

# Alkol-Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığının Güncel Tedavisinde Metformin ve UDKA'nın Temel veya Yardımcı Ajan Olarak Yeri Var mıdır? Ufuktaki Yeni Tedavi Ajanları Nelerdir?

Yasemin H. BALABAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

## TANIM, EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Bugün için tüm dünyada karaciğer hastalıklarının bir numaralı nedeni, alkol-dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve onun bir alt grubu olan alkol-dışı steatohepatit (NASH)'dir. NAFLD ve NASH, hem zengin hem de fakir ülkeleri benzer biçimde etkileyen bir pandemi ve de önemli bir halk sağlığı sorunudur. NAFLD, diğer bir deyimle basit steatoz, karaciğerde aşırı (>%5) trigliserid (TG) formundaki yağın birikmesi olarak tanımlanır. NAFLD hastalarında steatoza eşlik eden hücresel hasar ve inflamasyonun (steatohepatit) saptanması ise NASH olarak adlandırılır. Histopatolojik olarak NASH ve alkole bağlı steatohepatit birbirinden ayırt edilemez (1).

Tanımda kullanılan metod; yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre değişmekle birlikte NAFLD Batı toplumlarının %17-46'sını etkiler. NASH siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler kansere (HCC) neden olabileceği için potansiyel olarak ölümcül bir hastalıktır. Younossi ZM ve ark. 22 ülkeden 8,5 milyon kişiyi kapsayan 86 çalışmanın meta-analizini yapmışlardır. Buna göre global NAFLD prevalansı %24 (22-29) olup en yüksek prevalans Orta Doğu ve Güney Amerika'da, en düşük ise Afrika'dadır. Yıllık NASH'a ilerleme %9 (6-12),

Brunt skoruna göre fibrozisde ilerleme %41 (35-47) ve HCC insidansı 0.44/1.000 kişi-yıl (0.29-0.66) bulunmuştur. Karaciğere bağlı ve genel mortalite NAFLD için 0.77/1.000 kişi-yıl (0.33-1.77) ve 11.77/1.000 kişi-yıl (7.10-19.53) iken NASH için 15.44/1.000 kişi-yıl (11.72-20.34) ve 25.56/1.000 kişi-yıl (6.29-103.80) olarak hesaplanmıştır (2).

Neden bazı insanlarda NAFLD/NASH geliştiği tam olarak aydınlatılamamıştır. Muhtemelen de her hastada etken mekanizma aynı değildir. Obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom ile NAFLD/NASH yakından ilişkili olmakta birlikte hastaların tümünde bu metabolik hastalıklar bulunmaz. Younossi ZM ve ark.'nın yaptığı meta-analizde NAFLD ile ilişkili metabolik ko-morbitelerin sıklığı obezite %51 (41-61), tip 2 diyabet %22 (18-28), hiperlipidemi %69 (50-83), hipertansiyon %39 (33-46) ve metabolik sendrom %42 (30-56) olarak saptanmıştır (2).

Pankreas, kas ve yağ dokularının yanısıra glukoz ve yağ metabolizmasını düzenleyen temel organlardan birisi karaciğerdir. Diğer yandan uzun yıllardan beri sirotik karaciğerlerde glukoz metabolizmasının bozulduğu bilinmektedir. Hepatojen

diyabet; siroza bağlı glukoz metabolizmasının bozulduğu durumlardır ve tanım olarak diyabet, sirozdan sonra gelişmesidir (3). Son yıllarda ise NAFLD'nin insülin direnci ve diyabet gelişimi için erken uyarıcı bir bulgu olduğu saptanmıştır. Diğer bir değişle siroz gelişimi ve glukoz metabolizması arasında çift yönlü bir ilişki vardır. Genellikle hepatojen diyabet, tip 2 diyabetten ayrı bir hastalık olarak değerlendirilmez. Bunun nedeni siroz ve diyabet gelişiminin kronolojik ya da sebep-sonuç ilişkisi yönünden ayırt edilememesidir. Ancak hepatojen diyabetin bazı özellikleri tip 2 diyabetten ayırt edilmesini sağlar. Hepatojen diyabet hastalarında açlık kan şekeri ve haemoglobin A1c değerleri normaldir ve tanı 75 g oral glukoz tolerans testi ile konulur. Bu hastalarda diyabetin risk faktörleri veya komplikasyonları genellikle bulunmaz. Hipoglisemi ve metformine bağlı laktik asidoz riskleri, tip 2 diyabetten daha yüksektir. Karaciğer nakli sonrasında ise hepatojen diyabet tamamen düzelebilir (3).

Son yıllarda çeşitli kohort ve etnik gruplarda yapılan genom-ıçi ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) çalışmaları NAFLD/NASH için PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 ve GCKR genlerini birer risk faktörü olarak saptamıştır. Hepsi yağ metabolizması ile ilişkili olan bu genlerden özellikle PNPLA3 ile TM6SF2, karaciğer fibrozisi ve kardiyovasküler hastalık risklerini artırır. PNPLA3 (patatin-like phospholipase 3) veya diğer adıyla adiponutrin polimorfizimlerine bakılarak basit steatoz (NAFLD) ile steatohepatit (NASH) ayırt edilebilir. Bu genin NASH duyarlı tek nükleotid polimorfizmi (SNP) rs738409 G/G allelidir ve I148M varyant PNPLA3 proteinini sentezler (4,5).

