

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and metabolic-associated steatohepatitis: a review of pathogenesis and potential pharmacological targets

Olapour S^{1,2}, Yaghooti H^{3*}

1- Herbal Pharmacology Research Center, Faculty of Medicine, Islamic Azad University, Tehran, I.R Iran.

2- Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Islamic Azad University, Tehran, I.R. Iran.

3- Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, I.R Iran.

Received: 2022/06/13 | Accepted: 2022/09/18

Abstract:

Background: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is one of the most common liver diseases that results from excess fat accumulation in the hepatocytes. The progression of steatosis to hepatocellular necrosis and inflammation leads to metabolic-associated steatohepatitis (MASH). Insulin resistance and obesity have significant roles in the disease process. Oxidative damage to hepatocytes and gut microflora dysbiosis may also contribute to the progression of fatty liver disease. There is currently no specific medication for MAFLD, and usually, lifestyle modifications are recommended. This study aimed to review the potential pharmacological targets for MAFLD.

Materials and Methods: In this paper, we studied the primary pharmacological targets for MAFLD and MASH, focusing on current evidence from clinical trials registered on the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and published articles in PubMed, Google Scholar, ISI Web of Science, and Scopus databases.

Results: The peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), farnesoid X receptor, statins, mediators of fibrosis and inflammation, weight loss agents, and probiotics were the primary targets in the treatment of fatty liver disease.

Conclusion: The drugs decreasing body weight, such as orlistat and GLP-1 analogs, have beneficial effects in obese patients with fatty liver disease. Moreover, insulin-sensitizers and lipid-lowering agents like PPAR agonists, GLP-1 analogs, and statins are valuable in this condition.

Keywords: Fatty liver disease, Steatohepatitis, Pathogenesis, Drug targets

***Corresponding Author**

Email: hmdyaghooti@gmail.com

Tel: 0098 828 83571

Fax: 0098 828 83818

Conflict of Interests: *No*

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, September, 2022; Vol. 27, No 5, Pages 605-616

Please cite this article as: Olapour S, Yaghooti H. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and metabolic-associated steatohepatitis: a review of pathogenesis and potential pharmacological targets. *Feyz* 2022; 27(5): 605-16.

بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک و استئاتوهپاتیت مرتبط با اختلال متابولیک: مروری بر پاتوژنز و اهداف دارویی بالقوه

سمانه اولی پور^۱، حمید یاقوتی^{۲*}

خلاصه:

سابقه و هدف: بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک (MAFLD) از شایع‌ترین بیماری‌های کبدی است که به واسطه رسوب چربی در هپاتوسیت‌ها ایجاد می‌شود. با پیشرفت استئاتوز به سمت نکروز و التهاب سلول‌های کبدی، استئاتوهپاتیت مرتبط با اختلال متابولیک (MASH) رخ می‌دهد. مقاومت به انسولین و چاقی از عوامل مهم در پاتوژنز کبد چرب محسوب می‌شوند. آسیب اکسیداتیو کبد و بهم‌خوردن میکروفلور روده نیز در پیشرفت بیماری دخیل هستند. در حال حاضر داروی اختصاصی برای این بیماری وجود ندارد و اغلب اصلاح سبک زندگی توصیه می‌شود. هدف از مطالعه حاضر، مرور اهداف دارویی بالقوه در درمان کبد چرب می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در مقاله حاضر با مطالعه کارآزمایی‌های بالینی ثبت‌شده در پایگاه بین‌المللی ICTRP سازمان بهداشت جهانی و مقالات چاپ‌شده در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Google Scholar، ISI Web of Science، Scopus، اهداف دارویی مهم در بیماری کبد چرب و استئاتوهپاتیت با تمرکز بر یافته‌های جدید، بررسی شده است.

نتایج: گیرنده فعال‌کننده پروکسیزوم (PPAR)، پپتید-۱ شبه گلوکاگون (GLP-1)، گیرنده فارنزونید X، استاتین‌ها، واسطه‌های دخیل در فیروز و التهاب، عوامل کاهشنده وزن و پروبیوتیک‌ها جزء اهداف اصلی مورد مداخله در بیماری کبد چرب بوده‌اند.

نتیجه‌گیری: داروهای کاهشنده وزن نظیر ارلیستات و آنالوگ‌های GLP-1 به‌خصوص در افراد چاق مبتلا به کبد چرب اثرات خوبی داشته‌اند. همچنین بهبود مقاومت به انسولین و هیپرلیپیدمی توسط آگونیست‌های PPAR، آنالوگ‌های GLP-1 و استاتین‌ها پتانسیل درمانی خوبی نشان داده‌اند.

واژگان کلیدی: بیماری کبد چرب، استئاتوهپاتیت، پاتوژنز، اهداف دارویی

دوماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و ششم، شماره ۵، آذر-دی ۱۴۰۱، صفحات ۶۱۶-۶۰۵

مقدمه

از آنجایی که بیماری کبد چرب ارتباط تنگاتنگی با اجزای مختلف سندرم متابولیک نظیر چاقی، دیابت نوع ۲ و دیس‌لیپیدی دارد، متخصصان در سال ۲۰۲۰ نام آن را از NAFLD و NASH به ترتیب به بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک (MAFLD) و استئاتوهپاتیت مرتبط با اختلال متابولیک (MASH) تغییر دادند که بیانگر تعریف شفاف‌تری از پاتوفیزیولوژی این بیماری می‌باشد [۴]. در حال حاضر درمان اختصاصی مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا برای این بیماری وجود ندارد و تنها رویکرد کنونی، تغییر در سبک زندگی، رژیم غذایی و تمرینات بدنی می‌باشد [۶،۵]. تحقیقات بسیاری نیز به‌منظور بررسی اثربخشی کلاس‌های دارویی مختلف در درمان این بیماری صورت گرفته است که اغلب به‌واسطه اثر بر مسیرهای دخیل در پاتوژنز کبد چرب نظیر مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو، التهاب، فیروز و میکروبیوتای دستگاه گوارش در درمان بیماری کبد چرب و استئاتوهپاتیت مفید بوده‌اند (شکل شماره ۱). هدف از مطالعه حاضر معرفی این داروها و مرور یافته‌های حاصل از کاربرد آن‌ها در مطالعات متعدد می‌باشد.

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن کبدی در کودکان و بزرگسالان است که در اثر تجمع تری‌گلیسیریدها در سیتوپلاسم سلول‌های کبدی (استئاتوز) به میزان بیش از ۵ درصد وزن کبد، رخ می‌دهد. پیشرفت استئاتوز مزمن کبدی به سمت مرگ هپاتوسیت‌ها همراه با ظهور فرآیندهای التهابی در کبد، وضعیتی به‌نام استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH) ایجاد می‌نماید که می‌تواند به فیروز پیشرونده کبد، سیروز و درنهایت کارسینومای هپاتوسلولار تبدیل گردد [۳-۱].

