

Academiejaar 2014 - 2015

Niet-alcoholische steatohepatitis (NASH): therapeutische opties?

Janne MORLION

Promotor: Prof. Dr. Anja Geerts

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.
Ghent University, Library, 2021.

VOORWOORD

Deze masterproef kwam tot stand in het kader van de opleiding Geneeskunde aan de Universiteit Gent en omvat een literatuurstudie omtrent de therapeutische opties voor niet-alcoholische steatohepatitis (NASH).

Een eerste woord van dank zou ik willen richten aan mijn promotor, Prof. Dr. Anja Geerts, voor het begeleiden en bijsturen om tot een goed eindresultaat te komen.

Bovendien wil ik mijn tante Lieve Morlion bedanken voor het grondig nalezen van deze thesis op schrijffouten.

INHOUDSTAFEL

1. Abstract	1
2. Inleiding	3
3. Methodologie	4
4. Resultaten	6
4.1. Ziekteverloop en risicofactoren	6
4.2. Symptomen, diagnose en histologie	7
4.3. Epidemiologie	10
4.4. Pathogenese	10
4.5. Therapeutische opties.....	12
4.5.1. Levensstijlaanpassingen.....	12
4.5.1.1. Invloed van specifieke macronutriënten	14
4.5.1.1.1. Koolhydraten	14
4.5.1.1.2. Vetten.....	15
4.5.1.1.2.1. Omega 3-vetzuren	15
4.5.1.1.2.2. Verzadigde vetzuren	16
4.5.1.1.2.3. Mono-onverzadigde vetzuren en transvetten.....	16
4.5.1.1.3. Proteïnen.....	16
4.5.1.2. Enkel dieet.....	17
4.5.1.3. Enkel lichaamsbeweging	18
4.5.1.4. Gecombineerde levensstijlaanpassingen.....	20
4.5.2. Bariatrische chirurgie	22
4.5.3. Perorale antidiabetica	25
4.5.3.1. Metformine.....	25
4.5.3.2. Thiazolidinediones	27
4.5.4. Vitamine E	30
4.5.5. Ursodeoxycholzuur	31
5. Discussie	35
6. Referentielijst.....	41
7. Bijlage.....	

AFKORTINGEN

AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases

ALT = alanine-aminotransferase

AST = aspartaat-aminotransferase

BMI = body-mass index

CRP = C-reactief proteïne

CT = computertomografie

DNL = de novo lipogenese

FXR = farnesoid X receptor

GI = glycemische index

HbA1c = hemoglobine A1c

HCC = hepatocellulair carcinoom

HDL-cholesterol = high-density-lipoproteïne-cholesterol

HFCS = high-fructose corn syrup

H-MRS = proton magnetic resonance spectroscopy

HOMA = homeostatic model assessment

IDF = International Diabetes Federation

IHL = intrahepatische lipiden

IHTAG = intrahepatische triacylglycerol

IL-6 = interleukine-6

IR = insulineresistentie

KH = koolhydraat

LDL-cholesterol = low-density-lipoproteïne-cholesterol

MAPK = mitogen-activated protein kinase

MRI = magnetic resonance imaging

NAFL = non-alcoholic fatty liver

NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease (of niet-alcoholische leververvetting)

NAS = 'NAFLD activity score

NASH = non-alcoholic steatohepatitis (of niet-alcoholische steatohepatitis)

NASH CRN = non-alcoholic steatohepatitis clinical research network

PBC = primaire biliare cirrose

PIVENS = Pioglitazone versus Vitamin E versus Placebo for the Treatment of Nondiabetic Patients with Nonalcoholic Steato- hepatitis

PPARs = 'peroxisome proliferator-activated receptors'

PSC = primaire scleroserende cholangitis

RCT = randomized controlled trial

ROS = reactive oxygen species

T2DM = type 2 diabetes mellitus

TNF α = tumornecrosefactor α

TZDs = thiazolidinediones

UDCA = ursodeoxycholzuur

VVZ = vrije vetzuren

VZ = vetzuren

ω -3 VZ = omega 3-vetzuren

ω -6 VZ = omega 6-vetzuren

1. ABSTRACT

Doelstellingen:

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) of niet-alcoholische leververvetting is de meest voorkomende oorzaak van chronisch leverlijden in de Westerse wereld en het aantal patiënten blijft stijgen.

NAFLD omvat een spectrum gaande van simpele steatose (NAFL), over niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), via bijkomende fibrose tot uiteindelijk levercirrose. Terwijl NAFL een eerder goedaardig verloop kent, kan NASH evolueren naar cirrose en hepatocellulair carcinoom (HCC).

Patiënten met NASH krijgen momenteel dezelfde therapie als de rest van de NAFLD patiënten, maar dit is onterecht: zij hebben een intensievere behandeling en follow-up nodig.

Het doel van deze literatuurstudie was dan ook om specifiek te focussen op de behandeling van NASH. Dit is klinisch relevant wegens de discrepantie tussen de grote nood aan een specifieke behandeling (door verhoogde morbiditeit en mortaliteit) en het gebrek eraan, ondanks de vele studies hieromtrent.

Methodologie:

In deze literatuurstudie werd met zorgvuldig gekozen zoektermen gezocht naar relevante studies in de online databank 'PubMed'. Hierbij werd vooral gezocht naar RCT's en een aantal goede reviews die niet ouder waren dan vijf jaar. Ook via 'related citations' werden een aantal interessante artikels gevonden.

Resultaten:

Zowel de veelbesproken niet-medicamenteuze therapie 'levensstijlaanpassingen', alsook bariatrische chirurgie alsook de meest besproken medicamenteuze therapieën werden in deze literatuurstudie aangehaald.

Een groot obstakel in het onderzoek van NASH is dat een onderlinge vergelijking van verschillende studies vaak niet goed mogelijk is wegens een tekort aan eenduidige definities en een onvoldoende doorgronde pathogenese.

Levensstijlaanpassingen hebben zeker hun nut bewezen en kunnen aanbevolen worden, maar er is meer specifiek gericht onderzoek op NASH nodig. Meer onderzoek is ook nodig omtrent welke aanpassingen welke effecten veroorzaken.

Bariatrische chirurgie zorgt voor een groot gewichtsverlies wat net bij deze patiënten, die het grootste risico hebben op vergevorderde NAFLD, positief is. Er zijn al veelbelovende resultaten verschenen, met o.a. een histologische verbetering van NASH, maar ook hier is

nog meer onderzoek nodig vooraleer het kan aanbevolen worden als specifieke behandeloptie voor NASH.

De meeste onderzoeken tonen aan dat metformine geen significant effect heeft op de leverhistologie bij NASH.

De thiazolidinediones daarentegen hebben hierop een beter effect aangetoond, maar door hun bijwerkingenprofiel en het feit dat er geen groot effect is op het vlak van fibrose, is het enthousiasme wat getemperd en is er meer onderzoek nodig naar de effectiviteit en veiligheid op lange termijn.

De antioxidant vitamine E is één van de meest veelbelovende geneesmiddelen die momenteel beschikbaar zijn en kan aanbevolen worden aan niet-diabetische patiënten zonder cirrose. Meer onderzoek is nog nodig in andere subpopulaties van NASH.

Ursodeoxycholzuur (UDCA) leek in pre-klinische studies veelbelovend met zowel een hepatoprotectief als een insuline-sensitiserend effect, maar dit werd in de meerderheid van de klinische studies niet bevestigd en kan dus niet aanbevolen worden in de behandeling ervan.

Conclusie:

In conclusie kan gesteld worden dat, hoewel er al veel bereikt is in het onderzoek naar NASH, er toch nog altijd een groot tekort is aan een goede en voldoende efficiënte behandeling.

Vaak kan wel een verbetering gevonden worden van NAFL of van een aantal parameters, maar tot nu toe slaagt geen enkele behandeling erin NASH volledig te genezen bij de meerderheid van de patiënten.

Aanbevelingen kunnen zijn om naast het verdere en meer gestandaardiseerde onderzoek naar de huidige therapeutische opties, ook een niet-invasief alternatief te vinden voor de diagnosestelling. Verder kunnen de pathogenetische mechanismen meer doorgrond worden. Op deze manier kunnen bijkomende en meer gerichte therapieën ontdekt worden.

2. INLEIDING

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) of niet-alcoholische leververvetting is de meest voorkomende oorzaak van chronisch leverlijden in de Westerse wereld en het aantal patiënten blijft stijgen. Dit komt omdat de belangrijkste risicofactoren, zoals obesitas en type 2 diabetes mellitus (T2DM) in grote opmars zijn.

NAFLD omvat een spectrum gaande van simpele steatose (NAFL), over niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), via bijkomende fibrose tot uiteindelijk levercirrose. Terwijl NAFL een eerder goedaardig verloop kent, kan NASH evolueren naar cirrose en hepatocellulair carcinoom (HCC).

Ondanks de sterke en snelle vooruitgang in het begrijpen van de epidemiologie en het natuurlijk verloop van NASH blijft er grote onduidelijkheid omtrent de behandeling ervan (1). Een van de redenen hiervoor is het ontbreken van niet-invasieve diagnostische testen om een duidelijk onderscheid te maken tussen de verschillende ziektestadia, waardoor het moeilijk is om goede studies op te zetten. Deze zijn nu afhankelijk van leverbiopsies, zowel voor initiële stadiëring als om het effect van een therapie na te gaan, wat ook grote nadelen heeft (2).

Bovendien is de pathogenese nog niet volledig ontrafeld. Hoe meer inzicht men hierin krijgt, hoe meer onderzoek er kan gebeuren naar therapeutische mogelijkheden die ingrijpen op specifieke moleculaire targets (3).

Als therapie wordt nu enkel geprobeerd om de onderliggende risicofactoren te elimineren meestal d.m.v. niet-medicamenteuze methoden zoals gewichtsverlies, lichaamsbeweging en een gezond dieet. Eventueel komt daar een medicamenteuze behandeling van de aanwezige componenten van het metabool syndroom bij. Maar dit is bij patiënten met meer dan alleen steatose niet voldoende: zij hebben nood aan een aanvullende medicamenteuze behandeling, specifiek voor NASH (2).

Patiënten met NASH krijgen momenteel dezelfde therapie als de rest van de NAFLD patiënten, maar dit is onterecht: zij hebben een intensievere behandeling en follow-up nodig (4).

Omdat er zo'n enorm stijgende incidentie en prevalentie van NAFLD is, en omdat het de grootste oorzaak van leverlijden wereldwijd is, is er een ontzettend grote nood aan nieuwe therapieën, specifiek voor NASH. Hierover is de laatste jaren veel onderzoek gedaan. In deze literatuurstudie is het de bedoeling om de belangrijkste therapeutische opties te bespreken.

3. METHODOLOGIE

In de literatuur worden er twee schrijfwijzen gebruikt: men gebruikt zowel 'non-alcoholic' als 'nonalcoholic' in de termen non-alcoholic fatty liver disease en non-alcoholic steatohepatitis.

Er werd eerst in PubMed gezocht naar de MeSH-term (=subject heading) voor non-alcoholic fatty liver disease. Dit bleek een supplementary concept te zijn en er werd verwezen naar de dichtst bijzijnde term, namelijk 'Fatty Liver'. Een van de alternatieve entry terms was bovendien de variant zonder het koppelteken.

Met deze MeSH-term en de subheading 'physiopathology' en de filters 'review', 'full text' en gelimiteerd tot artikels binnen de laatste 5 jaar, bleven er 192 resultaten over. Deze eerste zoekopdracht werd gestart als oriëntatie om meer te begrijpen over de ziekte zelf vooraleer over te gaan naar de therapeutische opties. Als er artikels verschenen die over therapie gingen werden die uiteraard ook weerhouden. Aan de hand van het lezen van titel en abstract werden 19 artikels weerhouden. Bovendien werd bij de geselecteerde artikels ook gekeken naar 'related citations in PubMed', op die manier werden nog 5 artikels gevonden. Ook de impact factor werd telkens opgezocht.

Vervolgens werd gezocht met dezelfde MeSH-term 'Fatty Liver', maar deze keer met de subheading 'drug therapy' OR 'therapy'. De filters 'RCT', 'review', 'English', gepubliceerd vanaf 2009, 'Full text available' werden gebruikt. Bovendien werden de resultaten beperkt tot volwassenen (boven de 19 jaar), omdat deze literatuurstudie zich beperkt tot deze groep. Zo werden 104 resultaten bekomen.

26 artikels werden geschikt bevonden en er werden 2 artikels gevonden via 'related citations in PubMed'. Deze zoekterm werd bovendien opgeslagen in 'My NCBI' en via de e-mails (met nieuwe artikels voor deze zoekterm) die volgden, werden nog 3 artikels geselecteerd.

Omdat er met MeSH-termen soms artikels worden gemist, werd ook 'non-alcoholic steatohepatitis treatment' ingegeven met filters 'article types' (guideline, meta-analysis, RCT, review), vanaf 2009, 'humans' en 'English'. Omdat met de filter 'adult' veel minder artikels beschikbaar zijn dat zonder, is deze zoekopdracht uitgevoerd zonder deze filter. Dit werd gedaan omwille van de redenering dat overzichtsartikelen wel studies met kinderen kunnen includeren, terwijl ze ook andere informatie kunnen bevatten die wel van toepassing zijn voor deze literatuurstudie. Hierdoor verschenen er 454 resultaten. Er kon sneller doorgaan worden, omdat er veel titels terugkeerden. Bovendien werd vooral gefocust op goede RCTs

(double blind, bij voorkeur grote studiecohorte, ev. multi-center), recente reviews en het vinden van guidelines. Van de 454 artikels werden er 25 weerhouden. Er zat ook één artikel bij dat door Prof. Dr. Geerts werd aangeraden, maar hiervan was geen full-text te verkrijgen. Dit werd uiteindelijk gevonden in Google Scholar.

Ook deze zoekopdracht werd opgeslagen in 'My NCBI' en via de e-mails die volgden werd nog een interessant en recent overzichtsartikel gevonden (5).

Wegens de verschillende definities voor metabool syndroom, werd gezocht naar een artikel dat er een goed overzicht van kon geven, en meer specifiek werd gezocht naar de International Diabetes Federation (IDF)-definitie, dit was ook de definitie die in de lessen in eerste master aan bod kwam. In PubMed werd gezocht met de MeSH-term 'Metabolic syndrome X' met de subheading 'diagnosis AND IDF', hierbij werd nog de filter 'review' toegevoegd. Uit de 12 resultaten werd 1 goed overzichtsartikel gekozen (6).

Tijdens het lezen leek de Cochrane review i.v.m. het effect van bariatrische chirurgie op NAFLD interessant en bij het ingeven van de titel in de PubMed 'search bar', werd i.p.v. het gezochte artikel een ander interessant artikel gevonden dat ook weerhouden werd (7). Na toevoeging van 'Cochrane' in de zoekterm, werd het gezochte artikel gevonden, maar ik bleek toch geen toegang te hebben tot het volledige artikel ondanks de UGent VPN-verbinding.

Tijdens het schrijven over metformine werd in de referenties van een reeds gevonden artikel nog een interessant overzichtsartikel gevonden (8) en toen er dieper werd ingegaan op ursodeoxycholzuur, werden nog twee extra artikels bijgevoegd.

Om de artikels op een overzichtelijke plaats te bundelen en om hierin dingen te kunnen aanduiden en makkelijker terug te vinden, werd het programma 'Qiqqa' gebruikt. Dit werd eveneens gebruikt om te refereren.

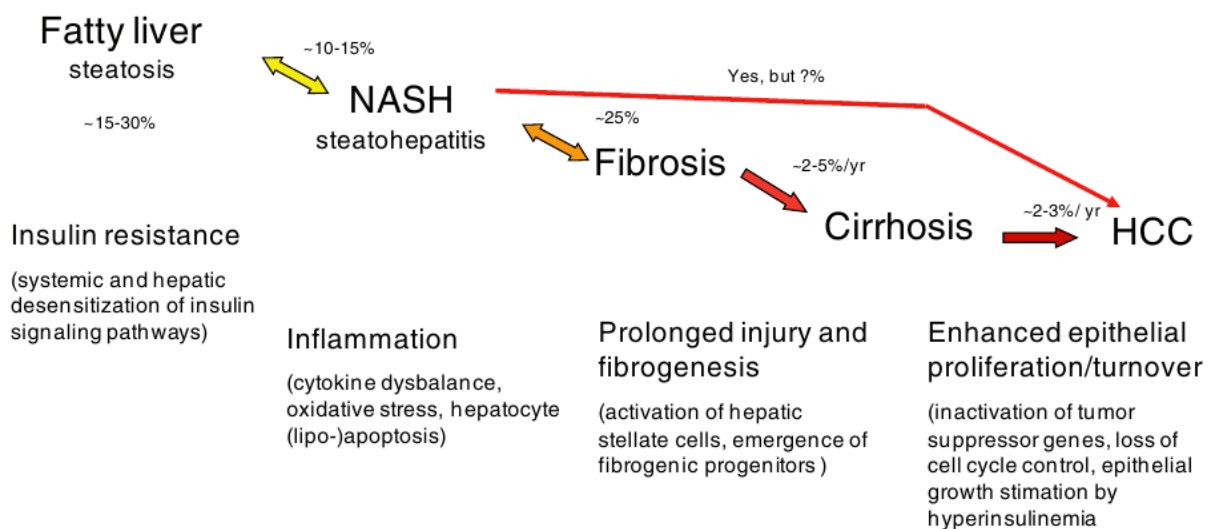
4. RESULTATEN

4.1. ZIEKTEVERLOOP EN RISICOFACTOREN

NAFLD is momenteel de belangrijkste oorzaak van chronisch leverlijden in de Westerse wereld.

Volgens de 'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) practice guideline' kan er maar van NAFLD gesproken worden als er bewijs is van leversteatose (door beeldvorming of histologie) en als er geen oorzaak gevonden wordt voor secundaire steatose, zoals alcoholgebruik, inname van steatogene medicatie of erfelijke aandoeningen (9).

NAFLD omvat een spectrum gaande van simpele steatose (NAFL), over niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), via bijkomende fibrose tot uiteindelijk levercirrose en eventueel hepatocellulair carcinoom (HCC) (figuur 1).



Figuur 1: Het spectrum van non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

NAFLD omvat verschillende stadia met stadium-specifieke risicofactoren en pathomechanismen. De geschatte progressierisico's zijn weergegeven. HCC, hepatocellulair carcinoom; NASH, niet-alcoholische steatohepatitis (2).

Het verloop is zeer variabel, maar slechts een minderheid zal uiteindelijk evolueren naar eindstadium leverfalen. Desalniettemin zorgt deze aandoening voor een grote ziektelast omdat de prevalentie zo hoog is, en bovendien ook blijft stijgen, door de enorme toename van de risicofactoren van NAFLD (2).

De belangrijkste risicofactoren voor NAFLD zijn obesitas, type 2 diabetes mellitus (T2DM), dyslipidemie en het metabool syndroom. Er zijn studies die aantonen dat het risico op NAFLD groter is bij ouderen, bij mannen en bij Hispanics. Er is ook toenemende evidentie

dat hypothyreoïdie, hypopituitarisme, hypogonadisme, slaapapneu en polycysteus-ovariumsyndroom het risico op NAFLD verhogen (9).

Terwijl NAFL meestal een goede prognose kent, zijn er aan NASH verschillende risico's verbonden (10). NASH kan evolueren naar cirrose en kan zich verder ontwikkelen naar leverfalen en gaat dus gepaard met een verhoogde levergerelateerde mortaliteit. Er is ook een hogere cardiovasculaire mortaliteit, onafhankelijk van de traditionele risicofactoren. Bovendien is er een verhoogd risico op HCC, zelfs zonder de aanwezigheid van cirrose (2)(11).

Het is dus belangrijk om een onderscheid tussen deze twee ziektevormen te maken, met het oog op een meer aangepaste behandeling voor NASH om bovenstaande verwickelingen te voorkomen (12).

4.2. SYMPTOMEN, DIAGNOSE EN HISTOLOGIE

NAFLD kan soms vage klachten geven zoals vermoeidheid en nausea, maar is over het algemeen asymptomatisch. Klinisch is er vaak hepatomegalie en centrale obesiteit.

In de literatuur wordt NAFLD nu vaak gezien als de hepatische manifestatie van het metabool syndroom, dus NAFLD kan bij de meerderheid van deze patiënten vermoed worden (10)(12).

Desalniettemin wordt screening in deze hoogrisicogroep niet aangeraden door de AASLD practice guideline omwille van de heersende onzekerheid omtrent de diagnosemiddelen en de behandelingsopties. Bovendien is er nog onvoldoende geweten over de lange termijn voordelen en de kosteneffectiviteit van screening (9).

De meeste patiënten worden dus eerder toevallig ontdekt door een lichte stijging van de transaminasen of door toevallig opmerken van steatose op beeldvorming die voor andere doeleinden bedoeld was (12).

Bij NAFLD kunnen een aantal bloedwaarden gestoord zijn. Onder andere aspartaat-transaminase (AST) en alanine-transaminase (ALT) kunnen gestegen zijn (maar de ratio AST/ALT blijft <1, i.t.t. alcoholisch leverlijden) en ferritine kan verhoogd zijn, maar dit is allesbehalve consequent en dus niet diagnostisch (11).

ALT wordt in studies vaak gebruikt als uitkomst om het effect van de therapie op NASH te beoordelen, maar dit is niet correct genoeg aangezien ALT acuut kan veranderen met schommelingen in inflammatie die niet per se de histologische ziekteactiviteit en het stadium weerspiegelen (13).

Bovendien kunnen deze twee biomarkers ook verhoogd zijn bij een normale lever en kunnen ze normale waarden aannemen bij een vette lever (14).

Wanneer er gedacht wordt aan NAFLD, moeten eventuele andere oorzaken van steatose uitgesloten worden. Vooral alcohol is een belangrijke oorzaak, maar er moet ook gedacht worden aan bepaalde medicatie (bvb. corticosteroiden, tamoxifen, amiodarone), erfelijke aandoeningen (bvb. dyslipidemieën, ziekte van Wilson) en virale hepatitis (9).

Bovendien moet het metabool profiel beoordeeld worden (15). Zoals eerder gezegd, kan NAFLD gezien worden als de hepatische expressie van het metabool syndroom. Er zijn verschillende definities van het metabool syndroom. Die van de International Diabetes Federation (IDF) is: vergrote tailleomtrek plus minstens twee van de volgende: verhoogde triglyceriden, gedaalde HDL-cholesterol, gestegen bloeddruk en gestegen nuchtere plasmagluucose (6).

