glomerulus filtrációs ráta

GGT = gamma glutamil transzferáz

GLP-1 = glucagon-like peptide-1 (glukagonszerű peptid-1)

GOT = glutamát oxálacetát transzamináz (AST)

GPT = glutamát piruvát transzamináz (ALT)

HbA1c = Haemoglobin A1c

HCC = hepatocellularis carcinoma

HDL = high-density lipoprotein

HOMA-IR = homeostasis model assessment-insulin resistance

HR = hazard ratio

IDF = International Diabetes Federation

IL-6 = interleukin-6

IMT = intima media thickness (intima media vastagság)

IR = inzulin rezisztencia

LDL = low-density lipoprotein

LPS = lipopoliszacharidok

MRS = mágneses rezonancia képalkotás és spektroscópia (magnetic resonance imaging and spectroscopy)

NAFLD = nonalcoholic fatty liver disease (nem alkoholos zsírmáj)

NASH = nonalcoholic steatohepatitis (nem alkoholos steatohepatitis)

NCEP = National Cholesterol Education Program

NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey

NPC1L1 = Niemann-Pick C1-like 1

OR = odds ratio

PWV = pulse wave velocity (pulzushullám-terjedési sebesség)

ROS = reaktív oxigén gyökök

RR = relative risk (relatív kockázat)

SAP = szérum alkalikus foszfatáz

SD = standard deviation (standard deviáció)

SREBP-1c = sterol regulatory element-binding protein-1c

TNF-α = Tumour Necrosis Factor-alpha (Tumor nekrózis faktor-alfa)

TSH = thyreoidea stimuláló hormon

UH = ultrahang

VEGF = vascular endothelial growth factor

WHO = World Health Organization

1. BEVEZETÉS

1.1. Metabolikus szindróma

1.1.1. A metabolikus szindróma diagnózisa és epidemológiája

Reaven 1988-ban nevezte el először egyes anyagcsere betegségek (obesitas, hyperglykaemia, hyperlipidaemia és a hypertonia) összességét szindróma X-nek vagy inzulin rezisztencia szindrómának (Reaven 1988). A metabolikus szindrómával kapcsolatos epidemiológiai és klinikai vizsgálatok többsége a National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III ajánlását veszi alapul (***1. táblázat***) (National Cholesterol Education Program (NCEP) – ATP III, 2002). E meghatározás során, amennyiben 5 anyagcsere eltérés közül bármely 3 jelen van, akkor a vizsgált egyénnél metabolikus szindróma igazolódott. E mellett azonban megjelent az International Diabetes Federation (IDF) ajánlása is, amelyben a hasi elhízás (kóros haskörfogat) mellett a metabolikus szindróma diagnózisához az ***1. táblázatban*** található további 2 eltérés szükséges (Alberti és mtsai. 2005). A másik különbség az IDF ajánlásában az, hogy már e meghatározásban etnikum- és ország-specifikus haskörfogat értékeket adtak meg (az ázsiai populáció esetében alacsonybb értékek szerepelnek).

A felsorolt paramétereken kívül, azonban még további anyagcsere eltéréseket, ill. egyéb betegségeket hoztak összefüggésbe a metabolikus szindrómával kapcsolatban, ezek pl. a nem alkoholos zsírmáj (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), az obstruktív alvási apnoe, az osteoporosis, az oxidatív stressz, a gyulladás vagy az endothel diszfunkció is (Leichleitner 2008; Pogátsa 1999).

***1. táblázat*:** A metabolikus szindróma diagnózisához szükséges kritériumok

(National Cholesterol Education Program (NCEP) – ATP III, 2002. alapján; Alberti és mtsai. 2005. alapján)
ATP III = Adult Treatment Panel III; IDF = International Diabetes Federation

Anyagcsere eltérések	**ATP III**	**IDF**
	legalább 3 eltérés az alábbiak közül	kóros haskörfogat és még 2 eltérés az alábbiak közül
Hasi típusú elhízás (haskörfogat, cm)		
- férfiak	> 102	> 94
- nők	> 88	> 80
Éhomi vércukor (mmol/l)	> 6.1	> 5.6, vagy ismert 2-es típusú diabetes
Vérnyomás (Hgmm)	> 130/85	> 130/85 vagy antihypertensiv kezelés
Triglicerid (mmol/l)	> 1.7	> 1.7
HDL-koleszterin (mmol/l)		
- férfiak	< 1.03	< 1.03
- nők	< 1.29	<1.29

Fejlett országokban - az IDF által meghatározott kritériumok alapján - a lakosság kb. 10-25%-nak metabolikus szindrómája van (Iglesia és mtsai. 2014). Az egyik vizsgálat

eredményei szerint a metabolikus szindróma aránya férfiak esetében 26%, míg nők esetében 16%-nak bizonyult (Novak és mtsai. 2013).

A Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) eredménye szerint, amely az ATP III által meghatározott kritérium rendszert alkalmazta, metabolikus szindróma 20-29 éves kor között 7%-ban, 60-69 éves kor között 44%-ban és 70 év felett 42%-ban fordult elő (Ford és mtsai. 2002).

Az Amerikai Egyesült Államokban a NHANES adatbázisa alapján 2005 és 2006 között a felnőtt lakosság 23.18%-a volt metabolikus szindrómás (férfiak 24.57%, nők 22.10%) (Beltrán-Sánchez és mtsai. 2013). E betegeknél a nagyobb haskörfogatot 54.24%-ban, a magas vérnyomást 30.44 %-ban, az emelkedett triglicerid szintet 30.20%-ban, az alacsonyabb HDL-koleszterin értéket 21.33%-ban és a magasabb vércukor szintet pedig 17.89%-ban mutatták ki (Beltrán-Sánchez és mtsai. 2013). Bár 2009-2010 között a metabolikus szindrómás betegek aránya csökkent a vizsgálatuk szerint (22.9%), de a nagyobb haskörfogat előfordulása magasabb volt (56.07%) az ezt megelőző évekhez képest, ezért a metabolikus szindróma kockázatának csökkentésére továbbra is az elhízás elleni teendőket tartották a legfontosabbnak.

A metabolikus szindróma kialakulásában - a leginkább elterjedt hipotézis szerint - a zsírszövet diszfunkciójának van központi szerepe, amelynek következtében a szabad zsírsavak (free fatty acids, FFA) és az adipocitokinek kóros termelése – pl. az adiponektin és a viszfatin termelésének csökkenése és a leptin, a rezisztin, az interleukin-6 (IL-6), valamint a tumor nekrózis faktor-alfa (TNF-α) koncentrációjának emelkedése – gyulladásos folyamatot és inzulin rezisztenciát hozhatnak létre (***1. ábra***) (Wajchenberg 2000; Zhong és mtsai. 2008; Park és mtsai. 2009; Matsuzawa 2010). E szerint a zsírszövetet nem csak egyszerűen zsírraktározásra alkalmas szövetnek, hanem egy metabolikusan aktív endokrin szervnek tekinthetjük.

1. ábra: Hasi elhízás jelentősége a metabolikus szindróma kialakulásában (Ábel és mtsa 2008)
FFA= Free Fatty Acids, szabad zsírsavak;

1.1.2. A metabolikus szindróma és a cardiovascularis megbetegedések kockázata

A fejlett országokban a cardiovascularis (CV, cardiovascular) megbetegedések miatti halálozás vezető helyet foglal el (Ma és mtsa. 2013). A World Health Organization (WHO) közleménye szerint 17.3 millió ember halt meg CV megbetegedés következtében 2008-ban, amely az össz-halálozás 30%-át jelentette abban az évben (WHO 2011). Ez a szám 2012-re tovább növekedett, 17.5 millió ember halt meg CVD megbetegedés miatt, amely az össz-halálozás már 31%-át jelentette (WHO 2015).
A metabolikus szindróma CV kockázatot jelentő anyagcsere eltérések/betegségek csoportját alkotja, többek között az emelkedett vércukor szintet, vagy a diabetes mellitust is. A CV megbetegedések miatti halálozás a 2-es típusú diabeteses betegek kb. 2/3-át érinti (American Diabetes Association 2008). 2011-ben világszerte 366 millió diabeteses beteget tartottak számon, az előzetes becslések szerint számuk 2030-ra 522 millió lesz

(Whiting és mtsai. 2011). E betegek több mint 90 %-a 2-es típusú diabeteses egyén. Hazánkban az ismert cukorbetegség aránya kb. 6.0-7.0 %, amely 600ezer–700ezer cukorbeteget jelent (Magyar Diabetes Társaság 2014).

Ezek alapján felmerül a kérdés, hogy a metabolikus szindróma önálló CV rizikó tényezőnek tekinthető-e?

Zimmet és munkatársainak vizsgálata szerint a metabolikus szindrómás betegek szívbetegség és stroke kockázata háromszorosa, míg ezek miatti halálozás esélye kétszerese azokhoz képest, akiknek nincs metabolikus szindrómájuk (Zimmet 2005). Két meta-analízis szerint, a metabolikus szindróma közel kétszeres CV esemény kockázatot jelentett (Galassi és mtsai. 2006; Gami és mtsai. 2007). Egy újabb meta-analízis során 87 vizsgálat adatait dolgozták fel (n=951.083) (Mottillo és mtsai. 2010). Az eredményeik azt mutatták, hogy a metabolikus szindróma jelenléte emeli a CV megbetegedések kockázatát (relatív kockázat /relative risk, RR/: 2.35; 95% konfidencia intervallum /CI/: 2.02-2.73), a CV halálozás előfordulását (RR: 2.4; 95% CI: 1.87-3.08) és az össz-halálozás mértékét (RR: 1.58; 95% CI: 1.39-1.78), valamint a miokardiális infarktus (RR:1.99; CI: 1.61-2.46) és a stroke (RR: 2.27; 95% CI: 1.80-2.85) kialakulását is.

Az INTERHEART vizsgálatban 52 országból, összesen 27098 egyén adatainak elemzése során részben arra keresték a választ, hogy a BMI vagy a haskörfogat mutat nagyobb összefüggést a CV megbetegedések, ill. mortalitás kialakulásával (Yusuf és mtsai. 2005). Az eredményeik azt mutatták, hogy döntően a kóros haskörfogattal rendelkező betegek CV mortalitás kockázata nagyobb - férfiaknál kétszeresen, nőknél pedig nyolcszorosan - azokhoz képest, akiknek magasabb BMI értéke volt. Az összes nagy coronaria esemény tekintetében is különbség mutatkozott. A kóros haskörfogat férfiaknál kétszeresen, nőknél pedig négy és félszeresen nagyobb esélyt jelentett.

A NHANES felmérése szerint azonban a hasi elhízás a metabolikus szindrómás nők körében volt a legjellemzőbb paraméter, ezzel szemben a férfiaknál nem volt ilyen dominancia (Kuk és mtsa. 2010). A két nem közötti különbség a testzsír eloszlásának, az adipociták méretének és funkciójának, valamint a hormon háztartás különbözőségével is magyarázható (Pradhan 2014). Idősebb korban (> 65 év) Prahnan eredményei szerint a két nem közötti különbség megszűnt.

Az ATP III és az IDF ajánlásának összehasonlítása során, azt találták, hogy az ATP III definíciója alapján metabolikus szindrómásnak tekinthetők között nagyobb arányban

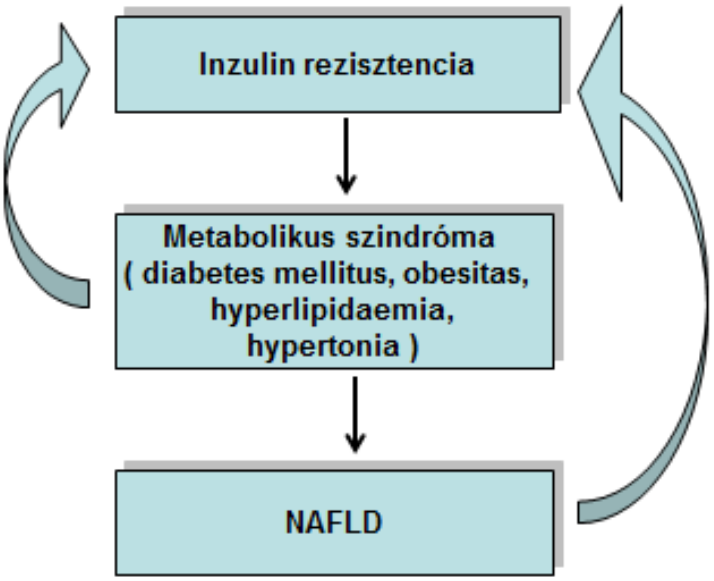
fordult elő CV megbetegedés (***2. táblázat***) (Athyros és mtsai. 2007) . Ez a különbség akkor is megmaradt, amikor a férfiakat és nőket külön-külön vizsgálták (Pradhan 2014). Ezek alapján feltételezik, hogy az ATP III ajánlásának alkalmazása során korábban felfedezésre kerülnek a CV kockázattal/betegséggel rendelkező betegek.

***2. táblázat*:** Cardiovascularis megbetegedések prevalenciája metabolikus szindrómában szenvedő betegekben (Athyros és mtsai. 2007 alapján)

CV betegségek	ATP III (n=2369)	IDF (n=4169)
coronaria betegség (%)	19.1	13.9
stroke (%)	7.1	5.5
perifériás artériás betegség (%)	4.5	3.4
több mint egy CV betegség (%)	7.4	4.5
CV betegség összesen (%)	23.3	18.3

1.1.3. A metabolikus szindróma és a nem alkoholos zsírmáj

Az utóbbi évek eredményei alapján a NAFLD-t a metabolikus szindróma hepatikus manifesztációjának tartják (Cusi 2009; Fabbrini és mtsai. 2010) (***2. ábra***).



2. ábra: A NAFLD és metabolikus szindróma (Ábel és mtsa. 2008)

Számos vizsgálat igazolta, hogy kapcsolat van a NAFLD kialakulása és az inzulin rezisztencia között (Kumashiro és mtsai. 2011; Jornayvaz és mtsa. 2012; Birkenfeld és mtsa. 2014).

A NAFLD az egyik leggyakrabban előforduló májbetegség a fejlett országokban (Kim és mtsai. 2014). A lakosság kb. 20-30%-át érintő megbetegedés (Colicchio és mtsai. 2005; Akbar és mtsa. 2006; Lazo és mtsa. 2008). Az obes betegeknél azonban prevalenciája akár 57 %, a diabeteses betegeknél pedig már 70% is lehet (Gastaldelli és mtsai. 2007; Gaggini és mtsai. 2013). Két nagy esetszámú, európai vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a NAFLD 42.6-69.5%-ban fordul elő a 2-es típusú diabeteses betegeknél (Targher és mtsai. 2007; Williamson és mtsai. 2011). A NAFLD-s betegeknél - a metabolikus szindróma részét képező - egyéb anyagcsere betegségek is gyakrabban megtalálhatóak, mint pl. a hypertonia vagy a dyslipidaemia (hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, illetve ezek kombinációja) is, amely e betegeknél 20-80%-ban fordul elő (Souza és mtsai. 2012).

1.2. A nem alkoholos zsírmáj

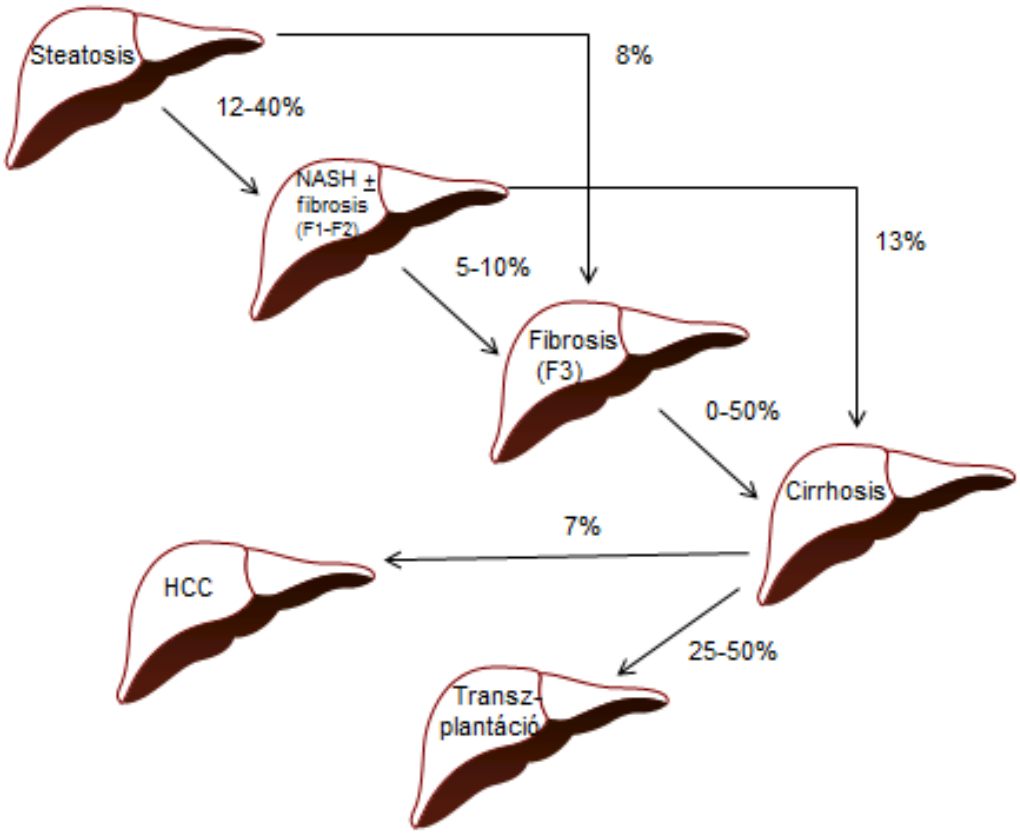
1.2.1. A nem alkoholos zsírmáj kialakulása

A NAFLD a zsír kóros – elsősorban macrovesicularis – 5 % feletti felhalmozódását jelenti a májban (Kleiner és mtsai. 2005; Finelli és mtsa. 2012). E mellett ki kell zárni egyéb steatosist kiváltó okokat, mint az alkohol (30g/nap feletti fogyasztás férfiaknál és 20g/nap feletti nőknél), a vírusok (hepatitis B és C), a toxicus ágensek, az autoimmun eredet, és egyéb lehetséges okok (pl. Wilson kór, hypobetalipoproteinaemia) (Kleiner és mtsai. 2005; Blachier és mtsai. 2013).

A NAFLD diagnózisának alapjai a következők: 1. a képalkotó-, vagy szövettani vizsgálat, 2. a szignifikáns alkoholfogyasztás hiánya, 3. a steatosisnak egyéb más oka nincs (Byrne 2012; Byrne és mtsa. 2014).

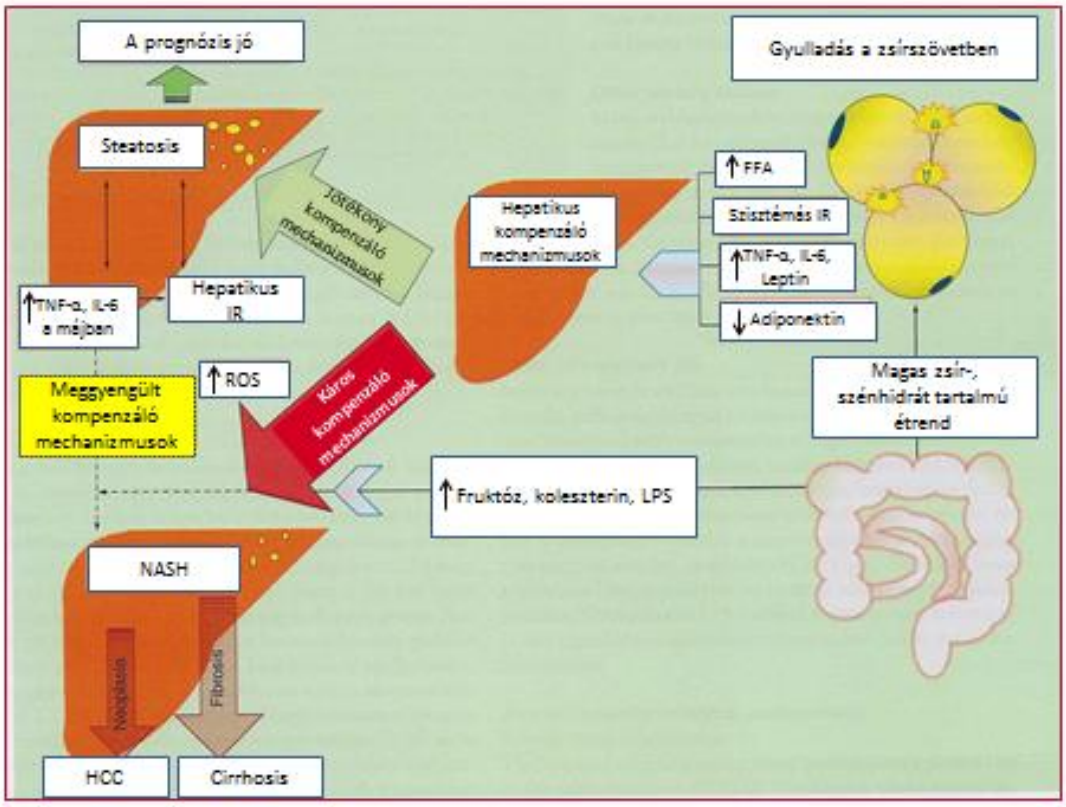
A NAFLD különböző májkárosodást foglalhat magába a steatosistól kezdve a nem alkoholos steatohepatitisen (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) át egészen a cirrhosisig (Tarantino és mtsa. 2013).

1998-ban Day és James írták le először a nem alkoholos zsírmáj kialakulásának 2 lépcsőjét (’two-hit’ teória) (Day és mtsa. 1998). E szerint kezdetben, a májban triglicerid és FFA halmozódik fel, majd ezt követően a májsejtek károsodása alakul ki. Az utóbbi években azonban ezt egyre inkább felváltotta a ’one-hit’ és a ’multiple-hit’ teória (Lonardo és mtsai 2010; Tilg és mtsa. 2010). Ma sem egyértelmű, hogy a steatosis és a NASH két különálló betegségnek tekinthető-e, hisz a steatosissal rendelkező betegnél nem minden esetben alakul ki NASH és a NASH kapcsán található gyulladás megelőzheti, de egyidejűleg fenn is állhat a steatosis kialakulásával (***3. ábra***) (Lonardo és mtsai 2010).



3. ábra: A NAFLD lefolyása
(Day és mtsa. 1998 alapján; Lonardo és mtsai 2010 alapján)

A mostani állásfoglalás szerint a „szimpla" steatosis során a máj emelkedett triglicerid és leptin szintje elleni védő mechanizmusok kerülnek előtérbe (***4. ábra***) (Radwan és mtsai. 2013). Ezeket a betegeket „jó zsírt raktározóknak" ('good fat storer') nevezték el, akiknél a halálozás aránya megegyezik a steatosissal nem rendelkező egyénekével. Az ún. „rossz zsírt raktározók" ('bad fat storer') csoportjába tartozóknál azonban fibrózissal kísérve NASH jön létre, majd cirrhosis és/vagy hepatocellularis carcinoma (HCC) alakulhat ki, megemelve ezzel a morbiditást és mortalitást (Lonardo és mtsai 2010; Tilg és mtsa. 2010). A 'one-hit' teória szerint elsősorban az inzulin rezisztencia (IR) kialakulásával „szimpla" steatosis vagy NASH alakul ki attól függően, hogy a jótékony kompenzáló mechanizmusok milyen mértékben tudnak érvényesülni ('good fat storer' vagy 'bad fat storer'). E hatásokat főként a genetikai eltérések (pl. apoCIII polimorfizmus) és az inzulin rezisztencia mértéke befolyásolják (Li és mtsai. 1995; Petersen és mtsai. 2010; Williams és mtsai. 2013; Birkenfeld és mtsa. 2014;)



4. ábra: NAFLD és NASH kialakulásának mechanizmusa (Radwan és mtsai. 2013 alapján)

HCC = hepatocellularis carcinoma; IR = inzulin rezisztencia; IL-6 = interleukin-6; LPS = lipopoliszacharidok; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; ROS = reaktív oxigén gyökök; TNF-α = Tumor nekrózis faktor-alfa);

A ’multiple-hit’ teória szerint a „szimpla” steatosis NASH-á alakulhat át, azoknál a betegeknél, akikben a kompenzáló mechanizmusok meggyengültek (***4. ábra***) (Radwan és mtsai. 2013). A NASH-al rendelkező betegeknél a gyulladás megelőzheti steatosis kialakulását. A szervezetben párhuzamosan, különböző szövetekben (elsősorban a bélben és a zsírszövetben) a citokinek, a FFA és a szisztémás IR hatására a májban kompenzáló mechanizmusok indulnak be (Neuschwander-Tetri 2010; Stefan és mtsa. 2011; Gariani és mtsai 2013). Amennyiben a jótékony kompenzáló mechanizmusok érvényesülnek, akkor az IR mérséklődik (’metabolically benign fatty liver’), ha ezek meggyengülnek, akkor az IR erősödik és NASH alakulhat ki (’metabolically malignant fatty liver’) (Stefan és mtsa. 2011).

A NASH átlagosan a lakosságban kb. 2-3%-ban fordul elő (Bellentani és mtsai. 2010; Vernon G és mtsai. 2011). A NASH a máj transzplantáció 3. leggyakoribb oka jelenleg az USA-ban a hepatitis C és az alkoholos májbetegség után (Charlton és mtsai. 2011; Rahimi és mtsa. 2013). A becslések szerint 2020 és 2025 között azonban már a NASH a máj transzplantáció leggyakoribb oka lehet (Rahimi és mtsa. 2013).

1.2.2. A nem alkoholos zsírmáj és a cardiovascularis megbetegedések kockázata

Az eddig megjelent eredmények azt mutatják, hogy a NAFLD jelenléte emeli mind az össz-halálozás, mind pedig a CV megbetegedések miatti halálozás kockázatát is (Blachier és mtsai. 2013; Oni és mtsai. 2013; Nestel és mtsa. 2013; Brea és mtsa. 2013). Egy dán vizsgálat során (n=1804) a NAFLD-el összefüggésbe hozható életkorhoz és nemhez illesztett CV halálozási arány 2.1 (95% CI: 1.8-2.5) volt (Jepsen és mtsai. 2003). A SHIP vizsgálat eredményei szerint az ultrahanggal igazolt steatosissal rendelkező és a legmagasabb gamma glutamil transzferáz (GGT) csoportba tartozó férfiak esetében az össz-halálozás és a CV halálozás esélyhányadosának értéke (odds ratio, OR) 1.98 (95% CI 1.21-3.27), illetve 2.41 (95% CI 1.05-5.55) volt. Nők esetében azonban ez az összefüggés a SHIP vizsgálat során nem igazolódott (Haring és mtsai. 2009).

Egy Koreában végzett vizsgálatban (n=1886) CV betegséggel nem rendelkező betegeknél megvizsgálták, hogy van-e összefüggés az NAFLD és a CV megbetegedés korai jeleként számon tartott, boka-kar pulzushullám-terjedési sebesség (pulse wave velocity, PWV) között (Kim és mtsai. 2014). Az eredményeik azt mutatták, hogy az NAFLD egyéb CV kockázati tényezőtől (pl. életkor, testsúly, nem, C-reaktív protein /CRP/ szintje, dohányzás) független rizikó faktornak bizonyult. Azoknál a betegeknél, akiknek metabolikus szindrómája és NAFLD-je is volt a boka-kar PWV értékeket szignifikáns mértékben kórosnak találták ($p<0.001$).

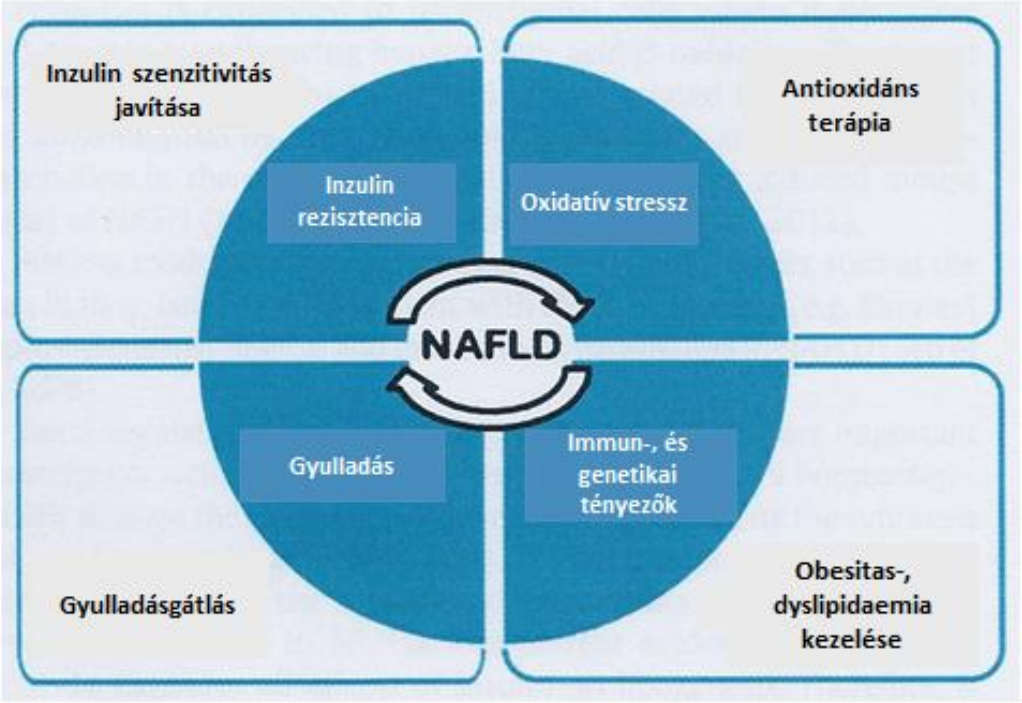
A RISK vizsgálatban 19 európai központ vett részt (n=1.307, nem diabeteses, 30-60 év közötti férfiak és nők). A vizsgálatban arra keresték a választ, hogy van-e összefüggés a NAFLD és – többek között - az inzulin szenzitivitás mértéke (euglykaemiás-hyperinsulinaemias clamp technikával történt meghatározás alapján), a lipid szintek, a glükóz tolerancia, a carotis intima media vastagság (intima media thickness, IMT) között (Gastaldelli és mtsai. 2009). Eredményeik szerint a NAFLD összefüggést mutatott a

nagyobb IMT-vel, a csökkent inzulin szenzitivitással és a magasabb LDL-koleszterin szinttel is. A RISK vizsgálat rámutatott továbbá arra is, hogy az NAFLD jelenléte növelte a 10-éves coronaria betegség kockázati score-t, még akkor is, ha a beteg nem volt diabeteses és nem volt hypertonias sem, vagyis alacsony CV kockázattal rendelkezett (Gastaldelli és mtsai. 2009, Kozakova és mtsai. 2012).

Targher és mtsai. 2-es típusú diabeteses NAFLD-s betegeknél nagyobb prevalenciát találtak a coronaria-, a cerebrovascularis-, és a perifériás vascularis érbetegségek esetében összehasonlítva az NAFLD-vel nem rendelkező betegekkel (Targher és mtsai. 2006). Az NAFLD azonban nemcsak a 2-es típusú diabeteses betegek macrovascularis, hanem a microvascularis szövődményeivel is összefüggést mutatott (Williams és mtsai. 2013; Catalano és mtsai. 2011; Targher és mtsai. 2011). A NAFLD esetében magasabb prevalenciát találtak a microalbuminuria, a krónikus vesebetegség és a retinopathia között is diabeteses betegek esetében (Targher és mtsai. 2010; Williams és mtsai. 2013; Lv és mtsai. 2013).

1.2.3. A nem alkoholos zsírmáj kezelése

A NAFLD és a NASH kialakulásában különböző mechanizmusok játszhatnak szerepet, amelyek a terápiájukat is meghatározhatják (***5. ábra***) (Ibrahim és mtsai. 2013).



5. ábra: Az NAFLD és a NASH kezelése (Ibrahim és mtsai. 2013 alapján)

1.2.3.1. Obesitas kezelése

Az obesitas kezelésének alapja az ***életmód változtatás***, vagyis az étrend és/vagy a rendszeres fizikai aktivitás bevezetése/fokozása. A NAFLD-vel kapcsolatban a legtöbb vizsgálat azonban kis esetszámú, illetve rövid ideig tartó volt (***3. táblázat***). A randomizált, kontrollált vizsgálatok során a máj zsírtartalmának változását mágneses rezonancia képalkotás és spektroscópia (magnetic resonance imaging and spectroscopy, MRS) segítségével határozták meg. A vizsgálatok - bár különböző életmód változtatást jelentettek - többségében hatásukra a steatosis 10-51 %-os csökkenését figyelték meg (Tamura és mtsai. 2005; Larson-Meyer és mtsai. 2006; Kantartzis és mtsai. 2009; Shah és mtsai. 2009; Lazo és mtsai. 2010; Kirk és mtsai. 2009; Johnson és mtsai. 2009; Sullivan és mtsai. 2012; Hallworth és mtsai. 2011). A máj zsírtartalma szoros összefüggést mutatott a testsúly változásával. A testsúly 7-10 %-os csökkenése 42-51 %-os máj zsírtartalom csökkenéssel járt együtt NAFLD-s betegekben. Az alacsony kalória tartalmú diéta akkor is igen hatékonynak bizonyult, ha nem kísérte az életmódváltozást a testmozgás fokozása (Kirk és mtsai. 2009).

***3. táblázat*: A NAFLD és NASH kezelése életmód változtatással**

NK = nem közölt adat; NS = nem szignifikáns; NV= nem változott;
(Lomonaco és mtsai. 2013 alapján)

Szerzők	n	Életmód változtatás (hét)	Testsúly csökkenés (%)	Máj zsírtartalmának változása (%)	p-érték
Tamura és mtsai. 2005	14	diéta+mozgás (2)	2	↓ 28	0.03
Larson-Meyer és mtsai. 2006	46	diéta+mozgás (24)	10	↓ 29	< 0.01
Kantartzis és mtsai. 2009	50	diéta+mozgás (36)	NK	↓ 35	<0.0001
Shah és mtsai. 2009	18	diéta+mozgás (24)	10	↓ 50	0.02
Lazo és mtsai. 2010	96	diéta+mozgás (48)	8	↓ 51	0.04
Kirk és mtsai. 2009	12	diéta (11)	7	↓ 42	<0.05
Johnson és mtsai. 2009	19	aerob mozgás (4)	NV	↓ 21	<0.05
Sullivan és mtsai. 2012	18	aerob mozgás (16)	NV	↓ 10	0.04
Shojaee-Moradie és mtsai. 2007	15	mérsékelt mozgás (6)	NV	NV	NS
Hallworth és mtsai. 2011	19	rezisztencia-mozgás (8)	NV	↓13	0.01

Az ***orlistat*** - szelektív lipáz inhibitor - a testsúly csökkentésével segíthetne a NASH betegeknek, de az eddig megjelent hisztológiai eredmények egymásnak ellentmondónak bizonyultak (Hatzitolios és mtsai. 2004; Zelber-Sagi és mtsai. 2006; Harrison és mtsai. 2009).

A testsúlycsökkentést elősegítő ***gyomor műtétek*** (roux-en-Y gastric bypass, laparoscopic adjustable gastric banding) során szintén egymásnak ellentmondó eredmények jelentek

meg. A vizsgálatok egy része javulást mutatott a labor és a hisztológiai eredményekben is, míg más része a máj fibrosisának progresszióját írták le (Barker és mtsai. 2006; Csendes és mtsai. 2006).

1.2.3.2. Inzulin szenzitivitás javítása

Számos vizsgálat bizonyította, hogy ***metformin*** kezelés kapcsán csökken a plazma aminotranszferázok értéke (Marchesini és mtsai 2001; Uygun és mtsai 2004; Bugianesi 2005). Az eddig megjelent eredmények többsége azt mutatta ki, hogy a metformin kezelés a máj steatosis-, gyulladás- és fibrosis folyamatát mérsékli (Caldwell és mtsai. 2009; Haukeland és mtsai 2009; Choi és mtsa. 2011). Az epidemiológiai vizsgálatok eredményei szerint a metformin kezelés csökkenti a hepatocelluláris carcinoma kialakulásának kockázatát is (Hassan és mtsai. 2010; Chen és mtsai. 2013; Zhang és mtsai. 2012). E hatásának pontos igazolására azonban további kontrollált, prospektív nagy esetszámú vizsgálatok szükségesek.

Több randomizált és kontrollált vizsgálat igazolta a ***pioglitazon*** hatékonyságát a steatohepatitises betegeknél (Belfort és mtsai. 2006; Aithal és mtsai. 2008; Sanyal és mtsai. 2010). Az American Association for the Study of Liver Diseases, az American College of Gastroenterology és az American Gastroenterological Association ajánlásában biopsziával igazolt NASH esetén javasolja a pioglitazon adását azzal a megjegyzéssel, hogy a hosszútávú hatékonyság és biztonságosság miatt további vizsgálatok szükségesek (Chalasani és mtsai. 2012).

A 2-es típusú diabetes kezelésekor alkalmazott ***glukagonszerű peptid-1 analógok*** (glucagon-like peptide-1, GLP-1) és ***GLP-1 receptor agonisták*** az eddig megjelent eredmények szerint csökkentik a steatosis mértékét (Jendle és mtsai. 2009; Mendoza és mtsai. 2009; Kenny és mtsai. 2010;). E hatásukat részben a májra gyakorolt direkt hatással (a human hepatocytákban található GLP-1 receptorokon keresztül), illetve indirekt úton (testsúly csökkentése, inzulinérzékenység javulása, szénhidrát anyagcsere javulása) fejthetik ki (Gupta és mtsai. 2010; Svegliati-Baroni és mtsai. 2011).

A keringő GLP-1 lebomlását csökkentő ***dipeptidil peptidáz-4 (DPP-4) gátlók*** az utóbbi években kerültek a 2-es típusú diabetes kezelési lehetőségei közé. A DPP-4 aktivitását magasnak találták NASH-al rendelkező betegekben (Balaban és mtsai. 2007; Schuppan

és mtsa. 2013). Összefüggést találtak a DPP-4 aktivitás és a GGT, az alanin aminotranszferáz (ALT) és a homeostasis model assessment - insulin resistance (HOMA-IR) szintjei között, amelynek alapján feltételezik, hogy a DPP-4 aktivitás a steatosis egyik új biomarkerének tekinthető (Firneisz és mtsai. 2010).

1.2.3.3. Dyslipidaemia kezelése

Számos vizsgálat igazolta, hogy a ***statin*** kezelés csökkenti - primer-, és szekunder prevenció esetében is - a CV betegségek kockázatát (Heart Protection Study Collaborative Group 2002; Taylor és mtsai. 2013; Ridker és mtsa. 2013; Younossi és mtsai. 2014). A statinok fő hatásaikon túl ún. pleiotrop hatással is rendelkeznek, mint pl. endothel diszfunkciót csökkentő-, gyulladásgátló-, antioxidáns-, thrombocyta aggregációt gátló és antiproliferatív hatások (Halcox és mtsa. 2004). A statin kezelés során azonban az egyik lehetséges mellékhatás a máj transzamináz enzimeinek emelkedése lehet.

Az NAFLD-ben betöltött szerepük még nem pontosan ismert (***4. táblázat***). Különböző markereket (pl. transzamináz értékek), illetve vizsgáló módszereket (ultrahang, komputer tomográfia /computer tomography, CT/, májbiopszia) alkalmaztak a statin kezelés NAFLD-re, ill. NASH-ra gyakorolt hatásának vizsgálata során (Athyros és mtsai. 2006; Maroni és mtsai. 2011; Lewis és mtsai. 2007). A megfigyelések többségében a transzaminázok szintje szignifikánsan csökkent a statin kezelés következtében (Kiyici és mtsai. 2003; Hatzitolios és mtsai. 2004; Gomez-Dominguez és mtsai. 2006; Kimura és mtsai. 2010).

***4. táblázat*: NAFLD, NASH és a statin kezelés**

AT = aminotranszferázok; CT = computer tomography (komputer tomográfia); MRS = magnetic resonance imaging and spectroscopy (rezonancia képalkotás és spektroscópia); n = betegek száma; NK = nem közölt adat; UH = ultrahang; ↓ = csökkenés; * = steatosis; † = necroinflammáció;

Szerzők	n	Időtartam (hónap)	Statin	Diagnózis	Eredmények
Lewis és mtsai. 2007	204	6	prava-	AT	=
Athyros és mtsai. 2010	437	36	különböző-	AT	↓
Maroni és mtsai. 2011	43	5	különböző-	AT	=
Hatzitolios és mtsai. 2004	28	6	atorva-	UH	↓
Gomez-Dominguez és mtsai. 2006	22	12	atorva-	UH	↓
Athyros és mtsai. 2006	186	14	atorva-	UH	↓
Kiyici és mtsai. 2003	27	6	atorva-	CT	↓
Foster és mtsai. 2011	80	42	atorva-	CT	↓
Browning 2006	54	NK	különböző-	MRS	=
Georgescu és mtsa. 2007	10	9	atorva-	májbiopszia	↓*
Ekstedt és mtsai. 2007	17	72	különböző-	májbiopszia	↓*

Nelson és mtsai. 2009	16	12	simva-	májbiopszia	=
Kimura és mtsai. 2010	22	12	atorva-	májbiopszia	↓*†

Nem ismert, hogy a steatosis mérséklését pontosan milyen mechanizmuson keresztül fejtik ki. Feltételezik, hogy a gyulladás gátló és az antioxidáns hatásuknak is szerepe lehet ebben (csökkentik a TNF-α, az IL-6 és a CRP szintjeit is) (Bril és mtsai. 2012). Az American Association for the Study of Liver Diseases, az American College of Gastroenterology és az American Gastroenterological Association ajánlásában a dyslipidaemiás NAFLD-el vagy NASH-al rendelkező betegeknek javasolja a statin kezelés bevezetését (Chalasani és mtsai. 2012).

Ezek mellett az epidemiológiai vizsgálatok eredményei szerint a statin kezelés csökkenti a hepatocelluláris carcinoma kialakulásának kockázatát, amellyel kapcsolatban még nem ismert, hogy az NAFLD-el vagy NASH-al rendelkező betegeknél is érvényesül-e jótékony hatása (El-Serag és mtsai. 2009; Lonardo és mtsa. 2012; Singh és mtsai. 2013).

A koleszterincsökkentő ***ezetimibe*** a biliaris epitheliumban és a bélben expresszálódó Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) protein gátlása révén csökkenti a koleszterin abszorpcióját (Hawas és mtsai. 2007; Musso és mtsai. 2011). A hatásmechanizmusa révén feltételezhető, hogy a máj koleszterin tartalmát is csökkentheti (Farell 2014).

A NAFLD vagy a NASH esetében gyakori a triglicerid emelkedése és a HDL-koleszterin szintjének csökkenése. E miatt feltételezték a ***fibrát*** kezelés jótékony hatását a máj zsírtartalmára. Az eredmények azonban egymásnak ellentmondóak, egyes megfigyelések szerint fibrát kezelés hatására csökkent a máj zsírtartalma, mások szerint azonban, bár a máj transzamináz értékei csökkentek, de nem találtak javulást a máj zsírtartalmának szövettani vizsgálata során (Athyros és mtsai. 2006; Fernandez-Miranda és mtsai. 2008; Fabbrini és mtsai. 2010; Belfort és mtsai. 2010).

1.2.3.4. Antioxidáns terápia és gyulladásgátlás

Az ***E-vitamin*** antioxidáns hatású, feltételezhetően a NASH-al rendelkező betegek hepatocytaiban csökkenti az oxidatív stresszt (Bugianesi és mtsai. 2005; Sanyal és mtsai. 2004; Harrison és mtsai. 2003). Amíg a néhány évvel ezelőtt megjelenő kisebb és rövidebb ideig tartó vizsgálatok egymásnak ellentmondó eredményeket találtak az E-vitamin hatásával kapcsolatban, addig a 2 évig tartó, randomizált, kontrollált vizsgálatban nem diabeteses, biopsziával igazolt NASH-al rendelkező betegek E-vitamin kezelése során szignifikánsan kedvezőbb hatást mutattak ki a placebo kontrollhoz képest (Hasegawa és mtsai. 2001; Kugelmas és mtsai. 2003; Ersöz és mtsai. 2005; Sanyal és mtsai. 2010).

A ***pentoxifylline*** a vér viszkozitásának csökkentése mellett gátolja a TNF-α termelését is, amellyel gyulladásgátló hatást biztosít (Van Wagner és mtsai. 2011). Ennek ellenére az eddig megjelent eredmények szerint mérsékelt hatása van a NASH betegek esetében (Lee és mtsai 2008; Zein és mtsai. 2011).

Az ***urzodezoxikólsav*** kis mennyiségben jelen van a normál emberi epében, amelynek hatása máj- és epebetegségekben a zsíroldékony detergensszerű toxikus epesavaknak a vízoldékony cytoprotectiv, nem toxikus urzodezoxikólsavval történő relatív helyettesítésén alapul, valamint azon, hogy fokozza a májsejtek kiválasztó tevékenységét, illetve immunszabályozó (TNF-α szintjének csökkentése) folyamatokban is részt vesz. Ennek ellenére egymásnak ellentmondó eredmények jelentek meg az urzodezoxikólsav NASH-ra gyakorolt hatásáról (Ratziu és mtsai. 2011; Wu és mtsai. 2012).

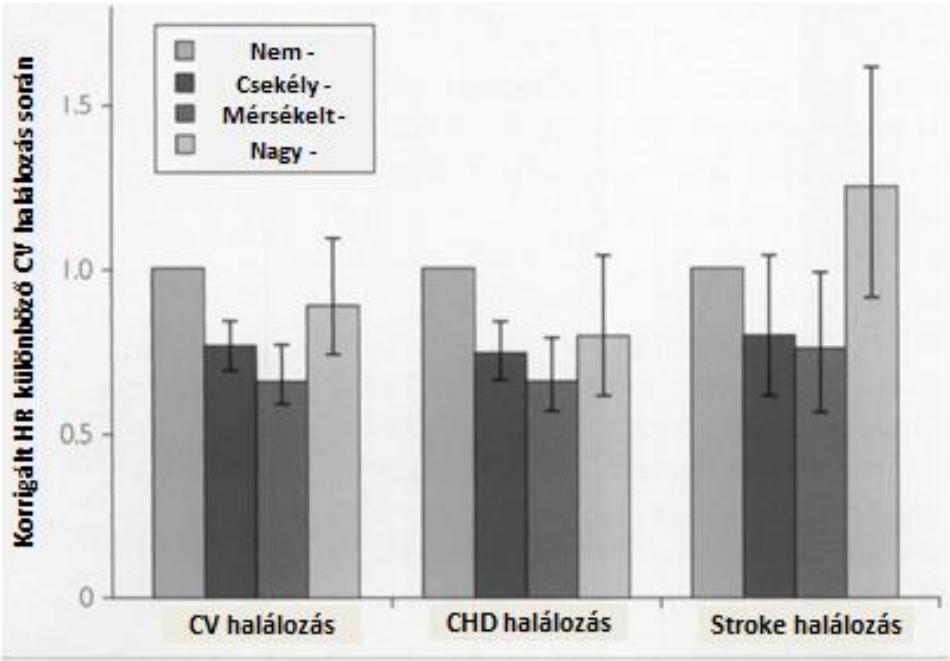
1.3. A mérsékelt alkohol fogyasztás cardiovascularis hatásai

1.3.1. A mérsékelt alkohol fogyasztás és a cardiovascularis megbetegedések kockázata

Az eddig megjelent vizsgálatok eredményei szerint a mérsékelt alkoholfogyasztás összefüggést mutat a fatális és nem fatális coronaria betegség (coronary heart disease, CHD) és a CV betegségek miatti halálozás kockázatának csökkenésével (Ronksley és mtsai 2011; O'Keefe és mtsai 2014).

Az 1 millió embert magába foglaló metanalízis eredményei azt mutatták, hogy a mérsékelt alkoholfogyasztás szignifikánsan kisebb össz-halálozás kockázattal járt az absztinens, ill. a nagyobb mennyiségű alkoholt fogyasztókhoz képest (Di Castelnuovo és mtsai. 2006). A nők ekkor 1 italt fogyasztottak naponta (18 %-al kisebb össz-halálozás; 99% CI, 13-22 %) a férfiak pedig napi 1-2 italt (17 %-al kisebb össz-halálozás; 99% CI, 15-19 %).

Egy másik, nagy esetszámú (n=245.000) vizsgálat során, amelyben amerikai felnőtt nők és férfiak vettek részt, azt találták, hogy akár a csekély (≤ 3 ital/hét) -, vagy mérsékelt mennyiségű (nők: 4-7 ital/hét; férfiak: 4-14 ital/hét) alkoholt fogyasztók esetében is a CV halálozás, a CHD halálozás és a stroke halálozás is kisebb volt a nagyobb mennyiséget fogyasztókhoz (> 7 ital/hét) és az absztinensekhez képest (***6. ábra***) (Mukamal és mtsai. 2010).