۱. استادیار، مرکز تحقیقات فارماکولوژی گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲. استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۳. استادیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

*نشانی نویسنده مسئول:

تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه بیوشیمی بالینی

تلفن: ۰۲۱۸۲۸۸۳۵۷۱ | دپو: ۰۲۱۸۲۸۸۳۸۱۸

پست الکترونیک: hmdyaghooti@gmail.com

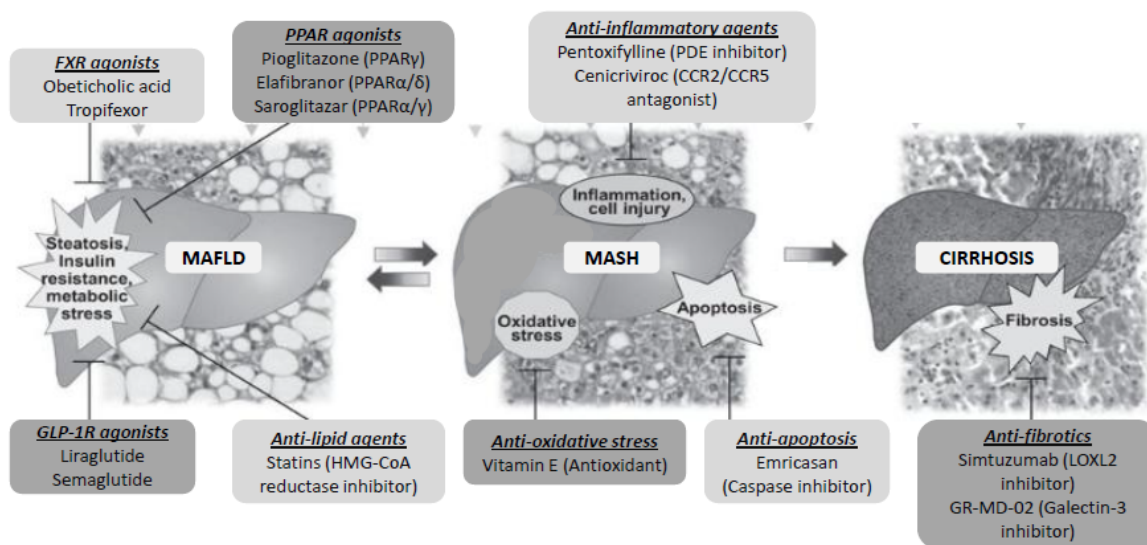
تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۳/۲۳ | تاریخ پذیرش نهایی: ۱۴۰۱/۶/۲۷

مواد و روش‌ها

در مطالعه مروری حاضر، با استفاده از واژگان کلیدی Pathogenesis, MAFLD, MASH, NAFLD, NASH, Pharmacotherapy, Drug targets Fatty liver Obesity, Diabetes, Dyslipidemia, Gut microbiota, Fibrosis به جستجوی کارآزمایی‌های بالینی ثبت‌شده در پایگاه بین‌المللی ICTRP سازمان بهداشت جهانی و مقالات چاپ‌شده در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Google Scholar و ISI Web of Science در بازه زمانی ۲۰۰۶ تا ۲۰۲۱، پرداخته شد. مقالات استخراج‌شده از پایگاه‌های موردنظر مطابق با معیارهای ورود به مطالعه که شامل مرتبط بودن با موضوع پژوهش و انتشار در مجلات معتبر بود، بررسی شدند. معیارهای حذف مقالات هم غیرمرتبط بودن محتوای آن با اهداف پژوهش و تکراری بودن موضوع موردنظر بود. از ۳۱۲ مقاله لاتین موجود در زمینه دارودرمانی بیماری کبد چرب، در نهایت تعداد ۲۶ مقاله واجد شرایط وارد پژوهش شدند و به‌طور دقیق مورد مطالعه قرار گرفتند.

نتایج

در حال حاضر درمان دارویی مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا برای بیماری کبد چرب وجود ندارد و متخصصان سبک زندگی سالم و کاهش وزن را اساس درمان این بیماری می‌دانند. داروهای مؤثر در کاهش وزن بدن و تأثیرگذار بر توده بدنی نظیر ارلیستات، آنالوگ‌های پپتید ۱-شبه گلوکاگون، پروبیوتیک‌ها و سین بیوتیک‌ها، به‌خصوص در بیماران دارای اضافه‌وزن و چاقی تأثیرات خوبی به‌همراه داشته‌اند. با توجه به اهمیت اختلالات متابولیک نظیر دیابت نوع ۲ و دیس‌لیپیدمی در پاتوژنز بیماری کبد چرب داروهای مؤثر بر مسیرهای متابولیک که قادر به اصلاح این اختلالات باشند، در این افراد اندیکاسیون دارند. از این جمله می‌توان به استاتین‌ها، آگونیست‌های مختلف گیرنده‌های PPAR، FXR و GLP-1 اشاره نمود. در نهایت داروهای واجد اثرات ضد فیروز نظیر سیمتوزوماب و عوامل ضد التهاب و ضد استرس اکسیداتیو نظیر آنتاگونیست‌های CCR2/CCR5، مهارکننده‌های کاسپاز و ویتامین E نیز می‌توانند بر جنبه‌های دیگری از بیماری مؤثر و مفید باشند.



شکل شماره ۱- مکانیسم اثر برخی داروهای مؤثر در درمان MAFLD و MASH

FXR: farnesoid X receptor, PPAR: peroxisome proliferator-activated receptors, PDE: phosphodiesterase, GLP-1R: glucagon-like peptide 1 receptor, HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, CCR2/CCR5: chemokine receptor 2/chemokine receptor 5, LOXL2: lysyl oxidase like 2.

جدول شماره ۱- خلاصه‌ای از اثرات داروها در درمان MASH و MAFLD

نام دارو	مکانیسم اثر	مشاهدات	منابع
(۱) اهداف دارویی موثر بر مقاومت به انسولین و لیپوژنز			
الافیرائور	آگونیست PPAR آلفا و دلتا	بهبود آنزیم‌های کبدی، پروفایل لیپیدی و قندی، شاخص‌های التهابی و بافت‌شناسی کبد	[۵]
پیوگلیتازون	آگونیست PPAR گاما	بهبود شاخص‌های بافت‌شناسی کبد	[۶]
ساروگلیتازار	آگونیست PPAR آلفا و گاما	بهبود شاخص‌های لیپیدی و قندی، کاهش استئاتوز، کاهش تری‌گلیسرید، افزایش آدیپونکتین و بهبود حساسیت به انسولین	[۲۵] و [۲۶]
لیراگلوپتید	آگونیست GLP-1R	بهبود شاخص‌های بافت‌شناسی کبد، کاهش استئاتوز و کاهش شاخص توده بدن	[۲۷]
روزووآستاتین	مهارکننده HMG-CoA reductase	بهبود آزمون‌های عملکرد کبد و پروفایل لیپیدی و قندی، کاهش استئاتوز و التهاب هیپاتوسیت‌ها	[۲۹]
آبتیکولیک‌اسید	آگونیست FXR	افزایش حساسیت به انسولین، کاهش ALT و گاما-گلوتامیل ترانسفراز، کاهش وزن و بهبود فیروز کبد	[۳۳] و [۳۴]
(۲) اهداف دارویی موثر بر استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز سلول‌های کبد			
پنتوکسی‌فیلین	مهارکننده آنزیم PDE	بهبود شاخص‌های بافت‌شناسی کبد، کاهش استئاتوز و بهبود آزمون‌های عملکرد کبد	[۳۶] و [۳۷]
ویتامین E	مهارکننده آسیب اکسیداتیو	بهبود شاخص‌های بافت‌شناسی کبد و کاهش آمینوترانسفرازهای سرم	[۶]
امریکازان	مهارکننده آنزیم کاسپاز	کاهش ALT و سیتوکراتین ۱۸	[۴۲]
سنسیری و بروک	آنتاگونیست CCR2/CCR5	بهبود التهاب و فیروز کبد	[۱۱] و [۴۴]
(۳) اهداف دارویی موثر بر کاهش وزن			
ارلیستات	مهارکننده آنزیم لیپاز	کاهش استئاتوز، کاهش ALT، کاهش وزن	[۱۸] و [۴۶]
سماگلوپتید	آگونیست GLP-1R	بهبود فیروز کبدی و کاهش وزن	[۴۷]
(۴) اهداف دارویی موثر بر دستگاه گوارش			
پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها	اصلاح دیس‌بیوزیز	کاهش استئاتوز، کاهش شاخص توده بدنی، بهبود التهاب کبد، کاهش تری‌گلیسرید سرم و کاهش وزن	[۱۳] و [۱۵] و [۵۰]
(۵) اهداف دارویی موثر بر فیروز کبد			
سیمتوزوماب	مهارکننده آنزیم LOXL2	بهبود فیروز کبد	[۵۴]
GR-MD-02	مهارکننده Galectin-3	بهبود فیروز کبد	[۵۵]

FXR: farnesoid X receptor, PPAR: peroxisome proliferator-activated receptors, PDE: phosphodiesterase, GLP-1R: glucagon-like peptide 1 receptor, HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, CCR2/CCR5: chemokine receptor 2/chemokine receptor 5, LOXL2: lysyl oxidase like 2.

