

## TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN BOALA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC: CINE ARE NEVOIE DE TRATAMENT, CUM TRATĂM ȘI CINE TRATEAZĂ?

Angela PELTEC – dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de gastroenterologie,  
Departamentul Medicina Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"

E-mail: [apeltec@yahoo.com](mailto:apeltec@yahoo.com); [angela.peltec@usmf.md](mailto:angela.peltec@usmf.md)

**Rezumat.** Boala ficatului gras non-alcoolic este cea mai întâlnită patologie hepatică în lume care nu are o medicație aprobată. Eficacitatea vitaminei E și pioglitazonei fost stabilită pentru steatohepatita non-alcoolică (SHNA), forma progresivă a BFGNA. Inhibitorii GLP-1RA și SGLT2, care sunt curent aprobate pentru tratamentul diabetului zaharat, au arătat eficiența și pentru SHNA cu efecte benefice cardiovasculare și renale. Terapia inovativă a BFGNA include patru direcții patogenetice. Prima direcție țintește acumularea grăsimilor în ficat și include modularea receptorilor activatorii proliferării peroxisomilor (pema fibrat, elafibranor), medicația ce țintește axa receptorilor farnesoizi X (acid obeticolic - AOC), inhibitorii lipogenezei *de novo* (aramcol, inhibitorii ACC) și analogul factorului de creștere fibroblast. A doua țintă a tratamentului este stresul oxidativ, inflamația și apoptoza și include inhibitorii kinazei 1 ce semnalizează apoptoza (ASK1) și emricasan (inhibitor ireversibil a caspasei). Ținta numărul trei reprezintă microbiota intestinală și endotoxiemia metabolică, incluzând antagoniștii IMMe124, TLR4 și solitromicina (macrolid). Direcția finală este fibroza hepatică, care strâns se asociază cu mortalitatea în SHNA, agenții antifibrotici fiind – antagonist a receptorului 2/5 chemokin motif cistei-cistei (cenicrivirox - CVC) și antagonist galectin 3. La momentul actual AOC, elafibranor, inhibitor ASK1 și CVC sunt evaluați în studii de faza a treia pentru tratamentul SHNA.

**Cuvinte-cheie:** boala ficatului gras non-alcoolic, tratament.

### Summary. Nonalcoholic fatty liver disease: who need treatment, how treat and who treat?

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent liver disease worldwide, and there is no approved pharmacotherapy. The efficacy of vitamin E and pioglitazone has been established in nonalcoholic steatohepatitis (NASH), a progressive form of NAFLD. GLP-1RA and SGLT2 inhibitors, which are currently approved for use in diabetes, have shown early efficacy in NASH, and also have beneficial cardiovascular or renal effects. Innovative NASH therapies include four main pathways. The first approach is targeting hepatic fat accumulation. Medications in this approach include modulation of peroxisome proliferator-activator receptors (e.g., pemafibrate, elafibranor), medications targeting farnesoid X receptor axis (obeticholic acid; OCA), inhibitors of *de novo* lipogenesis (aramchol, ACC inhibitor), and fibroblast growth factor-21 analogues. A second target is oxidative stress, inflammation, and apoptosis. This class of drug includes apoptosis signaling kinase 1 (ASK1) inhibitor and emricasan (an irreversible caspase inhibitor). A third target is intestinal microbiomes and metabolic endotoxemia. Several agents are in ongoing trials, including IMMe124, TLR4 antagonist, and solithromycin (macrolide antibiotics). The final target is hepatic fibrosis, which is strongly associated with all-cause or liver-related mortality in NASH. Antifibrotic agents are a cysteine–cysteine motif chemokine receptor-2/5 antagonist (cenicriviroc; CVC) and galectin 3 antagonist. Among a variety of medications in development, four agents such as OCA, elafibranor, ASK1 inhibitor, and CVC are currently being evaluated in an international phase 3 trial for the treatment of NASH.

**Key-words:** nonalcoholic fatty liver disease, treatment.

### Резюме. Неалкогольная жировая болезнь печени: кто нуждается в лечении, как лечить и кто лечит?

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенной патологией печени в мире, которая не имеет одобренных лекарств. Эффективность витамина E и пиоглитазона была установлена для неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), прогрессирующей формы НАЖБП. Ингибиторы GLP-1RA и SGLT2, которые в настоящее время одобрены для лечения диабета, также показали эффективность для НАСГ с благоприятными сердечно-сосудистыми и почечными эффектами. Инновационная терапия для НАЖБП включает четыре патогенетических пути. Первое направление нацелено на накопление жира в печени и включает модуляцию рецепторов, активирующих пролифератор пероксисом (пемафибрат, элафибранор), нацеливание на фarnезоид по оси X (AOC), ингибиторы липогенеза *de novo* (арамол, ингибиторы ACC) и аналог фактора роста фибробластов. Вторая цель лечения - окислительный стресс, воспаление и апоптоз и включает ингибиторы киназы 1, которая имитирует апоптоз (ASK1) и эмрикасан (необратимый ингибитор каспазы). Целью № 3 является кишечная микробиота и метаболическая эндотоксемия, включая IMMe124, TLR4 и антагонисты соллихромицина (макролицида). Последним направлением является фиброз печени, который тесно связан со смертностью с НАСГ, причем антифиброзные агенты являются антагонистом 2/5-го хемокинового рецептора цистеинового мотива (cenicrivirox - CVC) и антагонистом галектина 3. В настоящее время AOC, элафибранор, ингибитор ASK1 и CVC оцениваются в исследованиях третьей фазы для лечения SHNA.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, лечение.

## Introducere.

Boala ficatului gras non-alcoolic (BFGNA) este cea mai des întâlnită patologie hepatică. Steatohepatita non-alcoolică (SHNA) este forma agresivă a BFGNA, care poate progresa în ciroza hepatică și carcinom hepatocelular și rapid devine cauza de bază a transplantului hepatic. Până în anul 2027 se estimează că numărul de pacienți cu această boală va atinge 18 milioane în țările dezvoltate. La momentul actual nu există tratament farmacologic aprobat. Acest articol prezintă toate țintele terapeutice și medicamente folosite și studiate pentru a fi folosite în managementul BFGNA/SHNA

## Cine are nevoie de tratament farmacologic?

În acord cu ghidul clinic european din 2016, tratamentul farmacologic este indicat pacienților cu SHNA în stadiul de fibroză mai mare sau egal cu 2 și cei cu fibroză în stadiile incipiente, dar cu risc înalt pentru progresia fibrozei (vârstnici, diabet zaharat, sindromul metabolic, nivelul crescut al ALAT și activitate necroinflamatorie înaltă) [1]. Ghidul american susține că terapia farmacologică se limitează la pacienți cu SHNA și fibroza [2]. Prin urmare, pacienții cu BFGNA tipul non-agresiv (steatoza sau steatohepatita stadiul de fibroza 0) nu necesită tratament specific pentru ficat, cu toate că prevenirea bolilor cardiovasculare și renale reprezintă pentru acest grup de pacienți o strategie esențială.

## Cum tratăm?

### Antioxidanți

Vitamina E prin diferite mecanisme diminuează nivelul formelor de oxigen reactiv din organism și previne alterarea oxidativă a celulelor, ce pot influența senescența și apoptoza celulară. Aceste proprietăți pot încetini progresia alterării hepatice și chiar pot facilita reversibilitatea fibrozei hepatice la pacienți cu BFGNA cu risc de dezvoltare SHNA, prin faptul că stresul oxidativ este un factor-cheie în patogeniza SHNA. Capacitate de captare a radicalilor liberi a vitaminei E nu este limitată numai la formele de oxigen reactiv, ea este de asemenea activă și împotriva formelor reactive de azot. Vitamina E crește activitatea enzimelor antioxidante, așa ca superoxid desmitaza, catalaza și glutatión peroxidaza [3]. În plus, vitamina E are capacitatea de a frâna peroxidarea și de a inhiba exprimarea factorului de creștere transformator-beta care a fost asociată cu fibroza hepatică și apoptoza hepatocitelor prin activarea celulelor hepatice stelate.

Alte efecte terapeutice a vitaminei E includ întârzierea fibrozei cu prevenirea cirozei prin modularea răspunsului inflamator, influența asupra leziunilor celulare, semnalizării și proliferării celulare [4].

Vitamina E este, de asemenea, un factor puternic în reducerea ratei de apoptoză prin atenuarea potențialul membranal mitocondrial intracelular, creșterea nivelului de proteină anti-apoptotică BCL-2 și scăderea nivelurilor proteinelor pro-apoptotice BAX și p53.

Vitamina E ameliorează precum parametrii biochimici (sindromul de citoliză) cât și markerii histologici ai SHNA. În trialul dublu orb, placebo controlat, 45 de pacienți cu SHNA diagnosticată histologic, au fost împărțiți pentru a administra vitamina E 1000 UI și vitamina C 1000 mg vs placebo pe durata a 6 luni. La sfârșitul tratamentului pacienții din grupa vitamina E+C au prezentat modificări statistice semnificative privind fibroza, dar fără influența asupra necroinflamației. În trialul PRIVENS (Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis) se demonstrează o îmbunătățire a steatozei în ambele grupe, dar scăderea semnificativă a balonării hepatocitelor și fibrozei pericelului comparativ cu valoarea inițială, s-a remarcat numai în grupa Pio+C. Tratamentul cu vitamina E a arătat, de asemenea, o scădere a scorului de activitate pentru SHNA cu îmbunătățirea ALAT, steatozei hepatice, inflamației lobulare și balonizării hepatocelulară; cu toate acestea, nici o îmbunătățire semnificativă a fibrozei nu a fost observată. Terapia cu vitamina E poate fi utilizată împreună cu alte medicamente pentru a crește rata de răspuns printr-un efect terapeutic sinergic sau aditiv.

Datele curente susțin necesitatea de folosire a vitaminei E în tratamentul BFGNA la pacienți non-diabetici, dar nu ca prima linie de tratament. Numai după aplicarea dietei și modificării stilului de viață, în caz de necompliance sau eșecul acestei terapii se recomandă folosirea vitaminei E. Pe lângă efectele benefice ale vitaminei E sunt multe studii, care arată că tratamentul de lungă durată ar putea să fie dăunător, poate crește riscul de deces și are un risc minor privind cancerul de prostată și ictus hemoragic.

În concluzie, proprietățile antioxidante, antiinflamatorii și anti-apoptotice a vitaminei E, acompaniate de profilul clinic favorabil a acestui medicament, fac că vitamina E să devină o alegere terapeutică pragmatică pentru pacienții non-diabetici cu SHNA evidențiată histologic, în caz dacă dieta și modificarea stilului de viață nu aduc beneficii așteptate.

*Vitamina C, D, A. Vitamina C* a fost utilizată împreună cu vitamina E ca o combinație a tratamentul antioxidant în mai multe studii pentru tratarea SHNA și BFGNA. Un studiu cross secțional a evidențiat o relație inversă între incidența BFGNA și consumul de vitamina C în alimente la adulții în vârstă, susținând ideea că suplimentele alimentare pot oferi un rol protector împotriva BFGNA [5].

*Vitamina D* a câștigat recent multă atenție, de-

oarece a fost observată o corelație între deficitul de vitamina D și BFGNA [6]. Deși deficitul de vitamina D este comun pentru BFGNA și SHNA, datele privind eficacitatea suplimentării cu vitamina D au fost neconcludente. *Nobili* și *Reif* a sugerat că vitamina D poate induce efecte antifibrotice prin suprimarea proliferării celulelor stelate [7]. *Sharifi* și colab. a observat că terapia cu vitamina D a redus markerii inflamației la pacienții cu BFGNA, cum ar fi proteina C reactivă și malondialdehida [8]. În ciuda acestui fapt, mai multe studii nu au reușit să găsească un răspuns benefic la suplimentarea cu vitamina D privind funcția sau histologia hepatică. În plus, terapia cu vitamina D este limitată din punct de vedere clinic datorită efectului său asupra homeostazei a calciului și potențialul de hipercalcemie, factor de risc pentru BFGNA. *Vitamina A* nu a fost studiată extensiv la pacienții cu BFGNA, dar la fel ca și cu Vitamina D, un număr semnificativ de pacienți cu BFGNA au fost observate cu deficit de vitamina A.

*Minerale.* Studii cros-secționale relevă că administrarea calciului, fosforului și sodiului este asociată cu creșterea ratei BFGNA, precum administrarea magneziului diminuează riscul dezvoltării acestei patologii. Diminuarea sindromului citolitic a fost observat în cazul suplimentării cu zinc și seleniu. Suplimentarea cu fier poate agrava steatohepatita cu creșterea enzimelor hepatice, steatozei și a inflamației în ficat.

*Alți antioxidanți. S - adenosil metionina.* Modificări a metabolismului metion/folate contribuie la dezvoltarea steatozei. Adnormalități în transsulfurarea și transmetilarea hepatică poate duce la dezvoltarea steatozei hepatice și are un potențial de hepatotoxicitate indusă de factorul necrozei tumorale. Studii patologice au arătat că până la apariția BFGNA aparente histologic, expresia enzimei metionil adenosiltransferazei (MAT1a), ce participă la sinteza S-adenosil metioninei (S - adenosyl methionine - SAM) este semnificativ diminuată. Cele din urmă provoacă diminuarea: 1) mobilizării depoului de trigliceride; 2) secreția trigliceridelor în lipoproteide de densitatea foarte mică; 3) sintezei fosfotidilcolinei prin fosfotidil etanolamin N-metiltransferaza. SAM reprezintă un co-substrat comun implicat în transmetilarea și transsulfurarea și calea metabolică ce implică aminopropilarea. Majoritatea volumului de SAM se produce și se consumă în ficat. Alterarea cronică a nivelului de SAM poate deveni un trigger care favorizează conversia steatozei simple în SHNA. Reducerea nivelului hepatic al SAM sensibilizează ficatul la eliberarea citochinelor proinflamatorii, ce poate fi prevenit prin suplimentarea activă cu SAM. SAM și betaina sunt suplimente care au efecte anti TNF alfa, citoprotector, antiapoptotice, antisteatogenice și pot influența diminuarea

rezistenței la insulină. SAM este bine tolerat și nu prezintă toxicitate, ce îl face atractiv în strategiile de tratament de lungă durată.

*N-acetil cistein (NAC)* este un precursor al glutatationului care crește nivelul glutatationului în hepatocit și limitează numărul speciilor de oxigen reactiv, care cauzează alterarea hepatocitelor. Suplimentarea cu antioxidanți poate proteja structurile celulare împotriva stresului oxidativ.

*Glutation*, L glutamil-l cistenil-glicin – tripeptid prezent în celule umane, care are efecte antioxidante. Studiu pilot a arătat că administrarea de 300 mg/zi a glutatationei timp de 4 luni poate diminua nivelul ALAT și steatoza hepatic la pacienții cu BFGNA fără fibroza severă și cu diabet zaharat controlat.

*Acid ursodezoxicolic* medicament cu efect anti-oxidant. În acord cu studiul mare multicentric, preparatul nu are efect asupra histologiei hepatice în SHNA, dar unele studii sugerează că dozele mari au efect favorabil. La moment preparatul nu este recomandat pentru tratamentul SHNA de ghiduri clinice internaționale.

*Agoniștii receptorilor activatori a proliferării peroxisomelor*

*Agonist PPAR $\gamma$ .* *Pioglitazon* – agonistul receptorului gama a activatorului proliferării peroxisomelor (peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist - PPAR $\gamma$ ) ce contribuie la oxidarea acizilor grași în ficat, crescând lipogeneza hepatică și sensibilitatea la insulină, semnificativ ameliorează steatoza, necroinflamația și întârzie progresia fibrozei în comparație cu placebo la pacienți diabetici cu SHNA. Majoritatea studiilor arată eficacitatea biochimică a pioglitazonului (ameliorează metabolismul glucozei și lipidelor) în BFGNA. Din medicamentele antidiabetice pioglitazonul este medicamentul aprobat de ultimele ghiduri clinice ca tratament a SHNA. Însă, pioglitazona are multe piedici pentru utilizarea clinică largă din cauza: riscului crescut pentru cancer prostatic și pancreatic, creșterea ponderală, retenție de lichide, riscul de fractură a oaselor la femei și creșterea riscului de evenimente cardiovasculare.

*Agonist PPAR $\alpha$ .* Nu există studii care furnizează informații privind eficacitatea PPAR $\alpha$  agoniștilor, așa ca *bezafibrate* sau *fenofibrate*, care pe larg se folosesc pentru tratamentul hiperglicemiei, dar nu au influența asupra SHNA/BFGNA. Bezafibrate sunt efective pentru pacienți cu cancerul glandei mamare și SHNA indusă de tamoxifen. *Pemafibrat (K-877)*, modulator selectiv a PPAR va fi discutat mai jos.

*Agonist dual PPAR  $\alpha/\gamma$ .* *Saroglitazar* este agonist dual PPAR  $\alpha/\gamma$  folosit în tratamentul dislipidemiei la pacienți diabetici. Acest preparat se găsește în faza II a studiilor clinice privind eficiența în BFGNA. Prime-

le concluzii arată o eficiență asupra diminuarea nivelului ALAT la 16 spt de tratament în comparației cu grupul placebo.

*Agonist dual PPAR  $\alpha/\delta$ . Elafibranor* agonist dual a receptorilor PPAR  $\alpha/\delta$  ameliorează steatoza, inflamația și fibroză. Studiile fazei a IIb au arătat ameliorarea SHNA fără agravarea fibrozei la administrarea 120 mg de elafibranor la pacienți NAS  $\geq 4$  (scorul activității BFGNA). Tratamentul nu a fost efectiv pentru cei cu NAS  $< 4$ . Un studiu multicentric de faza a treia este acum în desfășurare în 250 de centre din lume și acoperă 2000 de pacienți cu SHNA (NAS  $\geq 4$ ) cu fibroză 2/3 care sunt tratați cu Elafibranor 120 mg/zi în comparație cu placebo. Ținta studiului este ameliorarea histologică, influența asupra mortalității totale și induse de patologia hepatică.