6. ábra: Az alkohol fogyasztás és különböző CV halálozás kapcsolata (Mukamal és mtsai. 2010 alapján)

I = 95% CI; CHD= coronary heart disease; CV = cardiovascularis; HR = hazard ratio;

A mérsékelt alkoholfogyasztás kockázat-haszon arányának eltolódását az utóbbi felé elsősorban a középkorú és az idős embereknél észlelték és kevésbé a fiataloknál (Juonala és mtsai 2009; Rizzuto és mtsai 2012).

Összesen nyolc észak-amerikai és az európai prospektív vizsgálat metaanalízise során (n=192.067 nő, és n=74.919 férfi) fordított összefüggést mutattak ki az alkoholfogyasztás és a CHD kialakulásának kockázata között (Hvidtfeldt és mtsai 2010). Ez az összefüggés azonban nem lett szignifikáns az 50 év alatti egyének esetében.

A prospektív vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a mérsékelt alkohol fogyasztás a szekunder prevencióban lévő egyéneknél is csökkenti a CV események kockázatát (Costanzo és mtsai 2010; Marfella 2006; Carter 2010).

Bár a legtöbb vizsgálat a vörösbor fogyasztásával foglalkozott, az eddig megjelent eredmények többsége szerint nincs lényeges különbség egyes alkohol típusok CV

kockázatra gyakorolt hatásával kapcsolatban (Mukamal és mtsai 2003; Klatsky és mtsai 2003; Opie és mtsa. 2007).

Az eddigi eredmények következtében a nemzetközi és a hazai tudományos társaságok útmutatásaiban is szerepelnek a mérsékelt alkoholfogyasztásra vonatkozó ajánlások. Az alkoholtartalom tekintetében cukorbetegekre és egészséges anyagcseréjűekre azonos irányelvek érvényesek (Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve 2014; American Diabetes Association 2015). Nők számára naponta legfeljebb 1, férfiak részére 2 egység fogyasztása ajánlott. Egy egység 1-1,5 dl bort, vagy 3 dl sört, vagy 2-3 cent töményitalt, vagyis kb. 15 gramm tiszta alkoholt jelent.

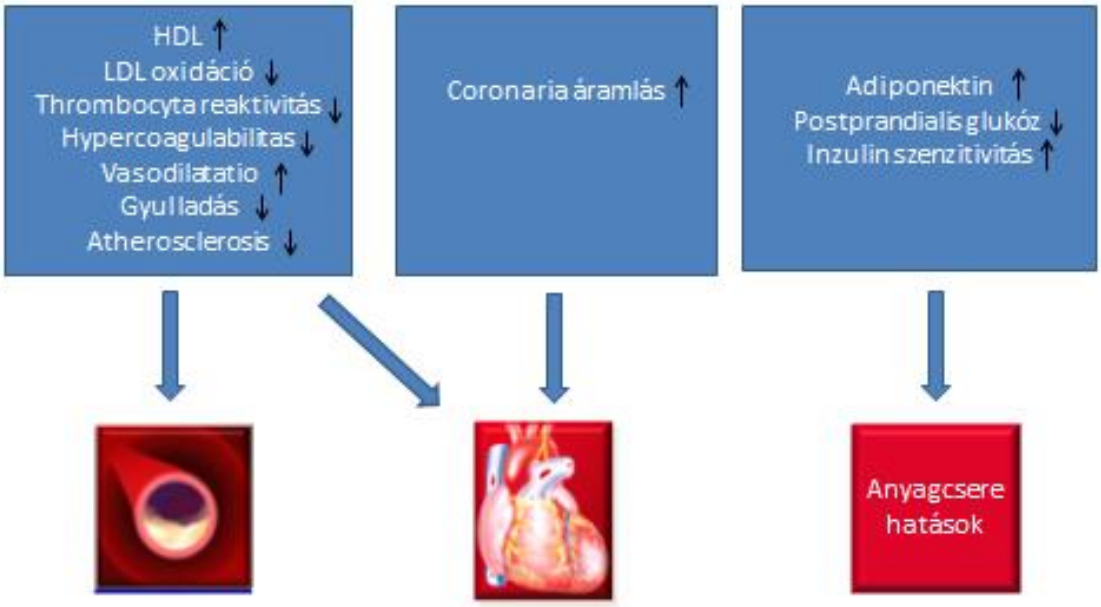
1.3.2 A mérsékelt alkoholfogyasztás és a cardiovascularis kockázati tényezők

A mérsékelt alkohol fogyasztás CV megbetegedés kockázatát csökkentő hatásának pontos mechanizmusa még nem ismert. Az eddigi eredmények szerint egyrészt az etanol, másrészt az alkoholos italok egyéb specifikus összetevői (elsősorban a rezveratrol tartalom) az, amely összefüggésbe hozható e kockázat mérséklésével (Estruch 2000; Krenz és mtsa. 2012).

Az alkoholfogyasztás növeli a HDL-koleszterin szintjét - különösen a cardioprotectiv high-density lipoprotein$_2$ (HDL_2) szubfrakcióét - és az apolipoprotein A-I koncentrációját is (***7. ábra***) (De Oliveira e Silva és mtsai. 2000; Mukamal és mtsai. 2007).

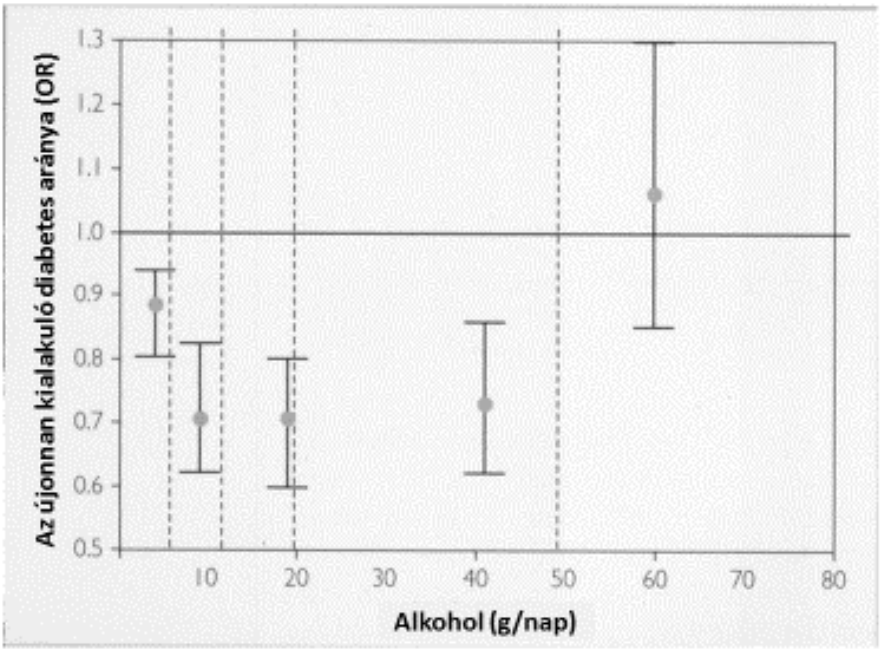
Egyes eredmények szerint a vörös bor és a fehérbor közel azonos mértékben csökkentheti a low-density lipoprotein (LDL) koleszterin oxidációját és ezzel az atherosclerosis folyamatát is (Fuhrman és mtsai. 2001).

A mérsékelt alkohol fogyasztás csökkenti az önálló CV kockázati tényezőnek tekinthető CRP szintjét, amellyel mérséklik az érfal gyulladását is, amely döntő jelentőségű az atherosclerosis folyamatában (Albert és mtsai. 2003). Ezt igazolja annak a vizsgálatnak az eredménye is, amelyben a mérsékelt alkohol fogyasztás összefüggést mutatott az atherosclerosis progressziójának mérséklésével coronaria bypass graft-al rendelkező betegek esetében (Mukamal és mtsai. 2006).



7. ábra: A mérsékelt alkohol fogyasztás CV és anyagcsere hatásai (Krenz és mtsai. 2012 alapján)

Az eddigi eredmények azt mutatják, hogy a mérsékelt alkoholfogyasztás 30-40 %-al csökkenti a 2-es típusú diabetes kialakulásának esélyét (***8. ábra***) (O'Keefe és mtsai. 2007; Djoussé és mtsai. 2007; Baliunas és mtsai. 2009; Liu és mtsai. 2010). A Physicians' Health Study eredményei szerint a mérsékelt alkohol fogyasztás a 12 hónapos után követés során is kisebb 2-es típusú diabetes kialakulási kockázattal járt (Ajani és mtsai. 2000).



8. ábra: Az alkohol fogyasztás és az újonnan kialakuló diabetes aránya (O'Keefe és mtsai. 2007 alapján)
I = 95% CI; OR = odds ratio;

E hatását - többek között - a postprandialis vércukorszint emelkedés mérséklésén keresztül is kifejtheti (***7. ábra***) (Sierksma és mtsai 2004; Greenfield és mtsai. 2005; Ebrahim és mtsai. 2008). Brand-Miller és munkatársai vizsgálatában a fehérbor, a sör és a gin mérsékelt fogyasztását követően a postprandialis vércukorszint változását figyelték meg (Brand-Miller és mtsai. 2007). Háromféleképpen vizsgálták meg e kérdést. Az elsőben a fehérbor vagy a sör vagy a gin fogyasztása (1000 kJ) után mérték a vércukor szintjét és összehasonlították a fehér kenyér (1000 kJ) evése utáni értékekkel. A második során fehér kenyér és alkohol fogyasztását hasonlították össze azonos mennyiségű fehér kenyér és ivóvíz elfogyasztásával. A harmadikban pedig a három különböző alkohol vércukorszintre gyakorolt hatását hasonlították össze. Eredményeik azt mutatták, hogy az alkoholfogyasztás 16-37 %-al kisebb postprandialis vércukorszint emelkedést okozott az első és második megfigyelés során. Mind a három alkohol típus szignifikáns mértékben ($P<0.003$) mérsékelte a postpardialis vércukorszint emelkedést a harmadik vizsgálatban.

Mindezek mellett felmerült az alkohol inzulin érzékenységet javító hatása is, amellyel kapcsolatban azonban egymásnak ellentmondó klinikai vizsgálati eredmények láttak napvilágot. Az egyik vizsgálat során nem találtak összefüggést a különböző mennyiségű alkohol (sör, bor, tömény ital) fogyasztása és az inzulin érzékenység változása között (Risérus és mtsa. 2007). Egy másik, kontrollált vizsgálatban bár a mérsékelt alkoholfogyasztás (sör) kedvezően befolyásolta az inzulin rezisztenciával szorosan összefüggő ghrelin és adiponektin szinteket, ugyanakkor az inzulin szenzitivitás nem változott megfigyelésük során (Beulens és mtsai. 2007).

Ezekkel szemben Kim és munkatársai mérsékelt inzulin érzékenység javulást mértek a 8 héten át tartó vizsgálatban kismennyiségű alkoholfogyasztás (vörösbor, vodka) során 20 inzulin rezisztens, metabolikus szindrómás betegnél (Kim és mtsai. 2009).

Napoli és munkacsoportja rendezett szénhidrát anyagcseréjű 2-es típusú diabeteses betegeknél pedig már az inzulin rezisztencia 43 %-os, szignifikáns csökkenését figyelték meg mérsékelt alkoholfogyasztás (vörösbor) hatására (Napoli és mtsai. 2005). Hasonló eredményt kaptak 1029 egészséges japán férfi vizsgálatakor is (Fueki és mtsai. 2007). Az inzulin rezisztenciát HOMA-IR segítségével határozták meg. Szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent az inzulin rezisztencia az obes japán férfiaknál összehasonlítva a nem elhízott egyének eredményével ($p<0.001$). Az inzulinrezisztencia csökkenése a rendszeresen mérsékelt alkoholt fogyasztóknál jelentősebb volt, az alkalomszerűen alkoholt fogyasztók és a többször alkoholt fogyasztó japán férfiakkal összehasonlítva ($p=0.003$).

A borban az etanol mellett polifenolok is találhatóak, amelyek antioxidáns, gyulladás gátló és thrombocyta aggregációt gátló hatással is rendelkeznek, és ezzel hozzájárulhatnak a CV megbetegedések kockázatának csökkentéséhez (***7. ábra***) (De Lorgeril és mtsa. 1999; Mitić és mtsai. 2010; Li és mtsa. 2012; Chiva-Blanch és mtsai. 2013). A borban lévő polifenolok mennyisége egyrészt függ a szőlő fajtájától, másrészt ennek feldolgozásától is (Covas és mtsai. 2010; Taborsky és mtsai. 2012). A vörös bor nagyobb mennyiségű (átlagosan tízszeresen magasabb) polifenolt tartalmaz a fehérborhoz képest (Vinson és mtsa. 1995). A vörösbor polifenol tartalma átlagosan 1.2 és 3.0 g/l között mozog (Covas és mtsai. 2010). A borban lévő polifenolok feloszthatóak flavonoid és nem flavoloid csoportokra (Paixão és mtsai. 2007). A nem flavonoid fenolok (pl. hidroxi-benzolsav, galluszsav, kávésav, kumarinsav, rezveratrol) koncentrációja 240

és 500 mg/l között van a vörösborban és 160-260 mg/l közötti a fehérborban (German és mtsa. 2000). A flavonoidok (pl. katekin, epikatekin, epigallokatekin, rutin) a szőlő héjában, magjában és indákban mutathatók ki. Koncentrációjuk vörösborban 750 és 1060 mg/l közötti, fehérborban pedig 25 és 30 mg/l között van (German és mtsa. 2000). Az eddig megjelent eredmények azt mutatják, hogy elsősorban a rezveratrol-tartalom felelős a bor CV kockázatot csökkentő hatásáért és kevésbé a flavonoid-tartalom (Berrougui és mtsai. 2009; Avellone és mtsai. 2006). Átlagban a magyarországi szőlőfajták 1-3 milligramm/liter transz-rezveratrol koncentrációt mutatnak bor formában (Kállay, 2007). A fehérborok genetikai okokból is kevesebbet tartalmaznak a rezveratrolból, minimális, 1 milligramm/liter körüli, vagy az alatti koncentrációban.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásunk célja Magyarországon a CV kockázattal rendelkező, metabolikus szindrómás betegek prevalenciájának megfigyelése, valamint a metabolikus szindrómával rendelkezők fehérbor fogyasztásával kapcsolatos hatások vizsgálata volt. További célunk - a szintén emelkedett CV rizikót jelentő - NAFLD-s betegeknél a koleszterincsökkentő kezelés hatásainak vizsgálata volt.

A. Milyen gyakorisággal fordulnak elő Magyarországon a metabolikus szindrómával rendelkező betegek?

1. *Az IDF vagy az ATP III ajánlása alapján diagnosztizálható több metabolikus szindrómás beteg?*
2. *Melyik a leggyakrabban előforduló anyagcsere eltérés metabolikus szindrómában Magyarországon?*
3. *Hol helyezkedik el Magyarország egyes országokhoz képest a metabolikus szindróma gyakorisága vonatkozásában?*
4. *Miben különbözik Magyarország egyes országokhoz képest a metabolikus szindróma egyes összetevőinek gyakorisága vonatkozásában?*

B. Milyen a biztonságossága és a hatékonysága az ezetimibe/simvastatin kombinált kezelésnek és a simvastatin monoterápiának NAFLD-s betegek esetében?

1. *Változnak-e a transzamináz értékek a kombinált-, ill. a monoterápia során? Ha igen, van-e különbség a két kezelési csoport között?*
2. *Milyen mértékben csökkennek a szérum lipid értékek (koleszterin, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid) a két kezelési csoportban? Van-e különbség a két kezelési csoport között?*
3. *Jelentkezik-e egyéb mellékhatás (pl. kreatin kináz emelkedés) a két kezelési csoportban? Ha igen, van-e különbség a két kezelési csoport között?*

C. Milyen anyagcsere, ill. egyéb hatásai vannak a mérsékelt Pintes és a Rizlingszilváni fehérbor fogyasztásának metabolikus szindrómás betegekben?

1. *Változik-e az inzulin szenzitivitás mértéke (HOMA-IR) a mérsékelt fehérbor fogyasztás hatására metabolikus szindrómával rendelkező betegekben?*
2. *Változnak-e az inzulin szenzitivitással összefüggő paraméterek szintjei (TNF-α, CRP, IL-6, EGF, VEGF, redukáló képesség) a vizsgálatunk során?*
3. *Változnak-e a lipid értékek (koleszterin, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid) a fehérbor fogyasztás hatására?*
4. *Változnak-e egyéb paraméterek (BMI, haskörfogat, vércukorszint, szisztólés és diasztólés vérnyomás) a fehérbort fogyasztó csoportokban?*
5. *Van-e különbség a két fehérbort fogyasztó csoport között a borok vizsgált paraméterekre gyakorolt hatásával kapcsolatban?*

3. MÓDSZEREK

3.1. A metabolikus szindróma prevalenciájának vizsgálata Magyarországon az ATP III és az IDF kritérium rendszere alapján

3.1.1. A vizsgálatban résztvevő betegek

2004 novemberétől májusáig, összesen 13383 Magyarországon élő felnőtt (6322 férfi és 7061 nő) felmérése történt meg. Életkoruk 20-90 közötti (átlag életkoruk: 59.4 ± 12.5 év) volt. Az ország különböző helyeiről, összesen 114 háziorvos vett részt a vizsgálatban. *Kizártuk* a máj és vesebetegséggel rendelkezőket, a haematológiai megbetegedésben szenvedőket, a daganatos betegeket és azokat, akik hormonkezelésben részesültek, valamint a várandósokat is.
Az ATP III és az IDF kritériumok alapján válogattuk be azokat a betegeket, akik ezek alapján metabolikus szindrómával rendelkeztek.
A betegek 43 %-a antihypertensiv kezelésben részesült, 14 %-a orális antidiabetikumot szedett vagy inzulint kapott, 19 %-a antihyperlipidaemias gyógyszert szedett.
Vizsgálatunk a Helsinki Deklarációnak megfelelt és a Regionális Kutatásetikai Bizottság engedélyével történt. Minden résztvevő részletes tájékoztatást kapott (szóban és írásban is) és beleegyező nyilatkozatot írt alá.

3.1.2. A vizsgálatban alkalmazott módszerek

A testsúlymérés hibahatára 0.1 kg, a testmagasság hibahatára pedig 0.1 cm volt. A body mass index (BMI) számításánál a testsúlykilogrammot osztottuk a testmagasság méterben megadott értékének négyzetével (kg/m^2). Több, egymást követő vérnyomásmérés átlagértékét vettük alapul a vizsgálat során.

Biokémiai vizsgálatok

A betegeknél 12 órás éhezést követően történt a vérvétel. A mintákat 4 ^{o}C-on tároltuk és 24 órán belül feldolgozásra kerültek. A vércukor szintjének meghatározása glukóz oxidáz

módszerrel történt. Az összkoleszterin-, és a triglicerid koncentrációi enzimatikus módszerrel lettek maghatározva.

Statisztikai analízis

A vizsgálat során kapott testsúly értékek megoszlása a 2005-ös magyarországi lakosság, statisztikai adataihoz hasonlóak voltak. Az átlagértékeket és az eloszlásokat a súlyozott adatokból kaptuk meg. Az életkorok az átlag értékeket és a standard deviációkat (standard deviation, SD) jelölik. Az összes többi adat részben az életkori csoportokhoz (20-29 év, 30-39 év, 40-49 év, 50-59 év, 60-69 év, és >70 év felett), másrészt a nemhez (nő/férfi) lettek igazítva.

3.2. Az ezetimibe/simvastatin kombinált kezelés és a simvastatin monoterápia hatékonysága, valamint biztonságossága nem alkoholos zsírmájjal rendelkező betegek esetében

3.2.1. A vizsgálatban résztvevő betegek

A retrospektív vizsgálatunkban klinikai és epidemiológiai adatokat összesítettünk 45, rendezett szénhidrát anyagcseréjű 2-es típusú diabeteses, NAFLD-s beteg esetében. A vizsgálatban résztvevők az ATP III kritérium rendszere alapján metabolikus szindrómások voltak.

A NAFLD diagnózisa a következőkön alapult: a beválasztott betegeknél a hasi ultrahang vizsgálat során steatosis hepatist írtak le; A beválasztásnál az AST és az ALT értéket is figyelembe vettük. Férfiak esetében az ALT > 40 U/L és az aszpartát amino-transzferáz (AST) > 37 U/L volt, nőknél mind az ALT mind az AST érték > 31 U/L volt.

Kizártunk minden egyéb májbetegséget (hepatitis B és C, alkohol [> 20 g/nap fogyasztás] és gyógyszer okozta májkárosodás). *Kizártuk* továbbá az ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedőket, a rendezetlen szénhidrát anyagcseréjű 2-es típusú diabeteseseket (HbA1c [Haemoglobin A1c] > 7%), 1-es típusú diabeteseseket, a pajzsmirigy- (kóros TSH [thyreoidea stimuláló hormon] érték és/vagy kezelt pajzsmirigy

betegség) és vese betegségben (GFR [glomerulus filtrációs ráta] < 60 ml/min/1.73 m^2) szenvedőket.

A betegek minden esetben hypercholesterinaemiasak voltak, akiket 2005 és 2008 között diagnosztizáltak és kezeltek a Budaörsi Egészségügyi Központ Diabetológiai Ambulanciáján. Dyslipidaemianak tekintettük azt, amikor a szérum LDL-koleszterin > 2.6 mmol/L volt.

A betegek a vizsgálat ideje alatt nem változtattak életmódjukon. A vizsgált időszakban az antidiabetikus és antihypertensiv kezelésük nem változott (***5. táblázat***).

***5. táblázat*: Az antidiabetikus és antihypertensiv kezelés eloszlása a vizsgált személyek esetében**

ACE = angiotenzin konvertáz enzim;

Gyógyszerek	Arány (%)
ACE-gátlók	93.3
Kálcium csatorna-blokkoló	73.3
Diuretikum	26.6
Szulfonilurea	84.4
Metformin	46.6
Glitazon	35.5

A kezelés előtt és után a betegek szérum ALT és AST koncentrációját, a kreatin-kináz (CK) és a szérum lipid szintjeit (koleszterin, triglicerid, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin), testsúlyát, BMI-jét, haskörfogatát és HbA1c értékét vettük figyelembe. A HbA1c értéke a DCCT/NGSP (Diabetes Control and Complications Trial / National Glycohemoglobin Standardization Program) szerint, %-ban lett megadva.

A vizsgálati protokollt a helyi etikai bizottság engedélyezte .

3.2.2. A vizsgálatban alkalmazott módszerek

A vizsgált betegek egy része (n =26) 6 hónapon át simvastatin (napi 20mg) kezelésben részesült, másik része (n= 19) pedig fél éven keresztül ezetimibe/simvastatin (naponta 10/10mg) terápiát kapott.

Biokémiai vizsgálatok

A vérvételek reggel, éhgyomorra történtek. A plazma glükóz szintjét hexokináz módszerrel határoztuk meg (Beckman Coulter, Olympus Diagnostica 2700, Hungary). Az AST és az ALT koncentrációt IFCC referens módszerrel, a GGT szintjét pedig kinetikus kolorimetriás módszerrel mértük (Diagnosticum, Olympus Diagnostica 2700, Hungary). A szérum összkoleszterin, a HDL-koleszterin és az LDL-koleszterin, valamint a triglicerid-szintjének mérése enzimatikusan, az Olympus AU640 Klinikai Kémiai Analizátor segítségével (Diagnosticum, Olympus Diagnostica 2700, Hungary) történt.

Statisztikai analízis

Folytonos változók esetén leíró statisztikai módszereket alkalmaztunk, amelynek során megadtuk a változók átlagát ± szórását (SD) és a mintaméretet. A normalitást Shapiro-Wilk's W teszttel ellenőriztük. A kezelési csoportok összehasonlítására egyszempontos ANOVA-t alkalmaztunk. Post-hoc tesztnek a Tukey-féle eljárást használtuk. Két csoport közötti eltérést a Student-teszttel vagy a nonparametriás Wilcoxon teszt segítségével vizsgáltuk.
Két kategórikus változó vizsgálatára kontingencia táblákat alkalmaztunk és Likelihood (M-L) Chi-square tesztettel 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, USA).

3.3. A mérsékelt fehérbor fogyasztás hatása az inzulin szenzitivitásra metabolikus szindrómás betegekben

3.3.1. A vizsgálatban résztvevő betegek

A prospektív, kettős vak vizsgálatunkban összesen 32 metabolikus szindrómás egyén vett részt. Közülük 26 férfi (28-72 év) és 6 nő (31-67 év), akik a Budaörsi Egészségügyi Központ adatbázisából lettek kiválasztva.

A metabolikus szindróma meghatározása az ATP III definíciója alapján történt.