بحث

از بافت چربی در افراد چاق، نقش مهمی در ایجاد مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی دارد [۷]. از طرف دیگر افزایش لیپولیز بافت چربی به علت مقاومت به اثرات آنتی‌لیپولیتیک انسولین سبب بالا

پاتوژنز: مقاومت به انسولین یک مولفه مهم در پاتوژنز بیماری کبد چرب محسوب می‌شود. افزایش آدیپوکین‌های مترشحه

باشد. همچنین ورزش سبب افزایش حساسیت بافت‌های محیطی به انسولین می‌شود که نتیجه آن افزایش مصرف قند و چربی توسط سلول‌های عضلانی و کبدی می‌باشد. در نهایت تحرک فیزیکی در کنار رژیم غذایی مناسب می‌تواند نقش مکمل در کاهش وزن و بهبود استئاتوز در بیماران مبتلا به کبد چرب داشته باشد [۲۰،۱۸].

درمان دارویی: با توجه به مکانیسم‌های دخیل در فرآیند ایجاد بیماری کبد چرب، اهداف دارویی بالقوه موثر را می‌توان به پنج بخش کلی، شامل: (۱) اهداف دارویی موثر بر مقاومت به انسولین و لیپوژنز، (۲) اهداف دارویی موثر بر استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز سلول‌های کبد، (۳) اهداف دارویی موثر بر کاهش وزن، (۴) اهداف دارویی موثر بر دستگاه گوارش و (۵) اهداف دارویی موثر بر فیروز کبد تقسیم‌بندی نمود. خلاصه‌ای از یافته‌های حاصل از مقالات مرور شده در زمینه دارودرمانی بیماری کبد چرب در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

(۱) اهداف دارویی موثر بر مقاومت به انسولین و لیپوژنز

آگونیست‌های گیرنده فعال‌کننده تکثیر پروکسیزوم: گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پروکسیزوم (PPARs)، جزء خانواده گیرنده‌های هسته‌ای محسوب می‌شوند که نقش مهمی در تنظیم فرآیندهای بیولوژیکی، نظیر تمایز سلولی، متابولیسم لیپیدها، کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها بر عهده دارند. تاکنون سه ایزوفرم PPAR شناخته شده است که شامل آلفا، گاما و دلتا می‌باشد. توزیع و پراکندگی این ایزوفرم‌ها در بافت‌های مختلف بدن متفاوت است. در حال حاضر چندین دارو معرفی شده‌اند که با تاثیر بر این گیرنده‌ها می‌توانند آثار فارماکولوژیک متعددی را در بدن نشان دهند [۲۱،۵].

الافیبرانور (Ela fibranor) یک آگونیست تمام PPAR آلفا و دلتا می‌باشد که در بهبود حساسیت به انسولین و هموستاز گلوکز و لیپید موثر است. این دارو از طریق کاهش التهاب، استئاتوز و فیروز می‌تواند نقش محافظتی در استئاتوهپاتیت داشته باشد. نتایج حاصل از کاربرد الافیبرانور در مطالعات حیوانی، کاهش میزان تری‌گلیسیرید، کلسترول تام و استئاتوز را در کبد نشان داده است [۲۲،۲۳]. در یک کارآزمایی بالینی بزرگ چندمرکزی فاز ۲، بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرسیروتیک به‌طور تصادفی، الافیبرانور (۸۰ میلی‌گرم و یا ۱۲۰ میلی‌گرم) و یا دارونما به مدت یک‌سال دریافت نمودند. نتایج نشان داد که تجویز الافیبرانور با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم روزانه به‌طور معناداری سبب بهبود آنزیم‌های کبدی، پروفایل لیپیدی و قندی و همین‌طور شاخص‌های التهابی و بافت‌شناسی در این بیماران در مقایسه با گروه دارونما شد. در این مطالعه افزایش وزن و عوارض قلبی در بیماران درمان‌شده با الافیبرانور مشاهده نشد، اگرچه افزایش اندکی در میزان کراتینین سرم رخ داد. نکته حائز

رفتن سطوح پلاسمایی اسیدهای چرب آزاد شده و در صورتی که این اسیدهای چرب آزاد اکسید نشوند، به فرم تری‌گلیسیرید در سیتوپلاسم سلول‌ها انباشته می‌شوند. تری‌گلیسیریدها به‌تنهایی سبب تخریب هپاتوسیت‌ها نمی‌شوند، ولی پیش‌سازهای آن‌ها نظیر دی‌آسیل گلیسرول می‌توانند لیپوتوکسیسیته هپاتوسیتی و سمیت میتوکندریایی ایجاد نمایند که نتیجه آن مرگ سلول‌های کبدی می‌باشد [۶،۸،۹]. همچنین فعال‌شدن لئوسیت‌های T و استرس اکسیداتیو در نکروز، التهاب و تغییرات بالونی هپاتوسیت‌ها نقش کلیدی دارند [۱۰]. به‌طور همزمان فرآیندهای ترمیم بافت در کبد و رژنراسیون هپاتوسیت‌ها اتفاق می‌افتد که این وضعیت به‌نام استئاتوهپاتیت در نظر گرفته می‌شود. در صورتی که استئاتوهپاتیت به‌سمت فیروز و سیروز کبدی پیشرفت کند، تجمع فیروبولاست‌ها، کلاژن و پارانشیم غیرطبیعی کبد از لحاظ هیستولوژیکی مشهود خواهد بود که نشان‌دهنده ترمیم غیرموثر بافت کبد می‌باشد. در نهایت سلول‌های کبدی با تغییرات بدخیمی و تکثیر خارج از کنترل به سرطان اولیه کبد منتهی می‌شود [۱۱،۱۲]. علاوه بر مکانیسم‌های ذکر شده، تغییر در فلور طبیعی دستگاه گوارش و اختلال در محور روده‌ای - کبدی نیز نقش کلیدی در پاتوژنز بیماری کبد چرب دارد. دیس‌بیوزیس سبب افزایش تماس هپاتوسیت‌ها با اندوتوکسین باکتری‌ها می‌شود و در تشدید فرآیندهای التهابی در بیماری کبد چرب موثر می‌باشد [۱۳-۱۵].

درمان غیردارویی: اساس درمان بیماری کبد چرب بر پایه اصلاح رژیم غذایی و فعالیت‌های بدنی استوار است. کاهش کالری دریافتی روزانه از طریق محدودیت مصرف اسیدهای چرب اشباع به تمامی افراد مبتلا به این بیماری توصیه می‌شود. مطالعات زیادی نشان می‌دهد که دریافت اسیدهای چرب غیراشباع چندباندی (PUFU) مثل امگا ۳ که در روغن ماهی به‌وفور یافت می‌شود، می‌تواند نقش محافظتی در کبد چرب داشته باشد. اسیدهای چرب تک‌باندی (MUFA) نیز مانند اسید اولئیک که مهم‌ترین منبع آن روغن زیتون است، در کاهش کلسترول و تجمع چربی در کبد موثر می‌باشد [۱۸-۱۶]. علاوه بر محدودیت دریافت چربی در رژیم غذایی، مصرف قند، شیرینی و نشاسته نیز باید کاهش یابد، چراکه مازاد کربوهیدرات‌های ساده به فرم تری‌گلیسیرید در کبد ذخیره خواهد شد [۱۹]. هدف اصلی از تمرینات بدنی منظم و ورزش در بیمارانی که اضافه‌وزن دارند، کاهش ۳ تا ۵ درصدی وزن است که می‌تواند در بهبود استئاتوز کبدی موثر باشد. در افرادی که به استئاتوهپاتیت مبتلا هستند، کاهش وزن بیشتری در حدود ۱۰ درصد نیاز است که علاوه بر کاهش آنزیم‌های کبدی می‌تواند در بهبود یافته‌های بافت‌شناسی نظیر التهاب و تغییرات بالونی هپاتوسیت‌ها تاثیرگذار

این داروها در درمان بیماری کبد چرب نیز به اثبات برسد. آنالوگ‌های پیتید-۱ شبه گلوکاگون: پیتید-۱ شبه گلوکاگون (GLP-1) یک هورمون اینکرتینی می‌باشد که در پاسخ به مصرف غذا از سلول‌های L روده کوچک رها می‌شود و در تحریک ترشح انسولین و هموستاز گلوکز خون نقش دارد، همچنین با اثر مرکزی بر هیپوتالاموس و کاهش اشتها سبب کاهش وزن نیز می‌گردد. آگونیست‌های گیرنده-1 GLP نظیر لیراگلوتید و اگزوناتید به‌منظور کنترل قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به‌کار برده می‌شوند. تجویز این داروها در مبتلایان به کبد چرب و استئاتوهپاتیت و همچنین مدل‌های حیوانی کبد چرب، سبب کاهش استئاتوز و بهبود مقاومت به انسولین شده است [۲۷،۲۸].

