

T ERAPIA ACTUALĂ ÎN BFGNA

Current therapy in NAFLD

Carmen ESTER, Liana GHEORGHE

Centrul de Gastroenterologie, Hepatologie și Transplant hepatic, Institutul Clinic Fundeni București

Scopul terapiei în boala ficatului gras nonalcoolic este oprirea progresiei către ciroză, prevenția complicațiilor și scăderea ratei de mortalitate, dar cu toate acestea principala abordare este axată pe schimbarea stilului de viață în special în ceea ce privește obiceiurile alimentare, exercițiul regulat și menținerea unei greutate corporale normale.

SCHIMBAREA STILULUI DE VIAȚĂ

Cu toate că pentru scăderea gradului de steatoză hepatică este suficientă o scădere în greutate de 3-5%, pentru a observa modificări în gradul de inflamație, afectare celulară și fibroză hepatică este necesară o scădere în greutate de 7-10% din masa corporală inițială (1). Provocarea o reprezintă menținerea greutății după regim, dat fiind că studiile arată că numai 50% dintre cei care inițiază un astfel de regim reușesc să scadă în greutate 7% și să se mențină ulterior (2).

Cu privire la exercițiul fizic, studiile efectuate pe pacienți cu steatohepatită arată doar scăderea gradului de steatoză hepatică, dar nu și de inflamație sau fibroză, aici rezultatele fiind incerte (3).

CHIRURGIA BARIATRICĂ

Chirurgia bariatrică are efecte spectaculoase asupra profilului metabolic, studiile arătând că poate duce la rezoluția steatohepatitei la 85% dintre pacienți și la îmbunătățirea gradului de fibroză hepatică la 33% dintre

aceștia (4). Cu toate acestea, este recomandată doar în caz de obezitate morbidă, având și numeroase contraindicații cum ar fi hipertensiunea portală, insuficiența cardiacă, boala coronariană instabilă și afecțiuni pulmonare avansate (5).

CONSUMUL DE CAFEA

Consumul de cafea este foarte răspândit în întreaga lume, iar beneficiile sale sunt cunoscute în diminuarea riscului cardiovascular, în apariția complicațiilor diabetului zaharat, dar și în ceea ce privește riscul de hepatocarcinom, precum și diminuarea activității histologice, aspecte studiate în principal în rândul pacienților infectați cu virus hepatitic C (6).

Pentru pacienții cu steatohepatită a fost dovedit într-un studiu ce a avut la bază histologia hepatică asocierea cu grade mai reduse ale fibrozei hepatice (7).

TRATAMENT MEDICAMENTOS

În prezent, nu există tratament specific aprobat pentru steatohepatita de către agențiile reglementatoare, astfel încât nu poate exista o indicație clară, iar orice terapie utilizată va fi off-label (8).

Indicația pentru tratamentul medicamentos în steatohepatită este rezervată pentru pacienți cu steatohepatită și fibroză semnificativă ($\geq F2$), steatohepatita cu activitate necroinflamatorie crescută sau ALT persistent crescut sau steatohepatită cu factori de risc pentru progresia bo-

lii (vârstă peste 50 de ani, diabet zaharat tip 2, sindrom metabolic) (9).

MEDICAȚIE ANTIOXIDANTĂ/HEPATO-PROTECTOARE

Vitamina E este un antioxidant puternic, liposolubil, cu proprietăți antiinflamatoare. Rolul său ca potențială terapie pentru ficatul gras a fost suspectat din cauza rolului crucial jucat de stresul oxidativ în injuria hepatocitară (10).

Studiile clinice bazate pe histologie ce au inclus suplimentarea cu vitamina E în steatohepatită au arătat rezultate promițătoare la doze de 800 UI/zi pentru perioade lungi de timp (96 de săptămâni) comparativ cu placebo fiind semnificativă reducerea balonizării hepatocitare, a inflamației lobulare, a nivelurilor ALT și steatozei hepatice fără impact pe gradul de fibroză hepatică (11).