Klinikai vizsgálatunkban *kizárási kritériumként* szerepelt: a nem jól beállított 2-es típusú diabetes mellitus (HbA1c > 7%), a nem megfelelően kezelt hypertonia (szisztolés vérnyomás ≥ 140 Hgmm, diasztolés vérnyomás ≥ 90 Hgmm), az 1-es típusú diabetes mellitus, a pajzsmirigy betegség (kóros TSH szint, vagy kezelt pajzsmirigy betegség), a májbetegség (transzamináz szintek 3x, vagy annál nagyobbak a normális szintnél), a vesebetegség (GFR< 60 ml/min/1.73 m^2).

A betegek a vizsgálat ideje alatt nem változtattak életmódjukon és gyógyszerelési szokásaikon sem.

Minden résztvevő részletes tájékoztatást kapott (szóban és írásban is), és beleegyező nyilatkozatot írt alá. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte (Engedély száma: TUKEB 69-1/2000 módosítva 2009).

3.2.2. A vizsgálatban alkalmazott módszerek

A prospektív vizsgálatban résztvevők randomszerűen Rizlingszilvánit (n= 14) vagy Pintes bort (n=18) fogyasztottak 4 héten keresztül. A magyar borok a Veress pincészetből származtak, a Rizlingszilváni 2007-ben készült, a Pintes pedig 2008-as évjáratú volt. Mindkét fehér bor tiszta alkoholtartalma azonos volt, azaz 100 ml ≈ 10 g tiszta alkoholnak felelt meg. A férfiak naponta 300 ml-t (30 g), a nők pedig 200 ml-t (20 g) fogyasztottak.

Biokémiai vizsgálatok

A vérvételek reggel, éhgyomorra történtek, 12 órás éhezést követően. A plazma glükóz szintjét hexokináz módszerrel határoztuk meg (Beckman Coulter, Olympus Diagnostica 2700, Hungary). A plazma inzulin nagyságát lumineszcens erősített enzimimmunoassay módszerrel (Diagnosticum, Immulite kromatográfiával (Diagnosticum, Adams Hungary) állapítottuk meg. Az AST és az ALT koncentrációt IFCC referens módszerrel, GGT szintjét pedig kinetikus kolorimetriás módszerrel mértük (Diagnosticum, Olympus Diagnostica 2700, Hungary). A szérum összkoleszterin, a HDL-, és az LDL-koleszterin, valamint a triglicerid-szintjének mérése enzimatikusan az Olympus AU640 Klinikai Kémiai Analizátor segítségével (Diagnosticum, Olympus Diagnostica 2700, Hungary) történt. A plazma CRP koncentrációját turbidimetria módszerével határoztuk meg (Beckman Coulter, Olympus Diagnostica 2700, Hungary).

A HOMA-IR-t az éhomi vércukorszint és a plazma inzulin szintjével az alábbi képlet segítségével számítottuk ki: HOMA-IR= éhomi vércukor (mmol/L) x insulin (μU/L)/22.5.

Az IL-6, a TNF-α, a vascularis endothelialis növekedési faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) és az epidermális növekedési faktor (epidermal growth factor, EGF) szintjeit radioimmunoassay technikával határoztuk meg (Evidence Biochip Array Analyser, Randox) (Bekő és mtsai. 2010).

A plazma redukáló képességének meghatározása során a betegek redox-homeosztázisát vizsgáltuk (Blázovics és mtsai. 2006). A plazma redukáló képességét Oyaizu szerint határoztuk meg (Oyaizu 1986). A redukáló képességet aszkorbinsav-ekvivalensben (eqAS) adtuk meg. Egy aszkorbinsav-ekvivalens az egységnyi térfogatú minta (1ml) redukáló képessége, ha hatása egyenértékű 1μmol aszkorbinsavval.

A vizsgálatunkban résztvevő két fajta bor részletes kvalitatív analízisét fordított fázisú nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával kapcsolt tandem tömegspektrometriás (RP-HPLC-MS/MS) módszerrel végeztük, elektrospray ionforrást alkalmazva negatív ionizációs üzemmódban (Agilent Technologies, Waldbronn, Németország) (***6. táblázat***). A kromatográfiás elválasztást egy Zorbax SB-C18 oszlopon 1%-os ecetsavas víz és metanol gradiens elúciójával értük el. Az azonosított komponenseket a ***6. táblázat***

tartalmazza. A táblázatban nem lett feltüntetve, de a kér bor rezveratrol tartalma között nem volt lényeges különbség.

***6. táblázat*: A két vizsgált bor összetétele.**

TIC t_r (min) = totál ionkromatogram, retenciós idő (perc); $[M-H]^-$ m/z : detektált ionok (tömeg/töltés);
+ = a mintában kisebb mennyiségben detektálható; ++ = a mintában nagyobb mennyiségben detektálható; - = a mintában nem detektálható)

Összetétel	TIC t_r (min)	$[M-H]^-$ m/z	Rizling-szilváni	Pintes
Almasav	2.72	133	+ +	+ +
Borostyánkősav	3.27	117	+	+ +
Epigallocatechin	7.53	305	-	+
Dihiydroxibenzol glukozid	7.66	315	-	+ +
Kaftársav	9.43	311	+	+
Kutársav	11.46 és 11.90	295	+	+
Katekin	11.91	289	+	+
Fertársav	12.76	325	+	+
Kávésav	13.65	179	+	+
Epikatekin	13.72	289	+	-
Kumarinsav	15.42	163	+	+
Kávésav-etilészter	18.47	207	+	+

Statisztikai analízis

Statisztikai hipotézisvizsgálatokat végeztünk annak kimutatására, hogy szignifikánsnak mondható-e a borfogyasztás előtti és utáni klinikai mérések eredményeinek különbsége.

Mivel a betegek nem változtattak életviteli és gyógyszerezési szokásaikon, ezért a szignifikáns eltérések a borfogyasztás hatásának tulajdoníthatók. A statisztikai vizsgálatokat a teljes betegcsoportra elvégeztük. A különbségek szignifikáns szintjének kimutatásához a kétmintás t-próbát, a Kolmogorov-Smirnov féle kétmintás próbát és a Wilcoxon páros előjeltesztet használtuk, mindegyik próbánál 5%-os szignifikancia szintet választottunk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A metabolikus szindróma prevalenciájának vizsgálata Magyarországon az ATP III és az IDF kritérium rendszere alapján

A vizsgálatban résztvevő egyének korcsoport szerinti eloszlása kissé idősebb volt a magyar populációban lévő eloszláshoz képest (***7. táblázat***).

***7. táblázat*: A magyar populáció és a vizsgálatban résztvevő egyének korcsoport szerinti eloszlása (%)**

	40-49 év		50-59 év		60-69 év	
	férfi	nő	férfi	nő	férfi	nő
magyar populáció	39.8	36.1	36.0	35.3	24.2	28.6
vizsgált populáció **(n=13383)**	27.7	28.3	37.3	36.5	35.0	35.2

A metabolikus szindróma prevalenciája mindkét kritérium rendszer szerint - férfiak és nők esetében is - 50 év felett emelkedést mutatott (***8. táblázat***). Amíg a férfiak esetében az IDF definíciója alapján, addig a nőknél az ATP III szerint mutattunk ki több metabolikus szindrómával rendelkező beteget.

***8. táblázat*: A metabolikus szindróma prevalenciája (%) az ATP III és az IDF kritérium rendszere alapján**

ATP III = Adult Treatment Panel III; IDF = International Diabetes Federation

Életkor	Metabolikus szindróma	
	ATP III	IDF
férfiak	%	%
20-29	5.8	2.6
30-39	16.2	8.6
40-49	22.6	14.7
50-59	30.3	20.4
60-69	16.2	12.0
≥ 70	8.6	41.3
összes férfi	6.7	14.9
nők	%	%
20-29	0.0	4.0
30-39	3.5	4.0
40-49	12.6	18.1
50-59	24.9	31.6
60-69	46.0	24.7
≥ 70	12.8	17.2
összes nő	9.8	8.6
összesen	8.3	11.5

A metabolikus szindrómát alkotó egyes anyagcsere betegségek prevalenciája 50 év felett szintén növekedést mutatott (***9. táblázat, 10. táblázat***).

Mindkét kritérium rendszer szerint a nőknél az obesitas volt a leggyakoribb eltérés (ATP III: 47.4%, IDF: 64%) (***9. táblázat, 10. táblázat***). A férfiak esetében az IDF alapján történt meghatározásnál szintén az obesitas volt a leggyakoribb (55.4%).

Fontos megjegyezni, hogy bár a hypecholesterinaemia (5.0 mmol/l feletti érték) nem tartozik a metabolikus szindróma tényezői közé, de vizsgálatunkban az obesitas után a második leggyakoribb eltérés volt (***9. táblázat)***.

A három leggyakoribb anyagcsere betegség az obesitas, a hypertonia és a hypertriglyceridaemia volt, mind az ATP III-, mind pedig az IDF kritériumai közül. Az IDF meghatározása szerint az obesitas és a metabolikus szindróma prevalenciája is kb. másfélszerese volt az APT III-ban mutatott értékhez képest (***8. táblázat, 10. táblázat***).

A vizsgálatban résztvevő betegek közül kezelésben részesült: 83% a hypertonia-, 58% a magas vércukorszint és 28% a hypercholesterinaemia miatt. A kezelt betegek esetében a legtöbben a hypertonia célértéket érték el (34%) és a legkevesebben a hypercholesterinaemia célértéket (14%).

***9. táblázat*: A hypercholesterinaemia és a metabolikus szindrómát képező egyes anyagcsere betegségek prevalenciája (%)**

Életkor	Hypertonia	Triglicerid ↑	HDL ↓	össz-koleszterin ↑
férfiak	%	%	%	%
20-29	8.7	7.4	0	6.8
30-39	12.0	18.1	0	18.9
40-49	16.3	18.7	13.9	19.3
50-59	22.9	22.1	45.3	22.9
60-69	15.3	14.3	29.4	16.5
≥ 70	24.4	19.0	11.3	15.2
összes férfi	28.7	38.8	35.7	50.9
nők	%	%	%	%
20-29	5.2	9.7	0	10.9
30-39	10.6	10.9	0	13.5
40-49	17.1	17.1	14.6	17.3
50-59	24.2	23.8	43.6	20.2
60-69	21.4	19.5	30.5	18.7
≥ 70	21.3	18.8	11.1	19.1
összes nő	22.7	29.8	26.4	56.4
összesen	25.6	34.1	30.8	53.8

***10. táblázat*: A metabolikus szindrómát képező egyes anyagcsere betegségek prevalenciája (%) az ATP III és az IDF kritérium rendszere alapján**

ATP III = Adult Treatment Panel III; IDF = International Diabetes Federation

Életkor	Éhomi vércukor ↑		Obesitas	
	ATP III	IDF	ATP III	IDF
férfiak				
20-29	4.8	5.7	4.9	4.1
30-39	11.7	14.6	16.4	12.5
40-49	14.7	17.1	22.4	21.7
50-59	22.3	22.5	25.4	23.2
60-69	18.5	17.6	20.2	18.6
≥ 70	27.8	22.4	10.7	19.7
összes férfi	100.0 (23%)	100.0 (35.2%)	100.0 (31.1%)	100.0 (55.4%)
nők				
20-29	3.7	5.6	2.2	3.87
30-39	9.4	8.7	13.6	12.7
40-49	12.8	15.6	19.9	21.1
50-59	22.8	24.5	25.6	24.5
60-69	23.8	22.4	22.3	21.2
≥ 70	27.1	22.9	16.4	16.4
összes nő	100.0 (16.5%)	100.0 (25.7%)	100.0 (47.4%)	100.0 (64.0%)
összesen	19.6%	30.2%	38.8%	60.0%

4.2. Az ezetimibe/simvastatin kombinált kezelés és a simvastatin monoterápia hatékonysága, valamint biztonságossága nem alkoholos zsírmájjal rendelkező betegek esetében

Az AST és az LDL-koleszterin értékek kivételével nem találtunk szignifikáns különbséget a kiindulási klinikai jellemzőknél a két kezelési csoport között (***11. táblázat***). A férfiak és nők eloszlásában sem volt különbség a két csoport között (p=0.6712).

Egyik csoportban sem változott szignifikánsan a kezelés hatására a BMI, a haskörfogat, a CK és a HbA1c szintje (***12. táblázat, 13. táblázat***).

A fél éves ezetimibe/simvastatin terápia hatására szignifikánsan csökkent az ALT (p<0.0001), az AST (p<0.0001), a koleszterin (p<0.0001) és az LDL-koleszterin (p<0.0001) koncentrációja is. A triglicerid szintje szintén szignifikánsan csökkent (p<0.0001), a HDL-koleszterin koncentrációja pedig szignifikáns mértékben nőtt (<0.0001) a kombinált kezelés hatására (***12. táblázat***).

Hasonló eredményeket kaptunk a hat hónapos simvastatin kezelés kapcsán is (***13. táblázat***). Az ALT (p<0.0001) és AST (p<0.0001) értékei is szignifikánsan csökkentek. A monoterápia hatására szignifikáns mértékben csökkent a koleszterin (p<0.0001), az LDL-koleszterin (p<0.0001) és a triglicerid (p<0.0001) koncentrációja is. A HDL-koleszterin koncentrációja szignifikánsan nőtt (p<0.0001) a kiindulási értékekhez képest.

***11. táblázat*: Kiindulási klinikai jellemzők**

jellemzők	simvastatin (n=26)	ezetimibe/simvastatin (n=19)	p érték
férfi (fő)	14	9	
nő (fő)	12	10	
átlag életkor (évek)	58.62±6.78	60.37±6.28	0.4146
BMI (kg/m^2)	28.89±1.26	29.16±0.84	0.2021
haskörfogat (cm)			
férfi	112.50±6.10	108.11±6.09	0.0832
nő	94.16±4.32	91.90±3.57	0.2623
hypertonia (%)	100	100	
GPT /ALT/ (U/L)	66.58±6.13	63.78±5.12	0.1003
GOT /AST/ (U/L)	59.61±5.97	50.79±3.66	<0.0001
CK (U/L)	88.15±29.21	85.42±33.24	0.7131
HbA1c (%)	7.0±0.3	7.0±0.4	0.3287
koleszterin (mg/dl)	241.69±16.63	242.07±17.79	0.6623
LDL-koleszterin (mg/dl)	149.65±15.85	163.96±14.30	0.0134
HDL-koleszterin (mg/dl)	39.06±3.87	39.44±4.64	0.6623
triglicerid (mg/dl)	236.48±32.77	232.05±42.51	0.7131

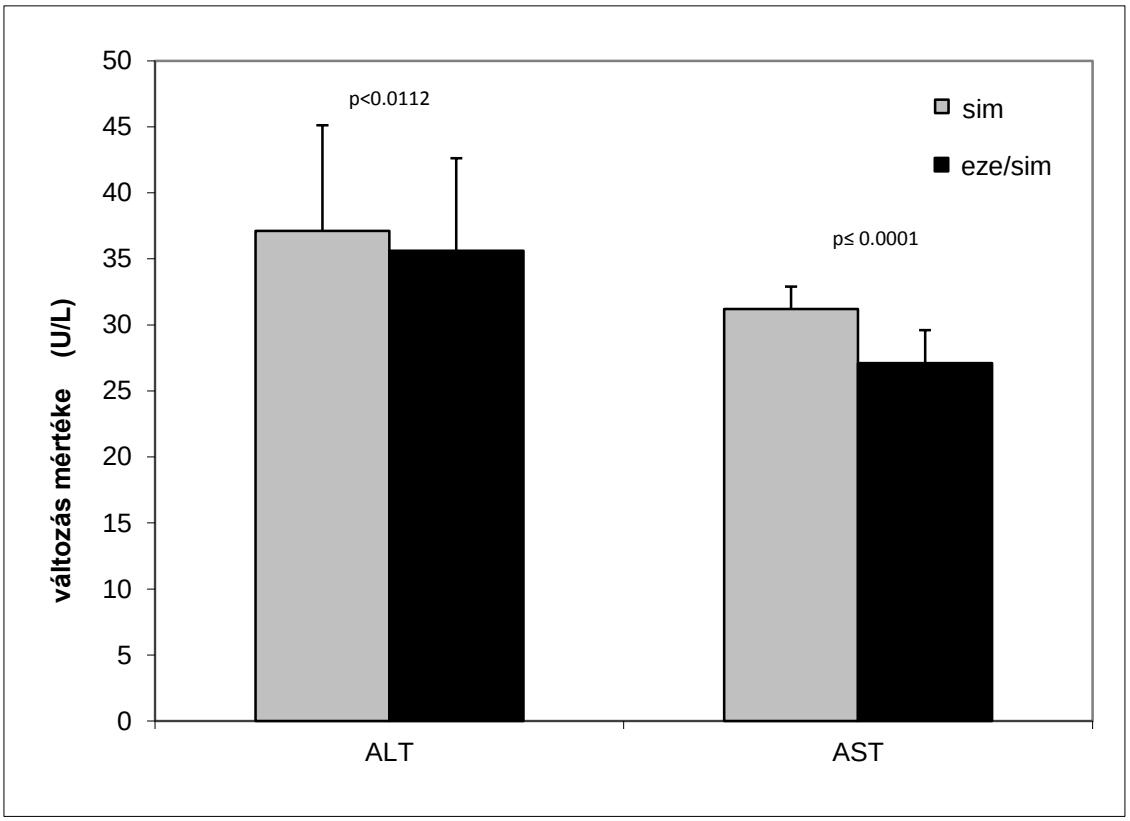
***12. táblázat*: Klinikai jellemzők ezetimibe/simvastatin kombinált kezelés előtt és után**

jellemzők	kezelés előtt	kezelés után	p érték
BMI (kg/m^2)	29.16±0.84	28.87±0.78	0.2736
haskörfogat (cm)			
férfi (fő)	108.11±6.09	107.56±6.18	0.8946
nő (fő)	91.90±3.57	91.50±3.47	0.8501
GPT /ALT/ (U/L)	63.78±5.12	32.57±3.92	<0.0001
GOT /AST/ (U/L)	50.79±3.66	23.68±3.42	<0.0001
CK (U/L)	85.42±33.24	84.00±33.51	0.8380
HbA1c (%)	7.0±0.4	7.0±0.3	0.9801
koleszterin (mg/dl)	242.07±17.79	155.45±11.98	<0.0001
LDL-koleszterin (mg/dl)	163.96±14.30	85.84±3.87	<0.0001
HDL-koleszterin (mg/dl)	39.44±4.64	45.63±2.71	<0.0001
triglicerid (mg/dl)	232.05±42.51	117.79±17.71	<0.0001

***13. táblázat*: Klinikai jellemzők simvastatin monoterápia előtt és után**

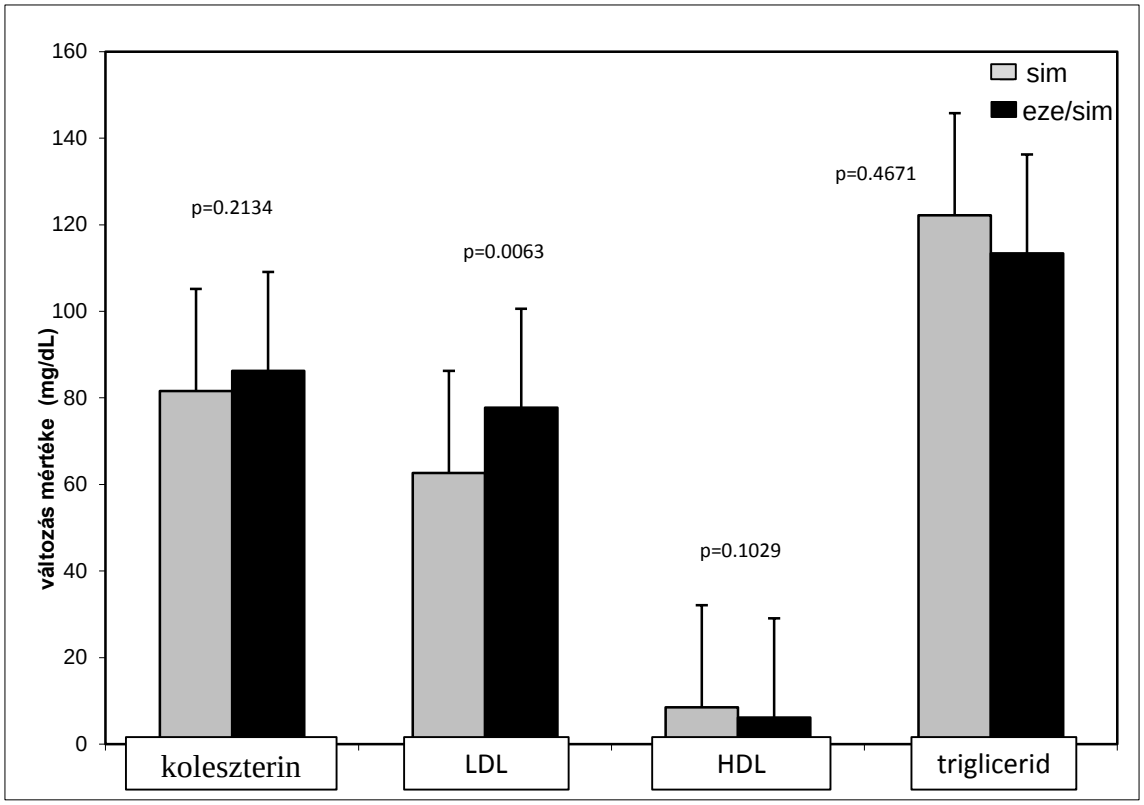
jellemzők	kezelés előtt	kezelés után	p érték
BMI (kg/m^2)	28.89±1.26	29.93±1.40	0.9125
haskörfogat (cm)			
férfi (fő)	112.50±6.10	112.35±6.46	1.0000
nő (fő)	94.16±6.10	93.83±4.28	0.8398
GPT /ALT/ (U/L)	66.58±6.13	29.46±4.07	<0.0001
GOT /AST/ (U/L)	59.61±5.97	24.00±3.87	<0.0001
CK (U/L)	88.15±29.21	85.19±27.66	0.6671
HbA1c (%)	7.0±0.3	7.0±0.3	0.9708
koleszterin (mg/dl)	241.69±16.63	163.57±7.73	<0.0001
LDL-koleszterin (mg/dl)	141.65±15.85	90.10±6.96	<0.0001
HDL-koleszterin (mg/dl)	39.06±3.87	47.56±2.32	<0.0001
triglicerid (mg/dl)	236.48±32.77	114.25±19.48	<0.0001

Összehasonlítva a két terápiás csoport eredményeit azt találtuk, hogy a simvastatin monoterápia szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette az ALT ($p<0.0112$) és az AST ($p\leq 0.0001$) értékeit is (***9. ábra***).



9. ábra: **Az ALT és AST értékeinek változása a két kezelési csoportban**
eze/sim = ezetimibe/simvastatin (10/10mg); sim = simvastatin (20mg);

A két terápiás csoport eredményei között nem volt lényeges különbség a koleszterin ($p=0.2134$), a triglicerid ($p=0.4671$) és a HDL-koleszterin ($p=0.1029$) értékei között sem a fél éves kezelést követően (***10. ábra***). Az LDL-koleszterin értékei az ezetimibe/simvastatin kezelés esetében szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentek a monoterápiához képest ($p=0.0063$).



10. ábra: **A lipid értékek változása a két kezelési csoportban**

eze/sim = ezetimibe/simvastatin; sim = simvastatin; $p < 0,05$

4.3. A mérsékelt fehérbor fogyasztás hatása az inzulin szenzitivitásra metabolikus szindrómás betegekben

A Rizlingszilváni és a Pintes fehérborok fogyasztásakor nem találtunk lényeges különbséget a BMI, a derék körfogat, a szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékekben a borok fogyasztása előtt, illetve után (***14. táblázat, 15. táblázat***). Nem volt lényeges különbség egyik csoportnál sem a kiindulási és a borfogyasztást követő HDL-koleszterin és triglicerid koncentrációjában.

A Rizlingszilvánit fogyasztóknál a koleszterin (p=0.006) és az LDL-koleszterin (p=0.04) szintjei egyaránt szignifikánsan csökkentek, a Pintes bornál azonban egyik paraméter esetében sem találtunk szignifikáns változást (p=0.25 és p=0.5) (***14. táblázat, 15. táblázat***).

A GGT szintje mindkét csoportban kismértékű csökkenést mutatott. A Rizlingszilvánit és a Pintes fehér bort fogyasztóknál az ALT és az AST koncentrációja is szignifikánsan csökkent (***14. táblázat, 15. táblázat***).

A CRP szintje a Rizlingszilváni bort fogyasztóknál kismértékben emelkedett, ezzel szemben a Pintes csoportban szignifikánsan csökkent (***15. táblázat***). A TNF-α koncentráció a Rizlingszilváni csoportban mérsékelt emelkedést mutatott, a Pintes csoportban azonban mérsékelten csökkent. Az IL-6 mindkét csoportban nem szignifikáns mértékben csökkent, a VEGF szint nem változott lényegesen. Az EGF érték a vizsgált metabolikus szindrómások esetében minkét csoportban szignifikánsan nőtt (***14. táblázat, 15. táblázat***).

A plazma redukáló kapacitása mindkét fajta bor fogyasztásakor szignifikáns mértékben nőtt.

***14. táblázat*: Klinikai jellemzők a Rizlingszilváni bor fogyasztása előtt és 4 héttel ezt követően**

EGF = epidermal growth factor; VEGF = vascular endothelial growth factor; * eqAS = aszkorbinsav ekvivalens;

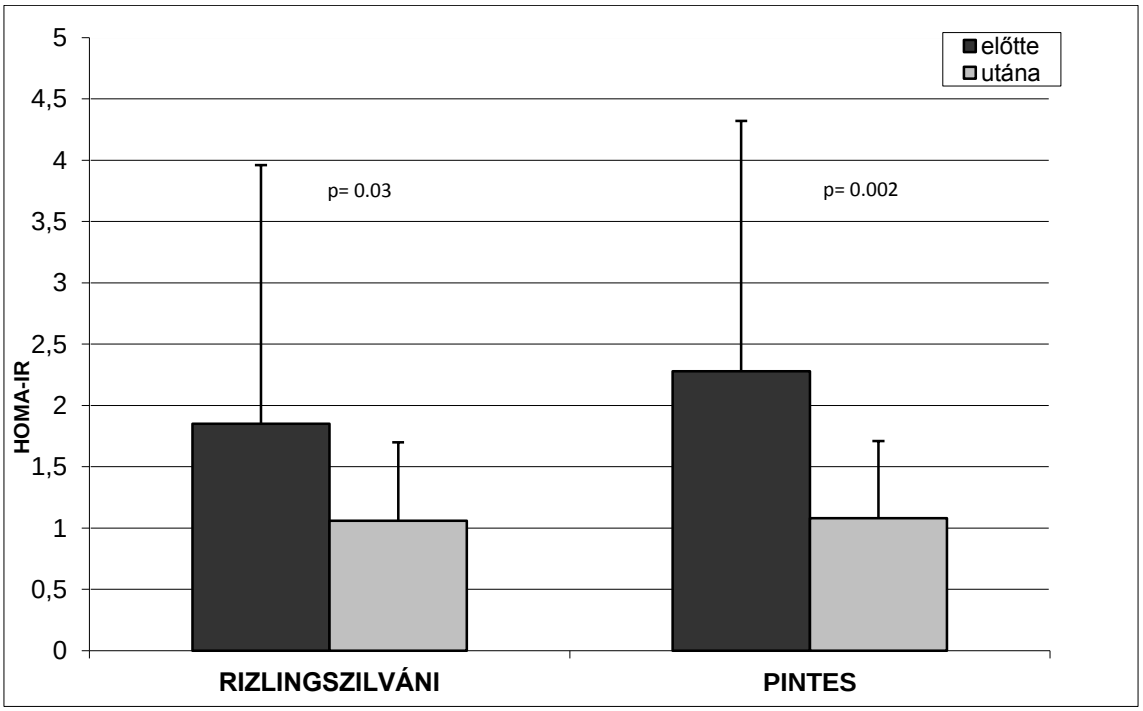
jellemzők	előtte	utána	p érték
BMI (kg/m^2)	31.3±3.5	31.7±3.8	0.09
haskörfogat (cm)	113.2±19.3	112.9±18.9	0.21
szisztólés vérnyomás (Hgmm)	143.8±16.3	144±16.1	0.81
diasztólés vérnyomás (Hgmm)	86.5±8.6	86.4±9.9	0.98
éhomi vércukor (mmol/l)	6.6±2.3	6.2±1.9	0.68
éhomi inzulin (µU/l)	14.8±15.7	7.7±4.9	0.05
koleszterin (mmol/l)	5.4±1.4	4.9±1.2	0.006
LDL-koleszterin (mmol/l)	3.9±1.1	3.6±1.2	0.04
HDL-koleszterin (mmol/l)	1.1±0.2	1.2±0.2	0.31
triglicerid (mmol/l)	2.4±1.6	1.9±1.1	0.39
ALT (U/l)	29.5±16.2	18.7±10.4	0.003
AST (U/l)	25.5±7.3	19.8±5.6	0.002
GGT (U/l)	50.7±32.6	44±21.8	0.39
CRP (mg/l)	2.2±2.3	3.3±4.1	0.18
TNF-α (pg/ml)	3.1±0.8	4.1±1.6	0.11
IL-6 (pg/ml)	1.37±0.5	1.25±0.5	0.07
EGF (pg/ml)	174.8±64.8	233.3±61.7	0.004
VEGF (pg/ml)	213.6±105.4	195.1±117.1	0.13
redukáló kapacitás (mmol/l eqAS)*	1.16±0.17	1.43±0.18	0.002

***15. táblázat*: Klinikai jellemzők a Pintes bor fogyasztása előtt és 4 héttel ezt követően**

EGF = epidermal growth factor; VEGF = vascular endothelial growth factor; * = eqAS, aszkorbinsav ekvivalens;

jellemzők	előtte	utána	p érték
BMI (kg/m^2)	30.5±3.6	30.4±3.6	0.22
haskörfogat (cm)	108.7±12.7	108.5±12.5	0.34
szisztólés vérnyomás (Hgmm)	139.5±8.5	138.5±9.8	0.06
diasztólés vérnyomás (Hgmm)	92.8±4.8	92.8±4.5	0.1
éhomi vércukor (mmol/l)	5.1±0.5	5.1±0.5	0.7
éhomi inzulin (μU/l)	10.4±11.1	5.4±4.0	0.001
koleszterin (mmol/l)	5.1±0.6	5.0±0.7	0.25
LDL-koleszterin (mmol/l)	3.6±0.6	3.6±0.6	0.5
HDL-koleszterin (mmol/l)	1.2±0.3	1.2±0.4	0.98
triglicerid (mmol/l)	1.6±1.2	1.6±1.2	0.77
ALT (U/l)	32.8±15.6	24.9±11.5	0.003
AST (U/l)	26.3±6.7	23.2±7.0	0.02
GGT (U/l)	45.5±23.2	44.1±22.3	0.86
CRP (mg/l)	3.4±2.4	2.7±2.5	0.01
TNF-α (pg/ml)	3.7±1.0	3.4±2.3	0.11
IL-6 (pg/ml)	1.84±0.8	1.69±0.7	0.23
EGF (pg/ml)	181.2±69.9	226.7±99.3	0.001
VEGF (pg/ml)	341.6±202.1	343.1±199.9	0.87
redukáló kapacitás (mmol/l eqAS)*	1.12±0.16	1.38±0.12	0.001

Az éhomi vércukorértékek egyik csoportban sem változtak lényegesen. Az éhomi inzulinszint ezzel szemben mindkét csoportban szignifikáns csökkenést mutatott. A HOMA-IR szintjei mindkét borfogyasztás esetében szignifikánsan csökkentek (a Rizlingszilváni csoportban: 1.85 ± 2.1 vs. 1.06 ± 0.6; p = 0.03; a Pintes csoportban: 2.28 ± 2.04 vs. 1.08 ± 0.6; p = 0.002) a kiindulási értékekhez képest (***11. ábra***).



11. ábra: **A HOMA-IR változása a két fajta fehérbor fogyasztásakor**

A szignifikancia p= 0.05;

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A metabolikus szindróma prevalenciája

A metabolikus szindróma terjedése egyre nagyobb egészségügyi és költségvetésbeli terhet jelent a fejlett országokban. Az eddigi eredmények szerint az ATP III és az IDF kritériumrendszere is megfelelőnek bizonyult a metabolikus szindróma definiálására és a cardiovascularis kockázat korai felismerésére (Halmos és mtsa. 2010).

A metabolikus szindróma összefüggést mutat az összhalálozás kb. 6-7 %-val, a CV megbetegedések 12-17 %-val és a diabetes 30-52 %-val is (Lakka és mtsai 2002; Ford és mtsai 2002; King és mtsai. 1998). Ezért mielőbbi kimutatása döntő jelentőségű lehet a CV kockázat csökkentésében.

Felmérésünk szerint a vizsgált populációban az obesitas fordult elő leggyakrabban a metabolikus szindróma többi anyagcsere eltérése közül (az IDF kritérium rendszerét figyelembe véve a nők 64 %-a és a férfiak 55.4 %-a) (***10. táblázat***).

Vizsgálatunkban az ATP III és az IDF kritérium rendszerét összehasonlítva az utóbbinál több mint kétszer annyi férfi volt metabolikus szindrómás (6.7 % vs. 14.9 %). Ezzel szemben nőknél az ATP III kritériumok alapján mutattunk ki több metabolikus szindrómást az IDF-hez képest (9.8 % vs. 8.6 %). Ennek egyik magyarázata az lehet, hogy a vizsgálatban résztvevő nők esetében a metabolikus szindróma meghatározásánál a haskörfogat nagysága kevésbé volt döntő összehasonlítva a férfiakéval.

Az epidemiológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a metabolikus szindróma és ehhez tartozó anyagcsere eltérések előfordulása különböző a kaukázusi-, az afroamerikai-, a mexikói-, az indiai- és a kínai etnikumba tartozók között (***16. táblázat, 17. táblázat, 18. táblázat***) (Gu és mtsai. 2005; Lakka és mtsai. 2002; Athyros és mtsai. 2004; Gupta és mtsai. 2004; Miccoli és mtsai. 2005; Aizawa és mtsai. 2006; Vozarova és mtsai. 2003; Kim és mtsai. 2004; Alegria és mtsai. 2005; Ozsahin és mtsai. 2004; Ford és mtsai. 2002; Mardarowicz és mtsai. 2003). Ezekben a vizsgálatokban az ATP III kritérium rendszerét vették alapul. Egyes etnikumba tartozók pl. az ázsiaiak esetében nagyobb arányban fordult elő metabolikus szindróma (***16. táblázat***). Kisebb az arány a japánok és a dél-európaiak között. A Szlovákiában lévő igen alacsony előfordulási arány (4%) azonban a szerzők szerint is további vizsgálatra szorult (Vozarova és mtsai. 2003). E korábbi

eredmény feltélezhetően nem volt reprezentetív jellegű, mert egy újabb 2008-ban megjelent vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy a metabolikus szindróma prevalenciája 20.1% volt Szlovákiában (Mokaň és mtsai. 2008).

Bár a vizsgáltunk eredményei azt mutatják, hogy a metabolikus szindróma előfordulása a többi országhoz képest alacsony, mégis azt általunk vizsgált magyar férfiak és nők vezető helyet foglalnak el az emelkedett vércukorszint, az obesitas és a hypercholesterinaemia vonatkozásában is (***16. táblázat, 17. táblázat, 18. táblázat***).

***16. táblázat*: A metabolikus szindróma prevalenciája (%) különböző országokban az ATP III meghatározása szerint**

Finno = Finnország; Görögo = Görögország; Lengyelo = Lengyelország; Magyaro = Magyarország; n = vizsgált személyek száma; Olaszo = Olaszország; Spanyolo = Spanyolország; Töröko = Törökország; USA = United States of America;

(Gu és mtsai. 2005; Lakka és mtsai. 2002; Athyros és mtsai. 2004; Gupta és mtsai. 2004; Miccoli és mtsai. 2005; Aizawa és mtsai. 2005; Vozarova és mtsai. 2003; Kim és mtsai. 2004; Alegria és mtsai. 2005; Ozsahin és mtsai. 2004; Ford és mtsai. 2002)

Ország	n	Nő	Férfi	Összesen
Kína	15540	17.8	9.8	13.7
Finno.	-	-	8.8	-
Görögo.	4153	-	-	23.6
Magyaro.	**13383**	**9.8**	**6.7**	**8.3**
India	1091	30.9	18.4	24.9
Olaszo.	2100	15.0	18.0	16.3
Japán	119412	-	-	14.6
Szlovákia	501	-	-	4.0
Dél-Korea	1108	39.2	29.2	~34.4
Spanyolo.	7256	3.0	8.7	5.8
Töröko.	1637	39.1	23.7	33.4
USA	-	23.4	24.0	23.7
Mexikói-amerikaiak				31.9

***17. táblázat*: A metabolikus szindrómát képező egyes anyagcsere betegségek prevalenciája (%) különböző országokban az ATP III. meghatározása szerint – I.**

FFI = férfi; Görögo = Görögország; Lengyelo = Lengyelország; Magyaro = Magyaország; n = vizsgált személyek száma; Olaszo = Olaszország; Össz = összesen; (Gu és mtsai. 2005; Athyros és mtsai. 2004; Gupta és mtsai. 2004; Miccoli és mtsai. 2005; Mardarowicz és mtsai. 2003; Vozarova és mtsai. 2003)

Ország	n	hypertonia			vércukor ↑			obesitas		
		Nő	FFI	Össz.	Nő	FFI	Össz.	Nő	FFI	Össz.
Kína	15540	38.4	44.2	41.2	12.6	12.8	12.7	-	-	-
Görögo.	4153	-	-	37.6	-	-	18.2	-	-	-
Magyaro.	**13383**	**22.7**	**28.7**	**25.6**	**16.5**	**23.0**	**19.6**	**47.4**	**31.1**	**38.8**
India	1091	40.0	41.1	47.2	16.1	16.9	6.4	44.0	21.8	33.1
Olaszo.	2100	40.0	51.0	44.9	10.0	14.0	11.7	56.0	16.0	38.0
Lengyelo.	11546	-	-	24.2	-	-	-	30.0	10.0	-
Szlovákia	501	-	-	43.0	-	-	10.0	-	-	30.0

***18. táblázat*: A hypercholesterinaemia és a metabolikus szindrómát képező egyes anyagcsere betegségek prevalenciája (%) különböző országokban az ATP III meghatározása szerint – II.**

FFI = férfi; Görögo = Görögország; Lengyelo = Lengyelország; Magyaro = Magyaország; n = vizsgált személyek száma; Olaszo = Olaszország; Össz = összesen; (Gu és mtsai. 2005; Athyros és mtsai. 2004; Gupta és mtsai. 2004; Miccoli és mtsai. 2005; Mardarowicz és mtsai. 2003; Vozarova és mtsai. 2003)

Ország	n	triglicerid ↑			HDL ↓			koleszterin ↑		
		Nő	FFI	Össz.	Nő	FFI	Össz.	Nő	FFI	Össz.
Kína	15540	24.6	24.9	24.8	46.5	21.9	33.9	13.9	1.7	7.7
Görögo.	4153	-	-	25.7	-	-	24.7	-	-	-
Magyaro.	**13383**	**29.8**	**38.8**	**34.1**	**26.4**	**35.7**	**30.8**	**56.4**	**50.9**	**53.8**
India	1091	28.6	32.3	30.4	90.2	54.9	72.9	44.7	37.4	40.3
Olaszo.	2100	27.0	13.0	19.0	30.0	29.0	29.5	-	-	-
Lengyelo.	11546	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Szlovákia	501	-	-	39.0	-	-	-	-	-	59.0

A metabolikus szindróma jelentőségét mi sem bizonyítja jobban, hogy 2010-ben megkezdődött „Magyarország Átfogó Egészségügyi Programja 2010-2020” (MÁESZ). Ebben tíz év alatt 1500 helyszínen nyolcmillió vizsgálat elvégzését tervezik (Magyarország Átfogó Egészségügyi Programja 2010; Kékes és mtsai 2013). 2010 és 2012 között összesen 65267 egyénnél 1597163 vizsgálatot végeztek el (Kékes és mtsai 2013). A szűréseken részt vevők közül 57% nő (átlag életkor 40.1 év) és 43% férfi (átlagéletkor 39.4 év) volt. A vizsgálat célja a népegészségügyi szempontból veszélyes betegségek (szív- és érrendszeri, tüdőbetegség, diabetes stb.) korai felismerése, az anyagcsere-károsodások (lipid profil megváltozása, a rejtett szénhidrát-anyagcserezavar, magas szérum húgysavszint) felderítése volt. A metabolikus szindróma diagnózisát a 2009. évi nemzetközi harmonizációs konferencia állásfoglalása (haskörfogat esetében etnikum- és országspecifikus értékek) és a Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelvei szerint állapították meg, azzal a változtatással, hogy a szűrés keretében a

paraméterek közül csak hármat vettek figyelembe: a haskörfogatot nőknél 88 cm felett, férfiaknál 102 felett, a vérnyomást: 130/85 Hgmm felett és az éhomi vércukorszintet: 5.6 mmol/l felett tekintették kórosnak (***19. táblázat***) (Alberti és mtsai. 2009; Magyar Hypertonia Társaság 2009).

***19. táblázat*: A metabolikus szindróma kritérium rendszere jelenleg Magyarországon**

Bármely három kóros érték együttes jelenléte esetén a metabolikus szindróma diagnózisa megállapítható
(Magyar Hypertonia Társaság 2009; Magyar Diabetes Társaság 2014;)

Mért változó	Kóros érték
kóros haskörfogat	**nők** ≥ 80 cm (kockázat nő) ≥ 88 cm (kockázat tovább nő) **férfiak** ≥ 94 cm (kockázat nő) ≥ 102 cm (kockázat tovább nő)
kóros trigliceridérték (vagy emiatt folytatott gyógyszeres kezelés)	≥1.7 mmol/l
kóros HDL-koleszterinérték (vagy emiatt folytatott gyógyszeres kezelés)	**nők** < 1.3 mmol/l **férfiak** < 1.0 mmol/l
kóros vérnyomásérték (vagy emiatt folytatott gyógyszeres kezelés)	≥ 130 Hgmm systolés és/vagy ≥ 85 Hgmm diastolés érték
kóros éhomi vércukor (vagy emiatt folytatott gyógyszeres kezelés)	≥ 5.6 mmol/l

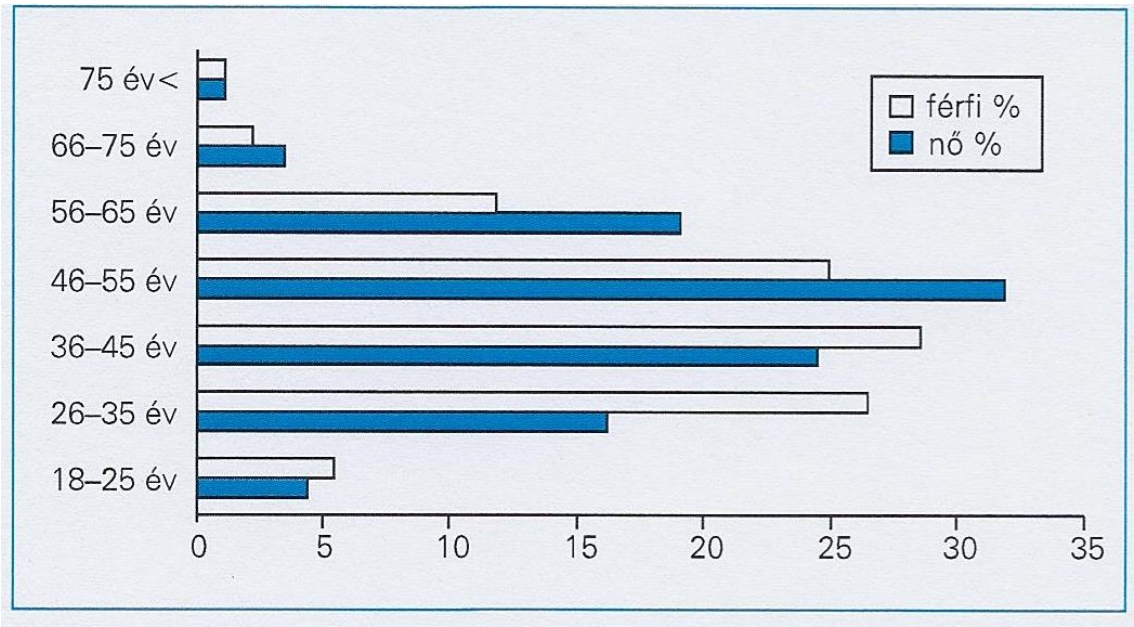
A 2006-ban megjelent vizsgálatunkhoz képest 2010-ben felmérésük eredményei magasabb metabolikus szindróma prevalenciát mutattak mindkét nem esetében (férfiak: 6.7 % vs. 37.9 %; nők: 9.8 % vs. 38.7 %). Ennek egyik oka lehet, hogy hazánkban a felnőtt lakosság - életkor és nem szerinti - országos reprezentatív mintáján végzett

vizsgálat eredménye szerint a magyar lakosság csaknem kétharmada túlsúlyos vagy elhízott (Martos és mtsai. 2012). Összehasonlítva a korábban végzett hazai felmérés adataival 20 év alatt az elhízottak aránya férfiaknál kétszeresére, nőknél pedig másfélszeresére nőtt (Bíró 1994; Bíró és mtsai. 1996; Martos és mtsai. 2012).
Kékes és munkatársainak további vizsgálati eredményei azonban a metabolikus szindróma előfordulási gyakoriságának csökkenését mutatták ki 2010 és 2012 között, férfiak és nők esetében is ($p<0.01$) (***20. táblázat***) (Kékes és mtsai 2013).

***20. táblázat*: A metabolikus szindróma prevalenciája (%) 2010 és 2012 között Magyarországon**
(Kékes és mtsai 2013)

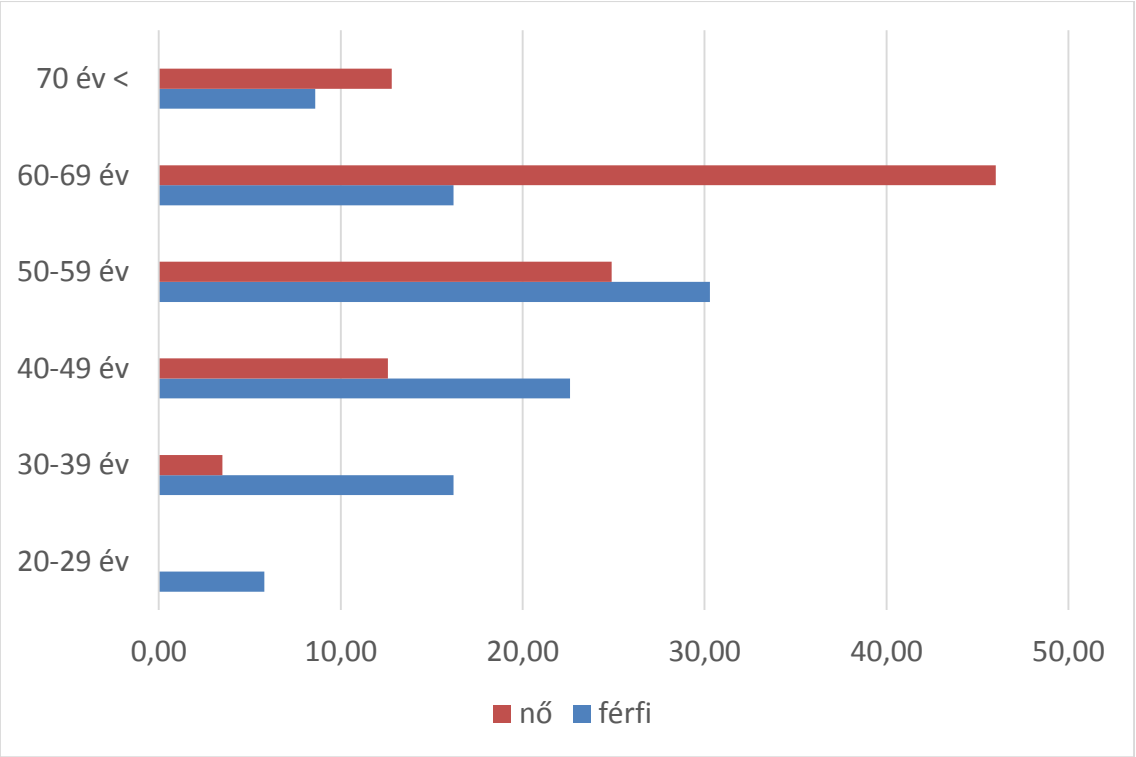
	2010	2011	2012
nő			
létszám (fő)	9316	10646	11356
előfordulás (%)	38.7	35.2	34.10
férfi			
létszám (fő)	6014	9189	8110
előfordulás (%)	37.9	37.7	33.8

Megvizsgálták továbbá egyes korcsoportokon belül is, hogy milyen gyakorisággal fordul elő a metabolikus szindróma (***12. ábra***). Eredményeik - vizsgálatunkhoz hasonlóan - azt mutatták, hogy amíg a férfiaknál 45 éves korig szignifikánsan nagyobb arányban található ($p<0.01$), addig nőknél 46 éves kor után szignifikánsan gyakoribb ($p<0.001$) a metabolikus szindróma előfordulása (***12. ábra, 13.ábra***).