Op echo, CT (computertomografie) en MRI (magnetic resonance imaging) is wel steatose te herkennen, maar er kan onmogelijk gedifferentieerd worden met NASH of fibrose. Het onderscheid tussen de verschillende vormen in het spectrum is enkel histologisch te bepalen d.m.v. een leverbiopsie (11).

Maar het nemen van een leverbiopsie heeft belangrijke nadelen. Het is invasief en gaat dus gepaard met morbiditeit en (een zeer beperkte) mortaliteit. Een tweede groot probleem is sampling-error waardoor een belangrijk aandeel van de diagnoses fout gesteld wordt. Bovendien is er een subjectieve interpretatie van het histologiepreparaat door de patholoog. Een laatste belangrijk nadeel is de kost die het met zich meebrengt (4)(9).

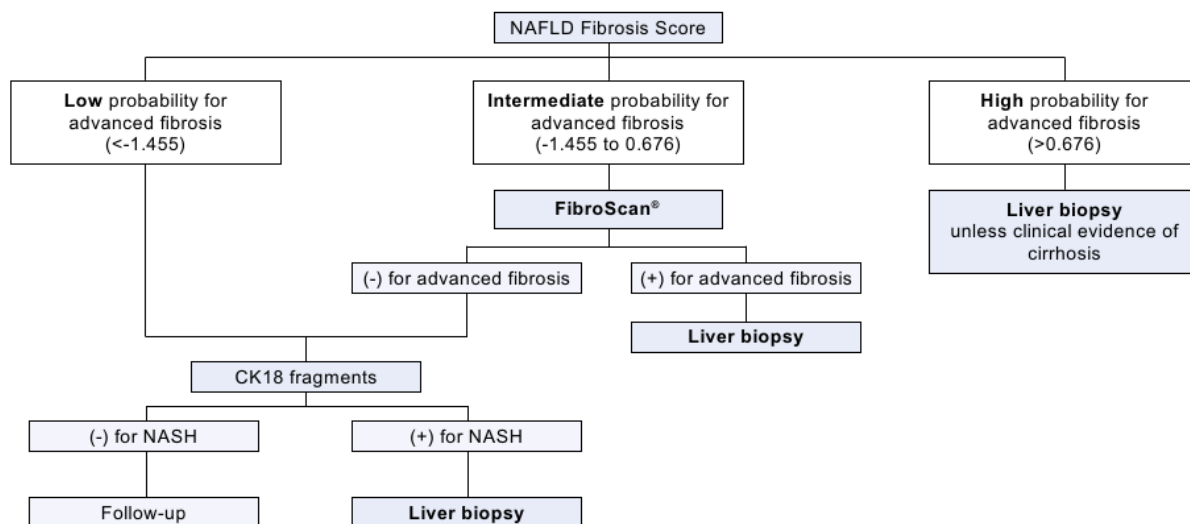
Er wordt dus aangeraden om enkel een leverbiopsie uit te voeren bij patiënten met een hoog risico op gevorderde ziekte (NASH, fibrose en cirrose), maar ook bij alle patiënten die deelnemen aan klinische studies (15).

Er wordt veel onderzoek gedaan naar nieuwe, niet-invasieve methodes om de leverbiopsie te vervangen, of eerder om ervoor te zorgen dat het aantal patiënten dat een biopsie moet ondergaan, beperkt wordt tot diegenen met de meest gevorderde ziekte, want dit onderscheid is momenteel moeilijk (10).

Er werden verschillende beeldvormingstechnieken, biomarkers en scoresystemen ontwikkeld om steatose, NASH en fibrose te voorspellen. De meest gevalideerde testen zijn momenteel de 'NAFLD Fibrosis score' en de 'FibroScan®' (transient elastography) voor de evaluatie van

fibrose. 'Cytokeratin-18 fragments' worden gebruikt voor de evaluatie van NASH. Deze vervangen de leverbiopsie niet, maar kunnen wel al een patiëntenselectie maken (4).

Een voorbeeld van een mogelijk algoritme staat in figuur 2.



Figuur 2: Algoritme om te helpen beslissen wanneer een leverbiopsie nodig is. CK 18, cytokeratin-18. (4).

Op basis van de histologie wordt er van NAFL gesproken bij >5% macrovesiculaire steatose. Om van NASH te kunnen spreken moet er naast de macrovesiculaire steatose ook 'hepatocyte ballooning' en lobulaire inflammatie aanwezig zijn. Er kunnen ook Mallory-Denk bodies te zien zijn. Soms is het beeld niet zo duidelijk en kan het als 'borderline' geclassificeerd worden. Met behulp van de histologische gegevens kan de 'NAFLD activity score' (NAS) bepaald worden en een staging (m.b.v. het NASH clinical research network (CRN) fibrosis staging system) van de ziekte gebeuren. Deze activity score en de staging worden vaak gebruikt als primaire eindpunten in studies die de effecten van een therapie beoordelen. Zo is de NAS een nuttig instrument dat, behoorlijk gevoelig, histologische veranderingen kan aantonen en bovendien is het relatief reproduceerbaar. Bij een 'activity score' ≥ 4 is er meer kans op steatohepatitis, maar het is geen gevalideerde marker om de ontwikkeling naar cirrose of levergerelateerde sterfte te voorspellen (1).

Er moet mee rekening gehouden worden dat de ernst van inflammatie, ballooning en vooral steatose niet alleen vermindert door een verbeterde controle van de ziekte, maar ook kan verminderen door een progressie naar cirrose toe (16).

4.3. EPIDEMIOLOGIE

De prevalentie van NAFLD en NASH verschilt van studie tot studie, afhankelijk van de bestudeerde populatie en de gehanteerde definities, maar in de algemene populatie

komt men aan een prevalentie van ongeveer 20% voor NAFLD en van 5% voor NASH (9).

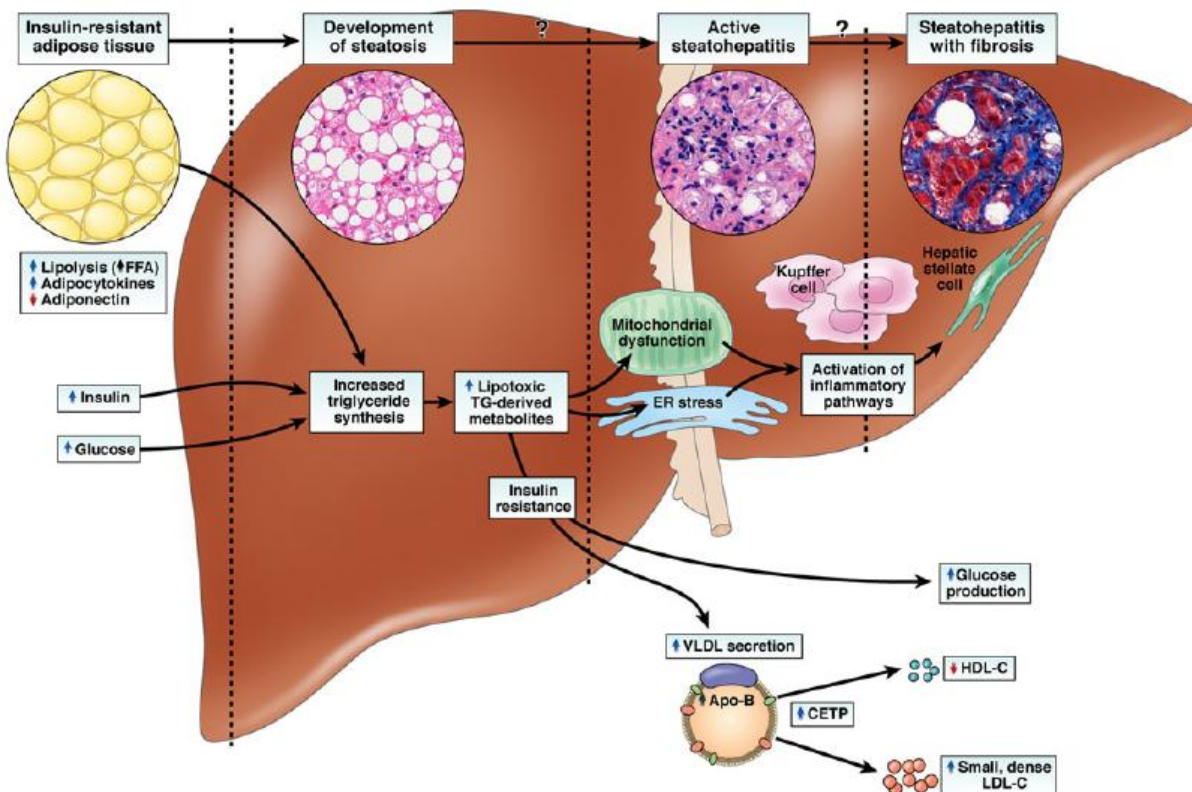
In een studie met patiënten die bariatrische chirurgie ondergingen, vond men een prevalentie van 91% voor NAFLD en van 37% voor NASH, wat nog maar eens de samenhang tussen NAFLD en obesitas aantoont (12).

Door de sterke associatie van NAFLD met het metabool syndroom zal de prevalentie blijven toenemen door de heersende obesitas epidemie (17).

De incidentie en prevalentie zijn moeilijk te beoordelen omdat NAFLD en meer specifiek ook NASH vaak asymptomatisch verlopen en omdat er geen eenvoudige, niet-invasieve diagnostische middelen bestaan (12).

4.4. PATHOGENESE

De pathogenese is nog niet volledig begrepen maar het onderzoek op dit gebied gaat sterk vooruit (figuur 3).



Figuur 3: Pathogenese van NASH. (18)

De grootste oorzaken van NAFLD zijn waarschijnlijk een genetische predispositie gecombineerd met een sedentaire levensstijl en de Westerse voeding (2).

Ondanks de hoge prevalentie van de risicofactoren, ontwikkelt toch maar een fractie van de bevolking NAFLD, dus genetische predispositie speelt een belangrijke rol. Er zijn al verschillende genen ontdekt die hierin van belang kunnen zijn (3).

Er wordt meestal een 'two-hit hypothese' voorgesteld, waarbij de eerste hit het induceren van vetopstapeling in de lever is. Dit ontstaat grotendeels door disregulatie van het vetzuurmetabolisme dat op zijn beurt verstoord wordt door insulineresistentie (IR) (12).

IR zorgt o.a. voor een gestegen adipocyt lipolyse en bijgevolg dus een grotere influx van vrije vetzuren (VVZ) in de lever. De ernst van de IR van het vetweefsel zou bovendien sterk geassocieerd zijn met de ernst van metabole en histologische schade bij NASH patiënten (18). Maar IR is ook (via hyperinsulinemie) verantwoordelijk voor een verhoogde de novo lipogenese (DNL) door de lever. Hierbij komen nog de VVZ uit het dieet (3). Maar ook verminderde β -oxidatie kan bijdragen tot VVZ accumulatie in de lever en deze β -oxidatie kan tegengewerkt worden door DNL (19).

Als het teveel aan VVZ niet kan omgezet worden in de niet-toxische triglyceriden, dan treedt er meer VVZ oxidatie op, wat leidt tot de aanmaak van toxische 'reactive oxygen species' (ROS). Er ontstaat oxidatieve stress, activatie van cytokinerelease en cellulaire apoptose. De hepatocyten worden beschadigd, er is inflammatie en ontwikkeling van fibrose. Dit laatste wordt gezien als de tweede hit: de progressie van steatose naar NASH. Maar hoe deze progressie precies verloopt, is nog onduidelijk (3)(11).

IR zorgt niet alleen voor de opstapeling van vet in de lever (eerste hit), maar is ook verantwoordelijk voor de progressie van de ziekte (tweede hit). Uit studies blijkt namelijk dat IR significant geassocieerd is met de ernst van de fibrose, en dit via verschillende mechanismen, waar nu niet verder op ingegaan zal worden (3).

Een van de grootste oorzaken van IR is obesitas. Door een te hoge opname aan energie uit de voeding en een te laag verbruik ervan, is er een expansie van het vetweefsel met hierdoor een

dysfunctie ervan. Hierdoor verandert het secretieprofiel van allerlei adipokines en cytokines (20).

Zo ontstaat er een onevenwicht tussen pro- en anti-inflammatoire mediators, met in deze context van viscerale obesiteit een grote rol voor adiponectine, leptine, tumornecrosefactor α (TNF α) en interleukine-6 (IL-6). Zij spelen een belangrijke rol in de modulatie van de insulinesignaaltransductie en de inflammatoire cascade, die beide belangrijk zijn bij de ontwikkeling van steatose en de progressie van de ziekte.

De rol van adiponectine zou van belang zijn in het verbeteren van de insulineresistentie en het verminderen van steatose, inflammatie en fibrose en komt minder tot expressie bij NAFLD patiënten (3).

Bovendien is er een vicieuze cirkel te ontwaren: visceraal vet is belangrijk in de pathogenese van IR en NAFLD, en IR zorgt voor meer levervet, maar dit levervet kan ook weer de IR verergeren via o.a. verhoogde basale insuline secretie en verminderde onderdrukking van de glucoseoutput door de lever (3).

Op die manier kan de link gelegd worden naar het Westerse dieet en de sedentaire levensstijl, want deze zorgen uiteraard voor meer obesitas, maar er is ook een associatie gevonden tussen de inname van verzadigde vetzuren en insulinegevoeligheid. Overigens blijken inname van transvetten en fructose geassocieerd te zijn met NASH. De belangrijke rol van dieet blijkt ook uit studies die een verbetering van steatose en ALT-levels zien na gewichtsverlies en lichaamsbeweging (3).

4.5. THERAPEUTISCHE OPTIES

4.5.1. LEVENSTIJLAANPASSINGEN

Momenteel is de eerste stap in de behandeling van NAFLD (en specifiek ook van NASH) levensstijlaanpassingen. Dit kan gebeuren op verschillende manieren.

Een verminderde energieopname (en bijgevolg vermagering) door bepaalde diëten te volgen is mogelijk, maar ook lichaamsbeweging bevordert de gezondheid, al dan niet met vermagering tot gevolg. Een dieet kan ook gecombineerd worden met lichaamsbeweging. Bovendien kunnen ook bepaalde voedingsstoffen een schadelijk of beschermend effect hebben op NAFLD.

De medische wereld benadrukt het belang van een gezonde levensstijl maar er ontbreken sterke studies die de effectiviteit van deze levensstijlaanpassingen nagaan.

Momenteel is het moeilijk om een onderscheid te maken tussen het effect van lichaamsbeweging, het effect van een dieet en het effect van de samenstelling van het dieet op NAFLD (21).

De reden hiervoor is dat er weinig lijn zit in het onderzoek naar effecten van levensstijlaanpassingen op NAFLD.

Er zijn onvoldoende interventionele studies en de relevante observationele studies hebben een hoog risico op bias. Dat verhoogde risico komt er door bvb. een heterogene patiënten populatie, verschillende definities voor NAFLD en NASH, het slecht registreren van alcoholinname en steatogene drugs, inaccurate metingen van studiefactoren zoals voedselinname en lichaamsbeweging (vaak zelfgerapporteerde vragenlijsten die leiden tot een onder- of overschatting) en het gebruik van surrogate markers die niet specifiek en sensitief zijn voor histologische veranderingen bij NASH (22).

Maar ook de interventionele studies hebben hun gebreken. Zo vermeldt een RCT, dat de effecten van gewichtsverlies op NASH test, dat voorgaande studies vaak ongecontroleerd waren met eerder slecht gedefinieerde patiënten populaties, niet-gestandaardiseerde gewichtsverliesinterventies en geen goede primaire uitkomst (leverhistologie) (23).

Volgens een review dat levensstijlaanpassingen onderzoekt als behandeling voor NAFLD bij volwassenen, is er een grote heterogeniteit in gebruikte beoordelingsmethodes, in diagnostische criteria voor NAFLD, in details van rapportering van exclusiecriteria en in de cutt-off waarde van alcoholconsumptie. Hierdoor is het moeilijk om studies onderling te vergelijken en om een extrapolatie te maken naar patiënten populaties (21).

Bovendien stelt de vraag zich, als er dan toch een effect wordt aangetoond op de histologie, in hoeverre dit generaliseerbaar is tot de gemiddelde klinische patiënt die niet omringd is door de intensieve ondersteuning die een onderzoek biedt. Verder kan men moeilijk inschatten wat het effect op lange termijn zal zijn. Dit is onvoldoende bestudeerd bij NASH (22).

Ondanks deze gebreken, zijn er veel aanwijzingen voor een positief effect op de lever. Daarenboven hebben een gezond dieet en lichaamsbeweging een hele hoop andere gezondheidsvoordelen. Het vertraagt de progressie van diabetes en verbetert cardiovasculaire

risicofactoren. Hierbij komt nog dat deze vorm van behandeling nagenoeg geen bijwerkingen geeft (22).

4.5.1.1. Invloed van specifieke macronutriënten

4.5.1.1.1. Koolhydraten

Geraffineerde koolhydraten zijn een risicofactor voor NAFLD. Ze zijn geassocieerd met obesitas en IR. Deze geraffineerde koolhydraten hebben een hoge glycemische index (GI). Dit wil zeggen dat glucose snel wordt opgenomen in de bloedbaan en dus een snelle en hoge glucosepiek geeft. Er zijn aanwijzingen dat voedsel met een lage GI geassocieerd is met een gedaald risico op diabetes en cardiovasculaire aandoeningen (24).

Er gebeurt veel onderzoek naar het effect van fructose op de gezondheid.

Hierbij is er toenemende evidentie dat fructose een belangrijke rol speelt in de pathogenese en progressie van NASH. Het zou een onafhankelijke risicofactor zijn voor NAFLD (19)(22)(25)(26).

De fructose-inname is de laatste eeuw sterk toegenomen. De consumptie in het Westen steeg samen met de prevalentie van obesitas, metabool syndroom en NASH (19).

Fructose wordt vooral geconsumeerd in de vorm van high-fructose corn syrup (HFCS) of glucose-fructosestroop. Dit is een artificiële disaccharide die een hoge dosis fructose bevat (42-90%) (25).

Een groot deel van de fructose-inname gebeurt via het drinken van frisdrank. Hierdoor wordt frisdrank vaak gebruikt als surrogaat voor fructoseconsumptie.

Een verhoogde frisdrankconsumptie is een sterke predictor voor NAFLD. Bovendien werd dagelijkse fructose-inname in een andere studie geassocieerd met leverinflammatie, ballooning en fibrose (26).

Fructose wordt ook in de lever gemetaboliseerd, maar anders dan andere suikers zoals glucose. Fructose zorgt niet voor insulinesecretie, noch voor leptinesecretie, waardoor er ook geen verzadigingsgevoel is.

Fructose induceert meer de novo lipogenese (DNL) dan een isocalorische glucose inname.

Via activatie van verschillende enzymen zou er ook IR t.h.v. de lever ontstaan en ook de gluconeogenese zou toenemen. Wat op zijn beurt weer kan leiden tot hyperglycemie en gedaalde glucosetolerantie (25).

Daarom mag, desondanks de nood aan verder onderzoek naar de rol van fructose in de NAFLD pathogenese, aangeraden worden een te hoge fructose inname te vermijden, zeker bij mensen met IR en NAFLD (22)(24)(26).

4.5.1.1.2. Vetten

Als er over vet in het dieet wordt gesproken, is het belangrijk om de differentiën tussen de verschillende soorten vetzuren. Zo kunnen vetzuren (VZ) grofweg ingedeeld worden in verzadigde en onverzadigde VZ. Er zijn bovendien verschillende soorten onverzadigde VZ zoals de mono-onverzadigde VZ, de poly-onverzadigde VZ en de transvetten.

4.5.1.1.2.1. Omega 3-vetzuren

Omega 3 (ω -3) en omega 6 (ω -6) VZ zijn poly-onverzadigde vetzuren die afhankelijk van de plaats van de eerste dubbele binding worden ingedeeld bij de respectievelijke groepen. Er bestaan nog andere ω -VZ, maar die zullen hier niet worden besproken.

Er zijn studies die aantonen dat NASH patiënten meer vet consumeren dan NAFL patiënten en dan gezonde controles. Hierbij werd bij de NASH patiënten een hogere ω -6/ ω -3 VZ ratio gevonden (22)(25).

Deze stijgende ratio wordt ook waargenomen in samenloop met de obesitas epidemie.

ω -3 VZ worden geassocieerd met anti-inflammatoire kenmerken, terwijl ω -6 VZ eerder inflammatoir zouden werken. Aangezien inflammatie een belangrijke rol speelt in de NASH pathogenese, zou de verhouding tussen deze twee VZ van belang kunnen zijn.

In dierenstudies waarbij de veranderde genexpressie wordt onderzocht na ω -3 inname, zijn er aanwijzingen dat 'peroxisome proliferator-activated receptor' (PPAR)- α , en de 'downstream' genen die betrokken zijn bij de lipidenoxidatie, krachtiger tot expressie worden gebracht. De genen die DNL aansturen, zouden daarentegen gedownreguleerd worden (25).

In een aantal interventionele studies waarbij visolie of andere ω -3 VZ werden gegeven aan proefpersonen met NAFLD, zag men vaak een verbetering in steatose, transaminasen, lipiden profiel en glycemische controle (24)(25). Het is wel belangrijk om rekening te houden met eventuele andere invloeden op deze factoren, naast de ω -3 VZ, want dit is vaak niet het enige dat verandert in het dieet of de levensstijl.

Bovendien hebben deze studies vaak geen histologische eindpunten (12).

Consumptie van ω -3 VZ kan dus mogelijk voordelen bieden aan NAFLD patiënten, maar er is nog te weinig bewijs. Er zijn dus nog bijkomende RCT's nodig met een goede

steekproefgrootte en histologische eindpunten om o.a. het type ω -3, de graad van effect en de effectieve dosis te bepalen (12)(22).

4.5.1.1.2.2. Verzadigde vetzuren

Naast een verlaagde inname van ω -3 VZ, werd bij NASH patiënten ook een verhoogde consumptie van verzadigde VZ gevonden (22)(26).

In een dierenstudie werden verzadigde VZ in verband gebracht met hepatocytische door verhoogde endoplasmatisch reticulum stress. Een andere dierenstudie toonde aan dat een hoog percentage verzadigde VZ in de voeding gepaard ging met ballooning, inflammatie en een NASH-like beeld (25).

4.5.1.1.2.3. Mono-onverzadigde vetzuren en transvetten

Ook het aandeel mono-onverzadigde VZ in het dieet van de NAFLD patiënt verhogen zou gunstig kunnen zijn. Er zijn aanwijzingen dat het o.a. LDL-cholesterol, totaal cholesterol en triacylglycerol zou doen dalen, zonder HDL-cholesterol te doen afnemen (26).

Onderzoek hieromtrent gebeurt vooral i.v.m. andere (gerelateerde) ziektes, zoals diabetes en hart- en vaatziekten. Hun effect specifiek in NAFLD patiënten werd nog niet onderzocht. Hetzelfde geldt voor de transvetten. Er is wel een associatie gevonden tussen transvetten en een hoger risico op het ontwikkelen van IR en hart- en vaatziekten (door o.a. verhogen LDL-cholesterol, triglyceriden en CRP) (27).

Omdat NAFLD zo nauw verbonden is met het metabool syndroom en comorbiditeiten deelt met IR en hart- en vaatziekten, zou het heel goed kunnen zijn dat deze mono-onverzadigde VZ en transvetten gelijkaardige effecten hebben op de lever, maar studies die hun invloed op NAFLD testen zijn nodig om aanbevelingen te doen, specifiek voor NAFLD.

Er zijn dus zeer veel vermoedens omtrent de soorten VZ die al dan niet gunstig zijn voor NAFLD patiënten, maar er is weinig gerandomiseerd interventioneel onderzoek om evidence-based aanbevelingen te doen voor NAFLD patiënten (24).

4.5.1.1.3. Proteïnen

Hoewel proteïne deficiëntie en malnutritie predisponerende factoren zijn voor NASH, is er nog onvoldoende onderzoek gedaan om aanbevelingen te doen over proteïne-inname omtrent de preventie of behandeling van NAFLD (26)(24).

4.5.1.2. Enkel dieet

Thoma et al. beoordeelden verschillende levensstijlaanpassingen bij volwassenen met NAFLD, waarbij ze 11 studies includeerden die enkel een dieetverandering doorvoerden.

De diëten verschilden op vlak van de soorten nutriënten waarop werd gefocust (vb. laag vetgehalte of laag koolhydraat (KH) gehalte), maar ze hadden allemaal gemeen dat er een energiereductie was.

De interventies duurden 1 tot 6 maanden met een gemiddeld gewichtsverlies van 4 tot 14%.

Slechts twee studies gebruikten een biopsie en maar 1 hiervan ook een follow-up biopsie. Bij die ene post-interventiebiopsie vond men een gedaalde inflammatie en een niet significante trend richting gedaalde fibrose ($p=0.07$).

Alle studies die biopsie of beeldvorming gebruikten om de intrahepatische triacylglycerol (IHTAG) concentratie te bepalen, vonden aan het einde van de studie een daling.

Vijf van de zeven studies die leverenzymen controleerden toonden een reductie en vijf van zes onderzoeken die insulinegevoeligheid bijhielden, rapporteerden een verbetering (21).

De energie-inname bij NAFLD patiënten zou significant hoger zijn dan bij mensen zonder steatose. Bijgevolg zou het logisch zijn dat een beperking van de energie-inname bij deze patiënten de progressie van NAFLD vertraagt (28).

Men kan zich afvragen of het best gebruik wordt gemaakt van diëten met een laag KH gehalte of eerder een laag vetgehalte.

Diëten met een lage (800-1800 kCal/dag) tot heel lage (<800 kCal/dag) inname van calorieën en/of een koolhydraat (KH) restrictie zouden leiden tot een significante gewichts- en dalen van de intrahepatische lipiden. Maar ook diëten met een vetrestrictie zouden gelijkaardige effecten hebben (28).

Volgens andere studies zouden zowel diëten met een laag gehalte aan KH als diëten met een lage vetinname (beide hypocalorisch) een goede manier zijn om te vermageren. Deze zouden op lange termijn dezelfde gezondheidsvoordelen hebben. Desalniettemin blijft het moeilijk om de effecten van bepaalde dieetveranderingen toe te schrijven aan één macronutriënt, want doorheen verschillende studies varieert de dieetsamenstelling sterk en is het dus zeer moeilijk om studies te vergelijken (24).

4.5.1.3. Enkel lichaamsbeweging

Het is al aangetoond dat lichaamsbeweging een positief effect heeft op o.a. T2DM, IR, hypertensie, dyslipidemieën en het metabool syndroom. Aangezien NAFLD zo vaak met deze aandoeningen geassocieerd wordt, is het heel goed mogelijk dat lichaamsbeweging ook een belangrijke rol kan spelen in de behandeling van NAFLD (27).

In een onderzoek van het NASH CRN, werd ontdekt dat de groep die veel beweging had, significant minder kans had op het hebben van NASH en fibrose dan de groepen die sedentair waren of gemiddeld actief waren. Ook in verschillende andere studies werd een associatie gevonden tussen lichaamsbeweging (zonder bijkomende interventies) en een verbetering in steatose met of zonder geassocieerd gewichtsverlies (12).

Lichaamsbeweging, zonder verandering in lichaamsgewicht of -samenstelling, zou de insulinegevoeligheid en glucose homeostase verbeteren. Dit zou mogelijk kunnen zijn via upregulatie van insulinereceptoren in spierweefsel. Maar niet alleen het glucosemetabolisme zou verbeteren, lichaamsbeweging heeft ook positieve effecten op het metabolisme van VVZ (27).

Aangezien lichaamsbeweging de progressie van NAFL lijkt te kunnen tegenhouden door het doen dalen van intrahepatische lipiden (IHL) en vetzuuropname en door het verbeteren van de insulinegevoeligheid kan het mogelijk zijn dat lichaamsbeweging de oxidatieve stress en inflammatie (veroorzaakt door vetaccumulatie in de lever) tegenwerkt (28).

Bovendien werd in een dierenstudie ontdekt dat door lichaamsbeweging bij obese muizen, de leverinflammatie, -fibrose en -macrofaaginfiltratie enorm verminderde. Dit kan een aanwijzing zijn dat lichaamsbeweging niet enkel een effect heeft op NAFL, maar ook op NASH (28).

Er bestaan twee soorten lichaamsbeweging: 'aerobic exercise' (of cardiofitness of duursport) waarbij de algemene lichamelijke conditie verbetert en 'resistance exercise' (of krachttraining) die anaeroob werkt en waarbij vooral spierweefsel toeneemt.

Het is nog altijd niet duidelijk welk type lichaamsbeweging het best is in deze context en er zijn dus grote RCT's nodig die gebaseerd op histologische bevindingen de ideale lichaamsbewegingformule vinden. Hierbij moet zowel naar steatose als naar necroinflammatie, ballooning en fibrose gekeken worden (12).

In twee studies die de invloed van cardiofitness onderzochten vond de ene, waarbij drie keer per week op de hometrainer werd gefietst, een reductie in IHL (gemeten met proton magnetic resonance spectroscopy, H-MRS). Er werd geen invloed gevonden op het homeostatic model assessment (HOMA, een maat voor IR), maar deze methode is niet zo gevoelig.

De andere studie (waarin o.a. werd gesnelwandeld en gejogd) keek enkel naar de ALT en AST-levels en ook die waren gedaald (21).

Ook bij deze twee studies bleef het lichaamsgewicht stabiel, wat opnieuw een aanwijzing kan zijn dat gewichtsverlies geen vereiste is om een daling van het levervet te zien (21).