NAFLD/NASH gelişimi için çevresel metabolik faktörler ve genetik yatkınlığın yanı sıra barsak mikrobiyotasının rolü de aktif olarak araştırılmaktadır. Maternal obezite, gebelik süresince annenin yüksek yağ içerikli beslenmesi ve anne sütü yerine mama ile beslenme yapılması NAFLD/NASH gelişimi için zemin hazırlamaktadır. Aynırinde ve ark. doğumdan itibaren prospektif olarak takibi yapılmış olan Western Australian Pregnancy (Raine) Cohort'daki 17 yaşındaki 1 170 ergeni ultrasonografi ile NAFLD yönünden incelemiştir. NAFLD prevalansı %15,2 (kızlarda %19,6, erkeklerde %10,8) gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Maternal obezite ve gebelikte sigara içiyor olmak NAFLD riskini artırırken  $\geq 6$  ay "sadece" anne sütü ile beslenmenin koruyucu olduğu bulunmuştur. Mama ile beslenme veya ek gıdaların 6 aydan önce başlanması anne sütünün, ergenleri obezite ve ilişkili hastalıklardaki koruyucu özelliğini ortadan kalkmaktadır. Anne sütünün bu olum-

lu etkileri insülin, insülin benzeri büyüme faktörü ile diğer büyüme faktörleri ve hormonları düzenlemesinden kaynaklanabilir. Ancak esas etkisinin probiyotik bakterileri (Bifidobacterium spp and Lactobacillus spp.) anneden yenidoğan barsağına taşıyarak mikrobiyom içeriğini sağlıklı hale getirmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (6).

## PATOGENEZ

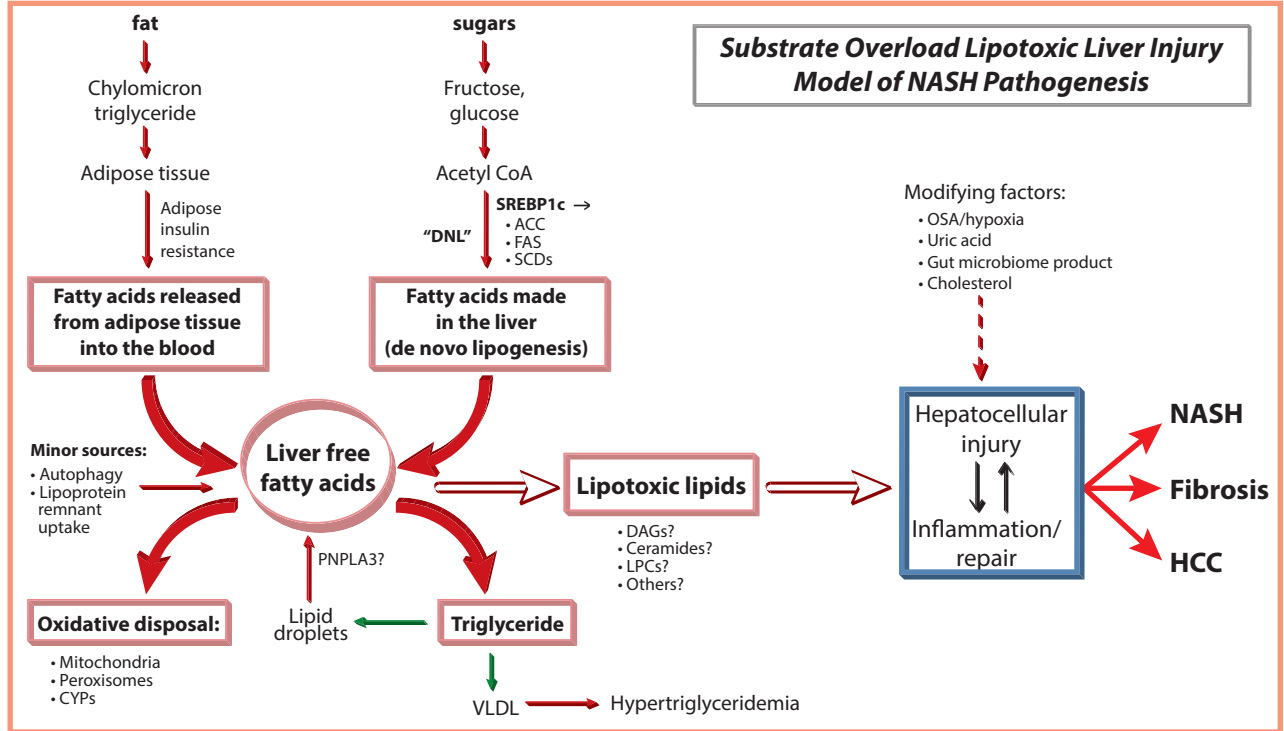
NAFLD/NASH, uygun genetik zemine eşlik eden çevresel faktörlerin neden olduğu metabolik bir karaciğer hastalığıdır. Patogenezde çeşitli etkenlerin farklı mekanizmalar üzerinden NAFLD/NASH gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Day and James geliştirdikleri "çift vuruş (two hits)" hipotezi ile steatoz (ilk vuruş) ve inflamasyon-fibrozis (ikinci vuruş) sürecini açıklamaya çalışmıştır (7). Ancak patogenetik mekanizma ve yolların çok çeşitliliği ortaya konuldukça "çoklu paralel vuruş (multiple parallel hits)" hipotezi ve "substrat aşırı yüklenmesi lipotoksik hasar (Substrate Overload Lipotoxic Injury, SOLLI)" modeli geliştirilmiştir (8,9). Eş zamanlı çalışan ve birbirlerini güçlendiren kısır mekanizmalar karaciğer hasarını oluştururlar. Bu mekanizmalardan başlıcaları;