***12. ábra*: A metabolikus szindróma előfordulása (%) egyes korcsoporton belül**

(Kékes és mtsai 2013)



***13. ábra*: A metabolikus szindróma előfordulása (%) egyes korcsoporton belül a vizsgálatunkban**

Ezek mellett – bár nem a metabolikus szindróma része – mindenképpen ki kell emelni, hogy vizsgálatunkban a hypercholesterinaemia a magyar férfiak és nők körében is nagy arányban emelkedettnek bizonyult (nőknél: 56.4 % és férfiaknál: 50.9 %) (***9. táblázat***). Magyarországon a halálozás több mint fele CV megbetegedés miatt következik be, amelyben a koleszterinszint emelkedésnek döntő jelentősége van (Szollár 2010). Magyarországon a coronaria betegség miatti halálozás hatszor gyakoribb férfiak és kilencszer gyakoribb nők esetében a franciaországi adatokhoz képest.

Bár a metabolikus szindróma kauzális összefüggésrendszerét időről-időre kétségbe vonják, mégis a mindennapi gyakorlat számára kiemelkedő jelentősége van annak, hogy ezek az anyagcsere betegségek gyakran egymással együtt járnak, így ezek kezelése fontos a CV kockázat csökkentése miatt is (Reaven 2006; Kahn és mtsai. 2005; Kékes és mtsa. 2012; Padwal 2014; Kelly és mtsai. 2014).

A vizsgálatunk megjelenésekor igen kevés adat jelent meg a közép-, és a kelet-európai országok metabolikus szindróma gyakoriságával kapcsolatban. A 2006-ban megjelent vizsgálatunk, akkor az egyik legnagyobb felmérés volt ebben a régióban.

5.2. A simvastatin és ezetimibe terápia nem alkoholos zsírmájjal rendelkező betegek esetében

Vizsgálatunkban a 6 hónapon át tartó kombinált ezetimibe/simvastatin és a monotetápiaként adott simvastatin kezelés szignifikánsan csökkentette az ALT és az AST értékét NAFLD-s, 2-es típusú diabeteses, hypercholesterinaemias betegeknél. Fontos kiemelni, hogy a kezelés alatt sem a BMI sem pedig a HbA1c értékei nem változtak lényegesen. Nem találtunk nagyobb mértékű kreatin kináz emelkedést vagy egyéb potenciális mellékhatást egyik csoportban sem.

Kerestük arra is a választ, hogy a statin monoterápia vagy az ezetimibe/statin kombinált kezelés kedvezőbb-e az NAFLD-s betegekben? A simvastatin terápia szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette az ALT és AST értékét, annak ellenére is, hogy nem találtunk különbséget a 10/10mg-os ezetimibe/simvastatin kezelés és a simvastatin 20 mg monoterápia összkoleszterin-, triglicerid- és HDL-koleszterin csökkentő hatása között sem. Az LDL-koleszterin szintje azonban a kombinált terápia során szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a monoterápiához képest.

A Dallas Heart Study NAFLD-s, statin kezelésben részesült betegeinél (n=638) nem mutattak ki magasabb ALT értéket a statin terápiát nem kapó betegekhez képest (15 % vs. 13 %) (Browning 2006). E mellett nem találtak összefüggést a statin kezelés és az NAFLD gyakorisága között sem (38 % vs. 34 %).

Egy randomizált, dupla-vak, placebo kontrollált vizsgálatban az egy éves, napi 40mg simvastatin terápia hatását hasonlították össze placebo adásával, biopsziával igazolt NASH-al rendelkező betegeknél (n= 11 férfi; n=6 nő) (Nelson és mtsai. 2009). Azt találták, hogy a simvastatin kezelés 26 %-al csökkentette az LDL-koleszterin szintjét. Ellentétben vizsgálatunk eredményével nem találtak szignifikáns csökkenést a szérum transzaminázok szintjében. Az egy évig tartó simvastatin kezelést követően ismételten elvégzett májbiopszia nem mutatott ki szignifikáns javulást a steatosis, necroinflammatoricus aktivitás és a fibrózis fokozata vonatkozásában sem a placebo csoporthoz képest. Ezzel szemben egy retrospektív vizsgálatban NAFLD-s, statin kezelt betegek (n=17), 10-16 év követése után azt találták, hogy a statin kezelés csökkentette a steatosis mértékét (Ekstedt 2007).

A simvastatin hatékonyságát NAFLD-s betegeknél nem csak ezetimibe kombináció esetében vizsgálták, hanem losartannal, illetve amlodipinnel történő kombinációja során is (Fogari és mtsai. 2012). Eredményeik szerint a fél évig tartó losartan (100mg/nap) és simvastatin (20mg/nap) kombinált kezelés szignifikánsan javította a steatosist az amlodipine (10mg/nap) és simvastatin (20mg/nap) kombinációhoz képest ($P<0.001$).

Egy prospektív, nem randomizált vizsgálatban a NASH-al rendelkező betegek (n=10) hat hónapon át ezetimibe (10 mg/nap) terápiában részesültek (Yoneda és mtsai. 2010). Eredményeik azt mutatták, hogy a transzaminázok-, a GGT-, az LDL-koleszterin-, a HDL-koleszterin-, a IV típusú kollagén 7S és a CRP szintje is szignifikánsan javult a kezelés során. Májbiopsziát végeztek az ezetimibe kezelés előtt, ill. hat hónappal később. Azt mutatták ki, hogy a fibrózis mértéke 10 betegből 6-nál szintén javult.

Egy másik, szintén májbiopsziával igazolt vizsgálatban az NAFLD-vel rendelkező betegek (n=45) ezetimibe (10mg/nap) kezelést kaptak 24 hónapon át (Park és mtsai. 2011). Az ezetimibe terápia csökkentette a viscerális zsírtömeg nagyságát, az éhomi inzulin-, a HOMA index-, a triglicerid-, a koleszterin- és az LDL-koleszterin szintjét is. E mellett a terápia szignifikánsan csökkentette a szérum ALT-, a CRP koncentrációját is. Az ezetimibe terápia hatására mérséklődtek a IV típusú kollagén 7S, az adiponektin, a

leptin, és a rezisztin szintjei is. Az ismételt májbiopszia kimutatta, hogy szignifikáns mértékben csökkent a steatosis mértéke (P= 0.0003) és a necroinflammació aránya (P=0.00456) is, mindamellett hogy a fibrosis mértéke nem javult szignifikáns mértékben (P=0.6547).

Egy másik vizsgálatban 16 héten át a vizsgált dyslipidaemias betegek egy része csökkentett kalória tartalmú, és alacsony zsírtartalmú étrendet folytattak, míg a másik csoport e mellé ezetimibe (10mg/nap) kezelésben is részesült (Chan és mtsai 2010). Eredményeik azt mutatták, hogy az ezetimibe terápiát is folytató csoportban szignifikánsan csökkent az intrahepatikus triglicerid tartalom, a CRP-, az IL-6 és az LDL-koleszterin értéke a másik csoporthoz képest.

Az ezetimibe steatosist csökkentő hatásának pontos mechanizmusa még nem ismert. Az állat kísérletes adatok szerint ebben szerepet játszhatnak a máj X receptor-α és a sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) promoter régió kapcsolódásának csökkentése, a fatty acid transfer protein-4 expressziójának mérséklése, az oxidatív stressz csökkentése és a máj lipogenezisének mérséklése is (Fukuda és mtsai. 2010; Jia és mtsai. 2010; Muraoka és mtsai 2011; Ushio és mtsai. 2013; Sugizaki és mtsai. 2014).

Az eddig megjelent vizsgálatok eredményei szerint a statin és az ezetimibe kezelés biztonságos és hatékony lehet az NAFLD-s, dyslipidaemias betegek terápiája során (Wierzbicki és mtsa. 2012; Musso és mtsai 2013; Nseir és mtsa. 2013; Bays és mtsai. 2014).

A vizsgálatunk megjelenésekor kevés, kis esetszámú, nem randomizált vizsgálat jelent meg a simvastatin és/vagy ezetimibe kezelés hatékonyságával, illetve biztonságosságával kapcsolatban. Eredményeink további megerősítést adtak a NAFLD-s betegek statin és ezetimibe-el történő kombinált kezelésével kapcsolatban.

5.3. A mérsékelt alkoholfogyasztás hatása az inzulin szenzitivitásra és ezzel összefüggésbe hozható egyéb anyagcsere paraméterekre

A mérsékelt alkoholfogyasztás HDL-koleszterin szintet növelő hatása mellett felmerült az alkohol gyulladást- és thrombosist gátló tulajdonsága, valamint az inzulin érzékenységet javító hatása is (Rimm és mtsai. 1999; Imhof és mtsa. 2003).

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy mind a Rizlingszilváni, mind pedig az ősi magyar, Pintes fehérbor esetében szignifikáns mértékben javult a HOMA-IR, az inzulin szenzitivitás gold standard értéke.

Vizsgálatunkhoz hasonló eredményt mutattak ki Joosten és munkatársai (Joosten és mtsai. 2008). Megfigyelésük során postmenopausában lévő nők (n=36) randomszerűen 250 ml fehérbort (25g alkohol/nap) vagy 250 ml szőlőlevet ittak 6 héten át. Eredményeik azt mutatták, hogy a fehérbort fogyasztóknál jelentősen csökkent az éhomi inzulin szint ($p<0.01$) és a HOMA-IR ($p=0.02$) a szőlőlevet ivókhoz viszonyítva.

Egy randomizált, keresztezett elrendezésű, kontrollált vizsgálatban 23 egészséges középkorú férfi whiskyt (40 gr alkohol/nap) vagy csapvizet ivott (Sierksma és mtsai. 2002). Eredményeik szerint javult az inzulin szenzitivitás mértéke a mérsékelt alkoholt fogyasztók között összehasonlítva a kontroll csoporttal.

Egy másik vizsgálatban 63 postmenopausában lévő nő eredményeit összesítették és azt találták, hogy a 30g/nap alkoholt fogyasztóknál az éhomi inzulinszint és az inzulin szenzitivitás értéke is szignifikánsan nagyobb mértékben javult az alkoholt nem fogyasztókhoz hasonlítva (Davies és mtsai. 2002).

Vizsgálatunkban jelentősen csökkent mindkét fehérbor fogyasztásakor a májfunkcióra jellemző enzimek szintje. Az inzulin szenzitivitás változásában a májnak döntő szerepe van. Az inzulin szenzitivitás csökkenésével a májban triglicerid és szabad zsírsav halmozódik fel, amely a májsejtek károsodásához vezethet. A nem alkoholos zsírmáj kialakulásával az inzulin érzékenység tovább csökken. Bár a metabolikus szindrómás betegeink többsége normális májfunkciós értékekkel rendelkezett, a szignifikáns csökkenés döntően a mérsékelten kóros kiindulási értékekkel rendelkező betegek eredményeinek változásából adódott.

A triglicerid és a TNF-α szint az irodalmi adatok szerint szorosan összefügg az inzulin érzékenységgel (Baldeweg és mtsai. 2000; Miyazaki és mtsai. 2003; Rajkovic és mtsai.

2014). Megfigyelésünk alatt azonban egyik paraméter koncentrációja sem változott lényegesen.

A VEGF koncentrációja Loebig és munkacsoportja eredménye szerint összefüggést mutatott a BMI értékével, azonban függetlennek bizonyult az inzulin szenzitivitás mértékétől (Loebig és mtsai. 2010). E mellett Sun és munkatársai sem találtak összefüggést a VEGF-B és az inzulin rezisztencia között (Sun és mtsai. 2014). Megfigyelésünk során munkacsoportunk sem talált lényeges változást a VEGF szintekben a fehérbort fogyasztó csoportokban annak ellenére, hogy a HOMA index szignifikánsan javult.

Az oxidatív stressz az inzulin rezisztencia kialakulásának egyik kockázati tényezője. Az eddigi eredmények igazolták, hogy a borok antioxidáns hatással is rendelkeznek (Booyse és mtsai. 2007; Prickett és mtsai. 2004). Többek között az LDL-koleszterin oxidációjának (ox-LDL) mérséklése is hozzájárul az alkoholfogyasztás oxidatív stresszt csökkentő hatásához (Hillbom 1999; McConnel és mtsai. 1997). Vizsgálatunkban az összkoleszterin és az LDL-koleszterin-szint a Rizlingszilváni fogyasztása kapcsán szignifikánsan csökkent, a Pintes bor esetében azonban nem változott lényegesen. Az általunk vizsgált antioxidáns paraméter (plazma redukáló képessége) mindkét csoportban javuló tendenciát mutatott.

A plazma CRP szintje nemcsak a gyulladásos folyamatok jelzője, hanem szoros összefüggést mutat a CV megbetegedések és a 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázatával, valamint az inzulin rezisztencia megjelenésével is (Danesh és mtsai. 1998; Agarwal 2002). Vizsgálatunkban, a Pintes csoportban szignifikáns mértékben csökkentek a betegek CRP szintjei. Az eddigi irodalmi adatok is arra utalnak, hogy a mérsékelt alkohol fogyasztás csökkenti a plazma CRP szintjét (Sierksma és mtsai. 2002; Koenig és mtsa. 1999; Imhof és mtsai. 2001). Imhof és munkatársainak epidemiológiai tanulmányában 781 férfi és 995 nő vett részt (Imhof és mtsai. 2001). A mérsékelt alkoholfogyasztóknál a CRP érték nagyobb mértékben csökkent, mint az alkoholt nem fogyasztók, ill. nagy mennyiségben fogyasztók esetében.

Különböző cytokinek, így az IL-6–al kapcsolatban is egyre több adat jelenik meg arról, hogy emelkedett szintje összefüggésbe hozható az inzulin rezisztencia kialakulásával (Libbi 2002; Senn és mtsai. 2002; Bertelli és mtsai. 2002; Lukic és mtsai. 2014). Vázquez-Agell és munkatársai 28 napon át 30 g/nap fehérbort vagy gint adtak 20

egészséges férfinak (Vázquez-Agell és mtsai. 2007). Mindkét csoportban az IL-6 szignifikáns csökkenését figyelték meg ($p<0.01$). Ehhez hasonlóan vizsgálatunkban is mindkét fajta bort fogyasztó betegeknél csökkent az IL-6 szint, amely részben magyarázhatja az általunk észlelt inzulin érzékenység javulását.

Az eredményeink azt mutatják, hogy mindkét fehérbor fogyasztása kapcsán szignifikánsan nőtt az EGF koncentrációja. Az inzulin szenzitivitás csökkenésével a szervezetben több kompenzáló mechanizmus generálódik. Többek között nő a pancreas inzulin termelése, illetve a ß-sejtek tömege is (Reaven és mtsai. 1993; Butler és mtsai. 2003). Az utóbbi kialakulásának pontos mechanizmusa még nem ismert, de felmerült, hogy ebben az EGF is szerepet játszhat. Hill és munkatársának eredményei szerint az EGF a pancreas ß-sejtjeinek proliferációját serkentheti (Hill és mtsa. 1991). Brand és munkacsoportjának vizsgálatában streptozotocin-diabeteses patkányok 14 napon át, szisztémás EGF és gastrin kezelésben részesültek (Brand és mtsai. 2002). Eredményeik azt mutatták, hogy e terápia fokozta a pancreas ß-sejteinek neogenezisét, amelynek következtében szignifikánsan javult az állatok vércukorszintje. Az EGF receptorok kiemelkedő jelentőségét igazolta a ß-sejt proliferációval kapcsolatban egy nemrég megjelent patkányokkal végzett vizsgálat eredménye is (Zarrouki és mtsai. 2014). Az irodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy az általunk vizsgált metabolikus szindrómás betegeknél - 4 hét fehér bor fogyasztását követően – az EGF koncentráció szignifikáns növekedése hozzájárulhatott a betegek inzulin érzékenységének jelentős javulásához.

Fontos megjegyezni, hogy a két fehérbor polifenol tartalma közötti különbség nem volt jelentős, ezért ezzel nem magyarázhatóak a borok közti klinikai paraméter különbségek. Vizsgálatunkban elsőként igazoltuk, hogy a Magyarországon készített Rizlingszilváni és az ősi magyar Pintes fehérborok mérsékelt fogyasztása növeli az inzulin érzékenységet metabolikus szindrómás betegekben. A pathomechanizmusban, szerepet játszhat a CRP és az IL-6 szint csökkenése, valamint az EGF szint növekedése is.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

A legfontosabb eredményeinket és a levonható következtetéseket az alábbi pontokban foglalhatjuk össze:

1. Magyarországon a metabolikus szindróma prevalenciájának vizsgálata során férfiaknál az IDF, míg nőknél az ATP III ajánlása során mutattunk ki több metabolikus szindrómás beteget. Hazánkban az obesitas (kóros haskörfogat) volt a leggyakoribb anyagcsere eltérés a többi metabolikus szindrómát képező betegséghez képest.
2. Vizsgálatunk eredménye alapján - az ATP III kritérium rendszere szerint - a metabolikus szindróma prevalenciája egyes országokhoz képest alacsonynak bizonyult. A magyar férfiak és nők azonban vezető helyet foglalnak el az emelkedett vércukorszint, az obesitas és a hypercholesterinaemia vonatkozásában is.
3. A vizsgálatunk megjelenésekor (2006) igen kevés adat jelent meg a közép-, és a kelet-európai országok metabolikus szindróma gyakoriságával kapcsolatban. Vizsgálatunk az elsők között volt Magyarországon, és az egyik legnagyobb felmérés volt e régióban.
4. Retrospektív vizsgálatunkban az ezetimibe/simvastatin kombinált kezelés és a simvastatin monoterápia során szignifikánsan csökkentek a máj transzamináz koncentrációi NAFLD-s, 2-es típusú diabeteses, hypercholesterinaemias betegekben. Összehasonlítva a két terápiás csoportot, a simvastatin kezelés során szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentek a transzaminázok szintjei.
5. A kombinált és a monoterápia során is szignifikánsan mérséklődtek a szérum lipid értékek. Az LDL-koleszterin szintje az ezetimibe/simvastatin kezelés során szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent a simvastatin kezeléshez képest.
6. Vizsgálatunk megerősítette, hogy a simvastatin és az ezetimibe terápia biztonságos és hatékony NAFLD-s, 2-es típusú diabeteses, hypercholesterinaemias betegekben.

7. A Rizlingszilváni és a Pintes fehérborok fogyasztásakor nem találtunk lényeges különbséget a BMI, a has körfogat, a szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékekben a borok fogyasztása előtt, illetve után.
8. Nem volt lényeges különbség egyik csoportnál sem a kiindulási és a borfogyasztást követő HDL-koleszterin és triglicerid koncentrációjában. A Rizlingszilvánit fogyasztóknál a koleszterin és az LDL-koleszterin szintjei egyaránt szignifikánsan csökkentek, a Pintes bornál azonban egyik paraméter esetében sem találtunk szignifikáns változást.
9. A GGT szintje mindkét csoportban kismértékű csökkenést mutatott, az ALT és az AST koncentrációja azonban szignifikánsan csökkent.
10. A plazma redukáló kapacitása mindkét fajta borfogyasztásakor szignifikáns mértékben nőtt.
11. Az éhomi vércukorértékek egyik csoportban sem változtak lényegesen. Az éhomi inzulinszint ezzel szemben a Rizlingszilváni csoportban mérsékelten csökkent, a Pintes csoportban pedig a változás már szignifikáns csökkenést mutatott.
12. Vizsgálatunkban elsőként igazoltuk, hogy a mérsékelt magyar fehérbor (Pintes, Rizlingszilváni) fogyasztása növeli az inzulin érzékenységet metabolikus szindrómás betegekben. A pathomechanizmusban szerepet játszhat a vizsgálatunkban észlelt CRP és IL-6 szint csökkenése, valamint az EGF szint növekedése is.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A metabolikus szindróma cardiovascularis kockázati tényezők csoportját foglalja magába. Egyes kockázati tényezők jelentőségén túlmenően, a hasi obesitas, a károsodott glükóz anyagcsere, a dyslipidaemia és a hypertona összessége - mint metabolikus szindróma - szignifikáns mértékben növeli a 2-es típusú diabetes és a cardiovascularis megbetegedések kockázatát. Vizsgálatunkban összehasonlítottuk a metabolikus szindróma prevalenciáját az ATP III definíciója és az IDF meghatározása alapján. Magyarországon a metabolikus szindróma ATP III szerinti prevalenciája csak férfiak esetében mutatkozott magasabbnak, nőknél azonban nem. Az találtuk, hogy az obesitas, a hypertonia és a hypertriglyceridaemia a leggyakoribb eltérés a magyarok között.

A nem alkoholos zsírmáj az egyik leggyakoribb krónikus májbetegség világszerte. Azt találták, hogy a metabolikus szindróma, a lipid anyagcserezavarok és az emelkedett cardiovascularis kockázat összefügg e betegséggel. Megfigyeltük a kombinált ezetimibe/simvastatin kezelés és a simvastatin monoterápia hatékonyságát és biztonságosságát nem alkoholos zsírmájjal és 2-es típusú diabetessel rendelkező betegek esetében. A vizsgálatunk második célja a kombinált ezetimibe/simvastatin kezelés és a simvastatin monoterápia hatékonyságának és biztonságosságának összehasonlítása volt. Eredményeink azt mutatták, hogy mind a kombinált ezetimibe/simvastatin kezelés, mind a simvastatin monoterápia hatékony és biztonságos volt nem alkoholos zsírmájjal és nagy cardiovascularis kockázattal rendelkező betegekben.

A mérsékelt alkohol fogyasztás összefügg a cardiovascularis események kockázatának csökkenésével. Az alkohol védőhatása a high-density lipoprotein szintjének emelésén, a thrombocyta aggregáció gátlásán és a fibrinolysis fokozásán keresztül is érvényesülhet. A mérsékelt alkoholfogyasztás inzulin érzékenységre gyakorolt hatása ma is aktív kutatás tárgyát képezi. Megvizsgáltuk két magyar fehér bor (Pintes és Rizlingszilváni) mérsékelt fogyasztásának hatását metabolikus szindrómás betegekben. Eredményeink azt mutatták, hogy a mérsékelt fehér bor fogyasztás fokozza az inzulin szenzitivitás mértékét metabolikus szindrómás betegekben. A CRP és az IL-6 szintjeinek csökkenése szerepet játszhat ennek kialakulásában.

8. SUMMARY

Metabolic syndrome is defined as a cluster of cardiovascular risk factors. Beyond the importance of each separate risk factor, the aggregation of abdominal obesity, impaired glucose metabolism, dyslipidemia and hypertension, summarized as the metabolic syndrome, characterizes individuals with a significant increase in the risk for type 2 diabetes and cardiovascular disease. In our study, we compared with the ATP III definition, the prevalence of metabolic syndrome by the IDF criteria. The prevalence of metabolic syndrome by ATP III definition was definitively higher only in men, whereas a decrease was found in women at Hungary. We have demonstrated that obesity, hypertension and hypertriglyceridemia appears to be the major detrimental factors in Hungarians.

Non-alcoholic fatty liver disease is one of the most common chronic liver diseases all over the world. It has been found to be associated with metabolic syndrome, lipid metabolism disorders and elevated cardiovascular risk. We observed the safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. The secondary goal of our investigation was to compare the safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy. Our results showed that both combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy proved to be effective and safe in patients with non-alcoholic fatty liver disease and in cases of high cardiovascular risk.

The moderate alcohol consumption has been associated with decreased risk of cardiovascular events. The protective effect of the alcohol content may be mediated by way of an increase in high-density lipoprotein cholesterol or reduced platelet aggregation and increased fibrinolysis. The effect of moderate alcohol consumption on insulin sensitivity is actually a topic of intense research nowadays. We investigated the effect of moderate consumption of Hungarian white wine (Pintes and Müller-Thurgau) in subjects with metabolic syndrome. The results of our study confirm that moderate consumption of white wine increases insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. Reduction of CRP and IL-6 levels may play a role in the mechanism.

9. IRODALOMJEGYZÉK

Agarwal DP. (2002). Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. Alcohol and alcoholism, 37: 409-15.

Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, Austin AS, Freeman JG, Morgan L, Webber J. (2008). Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology, 135: 1176-1184.

Aizawa Y, Kamimura N, Watanabe H, Aizawa Y, Makiyama Y, Usuda Y, Watanabe T, Kurashina Y. (2006). Cardiovascular risk factors are really linked in the metabolic syndrome: This phenomenon suggests clustering rather than coincidence. Int J Cardiol, 109: 213-218.