Cu toate acestea, principala îngrijorare cu privire la tratamentul cu vitamina E în steatohepatita este legată de potențialul de toxicitate la utilizarea pe termen lung sau în doze mari, date fiind rezultatele care arată o rată mai mare de apariție a cancerului de prostată (studiu SELECT) și s AVC hemoragic. Recomandarea este ca pentru tratamentul steatohepatitei să fie alese doze mai mici (300-400 mg/zi, mai degrabă decât 800 mg/zi) (12).

Metadoxina este un antioxidant propus ca sursă de glutatation și capabil să inhibe diferențierea adipocitelor. A fost testată în câteva studii și pare a avea efecte benefice prin reducerea stresului oxidativ și a scindării lipidice (13), dar și pentru reducerea fibrozei prin scăderea depunerii de procologen și fibronectină (14).

MEDICAȚIE ANTIDIABETICĂ

Din cauza asocierii frecvente a diabetului zaharat cu steatohepatita, această clasă de medicamente a fost mult studiată cu scopul de a găsi un medicament eficient pentru ambele afecțiuni care să scadă și greutatea corporală, să prevină apariția hepatocarcinomului, să îmbunătățească calitatea vieții și să aibă un cost scăzut (15).

Singura terapie aprobată pentru tratamentul steatohepatitei la pacienții diabetici este pioglitazona, pe când metforminul, cu toate că are rezultate bune în ceea ce privește scăderea ponderală și profilul cardiovascular, nu a demonstrat ameliorarea histologiei (8).

Clase noi de medicamente asociate producției de incretine (inhibitori DPP4 și agoniști de receptor GLP-1) prezintă perspective mai apropiate pentru un potențial tratament al steatohepatitei, iar dintre acestea liraglutidul (agonist de receptor GLP-1) are deja eficiență dovedită în țările vestice în studiul de fază 2 (studiu LEAN) (16).

AGONIȘTII DE RECEPTOR PPAR α/δ

Pioglitazona se află și în clasa agoniștilor PPAR δ , care în studiile clinice a arătat o ameliorare semnificativă a steatohepatitei, dar și numeroase posibile complicații la utilizarea sa pe scară largă cum ar fi câștigul ponderal, cancerul de prostată și pancreas, creșterea riscului de apariție a evenimentelor cardiovasculare și fracturi în cazul utilizării de către pacienții de sex feminin (17).

Elafibranor (GFT505) este un agonist dual de PPAR α/δ aflat încă în studii clinice cu rezultate preliminare care arată ameliorarea steatozei, inflamației și fibrozei (18). În prezent, este în desfășurare un studiu de fază 3 ce își propune să includă 2.000 de pacienți în 250 de centre din mai multe țări, cu rezultate preliminare ce vor fi anunțate în 2021.

LIGANZII DE RECEPTOR FARNESOID X

Acizii biliari sunt sintetizați în ficat prin oxidarea colesterolului și sunt apoi procesați de bacteriile intestinale prin dehidroxilare parțială. Secreția este stimulată de colecistokinină ca răspuns la aportul alimentar și ajută la solubilizarea lipidelor din dietă promovând absorbția în circulația intestinală (19). FXR este un receptor nuclear cu rol în modularea acizilor biliari, lipidelor și homeostaziei glucozei, exprimat în special în ficat. Dintre liganzii de FXR testați în studii clinice pentru tratamentul NAFLD, cel mai avansat în prezent este acidul obeticolic (OCA; Intercept, New York, NY, USA), o variantă sintetică a acidului chenodeoxicolic. Acesta pare să fie util în ameliorarea necroinflamăției fără a crește gradul fibrozei hepatice și induce scăderea ponderală. Efectele adverse pe metabolismul lipidic (creșterea LDL-colesterol), apariția pruritului, și costul mare sunt cele mai importante probleme în privința acestui tratament (20).

A fost finalizat și un studiu de fază 2 (CONTROL) ce include administrarea concomitentă a OCA și atorvastatin pentru a limita creșterea LDL-colesterol (21).

Tot acidul obeticolic se află în prezent și într-un studiu de fază 3 la pacienții cu steatohepatită și ciroză (studiu REVERSE), principalul obiectiv al acestuia fiind ameliorarea histologică a fibrozei fără agravarea steatohepatitei.

RECEPTORUL β AL HORMONULUI TIROIDIAN

Receptorul β al hormonului tiroidian (THR β) este receptorul T4 predominant hepatic ce mediază metabolismul colesterolului și excreția prin bilă. Resmetirom, un agonist de receptor β al hormonului tiroidian, a fost dezvoltat pentru tratamentul dislipidemiei, dar studiile clinice au arătat rezultate bune în studii animale și pentru reducerea steatozei hepatice (22).

MEDICAȚIE ANTIFIBROTICĂ

Genicriviroc, un antagonist al receptorului 2/5 al chemokinei C-C, a fost creat ca moleculă antiinflamatorie, iar efectele antifibrotice au fost observate ulterior. Studiul de fază 2b (CENTAUR) a arătat ameliorarea semnificativă a fibrozei comparativ cu placebo, fără a se observa progresia steatohepatitei (23), iar studiul de faza 3 ce include pacienți cu steatohepatită și fibroză grad 2/3 este încă în desfășurare (AURORA), cu rezultate finale așteptate pentru anul 2024.

AGENȚI ANTIINFLAMATORI ȘI ANTIAPOPTICI

Pentoxifilina este un inhibitor de fosfodiesterază nespecific ce are ca principală funcție reducerea producției de citokine proinflamatorii prin reducerea transcripției TNF α . O metaanaliză a 5 studii a arătat că utilizarea pentoxifilinei duce la ameliorare histologică prin scăderea inflamației lobulare și a scorului NAS fără influențarea profilului lipidic (24). Pe lângă reducerea inflamației prin scăderea TNF α , aceasta îmbunătățește și gradul de steatoză hepatică și AST-ul, fără a ameliora homeostazia metabolismului glucozei (25). Cu toate acestea în Japonia nu mai este disponibil din cauză că efectele sale în tratamentul postAVC au fost reevaluate și considerate ineficiente (26).

Kinaza 1 ce reglează semnalele apoptozei (ASK1) este reglată de TNF α extracelular, de stresul oxidativ intracelular și inițiază calea P38/JNK care conduce la apoptoză și fibroză (27). Din acest motiv, inhibitorii de ASK1 au fost considerați o țintă atractivă pentru tratamentul steatohepatitei. Cu toate că studiile inițiale la pacienți cu steatohepatită și fibroză grad 2/3 au arătat o ameliorare în ceea ce privește gradul de fibroză, rigiditatea hepatică, conținutul de grăsime intrahepatică, dar și progresia către ciroză (28), programul STELLAR ce a inclus și studiile de faza 3 a fost abandonat din cauza rezultatelor nesatisfăcătoare comparativ cu placebo.

MEDICAȚIE HIPOLIPEMIANTĂ

Contrar opiniei generale, statinele au un profil de siguranță bun la pacienții cu ficat gras (29) având rol în etapele sintezei colesterolului. Studii retrospective controlate histologic au arătat ameliorarea steatozei hepatice la evaluarea în dinamică (30).

Ezetimibul inhibă absorbția colesterolului în tubul digestiv și este utilizat la pacienții intoleranți la statine sau ca tratament complementar statinelor în caz de control inadecvat (31). O amplă metaanaliză a arătat că acesta reduce semnificativ valorile serice ale AST, ALT și GGT, steatoza hepatică și balonizarea hepatocitară, dar nu ameliorează inflamația sau fibroza (32).

FACTORUL DE CREȘTERE A FIBROBLAȘTILOR (FGF21)

FGF21 reglează în mod direct metabolismul lipidic, reduce acumularea lipidică la nivel hepatic într-o manieră insulino-independentă. În studiile pe modele animale administrarea de FGF21 a demonstrat reducerea gradului de steatoză hepatică, ameliorarea obezității și ameliorază rezistența la insulină (33). Un analog pegylat al FGF21 a demonstrat în studiile de fază 2 eficiență în reducerea cantității de grăsime intrahepatice la evaluarea RMN-PDFD după 16 săptămâni de tratament (34), dar sunt așteptate rezultatele studiilor de fază 3.

BIBLIOGRAFIE

- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2018;67:328-357.
- Musso G, Cassader M, Rosina F et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55:885-904.
- Kistler KD, Brunt EM, Clark JM et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:460-468.
- Lassailly G, Caiazzo R, Buob D et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015;149:379-388.
- Stahl JM, Malhotra S. Obesity surgery indications and contraindications. In: Jonathan M. Stahl, Sandeep Malhotra, editors. *Wyckoff Heights Medical Center. StatPearls*. 2019 Feb 28.
- Chen S et al. Coffee and non-alcoholic fatty liver disease: Brewing evidence for hepatoprotection? *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:435-441.

7. Graeter T. Coffee consumption and NAFLD: A community based study on 1,223 subjects. *BMC Res Notes*. 2015;8:640.
8. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASLEASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388-402.
9. Sporea I, Popescu A, Dumitrașcu D et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Status Quo. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2018;27(4):439-448.
10. El Hadi H., V. R. Congenital Vitamin E deficiency. În P. V. In: Preedy V.R., Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation. 2018 (pg. 1-18). Basel, Switzerland: Springer International Publishing AG.
11. Sanyal AJ, C. N. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85.
12. Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: A stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:196-205.
13. Mazraati P. Hepatoprotective Effect of Metadoxine on Acetaminophen-induced Liver Toxicity in Mice. *Adv Biomed Res*. 2018;67.
14. Kim MS. Optimal management for alcoholic liver disease: Conventional medications, natural therapy or combination? *World J Gastroenterol*. 2016. 22(1), 8-23.
15. Sumida Y, Seko Y, Yoneda M; Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). Novel antidiabetic medications for nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes. *Hepatol Res*. 2017;47:266-80.
16. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679-90.
17. Cusi K, Orsak B, Bril F et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305-15.
18. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013;58:1941-52.
19. Li Y. Bile acid receptors in non-alcoholic fatty liver disease. *Biochem Pharmacol*. 2013;86(11):1517-24.
20. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-65.
21. Pockros PJ, Fuchs M, Freilich B et al. CONTROL: A randomized phase 2 study of obeticholic acid and atorvastatin on lipoproteins in non-alcoholic steatohepatitis patients. *Liver Int* in press.
22. Vatner DF, Weismann D, Beddow SA et al. Thyroid hormone receptor- β agonists prevent hepatic steatosis in fat-fed rats but impair insulin sensitivity via discrete pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;305(1):E89-E100.
23. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018;67(5):1754-1767.
24. Du J. Effect of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(2):569-77.
25. Acedo SC. Role of pentoxifylline in non-alcoholic fatty liver disease in high-fat diet-induced obesity in mice. *World J Hepatol*. 2015;7(24):2551-8.
26. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):362-376.
27. Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol*. 2013;59:583-94.
28. Younossi ZM, Stepanova M, Lawitz E et al. Improvement of hepatic fibrosis and patient-reported outcomes in non-alcoholic steatohepatitis treated with selonsertib. *Liver Int*. 2018;38(10):1849-1859.
29. Chalasani N. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
30. Newsome JS. Evaluation of Statin Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pharm Technol*. 2016;32(4), 169-173.
31. Charles Z. Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia: NICE technology appraisal guidance. *Heart*. 2008;94(5):642-3.
32. Nakade YM. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Res*. 2017;47:1417-1428.
33. Liu J, Xu Y, Hu Y, Wang G. The role of fibroblast growth factor 21 in the pathogenesis of non-alcoholic Fatty liver disease and implications for therapy. *Metabolism*. 2015;64(3):380-390.
34. Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri B, Loomba R, Harrison S, Abdelmalek M et al. BMS-986036 (pegylated FGF21) in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A phase 2 study. *J Hepatol*. 2017;66:S89-S90.