1. Karaciğere aşırı miktarda diyet yoluyla ve viseral ve subkutan yağ dokularında lipoliz yoluyla serbest yağ asitleri (FFA) gelmesi,
2. Lipid proksidasyonunda bozulma ve mitokondriyal distress nedeniyle karaciğerde FFA'nın oksidasyonunun azalması,
3. İnsülin direnci nedeniyle karaciğerde artmış FFA yüküne rağmen lipogenezin artması (FFA sentezinin baskılanmaması ve TG sentezinin artması) ve de serumdaki FFA'nın inflamasyon ve insülin direncini artırarak kısır döngü oluşturması,
4. Hepatositlerdeki endoplazmik retikulum zarında FFA: kolesterol oranının bozulması ve buna bağlı olarak organel içindeki kalsiyum miktarının azalması sonucunda oksidatif stresin artması, ve bunun da kupffer hücrelerini aktive etmesi,
5. Hepatik çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) atılımının azalması ve sonuçta hepatositlerde TG birikmesi,
6. Oluşan ektopik adipoz dokudan salgılanan transforme edici büyüme faktörü (TGF)-beta ve IL-6 gibi adipokinle-

rin hepatik proinflamatuvar M1 tip makrofajlardan CCL2 ve CCL5 salınımı yoluyla inflamasyonu uyarması,

7. İnsülin direnci nedeniyle aktifleşen glukoneogenez ve glikoliz yollarının hepatik glukoz atılımının artması ve de artmış serum glukoz ve insülin düzeylerinin de nova lipogenezi artırarak kısır döngü oluşturması,
8. Satüre yağ asitleri uyarısı ile hepatositlerde CK18 birikimi ile karakterize ve NASH için patognomonik Mallory-Dayn cisimcikleri oluşması ve hepatosit apoptozis ile inflamasyonun tetiklenmesi,
9. İntestinal mikrobiyom ve geçirgenlikteki bozulma sonucu inflamasyon ve endotoksinlerin portal ven yoluyla karaciğere ulaşarak TLR4 ve TLR9 üzerinden nüklear reseptörleri [hedgehog (Hh), farnesoid X reseptörü (FXR), peroxisome proliferator-activated reseptörleri (PPAR), vitamin D reseptörü, retinoid reseptörleri, RevErbA ve liver-X-reseptörü] uyarması ve böylece aktifleşen hepatik uydu hücrelerinin (HSC) fibrozisi başlatması,
10. Hepatositlerin artan apoptozis ve HSC'inde azalan otofaji, inflamasyon-fibrozis kısır döngüsünü başlatır (5, 10-12).

Substrat aşırı yüklenmesi lipotoksik hasar, SOLLI modeline göre NAFLD/NASH patogenezinde ilk olay diyetle aşırı miktarda karbonhidret ve yağ alınmasıdır (Figür 1). Primer metabolik substratlar olan monosakkarid glukoz ve fruktoz karaciğerde yağ asitlerine dönüştürülür. Yağ asitleri, mitokondrilerinde beta oksidasyon ile yakılır ve fazlası ise TG formunda hepatositlerde biriktirilir ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) formunda depolanmak üzere adipoz dokuya gönderilir. Hepatik glukoz atılımının artması ve adipoz dokudaki yağ asitleri insülin direncini uyararak FFA metabolizmasını bozar. Sonuç olarak diyetle gelen aşırı metabolik substrat (glukoz, fruktoz, yağ asitleri) ve/veya yağ metabolizmasının genetik, kazanılmış bozuklukları sonucunda oluşan lipotoksik ürünler [diasilgliserol (DAG), seramidler, lizofosfatidil kolin ürünleri (LPCs)] oluşur. Bu ürünler endoplazmik retikulumda oksidatif stress, mitokondriyal disfonksiyon, hepatosellüler hasar, inflamasyon ve apoptoz yoluyla NASH'ın histopatolojik fenotipini oluşturur. Bu durum daha sonra fibrozis ve muhtemel karsinogenesiz yollarını da başlatabilir. Hepatositlerin lipotoksik strese verdiği cevabın başlıca düzenleyicileri intestinal mikrobiyom, çeşitli sitokin, kemokin ve adipokinler, serbest kolesterol, ürik asid ve muhtemelen obstrüktif uyku apnesine bağlı oluşan periyodik hipoksidir (8).



**Figür 1.** Substrat aşırı yüklenmesi lipotoksik hasar modeli (SOLLI).

(Kaynak; Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. BMC Med. 2017 Feb 28;15(1):45. doi: 10.1186/s12916-017-0806-8.

## TANI

NAFLD/NASH için tanısal bir test yoktur. Bu nedenle tanı klinik bulgular, laboratuvar değerlendirme, karaciğer görüntüleme ve karaciğer biyopsi ile diğer karaciğer hastalıkları dışlanarak konulur. Diğer yandan da genel toplumdaki sıklığının yüksek olması nedeniyle pek çok karaciğer hastalığına eşlik edebileceği ve bu hastalıkların tanısında ve tedavi cevabının takibinde zorluklar oluşturabileceği ve de hastalıkların seyrini kötüleştirebileceği her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

NAFLD, karaciğerde fazla yağ birikimi ve eşlik eden insülin direnci ile karakterizedir ve histolojik incelemede hepatositlerde >%5 steatoz veya proton magnetik rezonans spektroskopisi (1H-MRS) ya da kantitatif yağ/su selektif magnetik rezonans görüntüleme ile yağ oranının >%5,6 olarak tanımlanır. NAFLD tanısı için sekonder steatoz nedenlerinin ve alkol kullanımının (kadınlarda >20g/gün, erkeklerde >30g/gün) dışlanması gereklidir (4). NASH potansiyel olarak siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gibi karaciğere bağlı ölümcül durumlar oluşturabilir. Bu nedenle karaciğer biyopsisi sıklıkla diğer tanıları dışlayarak NAFLD/NASH tanısını doğrulamak, hastalığı evrelemek ve agresif tedaviye ihtiyacı olan hastaları saptamak için sıklıkla gerekir. NASH tanısı için biyopside steatoz, balonlaşma ve de lobüler inflamasyon saptanmalıdır. Sönmüş NASH hastalarında bu bulgular gerilerken ileri evre karaciğer hastalığının bulgusu olan fibrozis ön plana çıkar. "NAFLD Aktivite (NAS) Skoru" tanı konulmak için değil, genel histopatolojik bulguların değerlendirilmesi ile tanısı almış hastalarda hastalık evresinin ve tedavi cevabının değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. NAS transaminaz düzeyleri ve insülin direnci ile korele olmakta birlikte prognostik değeri düşüktür. Alternatif olarak tekrarlanabilir, daha kesin ve tanımlayıcı olan "steatoz - aktivite - fibrozis (SAF) skoru" geliştirilmiştir.