Ajani UA, Hennekens CH, Spelsberg A, Manson JE. (2000). Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. Arch Intern Med, 160: 1025-1030.

Akbar DH, Kawther AH. (2006). Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: what we know and what we dont't know. Med Sci Monit, 12: 23-26.

Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. (2003). Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. Circulation, 107: 443-447.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. (2005). The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet, 366: 1059-1062.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome. Circulation, 120: 1640-1645.

Alegria E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, Leon M, Casasnovas JA, Luengo E, del Río A, Ferreira I, Investigadores del registro MESYAS. (2005). Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS Registry. Rev Esp Cardiol, 58: 797-806.

American Diabetes Association (2008). Economic costs of diabetes in the US in 2007. Diabetes Care, 31: 596-615.

American Diabetes Association (2015). Standards of medical care in diabetes - 2015. Diabetes Care, 38: S1-S94.

Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf MS, Liberopoulos EN, Goudevenos IA, Karagiannis A, for the GREECE-METS Collaborative Group. (2007). Int J Cardiol, 117: 204-210.

Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Didangelos TP, Ganotakis ES, Symeonidis AN, Daskalopoulou SS, Kakafika AI, Elisaf M, METS-GREECE Collaborative Group. (2004). Prevalence of atherosclerotic vascular disease among subjects with the metabolic syndrome with or without diabetes mellitus: The METS-GREECE Multicentre Study. Curr Med Res Opin, 20: 1691-1701.

Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, Giouleme OI, Liberopoulos EN, Karagiannis A, Kakafika AI, Tziomalos K, Burroughs AK, Elisaf MS. (2006). Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. Curr Med Res Opin, 22: 873-883.

Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelias ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP; GREACE Study Collaborative Group. (2010). Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. Lancet, 376: 1916-1922.

Avellone G, Di Garbo V, Campisi D, De Simone R, Raneli G, Scaglione R, Licata G. (2006). Effects of moderate Sicilian red wine consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis. Eur J Clin Nutr, 60: 41-47.

Balaban YH, Korkusuz P, Simsek H, Gokcan H, Gedikoglu G, Pinar A, Hascelik G, Asan E, Hamaloglu E, Tatar G. (2007). Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) in NASH patients. Ann Hepatol, 6: 242-250.

Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, Rehm J. (2009). Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care, 32: 2123-2132.

Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. (2006). Non-Alcoholic Steatohepatitis: Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery, Am J Gastroenterol, 101: 368-373.

Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. (2014). An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. J Clin lipidol, 8: S47-S57.

Bekő G, Hagymási K, Szentmihályi K, Banyai ES, Osztovits J, Fodor J, Fehér J, Blázovics A. (2010). Sex-dependent alterations in erythrocyte trace element levels and antioxidant status after a month of moderate daily red wine consumption. Eur J Gastroenterol Hepatol, 22: 185-191.

Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C,DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. (2006). A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. New Engl J Med, 355: 2297-2307.

Belfort R, Berria R, Cornell J, Cusi K. (2010). Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 95: 829-836.

Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. (2010). Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis, 28: 155-161.

Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. (2013). Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. J Am Coll Cardiol, 62: 697-703.

Berrougui H, Grenier G, Loued S, Drouin G, Khalil A. (2009). A new insight into resveratrol as an atheroprotective compound: Inhibition of lipid preoxidation and enhancement of cholesterol efflux. Atherosclerosis, 207: 420-427.

Bertelli AAE, Migliori M, Panichi V, Longoni B, Origlia N, Ferretti A, Cuttano MG, Giovannini L. (2002). Oxidative stress and inflammatory reaction modulation by white wine. Ann N Y Acad Sci, 957: 295-301.

Beulens JWJ, Rimm EB, Hendriks HFJ, HU FB, Manson JE, Hunter DJ, Mukamal KJ. (2007). Alcohol consumption and type 2 diabetes. Diabetes, 56: 2388-2394.

Birkenfeld AL, Shulman GI. (2014). Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. Hepatology, 59: 713-723.

Bíró Gy. (1994). Review of the results of the First Hungarian Representative Nutrition Survey. (Az első Magyarországi Reprezentatív Táplálkozási Vizsgálat: az eredmények áttekintése). Népegészségügy, 75: 129-133.

Bíró Gy, Antal M, Zajkás G. (1996). Nutrition Survey of the Hungarian population in a randomized trial between 1992-1994. Eur J Clin Nutr, 50: 201-208.

Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. (2013). The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemological data. J Hepatol, 58: 593-608.

Blázovics A, Kovács Á, Székely E, Lugasi A. (2006). The effect of a black radish preparation on the redox homeostasis in inflammatory bowel disease. LAM, 16: 234-240.

Booyse FM, Pan W, Grenett HE, Parks DA, Darley-Usmar VM, Bradley KM, Tabengwa EM. (2007). Mechanism by which alcohol and wine polyphenols affect coronary heart disease risk. Ann Epidemiol, 17: S24-S31.

Brand SJ, Tagerud S, Lambert P, Magil, SG, Tatarkiewicz K, Doiron K, Yan Y. (2002). Pharmacological treatment of chronic diabetes by stimulating pancreatic β-cell regeneration with systemic co-administration of EGF and gastrin. Pharmacology and toxicology, 91: 414-20.

Brand-Miller JC, Fatima K, Middlemiss C, Bare M, Liu V, Atkinson F, Petocz P. (2007). Effect of alcoholic beverages on postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults. Am J Clin Nutr, 85: 1545-1551.

Brea A, Puzo J. (2013). Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. Int J Cardiol, 167: 1109-1117.

Bril F, Lomonaco R, Cusi K. (2012). The challenge of managing dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Lipidol, 7: 471-481.

Browning JD. (2006). Statins and hepatic steatosis: prespectives from the Dallas Heart Study. Hepatology, 44: 466-471.

Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N. (2005). A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol, 100: 1082-1090.

Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. (2003). Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes, 52: 102-110.

Byrne CD. (2012). Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management. Diab Med, 29: 1098-1107.

Byrne CD, Targher G. (2014). Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease. Implications for cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 34: 1155-1161.

Caldwell SH, de Freitas LA, Park SH, Moreno ML, Redick JA, Davis CA, Sisson BJ, Patrie JT, Cotrim H, Argo CK, Al-Osaimi A. (2009). Intramitochondrial crystalline inclusions in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology, 49: 1888-1895.

Carter MD, Lee JH, Buchanan DM, Peterson ED, Tang F, Reid KJ, Spertus JA, Valtos J, O'Keefe JH. (2010). Comparison of outcomes among moderate alcohol moderate alcohol drinkers before acute myocardioal infaction to effect of continued versus discontinuing alcohol intake after the infarct. Am J Cardiol 105: 1651-1654.

Catalano D, Trovato GM, Martines GF, Pirri C, Trovato FM. (2011). Renal function and severity of bright liver. Relationship with insulin resistance, intrarenal resistive index, and glomelural filtration rate. Hepatol Int, 5: 822-829.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association fot the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenteology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology, 55: 2005-2023.

Chan DC, Watts GF, Gan SK, Ooi EMM, Barrett PHR. (2010). Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. Diabetes Care, 33: 1134-1139.

Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. (2011). Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. Gastroenterology, 141: 1249-1253.

Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, Chen TT, Lin JT, Wu MS, Lin JH, Wu CY. (2013). Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. Gut, 62: 606-615.

Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. (2013). Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: Evidences from human studies. Alcohol Alcohol, 48: 270-277.

Choi SH, Ginsberg HN. (2011). Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. Trends Endocrinol Metab, 22: 353-363.

Colicchio P, Tarantino G, del Genio F, Sorrentino P, Saldalamacchia G, Finelli C, Conca P, Contaldo F, Pasanisi F. (2005). Nonalcoholic fatty liver disease in young adult severely obese non-diabetic patients in South Italy. Ann Nutr Metab, 49: 289-295.

Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. (2010). Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol, 55: 1339-1347.

Covas MI, Gambert P, Fitó M, de la Torre R. (2010). Wine and oxidative stress: Up-to-date evidence of the effects of moderate wine consumption on oxidative damage in humans. Atherosclerosis, 208: 297-304.

Csendes A, Smok G, Burgos AM. (2006). Histological findings in the liver before and after gastric bypass. Obes Surg, 16: 607-611.

Cusi K. (2009). Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 16: 141-149.

Danesh J, Collins R, Appleby P, Appleby P, Peto R. (1998). Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. JAMA, 279: 1477-82.

Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR. (2002). Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. JAMA, 287: 2559–2562.

Day CP, James OFW. (1998). Steatohepatitis: a tale of two ’hits’. Gastroenterology, 114: 842-845.

De Lorgeril, Salen P. (1999). Wine ethanol, platelets, and Mediterranean diet. Lancet, 353: 1067.

Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. (2006). Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. Arch Intern Med, 166: 2437-2445.

De Oliveira e Silva ER, Foster D, McGee Harper M, Seidman CE, Smith JD, Breslow JL, Brinton EA. (2000). Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. Circulation, 102: 2347-2352.

Djoussé L, Biggs ML, Mukamal KJ, Siskovick DS. (2007). Alcohol consumption and type 2 diabetes among older adults: the Cardiovascular Health Study. Obesity (Silver Spring). 15: 1758-1765.

Ebrahim S, Lawlor DA, Shlomo YB, Timpson N, Harbord R, Christensen M, Baban J, Kiessling M, Day I, Gaunt T, Smith GD. (2008). Alcohol dehydrogenase type 1C (ADH1C) variants, alcohol consumption traits, HDL-cholesterol and risk of coronary heart disease in women and men: British Women's Heart and Health Study and Caerphilly cohorts. Atherosclerosis, 196: 871-878.

Ekstedt M, Franzen LE, Mathiensen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. (2007). Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. J Hepatol, 47: 135-141.

El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, Morgana RO. (2009). Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. Gastroenterology, 136: 1601-1608.

Ersöz G, Günşar F, Karasu Z, Akay S, Batur Y, Akarca US. (2005). Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. Turk J Gastroenterol, 16: 124-128.

Estruch R. (2000). Wine and cardiovascular disease. Food Res Int, 33: 219-226.

Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. (2010). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. Hepatology, 51: 679-689.

Fabbrini E, Mohammed BS, Korenblat KM, Magkos F, McCrea J, Patterson BW, Klein S. (2010). Effect of fenofibrate and niacin on intrahepatic triglyceride content, very low-density lipoprotein kinetics, and insulin action in obese subjects with nonalcoholic fatty liver diasease. J Clin Endocrinol Metab, 95: 2727-2735.

Farell G. (2014). Should we lower lipids nonalcoholic fatty liver diasease? Clin Gastroenterol Hepatol, 12:152-155.

Fernandez-Miranda C, Perez-Carreras M, Colina F, Lopez-Alonso G, Vargas C, Solis-Herruzo JA. (2008). A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis, 40: 200-205.

Finelli C, Tarantino G. (2012). Is visceral fat reduction necessary to favour metabolic changes in the liver? J Gastrointestin Liver Dis, 21: 205-208.

Firneisz G, Varga T, Lengyel G, Fehér J, Ghyczy D, Wichmann B, Selmeci L, Tulassay Zs, Rácz K, Somogyi A. (2010). Serum Dipeptidyl Peptidase-4 Activity in Insulin Resistant Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Novel Liver Disease Biomarker. PLoS ONE, 5: e12226.

Fogari R, Maffioli P, Mugellini A, Zopii A, Lazzari P, Derosa G. (2012). Effects of losartan and amlodipine alone or with simvastatin in hypertensive patients with nonalcoholic hepatic steatosis. Eur J Gastroenterol Hepatol, 24: 164-171.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA, 287: 356-359.

Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. (2011). Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. Am J Gastroenterol, 106: 71-77.

Fueki, Y., Miida, T., Wardaningsih, E, Ito M, Nakamura A, Takahashi A, Hanyu O, Tsuda A, Saito H, Hama H, Okada M. (2007). Regular alcohol consumption improves insulin resistance in healthy Japanese men independent of obesity. Clin Chim Acta, 382: 71-6.

Fuhrman B, Volkova N, Suraski A, Aviram M. (2001). White wine with red wine-like properties: increased extraction of grape skin polyphenols improves the antioxidant capacity of the derived white wine. J Agric Food Chem, 49: 3164-3168.

Fukuda M, Nakamura T, Kataoka K, Nako H, Tokutomi Y, Dong YF, Yasuda O, Ogawa H, Kim-Mitsuyama S. (2010). Ezetimibe amilorates cardiovascular complications and hepatic steatosis in obese and type 2 diabetic db/db mice. J Pharmacol Exp Ther, 335: 70-75.

Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. (2013). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. Nutrients, 5: 1544-1560.

Galassi A, Reynolds K, He J. (2006). Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Am J Med, 119: 812-819.

Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. (2007). Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol, 49: 403-414.

Gariani K, Philippe J, Jornayvaz FR. (2013). Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: from bench to bedside. Diabetes Metab, 39: 16-26.

Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, Buzzigoli E, Sironi AM, Cersosimo E, Ferrannini E, DeFronzo RA. (2007). Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. Gastroenterology, 133: 496-506.

Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, Balkau B, and the RISK Investigators. (2009). Hepatology, 49: 1537-1544.

Georgescu EF, Georgescu M. (2007). Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH): are all agents alike? Results of a preliminary study. J Gastrointestin Liver Dis, 16: 39-46.

German JB, Walzem RL. (2000). The health benefits of wine. Annu Rev Nutr, 20: 561-593.

Gomez-Dominguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. (2006). A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients. Aliment Pharmacol Ther, 23: 1643-1647.

Greenfield JR, Samaras K, Hayward CS, Chisholm DJ, Campbell LV. (2005). Beneficial postprandial effect of a small amount of alcohol on diabetes and cardiovascular risk factors: modification by insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab, 90: 661-672.

Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF, Whelton PK, He J, for the InterASIA Collaborative Froup. (2005). InterASIA Collaborative Group.

Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. Lancet, 365: 1398-1405.

Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, Anania FA. (2010). Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. Hepatology, 51: 1584-1592.

Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. (2004). Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. Int J Cardiol, 97: 257-261.

Halcox JP, Deanfield JE. (2004). Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotopy. Circulation, 109 (21 Suppl 1): II 42-48.

Hallworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, Day CP, Trenell MI. (2011). Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. Gut, 60: 1278-1283.

Halmos T, Suba I. (2010). A metabolikus szindróma koncepciójának változása az elmúlt két évtizedben. LAM, 20: 21-30.

Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dorr M, Baumeister SE, Volkze H. (2009). Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. Hepatology, 50: 1403-1411.

Harrison S, Brunt E, Fecht W, Neuschwander-Tetri BA. (2009). Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a randomized prospective trial. Hepatology, 49: 80-86.

Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. (2003). Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol, 98: 2485-1490.

Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. (2001). Plasma transforming growth factor-beta 1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. Aliment Pharmacol Therap, 15: 1667-1672.

Hassan MM, Curley SA, Li D, Kaseb A, Davila M, Abdalla EK, Javle M, Moghazy DM, Lozano RD, Abbruzzese JL, Vauthey JN. (2010). Association of diabetes duration

and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. Cancer, 116: 1938-1946.

Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, Sidiropoulos I, Haritanti P, Lefkopoulos A, Karagiannopoulou G, Tzioufa V, Dimitrios K. (2004). Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. Indian J Gastroenterol, 23: 131-134.

Haukeland J, Konopski Z, Eggesbø H, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjøro K, Haaland T, Løberg EM, Birkeland K (2009). Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. Scand J Gastroenterol, 44: 853-60.

Hawas BE, O'Neill KA, Yao X, Crona JH, Davis HR, Graziano MP, Altmann SW. (2007). In vivo responsiveness to ezetimibe correlates with Niemann-Pick C1-like-1 (NPC1L1) binding affinity: comparison of multiple species NPC1L1 orthologs. Mol Pharm, 71: 19-29.

Heart Protection Study Collaborative Group. (2002). MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet, 360: 7-22.

Hill DJ, Hogg J. (1991). Growth factor control of pancreatic β cell hyperplasia. Baillieres Clin Endocrinol Metab, 5: 689-98.

Hillbom M (1999). Oxidants, antioxidants, alcohol and stroke. Front Biosci, 4: e67–e71.

Hvidtfeldt UA, Tolstrup JS, Jakobsen MU, Heitmann BL, Grønbaek M, O'Reilly E, Bälter K, Goldbourt U, Hallmans G, Knekt P, Liu S, Pereira M, Pietinen P, Spiegelman D, Stevens J, Virtamo J, Willett WC, Rimm EB, Ascherio A. (2010). Alcohol intake and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and other adults. Circulation, 121: 1589-1597.

Ibrahim MA, Kelleni M, Geddawy A. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease: Current and potential therapies. Life Sci, 92: 114-118.

Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Abete I, Bondia-Pons I, Navas-Carratero S, Forga L, Martinez JA, Zulet MA. (2014). A new dietary strategy for long-term treatment of the metabolic syndrome is compared with the American Heart Association (AHA) guidelines: the MEtabolic Syndrome REduction in NAvarra (RESMENA) project. Br J Nutr, 111: 643-652.

Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. (2001). Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. Lancet 357: 763-767.

Imhof A, Koenig W. (2003). Alcohol inflammation and coronary heart disease. Addict Biol, 8: 271-277.

Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, Hermansen K, Düring M, Zdravkovic M, Strauss BJ, Garber AJ, LEAD-2 and LEAD-3 Study Groups (2009). Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. Diabetes Obes Metab, 11: 1163-1172.

Jepsen P, Vilstrup H, Mellemkjaer L, Thulstrup AM, Olsen JH, Baron JA, Sørensen HT. (2003). Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver-a registry-based cohort study. Hepatogastroenterology, 50: 2101-2104.

Jia L, Ma Y, Rong S, Betters JL, Xie P, Chung S, Wang N, Tang W, Yu L. (2010). Nieman-Pick C1-like 1 deletion in mice prevents high-fat diet-induced fatty liver by reducing lipogenesis. J Lipid Res, 51: 3135-3144.

Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, George J. (2009). Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. Hepatology, 50: 1105-1112.

Joosten MM, Beulens JWJ, Kersten S, Hendriks HFJ. (2008). Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, corssover trial. Diabetologia, 51: 1375-1381.

Jornayvaz FR, Shulman GI. (2012). Diacylglycerol activation of protein kinase cepsilon and hepatic insulin resistance. Cell Metab, 15: 574-584.

Juonala M, Viikari JS, Kähönen M, Laitinen T, Taittonen L, Loo BM, Jula A, Marniemi J, Räsänen L, Rönnemaa T, Raitakari OT. (2009). Alcohol consumption is directly associated with carotid intima-media thickness in Finnish young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Atherosclerosis, 204: e93-e98.

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. (2005). ADA statement te metabolic syndrome: Time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the european Associtation fot the Study of Diabetes. Diabetes Care, 28: 2289-2304.

Kállay M. (2007). A bor alkotóelemei, a hazai borok sajátosságai. Országgyűlés Mezőgazdasági bizottságának ülésén elhangzott előadás.

Kantartzis K, Thamer C, Peter A, Machann J, Schick F, Schraml C, Königsrainer A, Königsrainer I, Kröber S, Niess A, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. (2009). High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. Gut, 58: 1281-1288.

Kékes E, Kiss I. (2012). A metabolikus szindróma értelmezése. Hypertonia és Nephrologia, 16: 193-199.

Kékes E, Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kiss I. (2013). A metabolikus szindróma „Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010-2020" 2010-2012. évi tevékenységének tükrében. Hypertonia és Nephrológia, 17: 75-81.

Kelly CT, Mansoor J, Dohm GL, Chapman WHH, Pender JR, Pories WJ. (2014). Hyperinsulinemic syndrome: The metabolic syndrome is broader than you think. Surgery, 156: 405-11.

Kenny PR, Brady DE, Torres DM, Ragozzino L, Chalasani N, Harrison SA. (2010). Exenatide in the treatment of diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: a case series. Am J Gastroenterol, 105: 2707-2709.

Kim ES, Han SM, Kim YI, Song KH, Kim MS, Kim WB, Park JY, Lee KU (2004). Prevalence and clinical characteristics of metabolic syndrome in a rural population of South Korea. Diabet Med, 21: 1141-1143.

Kim NH, Park J, Kim SH, Kim YH, Kim DH, Cho GY, Baik I, Lim HE, Lim EJ, Na JO, Lee JB, Lee SK, Shin C. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. Heart, 100: 938-943.

Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM. (2009). Effect of moderate alcoholic beverage consumption on insulin sensitivity in insulin-resistant, nondiabetic individuals. Metabolism, 58: 387-392.

Kimura Y, Hyogo H, Yamagishi S, Takeuchi M, Ishitobi T, Nabeshima Y, Arihiro K, Chayama K. (2010). Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with

dyslipidemia: clinical usefulnes of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. J Gastroenterol, 45: 750-757.

King H, Aubert RE, Herman WH. (1998). Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care, 21: 1414-1431.

Kirk E, Reeds D, Finck B, Mayurranjan S, Patterson B, Klein S. (2009). Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. Gastroenterology, 136: 1552-1560.

Kiyici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, Adim SB, Yerci O, Memik F. (2003). Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Can J Gastroenterol, 17: 713-718.

Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA, Kipp H. (2003). Wine, liquor, beer, and mortality. Am J Epidemiol, 158: 585-595.

Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrel LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. (2005). Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 41: 1313-1321.

Koenig W, Wanner K. (1999). C-reactive protein and coronary artery disease – what is the link? Nephrol Dial Translpant, 14: 2798-2800.

Kozakova M, Palombo C, Eng PM, Dekker J, Flyvbjerg A, Mitrakou A, Gastaldelli A, Ferrannini E, and The RISC Investigatiors. (2012). Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques. Hepatology, 55: 1406-1415.

Krenz M, Korthuis RJ. (2012). Moderate ethanol ingestion and cardiovascular protection: from epidemiologic associations to cellular mechanims. J Mol Cell Cardiol, 52: 93-104.

Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. (2003). Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. Hepatology, 38: 413-419.

Kuk JL, Ardern CI. (2010). Age and sex differences in the clustering of metabolic syndrome factors: association with mortality risk. Diabetes Care, 33: 2457-2461.

Kumashiro N, Erion DM, Zhang D, Kahn M, Beddow SA, Chu X, Still CD, Gerhard GS, Han X, Dziura J, Petersen KF, Samuel VT, Shulman GI. (2011). Cellular

mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver diasease. Proc Natl Acad Sci U S A, 108: 16381-16385.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA, 288: 2709-2716.

Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frisard MI, Anton S, Smith SR, Alfonso A, Ravussin E. (2006). Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. Diabetes Care, 29: 1337-1344.

Lazo M, Clark JM. (2008). The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. Semin Liver Dis, 28: 339-350.

Lazo M, Solga S, Horska A, Bonekamp S, Diehl A, Brancati F, Wagenknecht LE, Pi-Sunyer FX, Kahn SE, Clark JM, Fatty Liver Subgroup of the Look AHEAD Research Group. (2010). Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. Diabetes Care, 33: 2156-2163.

Lee YM, Sutedja DS, Wai CT, Dan YY, Aung MO, Zhou L, Cheng CL, Wee A, Lim SG. (2008). A randomized controlled pilot study of pentoxifylline in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Hepatol Int, 2: 196-201.

Leichleitner M. (2008). Obesity and the metabolic syndrome in the elderly – a mini review. Gerontology, 54: 253-259.

Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R. (2007). Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Hepatology, 46: 1453-1463.

Li H, Förstermann U. (2012). Red wine and cardiovascular health. Circ Res, 111: 959-961.

Li WW, Dammerman MM, Smith JD, Metzger S, Breslow JL, Leff T. (1995). Common genetic variation in the promoter of the human apo CIII gene abolishes regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia. J Clin Invest, 96: 2601-2605.

Libbi P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. Nature, 420: 868-874.

Liu C, Yu Z, Li H, Wang J, Sun L, Qi Q, Lin X. (2010). Associations of alcohol consumption with diabetes mellitus and impaired fasting glycemia among middle-aged and elderly Chinese. BMC Public Health, 10: 713.

Loebig M, Klement J, Schmoller A, Betz S, Heuck N, Schweiger U, Peters A, Schultes B, Oltmanns KM. (2010). Evidence for relationship between VEGF and BMI independent of insulin sensitivity by glucose clamp procedure in a homogenous group healthy young men. PloS ONE, 5: e12610-12614.

Lomonaco R, Sunny NE, Bril F, Cusi K. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease: Current issues and novel treatment approches. Drugs, 73: 1-14.

Lonardo A, Caldwell SH, Loria P. (2010). Clinical physiology of NAFLD: a critical overview of pathogenesis and treatment. Expert Rev Endocrinol Metab, 5: 403-423.

Lonardo A, Loria P. (2012). Potential for statins in the chemoprevention and management of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol, 27: 1657-1664.

