

**Randomised clinical trial: a leucine-metformin-sildenafil combination (NS-0200)
vs placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease**

N. Chalasani R. Vuppalanchi M. Rinella M. S. Middleton M. S. Siddiqui A. S. Barritt IV O. Kolterman O. Flores C. Alonso M. Iruarrizaga-Lejarreta R. Gil-Redondo C. B. Sirlin M. B. Zemel

APT June 2018;47(12):1639-1651

Περίληψη:

Εισαγωγή: Η σιρτουίνη 1 (Sirt1) καταστέλλεται στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD), ενώ η διέγερση ή υπερέκφρασή της οδηγεί σε μειωμένη σοβαρότητα της νόσου σε προκλινικά NAFLD μοντέλα. Η λευκίνη αλλοστερικά ενεργοποιεί τη Sirt1 και συνεργεί με άλλους ενεργοποιητές του μονοπατιού Sirt/AMPK/NO. Δημιουργήσαμε έναν τριπλό συνδυασμό της λευκίνης, της μετφορμίνης και της σιλδεναφίλης (NS-0200), ο οποίος ήταν αποτελεσματικός σε ένα μοντέλο ποντικών μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (NASH).

Σκοπός: Να καταγραφούν τα αποτελέσματα από μια φάσης 2, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη του NS-0200 σε 91 άτομα με NAFLD [λίπος στο ήπαρ $\geq 15\%$ με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού-κλάσμα λίπους πυκνότητας πρωτονίων (MRI-PDFF)].

Μέθοδοι: Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, χαμηλή δόση (1.1g λευκίνη/0.5 g μετφορμίνη/0.5 g σιλδεναφίλη) ή υψηλή δόση NS-0200 (1.1 g λευκίνη/0.5 g μετφορμίνη/1.0 g σιλδεναφίλη) δύο φορές ημερησίως για 16 εβδομάδες. Η αλλαγή στο ηπατικό λίπος εκτιμήθηκε μέσω MRI-PDFF και ο μεταβολισμός των λιπιδίων εκτιμήθηκε μέσω αλλαγών στη λιπιδομική υπογραφή. 70

άτομα ολοκλήρωσαν τη μελέτη και πληρούσαν εκ των προτέρων τα κριτήρια συμμόρφωσης. Οι αναλύσεις διεξήχθησαν σε όλη την ομάδα και στην ομάδα των ασθενών με τιμές αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) άνω της μέσης τιμής (50 U/L; n=35).

Αποτελέσματα: Στην ομάδα όλων των ασθενών, οι ενεργείς θεραπείες δεν ξεχώρισαν από το εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα με τιμές ALT άνω της μέσης τιμής (50 U/L), η υψηλή δόση NS-0200 μείωσε το ηπατικό λίπος κατά 15.7% (σχετική μεταβολή από την αρχική τιμή) ($p < 0.005$), ενώ η χαμηλή δόση NS-0200 και το εικονικό φάρμακο δεν άλλαξαν σημαντικά το ηπατικό λίπος. Η λιπιδομική ανάλυση έδειξε δόσοεξαρτώμενα θεραπευτικά αποτελέσματα και στο συνολικό πληθυσμό και στην ομάδα με υψηλή ALT, με σημαντικές μειώσεις στα μεταβολικά ενεργά λιπίδια και θετική ρύθμιση στην οξείδωση των λιπαρών οξέων.

Συμπέρασμα: Τα δεδομένα της παρούσης μελέτης υποστηρίζουν περαιτέρω την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας υψηλών δόσεων NS-0200 στη θεραπεία της NASH, ιδιαίτερα στους ασθενείς με υψηλά επίπεδα ALT (NCT 02546609).

Σχόλιο:

Σε αυτήν την τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Chalasani και συν παρέχονται δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του NS-0200 σε μια ομάδα ασθενών με NAFLD. Παρόλο που ο πρωταρχικός στόχος της μειωμένης MRI-PDFF δεν επετεύχθη στην καθορισμένη per protocol ομάδα, η post-hoc ανάλυση υποδεικνύει σημαντική βελτίωση στη MRI-PDFF στην ομάδα των ασθενών με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών. Παρόλο που τα επίπεδα ALT > 50 U/L δεν είναι προγνωστικά της NASH, τα υψηλά επίπεδα της ALT συσχετίζονται τόσο με τη NASH όσο και με την ίνωση. Επίσης, η ομάδα ασθενών με υψηλές τιμές ALT

παρουσίασε μειώσεις στα μεταβολικά ενεργά λιπίδια με τη θεραπεία, ενώ η ομάδα με χαμηλή ALT δεν παρουσίασε αλλαγές.

Εκτιμήθηκαν δύο δόσεις NS-0200 που περιείχαν ίδιες δόσεις λευκίνης και μετοφομίνης αλλά διαφορετικές δόσεις σιλδεναφίλης. Η χαμηλή δόση είχε μικρή επίδραση στις περισσότερες μεταβλητές, παρόλο που οδήγησε σε βελτίωση του μεταβολικού προφίλ, ενώ η υψηλή δόση οδήγησε σε βελτίωση σε πολλές μεταβλητές. Συνεπώς, δεν μπορεί να διεξαχθεί συμπέρασμα όσον αφορά τη βέλτιστη δόση σιλδεναφίλης και μεγαλύτερες δόσεις πιθανώς να δοκιμαστούν σε ακόλουθες μελέτες.

Ο συνδυασμός λευκίνης, μετοφομίνης και σιλδεναφίλης στοχεύει σε μια συνεργιστική αλληλεπίδραση μεταξύ στοιχείων του Sirt1-AMPK-eNOS δικτύου. Αυτό το δίκτυο αποτελεί ουσιώδη ρυθμιστή αναπόσπαστων παραγόντων που απαιτούνται για την εξέλιξη ή την υποστροφή της NASH και πιο συγκεκριμένα στον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων, στο οξειδωτικό stress και στη φλεγμονή. Η προς τα κάτω ρύθμιση αυτού του συστήματος οδηγεί σε επιδείνωση της NASH, ενώ η ενεργοποίηση βελτιώνει την ηπατική στεάτωση, τη φλεγμονή και την ίνωση. Ο συνδυασμός λευκίνης, μετοφομίνης και σιλδεναφίλης οδήγησε σε υποστροφή της ηπατικής στεάτωσης, της φλεγμονής, του ballooning και της ίνωσης σε μοντέλα ποντικών με NASH. Η συνέργεια μεταξύ των 3 συστατικών τεκμηριώνεται από την παρατήρηση ότι τα ατομικά συστατικά αυτού του συνδυασμού υποδεικνύουν μικρή ή καμία ανεξάρτητη δράση σε πειραματικά μοντέλα ή κλινικές μελέτες.

Η μελέτη έχει αρκετούς περιορισμούς. Καταρχήν δεν εκτιμήθηκε η ηπατική ιστολογία και η ίνωση πριν και μετά τη θεραπεία. Επίσης, επειδή οι ασθενείς επιλέχθηκαν βάσει των αποτελεσμάτων της MRI-PDFF και όχι με ιστολογικά

διαπιστωμένη NASH, η μελέτη πιθανώς να συμπεριέλαβε ασθενείς με ήπια NAFLD που ήταν απίθανο να ανταποκριθεί στη θεραπεία.

Συνεπώς, οι υψηλές δόσεις NS-0200 φαίνεται να μειώνουν την ηπατική στεάτωση σε ασθενείς με NAFLD και υψηλές τιμές ALT. Περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν αυτά τα αποτελέσματα σε ασθενείς με NAFLD.

Link: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.14674>

Μαρία Καλαφατέλη

Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών