

ACTIVITATEA FOSFOLIPIDELOR ESENȚIALE ÎN BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC

The activity of essential phospholipids in non-alcoholic fatty liver disease

Prof. Dr. Liana GHEORGHE

UMF „Carol Davila”, București

Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie, Institutul Clinic Fundeni, București

Tratamentul afecțiunilor cronice hepatice a înregistrat progrese importante în ultimii 30 ani, un exemplu remarcabil fiind vindecarea sau controlul pe termen lung al hepatitelor virale. Contrar acestui fapt, ficatul gras nonalcoolic, cu întregul spectru clinico-evolutiv, a devenit o problemă globală de sănătate publică, ca urmare a incidenței în continuă creștere și contribuției crescânde la morbiditatea și mortalitatea de origine hepatică, atât la adult, cât și la copil (1). Ficatul gras nonalcoolic (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) este o afecțiune hepatică dezvoltată în context sistemic (rezistența la insulină, diabet zaharat, dislipidemie, obezitate, HTA) și în condițiile ingestiei a mai puțin de 20 de grame de alcool pe zi, caracterizată prin acumularea excesivă de grăsime în celulele hepatice (steatoză). Este definită prin prezența steatozei în peste 5% dintre celulele hepatice, documentată prin metode noninvasive, cea mai accesibilă fiind ecografia, iar cea mai performantă – imagistica prin rezonanță magnetică. Este binecunoscut faptul că metoda cu cea mai mare acuratețe rămâne în continuare examenul histologic (biopsia hepatică), dar cu utilitate limitată, fiind una invazivă. NAFLD este cea mai frecventă afecțiune hepatică; interesează între 15 și 46% (în medie 30%) din populație în aria noastră geografică (Europa) și în țările dezvoltate sau în curs de dezvoltare ale lumii; dintre aceste persoane, aproximativ 5% prezintă steatohepatită evolutivă și 1,5% vor dezvolta ciroză hepatică. Frecvența acestei afecțiuni crește concomitent cu creșterea frecvenței obezității și sindromului metabolic cu componen-

tele lui (obezitatea, diabetul zaharat de tip 2, dislipidemia, hipertensiunea arterială) (2).

Abordarea terapeutică a pacientului cu NAFLD necesită o echipă multidisciplinară care implică adesea medici de asistență primară, gastroenterologi, hepatologi și nutriționiști/dieteticieni. Tratamentul acestei noi pandemii presupune mijloace nonfarmacologice și mijloace farmacologice.

Terapia de primă linie în NAFLD constă în modificarea stilului de viață, cu promovarea unei diete sănătoase (de tip mediteraneean sau blue zone), hipocalorice și a activității fizice susținute. Reducerea aportului caloric cu 500-1.000 kcal/zi se asociază cu scăderea ponderală progresivă cu 500-1.000g/săptămână. Reducerea aportului caloric este frustrantă, greu realizabilă și greu sustenabilă. O scădere în greutate de 5-8% determină regresia steatozei, inflamației și balonizării, iar peste 10%, ameliorarea fibrozei. În acest scop, se recomandă reducerea consumului de grăsimi saturate, carne, produse procesate, colesterol, evitarea băuturilor și alimentelor care conțin fructoză și creșterea cantității de fibre, vegetale, acizi grași polinesaturați, de cafea și de ciocolată neagră. Un program bine structurat de activitate fizică cuprinde 3-5 sesiuni a 30-60 de minute/săptămână (150-200 min/săpt) de activitate moderată sau viguroasă (mers alert, alergare, bicicletă, înot).

În cadrul tratamentului farmacologic, eficacitatea fosfolipidelor esențiale (EPL) a fost larg acceptată (4). Este cunoscut faptul că fosfolipidele formează stratul du-

blu al membranelor celulare și subcelulare și precondiționează fluiditatea și activitatea lor biologică.

Termenul de fosfolipide esențiale, cu moleculele sale de polienilfosfatidilcolină, indică un extract bine definit, înalt purificat din semințe de soia cu un conținut standardizat de 72-96% (3-sn-fosfatidil) colină. Pentru terapia afecțiunilor hepatice este considerat necesar un conținut de minim 72% fosfatidilcolină (4).

Medicamentul Essentiale are în compoziție 300 mg fosfolipide esențiale înalt purificate extrase din semințe de soia, conținând 76% (3-sn-fosfatidil)colină.

Eficacitatea fosfolipidelor esențiale în terapia bolilor hepatice este determinată de următoarele acțiuni ale 1,2-dilinoleoilfosfatidilcolinei (molecula dominantă cantitativ și calitativ în EPL):

- încorporarea în secțiunile deteriorate ale membranelor, îmbunătățind astfel regenerarea hepatică și înlocuind moleculele endogene de fosfatidilcolină mai puțin nesaturate (4,5),
- creșterea fluidității membranei și funcțiilor acesteia (4,6).

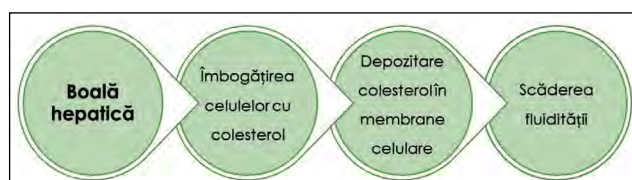


FIGURA 1. Fiziopatologia bolii hepatice

Un studiu *in vitro* a arătat că fosfatidilcolina contribuie la creșterea fluidității membranei prin sechestrarea excesului de colesterol în membranele celulare (6).

Pe baza studiilor *in vitro* și a studiilor experimentale la animale, s-a demonstrat că fosfolipidele esențiale influențează funcțiile celulare dependente de membrană și

prezintă proprietăți antioxidante, antiinflamatorii, antifibrotice, de modulare a apoptozei, regeneratoare, de protecție și reparare a membranei, de semnalizare celulară și de influențare a receptorilor, precum și efecte de reglare a lipidelor (7).

Efectul fosfolipidelor esențiale de a inhiba peroxidarea grăsimilor a fost demonstrat în studii la animal. Este recunoscut faptul că stresul oxidativ este implicat în patogeneza NAFLD și în progresia sa spre steatohepatită (8). Peroxidarea lipidelor nesaturate la nivelul membranelor biologice sub acțiunea radicalilor liberi dă naștere unor produși de descompunere capabili să altereze structurile biologice (9).

Fosfolipidele esențiale reduc peroxidarea lipidelor prin reducerea peroxizilor malondialdehidă (MDA) (12) și hidroxinonenal (4-HNE) (13).

În ceea ce privește efectul antifibrotic, studiile la animale (șobolani și babuini) au arătat că fosfolipidele esențiale reduc fibroza și ciroza hepatică (14,15). Mecanismul acțiunii antifibrotice al fosfolipidelor esențiale ar putea implica oricare dintre:

- stabilizarea membranei (16);
- stabilizarea celulelor stelate hepatice (lipocite sau adipocite) atenuând transformarea lor în celule de tranziție (15);
- activarea enzimei colagenază, conducând la reducerea acumulării de colagen (14,15,17).

Efectul fosfolipidelor esențiale de stimulare a regenerării hepatice s-a observat la șobolan prin:

- stimularea regenerării hepatice manifestată prin creșterea activității mitotice și a nivelurilor scăzute ale trigliceridelor (18);

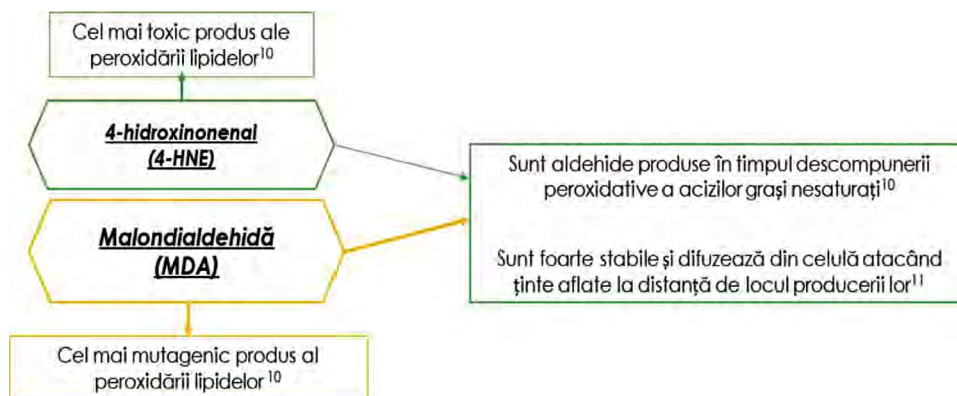


FIGURA 2. Peroxidarea lipidelor nesaturate la nivelul membranelor biologice sub acțiunea radicalilor liberi

- protejarea materialului genetic așa cum arată reducerea frecvenței aberațiilor cromozomiale (19).

Eficacitatea clinică a fosfolipidelor esențiale în NAFLD a fost demonstrată în numeroase studii clinice: 45 de studii publicate după anul 2000 comparativ cu numai 9 studii publicate înainte de anul 2000 (4).

În funcție de studiu, dozele de fosfolipide esențiale s-au situat între 1,05 g/zi și 1,8 g/zi, administrate oral; durata administrării încadrându-se între 4 săptămâni și peste 24 luni. În majoritatea studiilor s-a administrat 1,8 g fosfolipide esențiale timp de 3-6 luni (4).

În toate aceste studii, au fost demonstrate efectele pozitive ale fosfolipidelor esențiale în NAFLD, de îmbunătățire a manifestărilor clinice, de ameliorare sau normalizare a rezultatelor paraclinice – testele de citoliză hepatică, unele fracții lipidice, precum și parametrii imagistici la ecografie, elastografie.

Fosfolipidele esențiale au un profil de siguranță foarte bine stabilit și nu au potențial toxic.

BIBLIOGRAFIE

- Rinella ME, Loomba R, Cladwell SH et al. Controversis in the Diagnosis and Management of NAFLD and NASH. *Gastroenterology & Hepatology*. 2014;10(4):219-227.
- Younossi ZM et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15(1):11-20.
- Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2010; 16(42):5286-5296.
- Gundermann KJ et al. Essential phospholipids in fatty liver: A scientific update. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:105-117.
- LeKim D et al. Incorporation of Complete Phospholipid Molecules in Cellular Membranes of Rat Liver after Uptake from Blood Serum. Hoppe-Seyler's Z. *Physiol. Chem*. 1972;353:949-964.
- Owen JS & Rafique S. *Prog Hepato-Pharmacol*. 1995;1:168-176.
- Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):643-659.
- Morita M et al. Fatty liver induced by free radicals and lipid peroxidation. *Free Radical Research*. 2012;46(6):758-765.
- Wang R et al. A survey of Chinese herbal ingredients with liver protection activities. *Chin Med*. 2007;2:5.
- Ayala A et al. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438.
- Repetto M. Chemical Mechanism, Biological Implications and Analytical Determination. In *Lipid Peroxidation*. *IntechOpen*, 2012.
- Martelli A et al. Protective effect of phosphatidylcholine on hepatic lipid peroxidation in rats *Med Sci Res*. 1989;17:995-996.
- Takehige U et al. *Hepatology*;1996;24:240.
- Aleynik SI et al. Polyenyolphosphatidylcholine prevents carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation while it attenuates liver fibrosis. *J Hepatol*. 1997;27:554-561.
- Lieber CS et al. Phosphatidylcholine Protects Against Fibrosis and Cirrhosis in the Baboon Gastroenterology. 1994;106:152-15.
- Lieber CS et al. Attenuation of Alcohol-induced Hepatic Fibrosis by Polyunsaturated Lecithin *Hepatology*. 1990;12:1390-1398.
- Li J et al. Polyunsaturated Lecithin Prevents Acetaldehyde-mediated Hepatic Collagen Accumulation by Stimulating Collagenase Activity in Cultured Lipocytes. *Hepatology*. 1992;15:373-381.
- Holeček M et al. Effect of Polyunsaturated Phosphatidylcholine on Liver Regeneration Onset after Hepatectomy in the Rat. *Arzneimittelforschung*. 1992;42:337-339.
- Kropáčová K, Mišúrová E. The Influence of Essential Phospholipids (Essentiale) on Liver Regeneration in Gamma Irradiated Rats. *Physiol Res*. 1995; 44:241-247.