در یک کارآزمایی بالینی بزرگ به‌نام مطالعه LEAN، بیماران مبتلا به اضافه‌وزن و استئاتوهپاتیت به‌طور تصادفی تحت‌درمان با لیراگلوتید (Liraglutide) به‌میزان روزانه ۱/۸ میلی‌گرم و دارونما برای مدت ۴۸ هفته قرار گرفتند. نتایج حاصل از این مطالعه حاکی از بهبود شاخص‌های هیستولوژیک کبد در ۳۹ درصد از بیماران دریافت‌کننده لیراگلوتید در مقابل ۹ درصد از بیماران دریافت‌کننده دارونما بود ($P=0/019$). همچنین درمان با لیراگلوتید سبب کاهش استئاتوز کبدی ($P=0/009$) و کاهش شاخص توده بدن بیماران شد [۲۷].

استاتین‌ها: استاتین‌ها مهارکننده‌های آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل کوآنزیم A ردوکتاز (HMG-CoA reductase) هستند که به‌منظور درمان بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی و همچنین پیشگیری از بیماری عروقی آترواسکلروتیک به‌کار می‌روند. از عوارض این داروها می‌توان به افزایش سطوح سرمی AST و ALT اشاره کرد. با این‌حال هیچ شواهدی مبنی بر اثرات نامطلوب استاتین‌ها در بیماری‌های مزمن کبدی از جمله کبد چرب موجود نمی‌باشد. مطالعات متعددی بهبود سطح آمینوترانسفرازهای سرم و هیستولوژی کبد را در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت تحت‌درمان با این داروها گزارش کرده‌اند [۳۰،۲۹]. در یک مطالعه آینده‌نگر ۲۰ بیمار مبتلا به استئاتوهپاتیت و دیس‌لیپیدمی تحت‌درمان با داروی روزوواستاتین (روزانه ۱۰ میلی‌گرم) به‌مدت ۱۲ ماه قرار گرفتند. در این مطالعه، آزمون‌های عملکرد کبد و پروفایل لیپیدی به‌طور معناداری اصلاح شدند. همچنین میزان قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران دریافت‌کننده این دارو کاهش پیدا کرد ($P<0/001$). استئاتوز و التهاب هپاتوسیت‌ها نیز در ۱۹ بیمار به‌طور کامل بهبود یافت؛ ولی کاهش در شاخص توده بدن مشاهده نشد [۲۹]. اگرچه کارآزمایی‌های بالینی آینده‌نگر در ارتباط با کاربرد استاتین‌ها در درمان بیماری کبد چرب و استئاتوهپاتیت محدود است، ولی

اهمیت در این کارآزمایی بالینی، این است که اثربخشی الافیبرانور در بیماران با استئاتوهپاتیت شدیدتر، بیشتر از بیماران با استئاتوهپاتیت خفیف بود که تاییدکننده یافته‌های قبلی مبنی بر کاهش بیان PPAR آلفا در کبد در مراحل پیشرفته استئاتوهپاتیت می‌باشد [۵]. به هر حال مطالعات بیشتر و کارآزمایی‌های بالینی فاز ۳ به‌منظور ارزیابی دقیق‌تر الافیبرانور در این جمعیت هدف از بیماران موردنیاز می‌باشد. پیوگلیتازون و روزیگلیتازون آگونیست‌های PPAR گاما هستند که به‌واسطه کاهش مقاومت به انسولین در بهبود دیابت نوع ۲ مؤثر هستند. مطالعات متعددی در ارتباط با اثربخشی و ایمنی این داروها در افراد مبتلا به کبد چرب صورت گرفته است [۲۴،۶]. در یک کارآزمایی بالینی تصادفی در افراد مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرسیروتیک (به‌نام مطالعه PIVENS)، تجویز پیوگلیتازون (روزانه ۳۰ میلی‌گرم) به‌مدت ۹۶ هفته، سبب بهبود هیستولوژیک کبد در مقایسه با گروه دارونما شد. بسیاری از بیماران دریافت‌کننده پیوگلیتازون در این کارآزمایی دچار افزایش وزن شدند [۶]. نتایج حاصل از متآنالیز ۵۶ کارآزمایی بالینی ارزیابی عوارض قلبی - عروقی داروی روزیگلیتازون، نشان داد که این دارو با خطر افزایش یافته انفارکتوس میوکارد در این بیماران همراه بوده است [۲۴]. براساس این یافته‌ها نگرانی‌هایی در مورد ایمنی و عوارض جانبی آگونیست‌های PPAR گاما در مصرف درازمدت وجود دارد که موجب کاهش پذیرش آن‌ها به‌عنوان درمانی برای استئاتوهپاتیت شده است. ساروگلیتازار (Saroglitazar) یک آگونیست توأم PPAR آلفا و گاما می‌باشد که در حال حاضر به‌منظور درمان دیس‌لیپیدمی دیابتی در هند تایید شده است [۲۵،۲۶]. این دارو در مدل حیوانی استئاتوهپاتیت سبب بهبود هیستولوژیکی کبد و کاهش استئاتوز، همچنین بهبود سطوح سرمی آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، لپتین و آدیپونکتین شد [۲۱]. در یک کارآزمایی بالینی تصادفی فاز ۳ به‌نام PRESS XII، تجویز ساروگلیتازار با دوزهای ۲ و ۴ میلی‌گرم روزانه به‌مدت ۵۶ هفته در بیماران دیابتی نوع ۲ سبب بهبود شاخص‌های لیپیدی و کنترل گلوکز خون شد [۲۵]. در یک کارآزمایی بالینی دیگر که اخیراً انجام شده است، داروی ساروگلیتازار با دوز ۴ میلی‌گرم برای ۱۶ هفته موجب کاهش محتوای چربی کبدی، بهبود ALT، تری‌گلیسرید، آدیپونکتین و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به کبد چرب در مقایسه با دارونما شد ($P<0/05$) [۲۶]. داروهای تحقیقاتی جدیدتر با تاثیر بر PPAR نظیر DSP-8658 (آگونیست توأم PPAR آلفا و گاما) و INT-131 (آگونیست PPAR گاما)، در حال حاضر در مطالعات بالینی مختلف برای درمان دیابت نوع ۲ تحت بررسی می‌باشند که ممکن است در آینده نزدیک اثرات مفید

هدف ارزیابی ایمنی و اثربخشی آبتیکولیک اسید در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت در حال اجرا می‌باشد. تروپیفکسور (Tropifexor) یک آگونست دیگر گیرنده فارنزوئید X می‌باشد که در مدل‌های استئاتوهپاتیت چونندگان سبب کاهش محتوای تری‌گلیسرید کبد و بهبود استئاتوهپاتیت شده است. همچنین این دارو در مطالعات تجربی بیان ژن‌های مرتبط با فیروز کبد را کاهش داده است [۳۲]. هم‌اکنون یک کارآزمایی بالینی چندمرکزی فاز ۲b در ارتباط با اثربخشی داروهای تروپیفکسور، سنسری و پروک و یا ترکیب این دو دارو با هم در ۲۰۰ بیمار مبتلا به استئاتوهپاتیت و فیروز کبد (F2 یا F3) در حال اجرا می‌باشد که نتایج این مطالعه هنوز منتشر نشده است.

۲) اهداف دارویی مؤثر بر استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز سلول‌های کبد

پنتوکسی‌فیلین: پنتوکسی‌فیلین یک مهارگر غیر انتخابی آنزیم فسفودی‌استراز می‌باشد که در مطالعات بالینی زیادی سبب بهبود شاخص‌های بیوشیمیایی و التهابی کبد در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت شده است [۳۷-۳۵].

در مطالعه Zein و همکاران که یک کارآزمایی بالینی شاهدهار دو سو کور بود، ۵۵ بیمار مبتلا به استئاتوهپاتیت به‌طور تصادفی پنتوکسی‌فیلین با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم، سه بار در روز و یا دارونما دریافت نمودند. پس از یک‌سال درمان، بهبود یافته‌های هیستولوژیک کبد براساس کاهش ۲ نمره یا بالاتر در NAS، در ۳۸/۵ درصد از افراد تحت درمان با پنتوکسی‌فیلین در مقابل ۱۳/۸ درصد از بیماران تحت درمان با دارونما مشاهده شد ($P=۰/۰۳۶$). همچنین پنتوکسی‌فیلین در قیاس با دارونما به‌طور معناداری استئاتوز ($P<۰/۰۰۱$) و التهاب لوبولی ($P=۰/۰۲$) را کاهش داد، ولی بر تغییرات بالونی هپاتوسیت‌ها موثر نبود. علاوه بر این بهبود مختصر در فیروز کبد با این دارو مشاهده شد ($P=۰/۰۳۸$) [۳۷]. مطالعات مختلف مهار فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی را از مکانیسم‌های دخیل در بهبود استئاتوهپاتیت توسط پنتوکسی‌فیلین مطرح کرده‌اند [۳۵،۳۶].

ویتامین E: ویتامین E، یک ویتامین محلول در چربی با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی می‌باشد. آلفاتوکوفرول فعال‌ترین ترکیب بیولوژیک ویتامین E می‌باشد که در روغن‌های گیاهی و دانه‌ها یافت می‌شود [۳۸]. سطوح پلاسمایی آلفاتوکوفرول در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت در قیاس با افراد سالم کمتر است که بیانگر تأثیر احتمالی مکمل ویتامین E در بهبود این بیماران می‌باشد [۳۹]. در یک کارآزمایی بالینی فاز ۳ (مطالعه PIVENS)، ویتامین E با دوز ۸۰۰ IU روزانه برای ۹۶ هفته برای بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت

به‌طور کلی اثرات مفید این داروها در بهبود استئاتوز کبد به‌ویژه در بیمارانی که به‌طور همزمان مبتلا به دیس‌لیپیدمی نیز هستند، پیشنهاد شده است [۳۰،۳۱].

آگونست‌های گیرنده فارنزوئید X (FXR): آبتیکولیک اسید (Obeticholic acid) یک اسید صفراوی نیمه‌صناعی است که در سال ۲۰۱۶ به‌منظور درمان کلانزیت صفراوی اولیه توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تأییدیه گرفته است. این دارو یک آگونست انتخابی گیرنده فارنزوئید X می‌باشد. گیرنده فارنزوئید X یا NR1H4، گیرنده اسیدهای صفراوی است که عضوی از خانواده بزرگ گیرنده‌های هسته‌ای می‌باشد. فعال‌سازی این گیرنده نقش مهمی در مهار سنتز اسیدهای صفراوی، افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب (از طریق فعال‌سازی PPAR آلفا) و بهبود حساسیت بافت‌های محیطی به انسولین دارد. آبتیکولیک اسید در مدل‌های حیوانی کبد چرب سبب بهبود استئاتوز، التهاب و فیروز کبد شده است [۳۲،۳۳]. در یک کارآزمایی بالینی فاز ۲ شاهدهار، اثربخشی داروی آبتیکولیک اسید با دوز ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم به‌مدت ۶ هفته در بیماران مبتلا به کبد چرب و دیابت نوع ۲ مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته‌های حاصل از این مطالعه، افزایش حساسیت به انسولین و کاهش سطوح سرمی ALT و گاما-گلوتامیل ترانسفراز را در گروه آبتیکولیک اسید در مقایسه با گروه دارونما نشان دادند. همچنین کاهش وزن وابسته به دوز در بیماران تحت درمان با این دارو مشاهده شد. شاخص‌های فیروز کبد نیز در بیماران دریافت‌کننده آبتیکولیک اسید ۲۵ میلی‌گرم بهبود یافت [۳۴]. در مطالعه دیگر (کارآزمایی FLINT)، ۲۳۸ بیمار مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرسیروتیک به‌طور تصادفی آبتیکولیک اسید (روزانه ۲۵ میلی‌گرم) و یا دارونما به‌مدت ۷۲ هفته دریافت کردند. نتایج این مطالعه، بهبود ویژگی‌های هیستولوژیک کبد براساس کاهش ۲ نمره در سیستم نمره‌دهی NAFLD activity score (NAS) در ۴۵ درصد از بیماران دریافت‌کننده آبتیکولیک اسید در مقابل ۲۱ درصد از گروه دارونما بود ($P=۰/۰۰۰۲$). همچنین کاهش وزن و کاهش مختصری در فشار خون سیستولیک در بیماران دریافت‌کننده این دارو رخ داد. اگرچه بیماران دریافت‌کننده آبتیکولیک اسید افزایش معناداری را در میزان کلسترول تام و LDL-کلسترول تجربه کردند، ولی این تغییرات گذرا بود و با ادامه درمان به‌تدریج اصلاح شد. از دیگر عوارض مشاهده‌شده با آبتیکولیک اسید در طول این کارآزمایی، خارش بود که در ۳۳ نفر (۲۳ درصد) از ۱۴۱ بیمار دریافت‌کننده این دارو در مقایسه با ۹ نفر (۶ درصد) از ۱۴۲ بیمار دریافت‌کننده دارونما گزارش شد ($P<۰/۰۰۰۱$) [۳۳]. در حال حاضر دو کارآزمایی بالینی به‌نام REVERSE و REGENERATE با

ضدالتهاپی و ضدفیروز این دارو اشاره نموده‌اند [۴۴،۱۱]. هم‌اکنون یک کارآزمایی بالینی چندمرکزی فاز ۳ (کارآزمایی AURORA) در ارتباط با اثربخشی و ایمنی داروی سنسیری و پروک در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت همراه با فیروز کبد (F2 یا F3) در حال اجرا می‌باشد که یافته‌های این مطالعه هنوز منتشر نشده است.

۳) اهداف دارویی مؤثر بر کاهش وزن اریلیستات (Orlistat): اریلیستات یک مهارکننده قوی لیپاز روده و پانکراس می‌باشد که موجب مهار تجزیه تری‌گلیسیریدهای رژیم غذایی و بازجذب اسیدهای چرب آزاد از دستگاه گوارش می‌شود. این دارو از سوی سازمان غذا و داروی آمریکا به منظور کاهش وزن در افراد چاق دارای شاخص توده بدنی بالای ۳۰ مورد تأیید قرار گرفته است [۴۵]. در یک کارآزمایی بالینی کنترل‌شده تصادفی آینده‌نگر، اریلیستات با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم، سه بار در روز به مدت ۶ ماه توانست سبب کاهش استئاتوز کبد در بیماران مبتلا به کبد چرب در مقایسه با گروه دارونما شود ($P < 0.05$). همچنین میزان ALT سرم و شاخص توده بدن در بیماران تحت درمان با این دارو کاهش یافت [۱۸].

در مطالعه Junzhao Ye و همکاران، اثربخشی داروی اریلیستات در بیماران چاق مبتلا به کبد چرب مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج حاصل از این کارآزمایی بالینی نشان داد که تجویز اریلیستات (۱۲۰ میلی‌گرم، سه بار در روز) برای مدت ۲۴ هفته، سبب کاهش وزن و بهبود استئاتوز کبد در این گروه از بیماران شد [۴۶]. براساس یافته‌های حاصل از مطالعات می‌توان نتیجه گرفت، داروی اریلیستات در کنار سایر راهبردهای درمانی، در افراد دارای اضافه‌وزن و مبتلا به کبد چرب ممکن است مفید باشد [۴۵،۴۶]. همچنین داروهای دیگری مثل توپیرامات به‌همراه فترمین و بوپروپیون به‌همراه نالترکسون به‌منظور کاهش وزن در دسترس هستند، ولی نقش آن‌ها در درمان بیماری کبد چرب هنوز مشخص نشده است.

سماگلوتید (Semaglutide) یک آنالوگ GLP-1 جدید می‌باشد که علاوه بر کنترل قند خون، به‌منظور کاهش وزن نیز از سوی سازمان غذا و داروی آمریکا تأیید شده است. در یک کارآزمایی بالینی فاز ۲b کنترل‌شده با دارونما، اثربخشی و ایمنی سه دوز مختلف سماگلوتید (۰/۱، ۰/۲، ۰/۴ میلی‌گرم) در ۳۲۰ بیمار مبتلا به استئاتوهپاتیت فیروئیک مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه بهبود فیروز کبدی را در ۴۳ درصد از بیماران دریافت‌کننده سماگلوتید ۰/۴ میلی‌گرم در مقابل ۳۳ درصد از بیماران تحت درمان با سماگلوتید ۰/۴ میلی‌گرم در مقایسه با گروه دارونما کاهش وزن معناداری مشاهده شد. میزان عوارض جانبی

تجویز شد. نتایج حاکی از بهبود متغیرهای هیستولوژیک کبد در ۴۳ درصد از بیماران دریافت‌کننده ویتامین E در مقابل ۱۹ درصد از بیماران دریافت‌کننده دارونما بود ($P = 0.001$). ویتامین E سبب کاهش بالونی شدن هیاتوسیت‌ها و التهاب لوپولی در حدود نیمی از بیماران شد، ولی بهبود در میزان فیروز در این گروه مشاهده نشد. همچنین میزان آمینوترانسفرازهای سرم در گروه ویتامین E در مقایسه با گروه دارونما به‌طور معناداری کاهش پیدا کرد ($P < 0.001$) [۶]. از محدودیت‌های مطالعه PIVENS، می‌توان به عدم حضور افراد دیابتی و بیماران مبتلا به سیروز کبد، در نتیجه فقدان یافته‌های حاصل از تأثیر احتمالی ویتامین E در این گروه از بیماران اشاره نمود. امریکازان (Emricasan): امریکازان یک داروی خوراکی با اثرات ضدالتهاپی و ضدآپوپتوز می‌باشد که قادر است تمامی ایزوفرم‌های آنزیم کاسپاز را به‌صورت برگشت‌ناپذیر مهار نماید. در مدل حیوانی استئاتوهپاتیت، داروی امریکازان سبب کاهش آپوپتوز هیاتوسیت‌ها، آسیب کبدی و در نتیجه بهبود فیروز شده است [۴۰]. همچنین این دارو در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن، سطوح سرمی آنزیم‌های کبد و شاخص‌های التهابی را کاهش داده است [۴۱]. در یک کارآزمایی بالینی فاز ۲ شاهددار، ۳۸ بیمار مبتلا به کبد چرب غیرسیروئیک، داروی امریکازان با دوز ۲۵ میلی‌گرم، دو بار در روز و یا دارونما به مدت ۲۸ روز دریافت نمودند. در این مطالعه میزان آلانین آمینوترانسفراز در بیماران تحت درمان با این دارو در مقایسه با گروه دارونما به‌طور معناداری کاهش پیدا کرد ($P < 0.05$). همچنین سطوح سرمی سیتوکراتین ۱۸ که یک بیومارکر آپوپتوز کبد می‌باشد، در گروه امریکازان کاهش یافت [۴۲]. در مطالعه‌ای که اخیراً به پایان رسیده است، بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت و فیروز (F1-F3)، به‌طور تصادفی داروی امریکازان با دوز ۵ میلی‌گرم یا ۵۰ میلی‌گرم و یا دارونما به مدت ۷۲ هفته دریافت نمودند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که برخلاف یافته‌های پیشین، این دارو سبب بهبود هیستولوژیکی در بیماران نشد. همچنین مهار آنزیم کاسپاز توسط امریکازان به فعال‌شدن جبرانی سایر مکانیسم‌های مرگ سلولی در کبد و پیشرفت فیروز منجر شد [۴۳] که ارزیابی‌های بیشتر را در خصوص اثربخشی این دارو در بیماران مبتلا به کبد چرب و استئاتوهپاتیت نیازمند است.

سنسیری و پروک (Cenicriviroc): سنسیری و پروک یک داروی تحقیقاتی می‌باشد که به‌صورت توأم گیرنده کموکین نوع ۲ و ۵ (CCR2/CCR5) را مسدود می‌نماید. این دارو از تجمع ماکروفاژها و منوسیت‌ها در بافت کبد جلوگیری می‌کند و بدین‌وسیله تحریک سلول‌های ستاره‌ای، میوفیبروبلاست‌ها و سنتز کلاژن را در استئاتوهپاتیت مهار می‌نماید. مطالعات متعددی به اثرات

تاکنون هیچ‌گونه عارضه جانبی آشکاری با مکمل‌های پروبیوتیک دیده نشده است، اما برخی گزارش‌های موردی از بروز باکتری‌می، اندوکادیت، ایسکمی روده و مشکلات گوارشی با این فرآورده‌ها موجود است که بر این اساس در سال‌های اخیر اشتیاق به استفاده از باکتری‌های پروبیوتیک کشته‌شده با قدرت ایمنی‌زایی کمتر، افزایش یافته است [۵۳-۵۱].

۵) اهداف دارویی موثر بر فیروز کبد

سیمتوزوماب (Simtuzumab): سیمتوزوماب (GS-6624) یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی انسانی است که به‌منظور درمان فیروز طراحی شده است. این دارو یک تعدیل‌کننده آلوستریک منفی فعالیت آنزیم لیزیل اکسیداز ایزوفرم ۲ (LOXL2) می‌باشد که می‌تواند سبب مهار اتصالات عرضی کلاژن و الاستین در ماتریکس خارج سلولی و کاهش ضایعات فیروتیک در ریه و کبد گردد [۵۴]. در حال حاضر مطالعات بالینی فاز ۲ به‌منظور ارزیابی اثربخشی و ایمنی سیمتوزوماب در موارد استئاتوهپاتیت همراه با فیروز پیشرفته در حال انجام است. یک کارآزمایی بالینی شاهددار فاز ۲b (NCT01672866)، به بررسی تأثیر داروی سیمتوزوماب (۷۵ یا ۱۲۰ میلی‌گرم، دو بار در هفته) برای مدت ۹۶ هفته در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرسیروتیک پرداخته است که نتایج این مطالعه هنوز انتشار نیافته است. Galectin-3: GR-MD-02 پروتئینی است که در فرآیندهای متعددی نظیر فعال‌سازی ماکروفاژها، آپوپتوز، التهاب و فیروز نقش مهمی بر عهده دارد. GR-MD-02، یک مهارکننده Galectin-3 می‌باشد که در مطالعات تجربی پیشین، اثربخشی آن در درمان استئاتوهپاتیت فیروتیک / سیروتیک نشان داده شده است [۵۵]. هم‌اکنون یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده با دارونما فاز ۲ (NCT02421094)، با هدف ارزیابی تأثیر این دارو در بهبود مبتلایان به استئاتوهپاتیت با فیروز پیشرفته، با استفاده از تکنیک‌های غیرتهاجمی شامل روش‌های مختلف تصویربرداری فیروز کبد، در حال انجام است.

نتیجه‌گیری

بیماری کبد چرب احتمال ابتلای افراد به مشکلات قلبی - عروقی و مرگ‌ومیر ناشی از آن را افزایش می‌دهد. تاکنون داروی اختصاصی برای درمان این بیماری یافت نشده است. اثرات داروها با پتانسیل درمانی بالا ذکر گردید و درمان‌های دارویی دیگری نظیر آنتاگونیست‌های گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی و گیرنده کانابینوئید ۱، آنتی‌بادی تک‌دودمانی علیه آنزیم لیزیل اکسیداز و مهارگرهای آنزیم PCSK9 مورد بررسی هستند. با توجه به ماهیت چندوجهی پاتوژنز بیماری کبد چرب و عوامل آسیب‌رسان چندگانه که به‌طور

نظیر تهوع، استفراغ و یبوست نیز در گروه سماگلوتید نسبت به دارونما بیشتر بود [۴۷].

۴) اهداف دارویی موثر بر دستگاه گوارش

پروبیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها: میکروبیوتای دستگاه گوارش نقش مهمی در پاتوژنز بیماری کبد چرب بر عهده دارد. دیس‌بیوزیس به‌واسطه ایجاد اندوتوکسمی می‌تواند در پیشرفت فرآیندهای التهابی در بیماری کبد چرب مؤثر باشد. پروبیوتیک‌ها ارگانسیم‌های زنده و بی‌ضرری هستند که با تثبیت فلور میکروبی روده، اثرات محافظت‌کننده‌ای در برابر بیماری‌های مختلف از خود نشان داده‌اند [۴۸،۱۳]. گزارش‌های متعددی از نقش پروبیوتیک‌ها در بهبود استئاتوز و فیروز کبد در موش‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب وجود دارد که از جمله مکانیسم‌های دخیل در این آثار، می‌توان به مهار آسیب اکسیداتیو هپاتوسیت‌ها و همچنین کاهش فرآیندهای التهابی از طریق تأثیر بر فاکتور هسته‌ای NF- κ B و فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا (TNF- α) اشاره نمود [۱۵،۱۴]. پری‌بیوتیک‌ها الیگوساکاریدهای غیرقابل هضمی هستند که از طریق تحریک رشد و تکثیر باکتری‌های مفید دستگاه گوارش به‌ویژه لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم‌ها، نقش مهمی در تنظیم و تعدیل میکروبیوم روده دارند. برخی مطالعات بالینی تأثیرگذاری پری‌بیوتیک‌ها را در کاهش شاخص توده بدنی و مقاومت به انسولین در افراد دارای اضافه‌وزن نشان داده‌اند [۴۹]. علاوه بر آن، اثربخشی مکمل پری‌بیوتیک و یا ترکیب پروبیوتیک به‌همراه پری‌بیوتیک (سین‌بیوتیک) در کاهش وزن و بهبود ترانس آمینازهای سرم، استئاتوز و التهاب کبد در مبتلایان به کبد چرب اثبات شده است. این‌طور به‌نظر می‌رسد که اثرات حفاظتی مذکور به‌واسطه کاهش سنتز اسیدهای چرب و اصلاح محیط میکروبی روده توسط پری‌بیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها باشد [۵۰،۴۹]. در یک کارآزمایی بالینی شاهددار، ۶۸ بیمار چاق مبتلا به کبد چرب به‌طور تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک (مخلوطی از ۶ گونه باکتریایی) و دارونما تقسیم شدند. یافته‌های این مطالعه نشان داد که پس از ۱۲ هفته درمان با پروبیوتیک، کاهش موثری در استئاتوز کبدی، تری‌گلیسیرید سرم و شاخص توده بدنی مشاهده شد [۱۳]. همچنین در یک کارآزمایی بالینی شاهددار دیگر، ۸۴ بیمار مبتلا به کبد چرب به‌طور تصادفی تحت درمان با مکمل پروبیوتیک، یا پری‌بیوتیک، یا ترکیب پروبیوتیک به‌همراه پری‌بیوتیک و یا دارونما قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که درمان بیماران با مکمل پروبیوتیک و یا ترکیب پروبیوتیک به‌همراه پری‌بیوتیک به‌مدت ۳ ماه، به‌طور معناداری سبب بهبود سطوح سرمی LDL-کلسترول و HDL-کلسترول در مقایسه با بیماران دریافت‌کننده دارونما شد [۴۹]. اگرچه

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مروری از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران کمال تشکر و قدردانی را دارند.

موازی باعث پیشرفت بیماری می‌شوند، توسعه و تایید داروی موثر در این زمینه یک چالش تحقیقاتی باقی مانده است.

References:

- [1] Lee WM, Bae JH, Chang Y, Lee SH, Moon JE, Jeong SW, et al. Effect of Nutrition Education in NAFLD Patients Undergoing Simultaneous Hyperlipidemia Pharmacotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2021; 13(12): 4453.
- [2] Athyros VG, Alexandrides TK, Bilianou H, Cholongitas E, Doumas M, Ganotakis ES, et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement. *Metab Clin Exp* 2017; 71(1): 17-32.
- [3] Yaghootti H, Ghanavati F, Seyedian SS, Cheraghian B, Mohammadtaghvaei N. The efficacy of calcitriol treatment in non-alcoholic fatty liver patients with different genotypes of vitamin D receptor FokI polymorphism. *BMC Pharmacol Amp Toxicol* 2021; 22(1): 1-9.
- [4] Matsubayashi Y, Fujihara K, Yamada-Harada M, Mitsuma Y, Sato T, Yaguchi Y, et al. Impact of metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease on cardiovascular risk by the presence or absence of type 2 diabetes and according to sex. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1): 1-10.
- [5] Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and- δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016; 150(5): 1147-59.
- [6] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362(18):1675-85.
- [7] Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55(5): 1389-97.
- [8] Magkos F, Su X, Bradley D, Fabbrini E, Conte C, Eagon JC, et al. Intrahepatic diacylglycerol content is associated with hepatic insulin resistance in obese subjects. *Gastroenterology* 2012; 142(7): 1444-6.
- [9] Akbari R, Yaghootti H, Jalali MT, Khorsandi LS, Mohammadtaghvaei N. Capparis spinosa improves the high fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in rats: the possible role of FGF21. *BMC Res Notes* 2020; 13(1): 1-7.
- [10] Wu L, Sun J, Liu L, Du X, Liu Y, Yan X, et al. Anti-toll-like receptor 2 antibody ameliorates hepatic injury, inflammation, fibrosis and steatosis in obesity-related metabolic disorder rats via regulating MAPK and NF- κ B pathways. *Int Immunopharmacol* 2020; 82(1): 106368.
- [11] Lefebvre E, Moyle G, Reshef R, Richman LP, Thompson M, Hong F, et al. Antifibrotic effects of the dual CCR2/CCR5 antagonist cenicriviroc in animal models of liver and kidney fibrosis. *PLoS One* 2016; 11(6): e0158156.
- [12] Afarin R, Babaahmadi Rezaei H, Yaghootti H, Mohammadtaghvaei N. Fibroblast Growth Factor 21 Reduces Cholesterol-Induced Hepatic Fibrogenesis by Inhibiting TGF- β /Smad3C Signaling Pathway in LX2 Cells. *Hepat Mon* 2021; 21(4): e113321.
- [13] Ahn SB, Jun DW, Kang BK, Lim JH, Lim S, Chung M-J. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of a multispecies probiotic mixture in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2019; 9(1): 1-9.
- [14] Liang Y, Liang S, Zhang Y, Deng Y, He Y, Chen Y, et al. Oral administration of compound probiotics ameliorates HFD-induced gut microbe dysbiosis and chronic metabolic inflammation via the G protein-coupled receptor 43 in non-alcoholic fatty liver disease rats. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019; 11(1): 175-85.
- [15] Mohamad Nor MH, Ayob N, Mokhtar NM, Raja Ali RA, Tan GC, Wong Z, et al. The Effect of Probiotics (MCP[®] BCMC[®] Strains) on Hepatic Steatosis, Small Intestinal Mucosal Immune Function, and Intestinal Barrier in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients* 2021; 13(9): 3192.
- [16] López-Bautista F, Barbero-Becerra VJ, Ríos MY, Ramírez-Cisneros MÁ, Sánchez-Pérez CA, Ramos-Ostos MH, et al. Dietary consumption and serum pattern of bioactive fatty acids in NAFLD patients. *Ann Hepatol* 2020; 19(5): 482-8.
- [17] Boyraz M, Pirgon Ö, Dündar B, Çekmez F, Hatipoğlu N. Long-term treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids as a monotherapy in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7(2): 121-7.
- [18] Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(5): 639-44.
- [19] Jensen VS, Hvid H, Damgaard J, Nygaard H, Ingvorsen C, Wulff EM, et al. Dietary fat stimulates development of NAFLD more potently than dietary fructose in Sprague-Dawley rats. *Diabetol Metab Syndr* 2018; 10(1): 1-13.