*Agoniștii pan-PAAR* sunt remedii antifibrotice care activează toate trei tipuri de receptori PAAR – alfa, gama și delta (pan - PAAR agonist). Preparatul să găsește în faza IIb de studii și evaluează siguranța și eficiența dozelor de 800 și 1200 mg/zi pe perioada de 24 săptămâni și a implicat 225 de pacienți din 12 țări Europene (studiul NATIV - NCT03008070).

#### *Medicația cu efect antidiabetic*

Diabetul zaharat este strâns asociat cu SHNA. Cea mai importantă problemă este ce medicamente sunt bine venite pentru pacienți cu BFGNA/SHNA și diabet din toată gama medicamentelor antidiabetice. Ideal, tratamentul antidiabetic în contextul terapiei SHNA ar trebui să aibă efect de reducere a masei ponderale și riscului evenimentelor cardiovasculare, prevenirea cancerului hepatocelular, casturile mici și îmbunătățirea calității vieții.

*Metformina.* Actualmente metformina este poziționată în acord cu ghidurile ADA/EASD (asociațiilor europene și americane a studiului diabetului) ca terapie de primă linie a diabetului din cauza costurilor mici, efectelor benefice asupra reducerii masei ponderale, prevenirii evenimentelor cardiovasculare și profilului de siguranță. Metformina diminuează rezistența la insulină prin reducerea gliconeogenezei hepatice și oxidării acizilor grași, crește sensibilitate periferică și hepatică la insulină, diminuează absorbția intestinală a glucozei și concentrația lipidelor în ser. Efectul de baza a metforminei este îmbunătățirea sensibilității la insulină și altor marcheri a sindromului metabolic. Metformina nu are efecte semnificative asupra enzimelor și histologiei hepatice în SHNA/BFGNA, dar este asociată cu reducerea incidenței cancerului hepatocelular și extrahepatic.

*Alți agenți antidiabetici.* Medicamente antidiabetice noi devin candidați pentru tratamentul SHNA. Medicația incritin asociată se clasifică în inhibitorii DPP4 (dipeptidil peptidaza 4) și agoniștii receptorilor

peptidului - 1 glucagon like (glucagon-like peptide 1 receptor agonists – GLP-1RA). Privind inhibitorii DPP4 în tratamentul pacienților cu SHNA/BFGNA și diabet zaharat evidențele sunt contradictorii, dar numărul pacienților incluși în aceste studii este relativ mic.

Eficacitatea *liraglutidei* a fost analizată în studiul LEAN din Europa [9] și LEANJ din Japonia [10], dar majoritatea pacienților ezitau necesitatea terapiei injectabile zilnice. *Dulaglutid* în acest context avea avantajele administrării injectabile săptămânale și disponibilitatea dispozitivelor de unică folosință și cu profilul de siguranță asemănător altor GLP-1RA.

*Semaglutid*, un agent GLP-1RA nou, studiile privind eficacitate lui să găsească în faza II. În trialul SUSTAIN - 6 s-a evidențiat că semaglutidul are beneficii potențiale pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare [11]. Semaglutidul este superior dulaglutidului privind controlul glicemiei și reducerii masei ponderale în diabet zaharat tip 2 (trialul SUSTAIN-7 – studiul de faza IIIb, ce compară eficacitatea și siguranța semaglutidului vs dulaglutidului în diferite doze, administrate o dată pe săptămână, timp de 40 săptămâni la 1201 pacienți cu diabet zaharat tip 2). Semaglutidul în forma orală este în dezvoltare și în viitorul apropiat va fi în utilizare clinică. Varietatea agenților GLP-1RA va fi cea mai promițătoare metodă de tratament SHNA din cadrul diabetului. Ghidul american din 2018 [2] consideră prematur de considerat GLP-1RA ca tratament specific pentru pacienți cu SHNA/BFGNA fără diabet, din cauza evidențelor insuficiente.

Analiza trialurilor clinice privind inhibitorii *SGLT2* (sodim/glucoza cotransporter 2) (*canaliflozin* și *luseogliflozin*) în tratamentul DZT2 a arătat diminuarea activității transaminazelor la pacienții tratați cu inhibitorii SGLT2 în comparație cu grupul placebo. La majoritatea pacienților cu diabet creșterea nivelului ALAT (mai mult de 31UI/L) este asociată cu BFGNA și la acest grup de pacienți este așteptată reducerea trasaminazelor sub influența inhibitorilor SGLT2. Nu au fost confirmat efectul inhibitorilor SGLP2 asupra histologiei hepatice. *Takeda și al.* raportă rezolvarea steatozei, inflamației și balonizării hepatocitelor după tratamentul cu ipragliflozin. Două trialuri din Japonia au comparat eficacitatea inhibitorilor SGLT2 cu pioglitazon și metformina. Steatoza hepatică semnificativ s-a redus în grupul pacienților tratați cu luseogliflozin în comparației cu metformin. Masa ponderală și grăsimea viscerală semnificativ s-a redus în grupul celor tratați cu ipragliflozin în comparație cu pioglitazon în studiul raportat de *Ito și al.* [12]. Tratamentul cu empagliflozin privind conținutul de grăsimi în hepatocite, metabolismul energetic



a ficatului sunt investigate în studii multicentrice intervenționale la pacienți cu diabet zaharat tip 2 nou diagnosticat. Studiile privind efectele inhibitorilor SGLT2 în comparație cu alte medicamente antidiabetice sunt în desfășurare în Europa și Asia.

În concluzie, până acum nu s-a demonstrat că un agent antidiabetic exercită un efect benefic asupra fibrozei hepatice. Cu toate acestea, tratamentul farmacologic ar putea fi luat în considerare la pacienții cu steatohepatită nealcoolică care nu răspund la intervenția prin modificarea stilului de viață. În cele din urmă, sunt necesare studii pe termen lung pentru a arăta efectul tratamentului antidiabetic asupra BFGNA.

#### Agenti hipolipimianți

*Ezetimibe* - inhibitor potent a absorbției de colesterol poate diminua nivelul enzimelor hepatice și steatozei, dar eficiența histologică rămâne incertă. *Omega-3 acizi grași* sunt frecvent administrați la pacienți cu hipertrigliceridemia. Studiul EPE –A [13] și WELCOME [14] nu au găsit beneficii pentru pacienți cu SHNA/BFGNA și administrarea acestui remediu este limitată numai pentru pacienți care prezintă hipertrigliceridemia. Luând în considerație că pacienții cu BFGNA prezintă riscuri cardiovasculare, statinele sunt indicate pentru tratamentul dislipidemiei asociate cu SHNA/BFGNA. Administrarea statinelor este asociată cu inhibarea inflamației hepatice, ameliorarea fibrozei hepatice și reducerea riscului de carcinogeneză.

*Pemafibrate* (K-877) - modulator selectiv a PPAR alfa se găsește în faza II a studiilor clinice – scade activitatea transaminazelor și ameliorează profilul lipidic fără apariția efectelor adverse. În Japonia este aprobat în 2017 și urmează să fie inițiate trialuri care vor studia eficiența pentru pacienții cu BFGNA/SHNA.

*Aramcol* – acidul colic-arahidic conjugat, are efect inhibitor asupra stearoil CoA desaturaza (SCD stearyl-CoA desaturase). Reduce important steatoza în doza de 300 mg/zi. Dozele mari (400 și 600 mg) au fost testate la pacienți cu SHNA diagnosticată prin biopsie, fără ciroză timp de 52 săptămâni în trial de faza a IIb, care a evaluat eficiența, analizând cantitatea de triglyceride intrahepatice cu spectroscoopia prin rezonanța magnetică (NCT02279524).

*Acetil-CoA carboxilaza (ACC)* este enzima-cheie ce reglează conversia malonil-CoA spre acetil-CoA. Malonil-CoA reprezintă regulatorul cheie al metabolismului acizilor grași, ce controlează balanța între lipogeneza *de novo* și oxidarea acizilor grași. Tratamentul cu 20 mg de ACC administrat oral timp de 12 săptămâni la pacienți cu SHNA arată ameliorarea statistic semnificativă a conținutului de grăsime în ficat și markerilor non-invazivi ai fibrozei. Pacienții

care au prezentat reducerea de grăsime în ficat aveau ameliorarea biochimiei hepatice și markerilor serici ai fibrozei și apoptozei.

#### Inhibitorii sistemului renin-angiotenzin-aldosteron

Nu există preferințe privind medicația pentru controlul hipertensiunii, dar totuși sunt studii care sugerează că blocatorii receptorilor angiotenzinogenului pot avea efect antifibrotic la pacienții cu SHNA. Din păcate trialul care studia efectul lozartanului asupra pacienților cu SHNA a eșuat din cauza dificultăților la includere a pacienților, provocate de folosirea pe scară largă a acestui medicament la pacienți cu SHNA.

#### Liganți al receptorilor X farnesoide

*Acidul obeticolic (AOC)* - ligant al receptorilor X farnesoide (FXR) – reprezintă varianta sintetică a acidului biliar chenodeoxicolic natural. În modele animale activatorii FXR demonstrează reducerea glucozei hepatice, lipogenezei și steatozei. În trialul FLINT, tratamentul cu AOC a diminuat necroinflamația fără a agrava fibroza la 46% din pacienți cu SHNA. Rezoluția SHNA a fost obținută la 225 din pacienții tratați [15]. Important de menționat că AOC are efecte adverse - crește nivelul lipoproteinelor de densitate mică, provoacă pruritului tegumentelor și prețul medicamentului este destul de mare.

*INT-767* – este un analog a acizilor biliari care acționează ca agonist dual al FXR/receptor 5 cuplat cu proteina G Takeda (TGR5). TGR5 afectează metabolismul energetic, homeostaza glucozei, compoziția / secreția bilei și inflamația.

*Agonist FXR nonacid biliar* – agonist sintetic non acid biliar al FXR a fost dezvoltat pentru a rezolva dezavantajele AOC. Această moleculă are potențial de a furniza efecte metabolice fără creșterea efectelor adverse privind prurit și elevarea LDL. Studiile clinice sunt la moment în desfășurare. Alți doi agoniști a FXR LMB763 (NCT02913105) și LJN452 (NCT02855164) se găsesc în faza II a studiilor clinice.

*MGL-3196* – receptorul  $\beta$  hormonului tiroid este receptorul predominant hepatic a tiroxinei, care crește metabolismul colesterolului și mediază secreția lui prin bilă. Molecula este un agonist extrem de selectiv și a fost dezvoltată pentru a aborda dislipidemia, dar s-a observat că reduce steatoza hepatică. La moment studiile de faza II se desfășoară la pacienți cu SHNA diagnosticată prin biopsie și ținta tratamentului este diminuarea steatozei cu cel puțin 10% de la nivelul inițial ce va fi evaluată prin MRI PDFF - magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction (NCT02912260).

#### Agenti antiinflamatorii și antiapoptotici

*Pentoxifilina* este un derivat a metilxantinei, ce

inhibă TNF alfa (citochina proinflamatorie ce activează specii de oxigen reactiv prin peroxidarea lipidelor, promovând necroinflamația, fibrogenza, rezistența hepatică la insulină și apoptoza), având efect antiinflamator, participă la diminuarea stresului oxidativ. În studiu randomizat, placebo controlat, 49 de pacienți cu SHNA diagnosticată prin biopsie, au fost randomizați la tratament cu pentoxifilina vs placebo timp de un an. Toți pacienții din grupul cu tratament au prezentat ameliorarea SHNA sau absența progresiei proceselor necroinflamatorii. În comparație cu grupul placebo, grupul celor tratați cu Pentoxifilina au prezentat ameliorarea semnificativă a nivelului ALAT, steatozei, inflamației și fibrozei, dar fără modificarea gradului de balonizare. Diminuarea activității SHNA cu  $\geq 2$  s-a observat la 50% din pacienții din grupul pentoxifilina versus 15,4% - grupul placebo. În plus, 25% de pacienți cu SHNA din grupa pentoxifilin la sfârșitul tratamentului au prezentat rezoluția SHNA [16]. O meta analiză arată ameliorarea modificărilor histologice așa ca inflamația lobulară, dar fără afectarea profilului lipidic [17].

**Selosertib.** Kinaza-1 semnal regulator a apoptozei (Apoptosis signal-regulating kinase 1 - ASK1) este activată de către TNF $\alpha$  extracelular, stresul intracelular oxidativ sau stresul reticulului endoplasmatic, inițiind calea patologică p38/JNK ce rezultă în apoptoză și fibroză. Inhibiția ASK1 a fost propusă ca ținta în tratamentul SHNA. Selosertib este inhibitorul ASK1 care împreună cu anticorpii monoclonali *simtuzumab* au fost studiate ca tratament SHNA cu fibroza moderată-severă (stadiu2/3). Tratamentul cu selosertib timp de 24 săptămâni a demonstrat regresia fibrozei, care a fost paralel asociată cu reducerea necroinflamației. Pacienții tratați cu selosertib au prezentat ameliorarea severității bolii hepatice, incluzând stadiul de fibroză, încetinirea progresiei cirozei, ameliorarea elasticității hepatice (examinată prin elastografia prin rezonanța magnetică) și diminuarea cantității grăsimilor în ficat (măsurată prin MRI -PDFF - Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction). Nu au fost observate diferențe în eficiența terapiei combinate - selosertib și simtuzumab vs monoterapia - selosertib. La momentul actual studiile fazei a treia a selosertibului pentru pacienți cu SHNA (STELLAR3; NCT03053050) și cu ciroza hepatică (STELLAR3; NCT03053050) sunt în desfășurare.

**Tipelukast.** MN-001 (tipelukast) este o moleculă nouă, biovalabilă la administrare orală, care are activitate antifibrotică, antiinflamatorie și exercită efectele sale prin diferite mecanisme, incluzând antagonism pentru receptorii leucotriene (LT), inhibiția fosfodiesterazei (în special 3 și 4) și inhibiția 5-lipoxigenazei (5-LO). Actualmente sunt în desfășurare

studii privind eficacitatea, tolerabilitatea și inofensivitatea al Tipelukast asupra nivelului trigliceridelor la pacienți cu SHNA/BFGNA cu hipertrigliceridemie (NCT02681055).

**Emricasan** - este un inhibitor ireversibil a caspazelor, care ameliorează scorul NAS și fibroza, dar la pacienții cu SHNA și fibroză influențează modificarea gradientului presional venos, diminuând hipertensiunea portală (ENCORE -PH, NCT02960204).

**Inhibitorul proteinei-1 a adheziei vasculare (vascular adhesion protein-1 (VAP-1))** (BI 1467335). Proteina-1 a adheziei vasculare este o aminoxidază legată de membrană care promovează recrutarea leucocitelor spre ficat. Forma solubilă a proteinei-1 a adheziei vasculare (sVAP-1), fiind cea mai activă din monoaminoxidazele circulante, are efecte insulin-like și poate iniția stres oxidativ. VAP-1 este direct implicat în activarea celulelor stelate și este un stimulent puternic profibrotic. Inhibiția VAP-1 poate diminua recrutarea leucocitelor, reduce inflamația și fibroza. BI 1467335 este inhibitorul al VAP-1 care exercită activitatea prin blocarea adheziei și infiltrării tisulare a leucocitelor în timpul procesului inflamator. Trialul multicentric a fazei IIa evaluează eficiența BI 1467335 la pacienții cu SHNA (NCT03166735).

#### Agenti cu acțiune asupra microbiotei intestinale

**IMM-24e** - reprezintă extractul de IgG din colostrul bovinilor de la vaci imunizate împotriva lipopolizaharidelor (LPS). IMM-24e poate reduce expunerea ficatului la produsele derivate de bacterii intestinale și LPS. În studiul fazei I/II la 10 pacienți cu SHNA diagnostică prin biopsie hepatică s-au ameliorat enzimele hepatice și controlul glicemiei, a crescut nivelul peptidului glucagon-like, adiponectinelor și celulelor T regulatorii.

**Solitromicin** este macrolid potent de ultima generație. În studiul de faza II s-a evidențiat diminuarea scorului NAS (reducerea medie de 1,3) și nivelului ALAT (reducerea medie 17,8U/L) după 90 de zile de tratament cu solitromicin (NCT02510599).

**Antagonist TLR4 (toll-like receptor 4).** JKB-121 este molecula mica cu acțiune prelungită, efektivă ca antagonist a receptorilor TLR4. Acest antagonist opeoid non-selectiv previne alterarea inflamatorie LPS indusă a ficatului la șobolani cu BFGNA indusă de dieta metionin/colin deficitară. *In vitro* JKB -121 neutralizează sau reduce eliberarea citochinelor inflamatorii induși de LPS, dezactivează celulele hepatice stelate, inhibă proliferarea celulelor stelate și expresia colagenului. Inhibiția căii patologice cu TLR4 poate fi terapia efektivă pentru prevenirea alterării inflamatorii hepatice și fibrozei hepatice la pacienții cu SHNA. Preparatul se găsește în faza II de studii clinice (NCT02442687).

### Agenti antifibrotici

Fibroza reprezintă cea mai importantă determinantă a mortalității la pacienți cu SHNA, ce determină necesitatea terapiei antifibrotice efective pentru pacienți cu stadiul de fibroza avansată. Mai mulți agenți cu acțiunea antifibrotică a fost elaborate pentru tratamentul SHNA avansate.

*Cenicriviroc* (CVC) este antagonistul receptorului 2/5 C-C motif chemokin (CCR2 și CCR5) asociat cu efecte anti-inflamatorii, anti-fibrotice și care crește sensibilitatea la insulină. Macrofagi recrutați prin CCR2 în țesut adipos joacă un rol în dezvoltarea rezistenței la insulină și diabetului zaharat tip 2. Administrarea antagoniștilor CCR2 îmbunătățește modest parametrii glicemiei în comparație cu placebo [18]. CCR5 antagonist ameliorează migrarea și proliferarea celulelor stelate hepatice, producătoare de collagen. Trialul de faza IIb (CENTAUT study) a evidențiat diminuarea fibrozei fără agravarea SHNA după un an de CVC terapie la 20% de pacienți în comparație 0% - placebo [19]. Creșterea asimptomatică a nivelului amilazei a fost înregistrată mai frecvent la pacienții din grupul CVC decât din grupul placebo. La momentul actual studiile fazei a treia a tratamentului SHNA cu fibroză în stadiu 2/3 se află în curs de desfășurare (AURORA study; NCT03028740).

*Simtuzumab* (SIM) este anticorp monoclonal împotriva enzimei lysyl-oxidase-like (LOXL-2), responsabile de reticularea collagenului și overexpresia în timpul procesului de fibroză. Din păcate acest agent nu a adus beneficii adiționale în tratament combinat cu inhibitorii ASK1, cum a fost menționat mai sus. În final, SIM a fost retras din studii ulterioare pentru SHNA.

Antagonistul *Galectin-3*. Expresia proteinei galectin-3 este esențială pentru dezvoltarea fibrozei și este crescută în SHNA cu cea mai mare expresie în macrofagi ce înconjoară hepatocite încărcate cu grăsimi. În modele animale, inhibitorii galectinei-3 îmbunătățesc marcant histologia hepatică cu reducerea semnificativă a activității SHNA și depozității de collagen.

*ND-LO2-s0201 Hsp47 (heart shock protein47)* este însoțitor molecular collagen specific care este esențial pentru maturarea și secreția collagenului. ND-LO2-s0201 reprezintă nanoparticolă cuplată cu vitamina A ce conține și ARN împotriva HSP47. Studiile se găsesc la nivelul fazei I pentru pacienții cu fibroză severă (stadiu 2/3) (NCT02227459).

Medicația cu efect de promovare a scăderii ponderale.

*Orlistat și Sibutramina* a fost studiată ca opțiune terapeutică pentru BFGNA, dar fără rezultate convingătoare. Orlistatul este inhibitor al lipazelor pancrea-

tice, exercitând efectul prin reducerea absorbției acizilor grași liberi. Sibutramina este un inhibitor central a recaptării serotonin-norepinefrinei, care mărește senzația de sațietate. În trial randomizat prospectiv au fost studiate 50 de pacienți supraponderali cu SHNA evidențiată prin biopsia hepatică. Toți pacienții au fost împărțiți în două grupe: o grupă a administrat regim alimentar cu 1400 kcal/zi și vitamina E 800 UI, dar a doua grupă, același tratament numai în combinației cu Orlistat timp de 9 luni [20]. La ambele grupe s-a evidențiat reducerea steatozei, necroinflamăției și balonizării, ce a fost complimentat cu scăderea ponderală și normalizarea nivelului transaminazelor. Orlistatul nu a sporit scăderea ponderală și nu a îmbunătățit enzimele hepatice, nu a influențat rezistența la insulină și histologia hepatică. Subiecții care au obținut scăderea ponderală mai mult de 5% din ponderea inițială au prezentat ameliorarea privind rezistența la insulină și steatoza, dar cei cu scăderea ponderală mai mare de 9% - ameliorarea histologiei hepatice.

### 9.2.2.10. Flebotomia

Rolul fierului în BFGNA este contradictoriu. Studii recente arată că pacienții care sunt suspecți pentru BFGNA arată nivelul înalt a fierului și hemoglobinei. Multiple studii susțin eficiența flebotomiei pentru BFGNA. Normalizarea transaminazelor hepatice și ameliorarea rezistenței la insulină cu diminuarea fibrozei, steatozei și gradului de necroinflamație a fost evidențiat la pacienții cu BFGNA după flebotomie în comparație cu grupa de control. Diminuarea nivelului fierului în urma flebotomiei reduce necroinflamația hepatică, scade stresul oxidativ și reduce apoptoza.

### Tratament chirurgical

*Chirurgia bariatrică.* Scăderea ponderală prin aplicarea chirurgiei bariatrice a fost propusă ca o opțiune terapeutică pentru BFGNA din cauza efectelor pozitive asupra histologiei hepatice. În același timp, scăderea ponderală rapidă, ce poate parveni în rezultatul chirurgiei bariatrice, poate duce la progresia BFGNA, până la instalarea insuficienței hepatice la unii din pacienți. Un studiu francez evaluând 381 de pacienți cu obezitate severă, supuși chirurgiei bariatrice, a urmărit marcherii metabolici și modificările histologice înaintea chirurgiei, la un an și 5 ani după chirurgie. Acest studiu a arătat ameliorarea steatozei, balonizării inflamației cu reducerea semnificativă a proporției steatohepatitei la 5 ani postoperator în comparație cu datele preoperatorii (27,4% vs 14,2%, respectiv).

### **Momente importante în tratamentul SHNA/BFGNA**

Standardul de aur al eficienței tratamentului



SHNA să considere biopsia hepatică. Totuși, repetarea biopsiei hepatice este dificilă din cauza riscurilor, variabilității observaționale a interpretărilor patologice și costurilor ridicate a procedurii. Pentru monitorizarea bolii și evaluarea eficienței tratamentului sunt necesare parametri simple și cost-efective.

**ALAT.** Reducerea nivelului ALAT mai mult de 30% de la nivel inițial sau nivelul mai mic de 40UI/L, reflectă ameliorarea histologică. Modificarea ALAT este cel mai bun predictor al reducerii scorului NAS sau regresiei fibrozei.

**Masa ponderală.** Scăderea ponderală se asociază cu ameliorarea biopsiei hepatice la pacienții cu BFGNA/SHNA. Scăderea ponderală, absența diabetului, normalizarea ALAT și nivelului de baza a scorului NAS mai mic de 5 au fost factorii independenți predictorii al rezoluției SHNA fără progresia fibrozei după un an de intervenții asupra modului de viață.

**Hemoglobina glicată (HbA1c).** Diminuarea HbA1c este strâns asociat cu ameliorarea fibrozei la pacienții cu BFGNA (diagnosticată prin examen histologic) și diabet. Acești trei parametri, ce includ ALAT, masa ponderală, HbA1c sunt repere importante în tratamentul SHNA.

**Index FIB4.** Indexul Fibrosis 4 și scorul de fibroză pentru BFGNA (NFS - NALD fibrosis score) sunt considerați cei mai buni predictorii ai severității fibrozei în BFGNA. Indexul FIB4 este calculat folosind nivelul ASAT, ALAT, trombocitelor și vârsta. Tratamentul cu acid obeticolic a provocat diminuarea statistic semnificativă a indexului FIB4 în comparație cu grupul placebo. Declinul cu 10% a FIB4 după 24 de săptămâni de tratament prezic ameliorarea fibrozei cu cel puțin un stadiu, (evaluat prin biopsie la 72 de săptămâni). Indexul FIB4 poate fi folosit ca o metodă non-invazivă alternativă pentru monitorizarea răspunsului la tratament.

**Imagistica.** Transient elastografia (vibration-controlled transient elastography (VCTE)) – Fibroscan și elastografia prin rezonanța magnetică (MRE) a fost intens investigată pentru determinarea fibrozei severe în BFGNA. Este cunoscut că aceste metode sunt utile pentru evaluarea eficienței tratamentului. Multe studii folosesc pentru evaluarea eficienței tratamentului MRI-PDFF (proton density fat fraction, measured by magnetic resonance imaging)/MRE care devine alternativa biopsiei hepatice.

### Cine tratează ?

Endocrinologii care tratează pacienții cu diabet ar trebui să țină cont de starea ficatului. Mai multe studii arată că stadiul avansat a fibrozei este prezent la mai mult de 12-18% de pacienți diabetici. Acest fapt explică necesitatea colaborării strânse între echipele

hepatologice și diabetologice. În același timp, cauza principală a mortalității pacienților cu BFGNA este patologia cardiovasculară, care este urmată de cancer extrahepatic și patologia hepatică. Tratamentul BFGNA/SHNA necesită implicarea echipei multidisciplinare care ar trebui să includă hepatolog, cardiolog, endocrinolog, dietetician și pacient.

În concluzie, tratamentul farmacologic în tandem cu intervenții nutriționale sunt indicate pentru prevenirea morbidității/mortalității pacienților cu SHNA și fibroză. Terapia de prima linie la cei fără diabet zaharat constă în administrarea vitaminei E, dar totuși importanța acestui agent în prevenirea fibrozei și hepatocarcinogenezei rămâne neclară. Pacienții cu SHNA și diabet ar fi necesar să fie tratați cu medicația nouă antidiabetică, așa ca inhibitorii GLP-1RA și SGLT2. Pemaibrații sunt bine venite pentru pacienți cu SHNA și dislipidemia. Multe medicamente la momentul actual să găsim în diferite faze a studiilor clinice în urma cărora vor fi apreciate cost eficiență și beneficiile lor.

### Bibliografia

1. 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). *EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol. 2016, 64, p. 1388–402.
2. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. *The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology. 2018, 67(1), p. 328-357.
3. Nor Azman N.H.E., Goon J.A., Abdul Ghani S.M., Hamid Z., Wan Ngah W.Z. *Comparing palm oil, tocotrienol-rich fraction and alpha-tocopherol supplementation on the antioxidant levels of older adults*. Antioxidants. 2018, 7, p. 7.
4. Oseini A.M., Sanyal A.J. *Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (nash)*. Liver Int. 2017, 37, p. 97–103.
5. Wei J., Lei G.H., Fu L., Zeng C., Yang T., Peng S.F. *Association between dietary vitamin c intake and non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study among middle-aged and older adults*. PLoS ONE. 2016, 11, p. 0147985.
6. Dabbaghmanesh M.H., Danafar F., Eshraghian A., Omrani G.R. *Vitamin D supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind placebo controlled trial*. Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2018, 12, p. 513–517.
7. Nobili V., Reif S. *Vitamin D and liver fibrosis: Let's start soon before it's too late*. Gut. 2015, 64, p. 698–699.
8. Sharifi N., Amani R., Hajjani E., Cheraghian B. *Does vitamin d improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic*



- fatty liver disease? A randomized clinical trial.* Endocrine. 2014, 47, p. 70–80.
9. Armstrong M.J., Gaunt P., Newsome P.N. *Identifying patients with nonalcoholic steatohepatitis that are nonresponders to therapy.* Hepatology. 2016, 64, p. 2265–2266.
10. Dulai P.S., Singh S., Patel J. et al. *Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis.* Hepatology. 2017, 65, p. 1557–65.
11. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. *SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med. 2016, 375, p. 1834–44.
12. Ito D., Shimizu S., Inoue K. et al. *Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, 24-week, open label, active-controlled trial.* Diabetes Care. 2017, 40, p. 1364–72.
13. Sanyal A.J., Abdelmalek M.F., Suzuki A. et al. *EPE-A Study Group. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial.* Gastroenterology. 2014, 147, p. 377–84.
14. Scorletti E., Bhatia L., McCormick K.G. et al. *WELCOME Study. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome\*study.* Hepatology. 2014, 60, p. 1211–21.
15. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. et al. *NASH Clinical Research Network. Farnesoid 9 nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial.* Lancet. 2015, 385(9972), p. 956–65.
16. Zein C.O., Yerian L.M., Gogate P. et al. *Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial.* Hepatology. 2011, 54, p. 1610–9.
17. Du J., Ma Y.Y., Yu C.H. et al. *Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis.* World J Gastroenterol. 2014, 20, p. 569–77.
18. Di Prospero N.A., Artis E., Andrade-Gordon P. et al. *CCR2 antagonism in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study.* Diabetes ObesMetab. 2014, 16, p. 1055–64.
19. Friedman S.L., Ratziu V., Harrison S.A. et al. *A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis.* Hepatology. 2018, 67(5), p. 1754–1767.
20. Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A. *Orlistat for overweight subjects with non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial.* Hepatology. 2009, 49(1), p. 80–86.