## TARAMA

- Genel toplumun NAFLD/NASH yönünden taraması önerilmez. Bunun nedeni NAFLD sıklığının genel toplumda yüksek olmasına

rağmen tanısal testlerin direk ve dolaylı maliyetlerinin yüksek olması, invaziv olmayan testlerin tanısal değerlerinin düşük olması, karaciğer biyopsisinin invaziv olması ve özgün tedavilerin henüz geliştirilmemiş olmasıdır.

- Karaciğer enzimlerinde sebat eden enzim yüksekliği olan herkes NAFLD/NASH yönünden taranmalıdır.
- NAFLD saptanan herkes karaciğer enzim düzeyleri normal bile olsa metabolik sendrom (diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, obezite) yönünden taranmalıdır. NAFLD saptananlarda diyabet taraması zorunludur. Bunun için açlık kan şekeri veya random kan şekeri veya HbA1c ve yüksek riskli gruplarda yapılabiliyorsa 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanılır.
- Metabolik sendrom saptanan herkes NAFLD yönünden karaciğer enzimleri ve/veya ultrasonografi ile taranmalıdır. İlerleyici karaciğer fibrozisi yönünden yüksek risk taşıdığı için tip 2 diyabet saptanan hastalarda karaciğer enzim düzeylerine bakılmaksızın NAFLD aranmalıdır.
- İleri testlerle NASH'a bağlı fibrozisin araştırılması, ileri evre karaciğer hastalığı yönünden yüksek risk taşıyan kişilerde (50 yaş üzeri, diyabetik, metabolik sendromu olanlar) ileri testlerle NASH'a bağlı fibrozisin araştırılması önerilir (4).

## TEDAVİ

NAFLD'in klinik bulguları, basit steatozdan dekompanse siroza kadar giden geniş bir spektrumda değişebilir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanı ve tedavi yaklaşımının hastaya özelleştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Karaciğer biyopsisi ve agresif tedaviler NASH ve siroz riski yüksek olan hastalarda uygulanmalıdır (1). Tedavi piramidinin basamakları;

- Yaşam şekli değişiklikleri (diyet ve egzersiz),
- Metabolik sendrom bileşenlerine yönelik tedavi (medikal veya cerrahi obezite tedavisi, anti-diyabetikler, anti-hipertansifler, anti-lipidemikler),
- karaciğere



özel tedaviler (bu grupta ruhsatlanmış ilaç mevcut değildir), 4. Sirozun komplikasyonlarına yönelik destek tedavileri ve karaciğer naklidir (Figür 2). Karaciğere özel tedavilerin amacı, ilerleyici hastalık riski yüksek hastaların önceden saptanarak siroz ve HCC gelişimini önlemektir. Bu derlemede bu grup ilaçların ilk öncüleri olan metformin ve ursodeoksikolik asit (UDCA)'in etki mekanizmaları detaylı olarak incelenecek ve faz çalışmaları devam eden ufuktaki yeni ilaçlar özetlenecektir.

### Metformin

*Galega officinalis* (keçisedef otu, diyabet otu, süt otu, keçi yoncası) bitkisi 1800'li yılların Avrupa'sında diyabet tedavisi için kullanılıyordu (Figür 3). Yüzyıl sonra (1920) bu bitki-den elde edilen ve daha az toksik olan galegine ekstresinden biguanidler (fenformin ve metformin) izole edilmiştir. Fenforminden daha az lipofilik olduğu için avantajlı yan etki profili avantajlı olan metformin, 1950'de Fransa'da ve 1995'de ABD'de "Glucophage (glukoz yiyici)" adıyla ruhsatlanmıştır (13).

Metformin oral alındıktan sonra proksimal ince barsaktan emilir, plazma proteinlerine bağlanmaz, karaciğerde biyotransformasyon geçirmez ve böbrekler yoluyla 4-9 saat içinde atılır. Metformin hücrelerin içine organik katyon taşıyıcılar (OCT1, 2, ve 3) ile alınır. OCT1 ve OCT2 sadece karaciğer ve böbrekte ifade olunurken OCT3 diğer hücrelerde yaygın olarak saptanır. Özellikle OCT1 gen polimorfizmleri klinikte %30 oranında görülen metformin cevapsızlığı ile ilişkilidir. Metformin karaciğerde metabolize olmadığı ve safra ile atılmadığı için hepatotoksitesi %1'den az görülür. Metformin bağlı daha çok idiosinkratik reaksiyon veya ilaç etkileşimine bağlı hepatosellüler ve/veya kolestatik sarılık bildirilmiştir. Metformin ilişkili laktif asidoz (MALA) da 2-9:100 000 kişi-yıl gibi oldukça nadir gelişen bir yan etkidir. MALA gelişimi için



**Figür 3.** *Galega officinalis* (keçisedef otu, diyabet otu, süt otu, keçi yoncası).

muhtemel 2 mekanizma metforminin mitokondriyal membrana bağlanarak oksidatif metabolizmayı baskılaması ve anaerobik metabolizmaya yoluyla daha çok laktik asit üretilmesi ve karaciğerde laktik asitten glukoz üretimini baskılayarak laktatın temizlenmesini azaltmasıdır. Doku oksijenlenmesinin bozulduğu böbrek, karaciğer veya kalp yetmezliği, perifer vasküler hastalıklar ya da 65 yaş üzeri hastalarda laktik asidoz gelişim riski artmıştır. Bu hasta grubunda özellikle hepatik ensefalopatisi olan siroz hastalarında metformin dikkatli kullanılmalıdır (12,13).

Metformin OCT1 ile taşınarak hepatositlerde yüksek konsantrasyonlarda birikir ve de karbonhidrat, yağ ile lipid metabolizmalarını düzenler. İnsülin direnci, lipit profili ve yağ dağılımı, endotelial disfonksiyon, hemostaz, oksidatif stress ve karsinogenez üzerinde olumlu etkileri vardır. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği (EASD), tip 2 diyabetin tedavisinde diyet ve egzersizle birlikte metformini birinci basamak tedavi olarak önermektedir. Bunun nedeni metforminin kilo aldurmaması hatta verdirmesi, hipoglisemi riskinin olmaması ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltmasıdır. İnsülin direncinin yol açtığı polikistik over, gestasyonel diyabet, NAFLD, çocukluk çağı obezitesi ve kanser gibi geniş bir endikasyonda metformin kullanım endikasyonu vardır. Metformin temel olarak hepatik glukoz atılımını azaltarak insülin direncini azaltır ve böylece de glukoz ve lipid metabolizmasını düzenler. Temel etki mekanizması, karaciğerde "adenozin monofosfat-aktive edilen protein kinaz (AMPK)" aktivasyonu olmakla birlikte AMPK'den bağımsız mekanizmalar da önemlidir. AMPK aktivasyonu, AMP:ATP oranını artırarak hücre sel enerji dengesini anabolikten katabolik duruma yönlendirir. Kas ve karaciğer hücrelerindeki katabolik durum glikoneogenez baskılar. Metformin ayrıca glukagon baskımlarken inkretin aksını aktive etmektedir (12-14).

### Metforminin NAFLD/NASH patogenezinine özel etkileri

NAFLD/NASH patogenezindeki temel yollardan birisi insülin direncidir. NAFLD hastalarının %28-55 ve NASH hastalarının %75'inde diyabet mevcuttur. Diyabetin varlığı NAFLD'in NASH'a progresyonu, ilerleyici fibrozis ve HCC gelişimi ile yakından ilişkilidir.

Metforminin aktive ettiği AMPK “sterol regulatory element binding protein 1-c’ (SREBP 1-c)” ile etkileşerek, lipid metabolizmasını düzenleyerek steatozu azaltır. Asetil-CoA karboksilaz (ACC) ve hidrosimetil glutaril CoA redüktaz (HGA) enzim aktivitelerinin azalması, sırasıyla, yağ asiti ve kolesterol sentezini baskılar. Metforminin hepatik otofaji üzerindeki etkisi tip 2 diyabet ve NAFLD hastalarında mevcut olan yağ depolanması ve insulin direnci arasındaki kısır döngüyü kırar. Metformin, hepatosit ve kupffer hücrelerindeki AMP:ATP oranı artırarak inflamatuvar NF- B kaskadını baskılar. Periferel dokulardaki sikadiyan ritim de metformin tedavisi ile dramatik biçimde değişir. Sikadiyan ritimin kontrol anahtarı olan CK1, CLOCK ve BMAL1 AMPK tarafından aktive edilir (12). Ayrıca metforminin NAFLD/NASH patogeneziindeki bir diğer olumlu etkisinin de safra asit sentezini (özellikle kolik asit) azaltarak intestinal mikrobiyomu değiştirmesi (Firmicutes:-Bacteroidetes oranında düşüş) olduğu düşünülmektedir (15). Retrospektif çalışmalar, diyabetiklerde ve NAFLD/NASH hastalarında metformin tedavisinin HCC riskini azalttığını düşündürmektedir. Anti-kanser etki LKB1-AMPK yolağı ve/veya AMPK’dan bağımsız olarak lipid sentezinin baskılanmasına bağlıdır (4,12,16).

Metforminin NAFLD/NASH patogenezi üzerindeki tüm bu potansiyel olumlu etkilerine rağmen prospektif randomize çalışmalarda çok kısıtlı faydası olduğu saptanmıştır. TONIC çalışmasında çocuklarda ve ergen hastalarda vitamin E ve metformin tedavilerinin etkileri karşılaştırılmıştır. Vitamin E’nin aksine, metforminin transaminazlar ve balon dejenerasyonu dışında histopatoloji üzerine olumlu bir etkisi bulunamamıştır (17). Thiazolidinedionlar (Rosiglitazone, pioglitazone ve troglitazone) “peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gama” aktivasyonu üzerinden pek çok olumlu metabolik etkileri (insülin direnci, hepatik ve periferel glukoz kullanımı, adipoz doku fonksiyonları, vücut yağ dağılımı, vasküler endotelial fonksiyonlar, mikroalbuminüri, hipertansiyon, inflamasyon, pro-koagülasyon) etkileri vardır. Klinik çalışmalarda NASH hastalarının transaminaz ve histopatolojilerinde sağladıkları iyileşme metforminden göre üstündür. Diğer yandan mesane kanseri, kalp yetmezliği, anemi ve kırık riski gibi çok sayıda yan etkiler yüzünden yalnızca eşlik eden tip 2 diyabet varlığında kullanılabilirler. Sonuç olarak klavuzlarında metforminin NAFLD/NASH tedavisinde primer ilaç olarak önerilmez, ancak destek tedavide yer alır (1,4,18).

## Ursodeoksikolik Asit (UDKA)

Ursodeoksikolik asit (UDKA), hepatologların en eski dostudur ve çok çeşitli hepatobiliyer hastalıkların tedavisinde altın standart olmuştur. Çinliler ilk çağlardan beri karaciğer hastalıkları ve sarılığın tedavisinde yetişkin ayların safrasından elde edilen bir tozu kullanıyorlardı. 1900 yıllarında ayların safrası incelendiğinde önce yeni bir safra asiti sonra da onun kimyasal yapısı tanımlanmış ve Shoda M, Latince ayı “Ursus” kelimesinden; esinlenerek bu safra asitine “ursodeoksikolik asit” ismini vermiştir (24).

UDKA, kimyasal olarak kenodeoksikolik asitten izomerizasyon yoluyla elde edilir. Hidrofilik yapısı nedeniyle lipofilik safra asitlerinin hepatobiliyer hücreler üzerindeki toksik etkisini azaltır. Temel etki mekanizmaları: **1.** Toksik safra asitlerinin enterohepatik dolaşımdaki oranını azaltması; **2.** Kolerojenik etki ile safrada klor ve bikarbonat atılımını artırarak safra akışkanlığını artırması; **3.** Kolesterol sentezini azaltarak hücre zarı ve mitokondriyal membranların stabilitesini artırarak oksidatif stresi azaltması ve sitoprotektif olması; **4.** İmmün düzenleyici etkileri: T ve B lenfositleri baskılanması, hepatosit ve biliyer epitel hücrelerinde MHC I ve II ifadesini azaltması, glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak nukler yolakları etkilemesi; **5.** Fas ligant ve mitogen-activated protein kinase (MAPK) üzerinden anti-apoptotik etkisidir. Böylece UDKA pek çok hastalıkta farklı mekanizmalarla karaciğerde oluşan apoptozis, inflamasyon ve fibrozis kısır döngüsünü bozar (6,20).

Normalde insan safrasında %1-5 gibi düşük bir oranda olan UDKA, tedavisi ile bu oran %50 orana çıkar. UDKA oral yolla alındıktan sonra ince ve kalın barsakta yüksek oranda (%60) emilir, karaciğerde konjugasyona uğradıktan sonra safra ile atılır. Kanda proteinlere bağlanır ve tıkanma sarılığı olan hastalarda UDKA’nın birincil atılım yolu böbrekler olur. Safra asidi sentezinin gece artması nedeniyle geceleri ve öğünlerden sonra alınması biyoyararlanımını artırır. Yüksek dozlarda alındığında ishal ve vitamin K eksikliğine bağlı koagülasyon bozukluğuna neden olması dışında yan etkiler yönünden oldukça güvenli bir ilaçtır.

Bu grupta yeni geliştirilmekte olan bir diğer ilaç da barsağa özel farnesoid X reseptör (FXR) agonistleridir. İnce barsaktaki FXR aktifleşmesi, yağ dokusunda inflamasyonu azaltarak karaciğere serbest yağ asidi akışını azaltır. Yağ dokusunda

kahverengi dönüşüm ve obezitede azalma oluşturarak periferik ve hepatik insülin direncini iyileştirir. Böylece yağ asidi sentezinin azalması ve beta oksidasyonunun artmasıyla karaciğer inflamasyonu azalır. Ayrıca barsağa özel FXR agonistlerinin düşük yoğunluklu (LDL) artışı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düşüşü yapmıyor olması en önemli avantajlarıdır. NASH hastalarında fibrozis üzerine etkisini değerlendirecek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (10).

### **UDKA'nın NAFLD/NASH patogenezinin özel etkileri**

UDKA'nın hepatobilyer sitoprotektif etkisi ve kolesterol metabolizması üzerindeki etkileri NAFLD/NASH patogenezinin olumlu etkileyebileceğini düşündürmektedir. Ancak tıpkı metforminde olduğu gibi randomize klinik çalışmalarda UDKA tedavisi ile karaciğer enzimleri düşmekle birlikte karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis düzelmemektedir. Bu nedendir ki Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD), Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL), Avrupa Diyabet Araştırma Derneği (EASD) ve Avrupa Obezite Araştırma Derneği (EASO) ortak kılavuzunda NASH tedavisi için UDKA önerilmez.

Her ne kadar UDKA, NASH tedavisinde yetersiz kalsa da yeni bir safra asiti olan "obetikolik asit (OKA)" geliştirilmesi için zemin oluşturmuştur. OKA da doğal safra asiti olan kenodeoksikolik asit'in bir derivativesidir (6-ethylchenodeoxycholic acid) ve ondan 100 kat kuvvetli bir nükleer reseptörler; Farnesoid X agonistidir. OKA tedavisinin hepatik insülin duyarlılığını artırması (azalan glikoneogenez ve glikoliz) ve hepatik lipogenezi baskılaması (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP1c baskılanır) ve periferik VLDL temizlenmesinin artması sayesinde steatoz, inflamasyon ve hatta fibrozisde iyileşme sağlar. Diğer yandan kolesterolün başlıca yıkım yolu olan safra asiti sentezi baskılandığı için serum kolesterol düzeyini yükseltir. Farnesoid X reseptör aktivasyonu ve "hepatic scavenger receptors (SRB1)" ekspresyonunu artırarak HDL düzeylerini düşürür (21,22). Faz IIb FLINT çalışması kapsamında OKA ile tedavi edilen NASH hastalarının karaciğer enzimleri, NAS skoru ve kısmen fibroziste düzelmeye olduğu saptanmıştır. Ancak hastalarda gelişen aterosklerotik lipid profili (artmış LDL ve azalmış HDL) uzun dönem OKA tedavisinin oluşturabileceği kardiyovasküler risk yönünden soru işareti doğurmaktadır. OKA tedavisine bağlı bozulan entero-hepatik safra asit döngüsü hastaların yaklaşık ¼'ünde şiddetli kaşıntı-

ya neden olmaktadır. Bu nedenle OKA tedavisine düşük dozlarla başlanması önerilir (10).