- [20] Oh S, So R, Shida T, Matsuo T, Kim B, Akiyama K, et al. High-intensity aerobic exercise improves both hepatic fat content and stiffness in sedentary obese men with nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2017; 7: 1-12.
- [21] Akbari R, Behdarvand T, Afarin R, Yaghoobi H, Jalali MT, Mohammadtaghvaei N. Saroglitazar improved hepatic steatosis and fibrosis by modulating inflammatory cytokines and adiponectin in an animal model of non-alcoholic steatohepatitis. *BMC Pharmacol Toxicol* 2021; 22(1): 1-9.
- [22] Hanf R, Millatt LJ, Cariou B, Noel B, Rigou G, Delataille P, et al. The dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist GFT505 exerts anti-diabetic effects in db/db mice without peroxisome proliferator-activated receptor gamma-associated adverse cardiac effects. *Diabetes Vasc Dis Res* 2014; 11(6): 440-7.
- [23] Briand F, Maupoint J, Brousseau E, Breyner N, Bouchet M, Costard C, et al. Elafibranor improves diet-induced nonalcoholic steatohepatitis associated with heart failure with preserved ejection fraction in Golden Syrian hamsters. *Metab Clin Exp* 2021; 117(1): 154707.
- [24] Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010; 170(14): 1191-201.
- [25] Krishnappa M, Patil K, Parmar K, Trivedi P, Mody N, Shah C, et al. Effect of saroglitazar 2 mg and 4 mg on glycemic control, lipid profile and cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a 56-week, randomized, double blind, phase 3 study (PRESS XII study). *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1): 1-13.
- [26] Gawrich S, Noureddin M, Loo N, Mohseni R, Awasty V, Cusi K, et al. Saroglitazar, a PPAR- α/γ Agonist, for Treatment of NAFLD: A Randomized Controlled Double-Blind Phase 2 Trial. *Hepatology* 2021; 74(4): 1809-24.
- [27] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, 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(10019): 679-90.
- [28] Li S, Wang X, Zhang J, Li J, Liu X, Ma Y, et al. Exenatide ameliorates hepatic steatosis and attenuates fat mass and FTO gene expression through PI3K signaling pathway in nonalcoholic fatty liver disease. *Braz J Med Biol Res* 2018; 51(8): e7299.
- [29] Kargiotis K, Athyros VG, Giouleme O, Katsiki N, Katsiki E, Anagnostis P, et al. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21(25): 7860-8.
- [30] Nascimbeni F, Aron-Wisnewsky J, Pais R, Tordjman J, Poitou C, Charlotte F, et al. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol* 2016; 3(1): e000075.
- [31] Guo M, Zhao J, Zhai Y, Zang P, Lv Q, Shang D. A prospective study of hepatic safety of statins used in very elderly patients. *BMC Geriatr* 2019; 19(1): 1-7.
- [32] Hernandez ED, Zheng L, Kim Y, Fang B, Liu B, Valdez RA, et al. Tropifexor-mediated abrogation of steatohepatitis and fibrosis is associated with the antioxidative gene expression profile in rodents. *Hepatol Commun* 2019; 3(8): 1085-97.
- [33] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, 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(9972): 956-65.
- [34] Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 145(3): 574-82.
- [35] Baniyasi N, Salajegheh F, Pardakhty A, Seyedmirzaee SM, Hayatbakhsh MM, Nikpoor AR, et al. Effects of pentoxifylline on non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Iran. *Hepat Mon* 2015; 15(11): e32418.
- [36] Koppe SW, Sahai A, Malladi P, Whittington PF, Green RM. Pentoxifylline attenuates steatohepatitis induced by the methionine choline deficient diet. *J Hepatol* 2004; 41(4): 592-8.
- [37] Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011; 54(5): 1610-9.
- [38] Podszun MC, Alawad AS, Lingala S, Morris N, Huang W-CA, Yang S, et al. Vitamin E treatment in NAFLD patients demonstrates that oxidative stress drives steatosis through upregulation of de-novo lipogenesis. *Redox Biol* 2020; 37(1): 101710.
- [39] Erhardt A, Stahl W, Sies H, Lirussi F, Donner A, Häussinger D. Plasma levels of vitamin E and carotenoids are decreased in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Eur J Med Res* 2011; 16(2): 76-8.
- [40] Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto PV, Camino AM, Aquino JB, Avagnina A, et al. The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2015; 35(3): 953-66.
- [41] Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, McHutchison JG, Gish RG, Afdhal NH, et al. Oral IDN-6556, an antiapoptotic caspase inhibitor, may lower aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46(2): 324-9.
- [42] Shiffman M, Freilich B, Vuppalanchi R, Watt K, Burgess G, Morris M, et al. A placebo-controlled,

- multicenter, double-blind, randomised trial of emricasan in subjects with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and raised transaminases. *J Hepatol* 2015; 62: S282.
- [43] Harrison SA, Goodman Z, Jabbar A, Vemulapalli R, Younes ZH, Freilich B, et al. A randomized, placebo-controlled trial of emricasan in patients with NASH and F1-F3 fibrosis. *J Hepatol* 2020; 72(5): 816-27.
- [44] Liang F, Giordano C, Shang D, Li Q, Petrof BJ. The dual CCR2/CCR5 chemokine receptor antagonist Cenicriviroc reduces macrophage infiltration and disease severity in Duchenne muscular dystrophy (Dmd^{mdx-4Cv}) mice. *PLoS One* 2018; 13(3): e0194421.
- [45] Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009; 49(1): 80-6.
- [46] Ye J, Wu Y, Li F, Wu T, Shao C, Lin Y, et al. Effect of orlistat on liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease with obesity: assessment using magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction. *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12: 1756284819879047.
- [47] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021; 384(12): 1113-24.
- [48] Bjarnason I, Sission G, Hayee BH. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammopharmacology* 2019; 27(3): 465-73.
- [49] Javadi L, Ghavami M, Khoshbaten M, Safaiyan A, Barzegari A, Gargari BP. The potential role of probiotics or/and prebiotic on serum lipid profile and insulin resistance in alcoholic fatty liver disease: a double blind randomized clinical trial. *Crescent J Med Biol Sci* 2017; 4(3): 131-8.
- [50] Behrouz V, Aryaeian N, Zahedi MJ, Jazayeri S. Effects of probiotic and prebiotic supplementation on metabolic parameters, liver aminotransferases, and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *J Food Sci* 2020; 85(10): 3611-7.
- [51] Chen CY, Tsen HY, Lin CL, Lin CK, Chuang LT, Chen CS, et al. Enhancement of the immune response against Salmonella infection of mice by heat-killed multispecies combinations of lactic acid bacteria. *J Med Microbiol* 2013; 62(11): 1657-64.
- [52] Aaron JG, Sobieszczyk ME, Weiner SD, Whittier S, Lowy FD, editors. Lactobacillus rhamnosus endocarditis after upper endoscopy. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(2): ofx085.
- [53] Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, Ziring DA. Lactobacillus bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(5): 437-9.
- [54] Muir AJ, Levy C, Janssen HL, Montano-Loza AJ, Shiffman ML, Caldwell S, et al. Simtuzumab for primary sclerosing cholangitis: phase 2 study results with insights on the natural history of the disease. *Hepatology* 2019; 69(2): 684-98.
- [55] Traber PG, Chou H, Zomer E, Hong F, Klyosov A, Fiel MI, et al. Regression of fibrosis and reversal of cirrhosis in rats by galectin inhibitors in thioacetamide-induced liver disease. *PLoS One* 2013; 8(10): e75361.