Lukic L, Lalic NM, Rajkovic N, Jotic A, Lalic K, Milicic T, Seferovic JP, Macesic M, Gajovic JS. (2014). Hypertension in obese type 2 diabetes patients is associated with increases in insulin resistance and IL-6 cytokine levels: potential targets for an efficient preventive intervention. Int J Environ Res Public Health, 11: 3586-3598.

Lv WS, Sun RX, Gao YY, Wen JP, Pan RF, Li L, Wang J, Xian YX, Cao CX, Zheng M. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease and microvascular complications in type 2 diabetes. World J Gastroenterol, 19: 3134-3142.

Ma X, Zhu S. (2013). Metabolic syndrome in the prevention of cardiovascular diseases and diabetes - still a matter of debate? Eur J Clin Nutr, 67: 518-521.

Magyar Diabetes Társaság. (2014). A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegek kezelése és gondozása a felnőttkorban. Diab Hung, XXII, Suppl. 1: 1-88.

Magyar Hypertonia Társaság. (2009). A hypertonia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Hypertonia és Nephrologia, 13(S2): 81-168.

Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja. (2010). http://www.egeszsegprogram.eu

Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. (2001). Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet, 358: 893-894.

Mardarowicz G, Lopatynski J, Nicer T. (2003). Metabolic syndrome. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med], 58: 426-431.

Marfella R, Cacciapuoti F, Siniscalchi M, Sasso FC, Marchese F, Cinone F, Musacchio E, Marfella MA, Ruggiero L, Chiorazzo G, Liberti D, Chiorazzo G, Nicoletti GF, Saron C, D'Andrea F, Ammendola C, Verza M, Coppola L. (2006). Effect of moderate red wine intake on cardiac prognosis after recent acute myocardial infarction of subjects with type 2 diabetes mellitus. Diabet Med, 23: 974-981.

Maroni L, Guasti L, Castiglioni L, Marino F, Contini S, Macchi V, De Leo A, Gaudio G, Tozzi M, Grandi AM, Cosentino M, Venco A. (2011). Lipid targets during statin treatment in dyslipidemic patients affected by nonalcoholic fatty liver disease. Am J Med Sci, 342: 383-387.

Martos É, Kovács VA, Bakacs M, Kaposvári Cs, Lugasi A. (2012). Országos táplálkozás- és tápláltsági állapot vizsgálat – OTÁP 2009. Orv Hetil, 153: 1023-1030.

Matsuzawa Y. (2010). Adiponectin: a key player in obesity related disorders. Curr Pharm Des, 16: 1896-1901.

McConnell MV, Vavouranakis I, Wu LL, Vaughan DE, Ridker PM. (1997). Effects of a single, daily alcoholic beverage on lipid and hemostatic markers of cardiovascular risk. Am J Cardiol, 80: 1226-8.

Mendoza C, Ali R, Mathew M, Chen J, Diaz N, Kaminski-Graham R. (2009). Exenatide promotes weight loss and improves insulin secretion, subclinical inflammation, and hepatic steatosis when replaced for pre-meal insulin in T2DM patients. Diabetes, 58 (Suppl. 1): A507.

Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, Pucci L, Del Prato S. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 15: 250-254.

Mitić MN. Obradović MV, Grahovac ZB, Pavlović AN. (2010). Antioxidant capacities and phenolic levels of different varieties of Serbian white wine. Molecules, 15: 2016-2027.

Miyazaki Y, Pipek R, Mandarino LJ, DeFronzo RA. (2003). Tumor necrosis factor α and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. Int J Obes, 27: 88-94.

Mokaň M, Galajda P, Prídavková D, Tomašková V, Šutarík Ľ, Kručinská Ľ, Bukovska A, Rusnáková G. (2008). Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia. Diabetes Res Clin Pract, 81: 238-242.

Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. (2010). The metabolic syndrome and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol, 56: 1113-11132.

Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB. (2003). Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. N Engl J Med, 348: 109-118.

Mukamal KJ, Girotra S, Mittleman MA. (2006). Alcohol consumption, atherosclerotic progression, and prognosis among patients with coronary artery bypass grafts. Am Heart J, 151: 368-372.

Mukamal KJ, Mackey RH, Kuller LH, Tracy RP, Kronmal RA, Mittleman MA, Siscovick DS. (2007). Alcohol consumption and lipoprotein subclasses in older adults. J Clin Endocrinol Metab, 92: 2559-2566.

Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. (2010). Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults. 1987 to 2002. J Am Coll Cardiol, 55: 1328-1335.

Muraoka T, Aoki K, Iwasaki T, Shinoda K, Nakamura A, Aburatani H, Mori S, Tokuyama K, Kubota N, Kadowaki T, Terauchi Y. (2011). Ezetimibe decreases SREBP-1c expression in liver and reverses hepatic insulin resistance in mice fed a high-fat diet. Metab Clin Exp, 60: 617-628.

Musso G, Cassader M, Gambino R. (2011). Cholesterol-lowering therapy for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: an update. Curr Opin Lipidol, 22: 489-496.

Musso G, Molinaro F, Paschetta E, Gambino R, Cassader M. (2013). Lipid modifiers and NASH: statins, ezetimibe, fibrates, and other agents. In: Farell GC. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical guide. Oxford: Willey-Blackwell, 293-307.

Napoli R, Cozzolino D, Guardasole V, Angelini V, Zarra E, Matarazzo M, Cittadini A, Saccà L, Torella L. (2005). Red wine consumption improves Insulin resistance but not endothelial function in type 2 diabetic patients. Metabolism, 54: 306-13.

National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) (2002). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation, 106: 3143-3421.

Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. (2009). A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. J Clin Gastroenterol, 43: 990-994.

Neuschwander-Tetri BA. (2010). Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. Hepatology, 52: 774-788.

Nestel PJ, Mensink RP. (2013). Perspective: nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. Curr Opin Lipidol, 24: 1-3.

Novak M, Björck L, Welin L, Welin C, Manhem K, Rosengren A. (2013). Gender differences in the prevalence of metabolic syndrome in 50-year-old Swedish man and women with hypertension born in 1953. J Hum Hypertens, 27: 56-61.

Nseir W, Mahamid M. (2013). Statins in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: updated review. Curr Atheroscler Rep, 15: 305.

O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ. (2007). Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. J Am Coll Cardiol, 50: 1009-1014.

O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. (2014). Alcohol and cardiovascular health: The dose makes the poison…or remedy. Mayo Clin Proc, 89: 382-393.

Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, Erbel R, Blankstein R, Feldman T, Al-Mallah MH, Santos RD, Budoff MJ, Nasir K. (2013). A systemic review: Burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; Should we care? Atherosclerosis, 230: 258-267.

Opie LH, Lecour S. (2007). The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. Eu Heart J, 28: 1683-1693.

Oyaizu M. (1986). Studies on products of browning reaction prepared from glucosamine. Jpn J Nutr, 44: 307-315.

Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, Akbaba M, Guvener N, Ozisik L, Karademir B. (2004). Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. Diabetes Nutr Metab,17: 230-234.

Padwal RS. (2014). Obesity, diabetes, and the metabolic syndrome: The global scourge. Can J Cardiol, 30: 467-472.

Paixão N, Perestrelo R, Marques JC, Câmara JS. (2007). Relationship between antioxidant capacity and total phenolic content of red, rosé and white wines. Food Chem, 105: 204-214.

Park H, Shima T, Yamaguchi K, Hironori Mitsuyoshi, M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G. (2011). Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol, 46: 101-107.

Park HT, Cho SH, Cho GJ, Shin JH, Hong SC, Kim T, Hur JY, Kim YT, Kim SH. (2009). Relationship between serum adipocytokine levels and metabolic syndrome in menopausal women. Gynecol Endocrinol, 25: 27-31.

Petersen KF, Dufour S, Hariri A, Nelson-Williams C, Foo JN, Zhang XM, Dziura J, Lifton RP, Shulman GI. (2010). Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med, 362: 1082-1089.

Pogátsa G. (1999). A 2-es típusú cukorbetegségtől a metabolicus X-syndromáig. Orv Hetil, 140: 635-640.

Pradhan AD. (2014). Sex differences in the metabolic syndrome: implications for cardiovascular health in women. Clin Chem, 60: 44-52.

Prickett CD, Lister E, Collins M, Trevithick-Sutton CC, Hirst M, Vinson JA, Noble E, Trevithick JR. (2004). Alcohol: friend or foe? Alcoholic beverage hormesis for cataract and atherosclerosis is related to plasma antioxidant activity. Nonlinearity Biol Toxicol Med, 2: 353-70.

Radwan MM, Radwan BM, Nandipati KC, Hunter III WJ, Agrawal DK. (2013). Immunological and molecular basis of nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease. Expert Rev Clin Immunol, 9: 727-738.

Rahimi RS, Landaverde C. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: Clinical implications and treatment. Nutr Clin Pract, 28: 40-51.

Rajkovic N, Zamaklar M, Lalic K, Jotic A, Lukic L, Milicic T, Singh S, Stosic L, Lalic NM. (2014). Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory

markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention. Int J Environ Res Public Health, 11: 4049-4065.

Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, Sogni P, Maynard M, Larrey D, Serfaty L, Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Rivière M, Spénard J. (2011). A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol, 54: 1011-1019.

Reaven GM. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37: 1595-1607.

Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sheu WH, Ostrega D, Polonsky KS. (1993). Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab, 76:44-48.

Reaven GM. (2006). The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? Am J Clin Nutr, 83: 1237-1247.

Ridker PM, Cook NR. (2013). Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. Lancet, 382: 1762 – 1765.

Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. (1999). Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. BMJ, 319: 1523-1528.

Riserus U, Ingelsson E. (2007). Alcohol intake, insulin resistance, and abdominal obesity in elderly men. Obesity, 15: 1766-1773.

Rizzuto D, Orsini N, Qiu C, Wang HX, Fratiglioni L. (2012). Lifestyle, social factors, and survival after age: 75: population based study. BMJ, 345: e5568.

Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. (2011). Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMJ, 342: d671.

Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullogh A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN (2010). Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. New Engl J Med, 362: 1675-1685.

Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Shiffman ML, Clore J, Mills AS. (2004). A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol, 2: 1107-1115.

Schuppan D, Schattenberg JM. (2013). Non-alcoholic steatohepatitis: Pathogenesis and novel therapeutic approches. J Gastroenterol Hepatol, 28 (Supl. 1): 68-76.

Senn, JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. (2002). Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. Diabetes, 12: 3391-3399.

Shah K, Stufflebam A, Hilton TN, Sinacore DR, Klein S, Villareal DT. (2009). Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. Obesity, 17: 2162-2168.

Shojaee-Moradie F, Baynes KC, Pentecost C, Bell JD, Thomas EL, Jackson NC, Stolinski M, Whyte M, Lovell D, Bowes SB, Gibney J, Jones RH, Umpleby AM. (2007). Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism. Diabetologia, 50: 404-413.

Sierksma A, van der Gaag MS, Kluft C, Hendriks HFJ. (2002). Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels: a randomized, diet-controlled intervention study. Eur J Clin Nutr, 56: 1130-36.

Sierksma A, Patel H, Ouchi N, (2004). Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. Diabetes Care, 27: 184-189.

Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. (2013). Statins are associated with reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology, 144: 323-332.

Souza MR, Diniz MdeF, Medeiros-Filho JE, Araujo MS. (2012). Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. Arq Gastroenterol, 49: 89-96.

Stefan N, Häring HU. (2011). The metabolically benign and malignant fatty liver. Diabetes, 60: 2011-1017.

Sugizaki T, Watanabe M, Horai Y, Kaneo-Iwasaki N, Arita E, Miyazaki T, Morimoto K, Honda A, Irie J, Itoh H. (2014). The Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) inhibitor

ezetimibe improves metabolic disease via decreased liver X receptor (LXR) activity in liver of obese male mice. Endocrinology, 155: 2810-2819.

Sullivan, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. (2012). Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 55: 1738-1745.

Sun CY, Lee CC, Hsieh MF, Chen CH, Chou KM. (2014). Clinical association of circulating VEGF-B levels with hyperlipidemia and target organ damage in type 2 diabetic patients. J Biol Regul Homeost Agents, 28: 225-236.

Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, Faraci G, Pacetti D, Vivarelli M, Nicolini D, Garelli P, Casini A, Manco M, Mingrone G, Risaliti A, Frega GN, Benedetti A, Gastaldelli A. (2011). Glucagon-like peptide-1 receptor activtion stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. Liver Int, 31: 1285-1297.

Szollár L. (2010). IV. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia Metabolizmus, VIII. Suppl. A (3–X): 3-7.

Taborsky M, Ostadal P, Petrek M. (2012). A pilot randomized trial comparing long-term effects of red and white wines on biomarkers of atherosclerosis (In vino veritas? IVV trial). Bratisl Lek Listy, 113: 156-158.

Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, Choi JB, Watada H, Niwa M, Kinoshita J, Ooka A, Kumashiro N, Igarashi Y, Kyogoku S, Maehara T, Kawasumi M, Hirose T, Kawamori R. (2005). Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab, 90: 3191-3196.

Tarantino G, Finelli C. 2013. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? World J Gastroenterol 19: 3375-3384.

Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Tessari R, Zenari L, Falezza G. (2006). Increased prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. Diabet Med, 23: 403-409.

Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. (2007). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with

cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care, 30: 1212-1218.

Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. (2010). Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Clin J Am Soc Nephrol, 5: 2166-2171.

Targher G, Chonchol M, Zoppini G, Abaterusso C, Bonora E. (2011). Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disase: is there a link? J Hepatol, 54: 1020-1029.

Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. (2013). Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev, 1: CD004816.

Tilg H, Moschen AR. (2010). Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology, 52: 1836-1846.

Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K. (2004). Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther, 19: 537-544.

Ushio M, Nishio Y, Sekine O, Nagai Y, Maeno Y, Ugi S, Yoshizaki T, Morino K, Kume S, Kashiwagi A, Maegawa H. (2013). Ezetimibe prevents hepatic steatosis induced by a high-fat but not a high-fructose diet. Am J Physiol Endocrinol Metab, 305: E293-E304.

Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM, Gottstein J, Gardikiotes K, Green RM, Rinella ME. (2011). Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. Ann Hepatol, 10: 277-286.

Vázquez-Agell M, Sacanella E, Tobias E, Monagas M, Antúnez E, Zamora-Ros R, Andrés-Lacueva C, Lamuela-Raventós RM, Fernández-Solá J, Nicolás JM, Estruch R. (2007). Inflammatory markers of atherosclerosis are decreased after moderate consumption of cava (sparkling wine) in men with low cardiovascular risk. J Nutr, 137: 2279-2284.

Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. (2011). Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther, 34: 274-285.

Vinson JA, Hontz BA. (1995). Phenol antioxidant index: comparative antioxidant effectiveness of red and white wines. J Agric Food Chem, 43: 401-403.

Vozarova de Courten B, de Courten M, Hanson RL, Zahorakova A, Egyenes HP, Tataranni PA, Bennett PH, Vozar J. (2003). Higher prevalence of type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular diseases in gypsies than in non-gypsies in Slovakia. Diabetes Res Clin Pract, 62: 95-103.

Wajchenberg BL. (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev, 21: 697-738.

Wierzbicki AS, Oben J. (2012). Nonalcoholic fatty liver disease and lipids. Curr Opin Lipidol, 23: 345-352.

Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. (2011). 2011 IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract, 94: 311-321.

WHO. (2011). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: policies, strategies and interventions. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/

WHO (2015). Cardiovascular diseases (CVDs). Key facts. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/

Williams KH, Shackel MD, Gorrell SV, McLennan SV, Twigg SM. (2013). Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo. Endocr Rev, 34: 84-129.

Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, Frier BM, Van Look LAF, Johnston GI, Reynolds RM, Strachan M, Edinburgh Type 2 Diabet Study. (2011). Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. Diabetes Care, 34: 1139-1144.

Wu SD, Li L, Wang JY. (2012). Ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol, 24: 1247-53.

Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Endo H, Takahashi H, Hosono K, Suzuki K, Mawatari H, Kirikoshi H, Inamori M, Saito S, Iwasaki T. (2010). Efficacy of ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an open label, pilot study. Hepatol Res, 40: 613-621.

Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L. (2014). Aliment Pharmacol Ther, 39: 3-14.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai Jr P, Razak F, Sharma AM, Anand SS, on behalf of the INTERHART Study Investigators. (2005). Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet, 366: 1640-1649.

Zarrouki B, Benterki I, Fontés G, Peyot ML, Seda O, Prentki M, Poitout V. (2014). Epidermal growth factor receptor signaling promotes pancreatic ß-cell proliferation in response to nutrient excess in rats through mTOR and FOXM1. Diabetes, 63: 982-993.

Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, McCullough AJ. (2011). Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. Hepatology, 54: 1610-1619.

Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, Leshno M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. (2006). A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol, 4: 639-644.

Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. (2012). Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab, 97: 2347-53.

Zhong M, Tan HW, Gong HP, Wang SF, Zhang Y, Zhang W. (2008). Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. Clin Endocrinol, 69: 878-884.

Zimmet P, Alberti KGMM, Serrano Rios M. (2005). A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. Rev Esp Cardiol, 58: 1371-1376.

10. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Hálásan köszönöm Dr. Szabolcs István Professzor Úrnak és Dr. Lengyel Gabriella Docens Asszonynak a konzulenseinmek a nélkülözhetetlen szakmai tanácsaikat, útmutatásaikat és az önzetlen segítségüket, amellyel támogatták kutató munkámat és a dolgozatom megírását.

Köszönettel tartozom Dr. Fehér János Professzor Úrnak, aki lehetővé tette számomra a kutatómunkába való bekapcsolódást. Segítségével számos konferencián mélyíthettem tudásomat és mutathattam be közös kutatásaink eredményeit is. Emlékét szeretettel megőrzöm.

Szeretném kifejezni köszönetemet Dr. Blázovics Anna Professzor Asszonynak, aki időt és energiát nem kímélve, tanácsaival és ösztönzésével nagyban segítette a munkámat. Köszönöm, hogy az általa vezetett Farmakognóziai Intézet Laboratóriumában a fehér borok analítikai méréseit és kiértékelését irányította.

Köszönöm Dr. Kovalszky Ilona Professzor Asszonynak, hogy programvezetőként lehetővé tette tudományos tevékenységemet a Semmelweis Egyetem, Patológiai Tudományok Doktori Iskolájában.

Köszönöm szerzőtársaimnak, többek között Dr. Bekő Gabriella Főorvos Asszonynak, Dr. Kékes Ede Professzor Úrnak és Dr. Császár Albert Professzor Úrnak segítségüket.

Nagyon köszönöm Dr. Gamal Eldin Mohamed Orvosigazgató Úrnak támogatását és szakmai segítségét.

Köszönettel tartozom Winkler Vilmosné és Mucsi Magdolna szakasszisztenseknek, akik segítségükkel és precizitásukkal hozzájárultak a tudományos munkám létrejöttéhez.

Köszönöm Dr. Dinya Elek Professzor Úrnak és Dr. Gaál Balázsnak a statisztikai feldolgozások elvégzését.

Köszönettel tartozom kollegáimnak a Magyar Honvédség Egészségügyi Központjában, a budaörsi Egészségügyi Központban és a Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Karán bíztatásukért, önzetlen segítségükért.

Külön köszönettel tartozom férjemnek, aki rendületlenül támogatott és biztos hátteret biztosított, amely nélkül e dolgozat nem jöhetett volna létre. Köszönöm a családom többi tagjának a bíztatást és megértésüket, amelyet munkám során tanusítottak.

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

11.1. A tézisekkel kapcsolatos saját publikációk jegyzéke

Ábel T, Blázovics A, Wimmer A, Bekő G, Gaál B, Blazics B, Gamal EM, Fehér J, Szabolcs I, Lengyel G. (2013). Beneficial effect of moderate white wine consumption on insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. Acta Alimentaria, 42: 631-639.

Ábel T, Fehér J, Dinya E, Gamal EM, Kovács A. (2009). Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Med Sci Monit, 15: MS6-11.

Császár A, Kékes E, **Ábel T,** Papp R, Kiss I, Balogh S. (2006). Prevalence of metabolic syndrome estimated by International Diabetes Federation criteria in a Hungarian population. Blood Pressure, 15:101-106.

Ábel T, Fehér J. (2008). A nem alkoholos zsírmáj és a szív-és érrendszeri kockázat. Orv Hetil, 149: 1299-1306.

Ábel T, Blázovics A, Wimmer A, Bekő G, Gaál B, Blazics B, Gamal EM, Fehér J, Lengyel G. (2012). Pintes fehérbor hatása az anyagcsere-paraméterekre metabolikus szindrómás betegekben. Orv Hetil, 153: 861-865.

11.2. A tézisekkel nem kapcsolatos saját publikációk jegyzéke

Kerényi Zs, Tamás Gy, Tabák GyÁ, **Ábel T**, Csákány MGy, Simon K, Karádi I. (1997). Megelőző gesztációs diabetes: az inzulinrezisztencia szindróma előrejelzője? MBA, 6: 641-649.

Karádi I, Kerényi Zs, **Ábel T**, Tabák GyÁ, Pálos G, Romics L, Tamás Gy. (1997). Előzetesen gesztációs diabeteses nők után vizsgálata: Lipoprotein(a) mint cardiocascularis rizikófaktor. MBA, 6: 649-657.

Hosszufalusi N, Pánczél P, Jánoskúti L, Prohászka Z, Kovács L, Horváth L, **Ábel T**, Karádi I, Romics L. (1999). Magas-normális vércukorszint és csökkent inzulinszekréció normális glukóztoleranciájú szívbetegekben: „régi-új" rizikófaktorok? MBA, 52: 406-412.

Ábel T. (2000). Acetilszalicilsav-kezelés diabetes mellitusban. LAM, 10: 380-385.

Császár A, **Ábel T**. (2001). Receptor polymorphisms and diseases. Eu J Pharm, 414: 9-22.

Ábel T. (2001). Az amlodipin (Norvasc) hatása az atherosclerosis progressziójára. Curr Atheroscler Rep (magyar kiadás), 3: 112-116.

Ábel T, Császár A. (2002). Az atherosclerosis infektív eredete – Tények és kételyek MOTESZ magazin, 4: 17-20.

Ábel T, Császár A. (2004). Az Atkins diétával kapcsolatos tények és kételyek. Háziorvos Továbbképző Szemle, 5: 442-445.

Ábel T, Simon J, Rimanóczy É, Dinya E, Őry I, Császár A. (2005). Az orlistat specifikus hatása az inzulin rezisztenciára túlsúlyos nőkben. Medicus Universalis, 2: 71-74.

Kovács I, Toldy E, **Ábel T**, Tarján J, Császár A. (2005). The effect of ciprofibrate on flow-mediated ilation and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia. Endothelium, 12:179-83.

Ábel T. (2006). A lipidek kapcsolata az atherosclerosissal. MOTESZ Magazin, 2: 37-40.

Ábel T, Fehér J. (2009). Statinkezelés és vázizomzavarok. Orv Hetil, 150: 261-263.

Ábel T, Wimmer A, Lengyel G, Eldin MG, Kovács A, Fehér J. (2009). The moderate white wine consumption and the insulin resistance. Clin Exp Med J, 3: 605-6.

Ábel T, Fehér J, Dinya E, Gamal EM, Kovács A. Ezetimib/simvastatin kombinált terápia biztonságossága és hatékonysága 2-es típusú diabeteses, nem alkoholos zsírmájú betegekben. Orv Hetil. 2009; 150 (21): 989-993.

Ábel T, Fehér J. (2010). A rosuvastatin klinikai jelentősége napjaink lipidologiai gyógyszerelésében. Orv Hetil, 151: 1403-1407.

Ábel T, Fehér J. (2010). Új kezelési lehetőség a 2-es típusú diabetes terápiájában: DPP-4 gátlók (sitagliptin). Orv Hetil, 151: 1012-1016.

Ábel T, Blázovics A, Kemény M, Lengyel G. (2011). Hyperlipoproteinaemia terhességben. Orv Hetil, 152: 753-7.

Ábel T. (2011). A sitagliptin helye a 2-es típusú diabétesz terápiájában. Háziorvosi Továbbképző Szemle, 16: 23-25.

Horváth K, **Ábel T**, Domokos N, Szabolcs I, Zsirai L (2013). A terhességi cukorbetegség és dietetikai vonatkozásai, diagnosztika-terápia. Új diéta, XXII: 2-3.

Ábel T, Sándor K, Tremmel A, Pénzes I, Gamal EM, Lengyel G, Szabolcs I. (2014). Hypertriglyceridaemia kezelése plazmaferezissel. Orv Hetil, 155: 1203-1206;

Ábel T. Antidiabetikus terápia választása fokozott kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező 2-es típusú cukorbeteg esetében. Háziorvos Továbbképző Szemle 2014; 5: 364.