### **NAFLD/NASH İçin Ufuktaki Yeni Tedavi Ajanları**

NAFLD/NASH özgün tedavisinde kanıta dayalı olarak etkinliği gösterilmiş bir ilaç mevcut değildir. Hastalarda karaciğer yetmezliği ve HCC gelişim riskini dolayısıyla uzun dönem prognozu belirleyen en önemli faktör fibrozisin derecesidir. Araştırmalar fibrozisi bulunan veya geliştirecek hastaları saptayarak ile steatoz-inflamasyon-fibrozis sürecini durduran ve hatta mümkünse geriletken ilaçlar geliştirmeye yönelmiştir. Ufukta görünen NAFLD/NASH tedavisinde kullanılabilecek karaciğere özgün ilaçlar fibrozis riski yüksek olan hastaları (ALT'si yüksek, NAS yüksek, ileri fibrozis veya sirozu olan, diyabetik, metabolik sendromun eşlik ettiği veya >50 yaş) hedeflemektedir.

SOLLI modelinin her bir basamağı egzojen veya endojen aşırı substrat yüklenmesi, steatoz, inflamasyon, apoptozis ve fibrozis terapötik ilaç geliştirilmesi için potansiyel taşıyıcı. Aşağıda faz çalışmaları devam eden ilaçlar özetlenmeye çalışılmıştır (10,22).

### **PPAR- $\alpha$ / $\delta$ agonist**

"Peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR" nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir. Karaciğer, kas ve yağ dokusunda karbonhidrat ve lipid metabolizmaları ile inflamasyonu düzenler. PPAR- $\alpha$ , karaciğerde yüksek oranda ifade olunur ve lipid ile lipoprotein metabolizmasındaki enzimleri düzenleyerek yağ asidi oksidasyonunu sağlar. PPAR- $\gamma$  ise TG'lerin karaciğerde depolanması, insülin duyarlılığının artırılması ve anti-inflamatuvar aktiviteden sorumludur. PPAR- $\delta$  ise kas dokusu başta olmak üzere çeşitli dokularda ifade olunur ve mitokondriyal fonksiyonlar, yağ asidi oksidasyonu ve insülin duyarlılığın düzenlenmesinde önemli rol oynar. NAFLD/NASH tedavisinde PPAR- $\gamma$  agonistlerinin aksine geliştirilmekte olan PPAR- $\alpha$ / $\delta$  agonistleri daha etkin ve yan etki profili daha uygun görünmektedir. PPAR- $\alpha$ / $\delta$  agonisti olan **GFT505, Genfit** üzerine faz IIb çalışmaları devam etmektedir. NAS  $\geq 4$  olan hastalarda hepatik inflamasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir.

### **SCD-1 baskılayıcı**

"Stearoyl-CoA desaturase-1, SCD-1" karaciğerde yağ asidi metabolizmasını düzenleyen anahtar enzimdir. SCD-1'in baskılanması yağ asit sentezini azaltır ve yağ asitlerinin beta-

oksidasyonunu artırır. Böylece karaciğerdeki TG ve yağ asidi azalır. **Aramchol, Galmed**, iki nötr bileşenin; kolik asit ve araziyonik asit konjugesidir. Aracho'un devam eden Faz IIb çalışmasında hepatik inflamasyon ve fibrozis üzerine olan etkileri invaziv olmayan testler ile değerlendirilmektedir.

#### **NOX-1/4 baskılayıcı**

"NADPH oksidase, NOX", moleküler oksijeni superoksit'e çevirerek reaktif oksijen ürünlerini (ROS) oluşturan bir enzimdir. Karaciğerde fibrozis gelişiminden sorumlu yollarından birisi de HSC'de ifade olan NOX1, NOX2 ve NOX4 içerir. **GKT137831, Genkyotex** ilk olarak anti-diyabetik etkisi için geliştirilmiştir ve NOX1 ile NOX4'ü dual baskılar. Daha sonra endikasyonları ateroskleroz, anjiyogenez ve idiopatik pulmoner fibrozis de içerecek şekilde genişletilmiştir. Ayrıca NASH hastalarındaki inflamasyon, apoptozis ve fibrozis üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

#### **Galectin-3 baskılayıcı**

Galaktinler, karbonhidrat bağlayıcı domaini olan bir grup proteinlerdir ve glikoproteinler gibi makromoleküllerin terminal galaktozlarına bağlanırlar. Fizyolojik şartlarda galaktin-3 immün hücreler tarafından yaygın olarak düşük konsantrasyonda ifade olunur. Akut veya kronik inflamasyon ve fibrogeenez varlığında ekspresyonu belirgin artar. Tekrarlanan doku hasarında galaktin-3 kronik inflamasyon gelişimi ve hasarlı dokunun fibrozis ile sınırlandırılmasında görev alır. **GR-MD-02, Galectin**'in tedavideki etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren faz II çalışması devam etmektedir.

#### **CCR2 ve CCR5 baskılayıcı**

C-C kemokin reseptörleri (CCR), geniş yelpazedeki immün hücreler; monositler, makrofajlar, karaciğer kuffer hücreleri, HSC, NK hücreleri tarafından ifade olunur. **Cenicriviroc, Tobira** HIV tedavisinde kullanılan bir anti-viral ajan olarak geliştirilmiştir. NASH hastalarında HSC ve fibrozis üzerindeki etkilerini değerlendiren faz IIb çalışması devam etmektedir.

#### **Pan-kaspaz baskılayıcı**

Kaspazlar, apoptoz ve programlı hücre ölümünün başlatılmasında anahtar rol oynarlar. Apoptoz yolğunun tamamlanmasından ve interlökin (IL)-1b ve IL-18 gibi sitokinlerin aktivasyonundan sorumludurlar. Apoptoz, NASH gelişiminde en önemli basamaklardan biridir. Balon dejenerasyonu, apoptotik hepatositleri gösterir ve NASH için tanısal önem taşır. **Em-**

**ricasan** anti-apoptotik bir ajandır ve hepatosit apoptozisini baskılayarak karaciğerde hasarı ve fibrozis gelişimini önler. Faz IIa çalışmaları devam ederken Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından NASH'e bağlı siroz tedavisi için hızlandırılmış ruhsatlandırma programına alınmıştır.

#### **Apoptosis signal-regulating kinase 1 baskılayıcı**

Apoptosis-signal-regulating kinase 1, (ASK1) hiperглиsemi, TGF-beta ve ROS gibi çeşitli uyarılar tarafından aktifleşen bir kinaz enzimidir. ASK1, p38 ve JNK1 yollarını aktifleştirerek metabolik disfonksiyon, apoptoz ve fibrozisi başlatır. Orta ve ileri fibrozisi olan NASH hastalarında ASK1 antagonisti **GS-4997, Gilead**'in etkinliğini değerlendiren Faz II çalışması devam etmektedir.

#### **Lysyl oksidase-like 2 baskılayıcı**

"Lysyl oksidase-like 2, LOXL2" ekstraselüler matriksteki kolenler arası çapraz bağı güçlendirerek yıkıma karşı dirençli kılan bir enzimdir. Fibrotik karaciğerde LOXL2 artmıştır. LOXL2'ye karşı geliştirilen monoklonal antikor; **Simtuzumab, Gilead** deneysel modellerde fibrozisi geriletliği için başlatılan faz IIb çalışması devam etmektedir.

#### **Hedgehog sinyal baskılayıcı**

Hedgehog yolağı, TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) üzerinden NASH gelişiminde çok önemli rol oynar. Hayvan modellerinde **Vismodegib** ile hedgehog baskılanmadığında hepatositlerde yağ birikimi ve hücre hasar azalır ve de kuffer hücre aktivasyonu, apoptoz ile fibrozis baskılanır. Klinik etkinliği değerlendiren faz çalışmalarına ihtiyaç vardır.

#### **Kannabinoid baskılayıcılar**

Endokannabinoid sistem, kannabinoid (CB)1 ve CB2 reseptörleri ile onların doğal lipid ligantları üzerinden akut ve kronik karaciğer hasarını yöneten bir mediyatördür. Hepatositlerde ifade olunan CB1 lipogenezi uyarır, yağ asidi oksidasyonunu azaltır, TG-zengin VLDL salınımını azaltır, insülin direncini artırır. Bu nedenle CB1 steatoz, steatohepatit ve fibrozisi oluşturur. Diğer yandan hayvan deneyleri CB2'nin anti-fibrotik olabileceğini düşündürmektedir. Santral etkili CB1-antagonist, **Rimonabant** obezite, hepatosteatoz ve kardiyovasküler risklerde iyileşme sağlamıştır. Ancak santral sinir sisteminde birikerek psikiyatrik yan etkiler ve intihara neden olduğu için kullanımı durdurulmuştur. NASH tedavisinde periferik etkili CB1 antagonistleri (**cp-945598, GW**



42004, GW42003), ile CB2 agonisti ve aktif kannabinoid bileşeni (**Sativex**) kullanımına ilişkin klinik çalışmalar devam etmektedir.

## SONUÇ

Bugün için NAFLD tedavisi temelde yaşam şekli değişiklikleri (diyet, egzersiz ve kilo verme) ve eşlik eden metabolik sorunların (diyabet, hipertansiyon, dislipidemi) tedavisi üzerine

kuruludur. Henüz NASH gelişimini önleyen, durduran veya geri çeviren, hastalığa özgün, kanıta dayalı ve ruhsatlanmış bir ilaç mevcut değildir. Bunun nedeni NAFLD/NASH patogeneğinde tek enzim veya reseptör bozukluğunun değil farklı kişilerde çok çeşitli yolların etkin olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenledir ki NAFLD'in tek bir sihirli kurşun ile tedavisi pek mümkün gözükmemektedir. Muhtemelen ileride NAFLD/NASH tedavisi kişiye özel geliştirilmiş ilaçların kullanıldığı "kişiselleştirilmiş tedaviler" ile mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Review T, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(6):467-73.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
3. Orsi E, Grancini V, Menini S, Aghemo A, Pugliese G. Hepatogenous diabetes: Is it time to separate it from type 2 diabetes? *Liver Int.* 2017;37(7):950-62.
4. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
5. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Molecular mechanisms and new treatment strategies for non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sci.* 2014;15(5):7352-79.
6. Alisi A, Vajro P. Pre-natal and post-natal environment monitoring to prevent non-alcoholic fatty liver disease development. *J Hepatol.* 2017;67(3):451-3.
7. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998;114(4):842-5.
8. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017;15(1):45.
9. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010;52(5):1836-46.
10. Noureddin M, Anstee QM, Loomba R. Review article: emerging anti-fibrotic therapies in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(11):1109-23.
11. Van De Wier B, Koek GH, Bast A, Haenen GR. The potential of flavonoids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(4):834-55.
12. Zheng J, Woo SL, Hu X, Botchlett R, Chen L, Huo Y, et al. Metformin and metabolic diseases: a focus on hepatic aspects. *Front Med.* 2015;9(2):173-86.
13. Viollet B, Foretz M. Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(2):123-9.
14. Luizon MR, Eckalbar WL, Wang Y, Jones SL, Smith RP, Laurance M, et al. Genomic Characterization of Metformin Hepatic Response. *PLoS Genet.* 2016;12(11):e1006449.
15. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S, Thomas E, et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2014;9(7):e100778.
16. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Frontline Gastroenterol.* 2014;5(4):277-86.
17. Federico A, Zulli C, de Sio I, Del Prete A, Dallio M, Masarone M, et al. Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):16841-57.
18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-23.
19. M. S. Über die Ursodeoxycholsäure aus Barengallen und ihre physiologische Wirkung. *J Biochem.* 1927; 7: 505-17.
20. Makino I, Tanaka H. From a choleric to an immunomodulator: historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13(6):659-64.
21. 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.
22. Oh H, Jun DW, Saeed WK, Nguyen MH. Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22(3):327-35.