In een interventionele studie die de impact van krachttraining (onafhankelijk van gewichtsverlies) op levervet onderzocht in NAFLD patiënten, vond men een vermindering van IHL, een verbeterde vetoxidatie en een verbeterde insuline gevoeligheid na 8 weken.

Er werden geen significante veranderingen vastgesteld in body-mass index (BMI), gewicht, buikomtrek, lichaamssamenstelling, visceraal vet of subcutaan vet.

Dat hier opnieuw het effect onafhankelijk van gewichtsverlies te zien is, is positief, want gewichtsverlies is vaak moeilijk te bereiken en vol te houden.

In deze studie gaat het enkel om NAFL patiënten en er kan dus niet ingeschat worden wat het effect zou zijn op NASH. Bovendien zou de inschatting van IHL nauwkeuriger zijn geweest als men gebruik had gemaakt van een leverbiopsie i.p.v. MRI.

Een sterkte van deze studie is dat ook de gewone activiteit werd geregistreerd, zodat dit geen vertekend beeld veroorzaakte van het effect van de krachttraining.

Hoewel de IHL veranderingen significant waren, was de absolute verandering beperkt in vergelijking met de veel grotere reductie na gewichtsverlies.

Lichaamsbeweging kan dus best gecombineerd worden met gewichtsverlies. Maar of dit al dan niet effect zal hebben in de behandeling van NAFLD, zal afhangen van hoe gemakkelijk dit vol te houden is. Dit moet dus nog verder op een langere termijn onderzocht worden (14).

Ook andere studies hebben positieve effecten gevonden van krachttraining (zonder gewichtsverlies) op o.a. insulinegevoeligheid, nuchtere glucose en gedaald abdominaal vet (27).

In een andere RCT werd een even groot effect vastgesteld door cardiofitness en krachttraining op het doen dalen van IHL bij patiënten die zowel T2DM als NAFLD hadden. Ook hier moeten nu nog lange-termijnstudies uitgevoerd worden (29).

Als er dan toch gelijkaardige metabole effecten zouden zijn, is een voordeel van krachttraining dat het een lagere cardiovasculaire belasting heeft dan cardiofitness. Hierdoor is het toegankelijker voor meer NAFLD patiënten die toch ook vaak cardiovasculair belast zijn (14).

Momenteel is het besluit in de AASLD practice guideline dat aanpak van enkel lichaamsbeweging de steatose bij volwassenen met NAFLD kan verminderen, maar dat het nog niet duidelijk is welke invloed dit heeft op andere aspecten van de leverhistologie (9).

4.5.1.4. Gecombineerde levensstijlaanpassingen

In de aanpak van NAFLD ligt de nadruk nu meestal op het aanpassen van de levensstijl. Zoals hierboven beschreven kan dit op allerlei verschillende manieren. Gewichtsverlies neemt vaak een prominente plaats in.

Verschillende methoden kunnen ook gecombineerd worden om vervolgens het effect op de lever te evalueren.

Promrat et al. onderzochten in een één jaar durende RCT wat het effect is van gewichtsverlies op NASH. De onderzoekspopulatie waren mensen met overgewicht of obesitas en NASH (vastgesteld door biopsie) en die werden gerandomiseerd in 2 groepen.

48% van de deelnemers had ook T2DM en 74% kampte met het metabool syndroom.

De controlegroep kreeg de standaard medische zorg met uitleg over NASH, gezond eten, lichaamsbeweging en gewichtsverlies. De interventiegroep onderging een intensief levensstijl interventie programma, met als doel een gewichtsverlies tussen de 7 en 10%.

Bij deze intensieve aanpak werd gefocust op zowel dieet, lichaamsbeweging als gedragstherapie.

De hypothese was dat deze hoeveelheid gewichtsverlies tot een verbetering zou leiden van de biochemische en histologische kenmerken van NASH.

Het primaire eindpunt was een verbetering van de NAS van ten minste 3 punten of een NAS na de behandeling van slechts 2 punten of minder.

Dit eindpunt werd door 72% patiënten van de interventiegroep bereikt en slechts door 30% van de controlegroep (P=0.03).

Bovendien bereikte de interventiegroep na de 48 weken een gewichtsverlies van 9,3% (waarvan 40% van de groep 10% of meer verloor) en de controlegroep 0,2% (en niemand 10% of meer) ($P=0.003$).

NAS en steatose score verbeterden significant (resp. $P=0,05$ en $P=0,02$) in de interventiegroep (resp. -2,4 en -1,1) t.o.v. de controlegroep (resp. -1,4 en -0,3). Ballooning injury verbeterde in beide groepen en fibrose veranderde in geen van beide. De veranderingen in parenchymale inflammatie, ballooning injury en fibrose waren niet significant verschillend in beide groepen.

Maar als dan puur naar procent gewichtsverlies gekeken wordt, kan er opgemerkt worden dat deelnemers die $\geq 7\%$ gewichtsverlies verworven hadden, een significante verbetering in steatose, parenchymale inflammatie, ballooning injury en NAS vertoonden in vergelijking met degene die dit niet bereikten ($P<0.05$). Een verbetering in fibrose score was niet significant ($P=0,10$).

ALT daalde significant meer in de interventiegroep dan in de controlegroep ($P=0,01$) en bij 60% van de patiënten in de interventiegroep was er een normalisatie van ALT terwijl dit 30% was in de controlegroep ($P=0,12$). AST daarentegen daalde in beide groepen en er was geen statistisch verschil tussen de twee groepen ($P=0,11$).

De mate van gewichtsverlies correleert significant met een verbetering in: ALT ($P=0,005$), graad van steatose ($P<0,001$) en NAS ($P=0,007$) (23).

Deze studie is een van de weinige met een gerandomiseerde en gecontroleerde opzet. Andere belangrijke sterktes zijn o.a. het gebruik van histologie in het eindpunt en de patiëntselectie waarbij enkel volwassenen met NASH geïncludeerd werden en niet het volledige NAFLD-spectrum.

Maar deze NASH-patiënten hadden allemaal al bij het begin van de studie een relatief lage fibroscore. Dit is een van de mogelijke verklaringen dat er weinig effect werd gevonden van vermagering op leverfibrose. Een andere verklaring kan zijn dat er meer tijd nodig is dan één jaar om effect te kunnen zien of dat de steekproefgrootte niet groot genoeg was om een verschil te merken.

Er zijn dus meer onderzoeken nodig die NASH-patiënten includeren met verschillende graden van ernst. Het is nog af te wachten in hoeverre deze patiënten deze levensstijlveranderingen volhouden, maar in deze studie werden de interventies ook gekozen met oog op volhouden op lange termijn. Zowel het dieet als de lichaamsbeweging werd hierop afgestemd en de gedragstherapie die de eerste twee ondersteunt heeft hopelijk ook een langdurig effect (23).

In de review van Thoma et al. (die ook de voorgaande studie includeerde), werden zeven studies onder de loep genomen die gedragsveranderingsmethoden gebruikten om de energie-inname te doen afnemen en de fysieke activiteit te doen toenemen.

Hierbij werd gedurende 3-12 maanden gefocust op gewichtsverlies en het behoud ervan.

Zes van de zeven studies vonden een daling van IHTAG en/of leverenzymes in de interventiegroep. Er werd gemeten met H-MRS, biopsie, CT of bloedonderzoek.

Zes van de zeven merkte ook een verbeterde insulinegevoeligheid.

Vijf andere studies gebruikten specifieke diëten en cardiofitness waarbij gedurende 3-6 maanden ook werd gekeken naar gewichtsverlies en behoud hiervan.

Alle studies detecteerden een daling van steatose en/of leverenzymes, maar slechts twee studies gebruikten histologische eindpunten.

Vier van de vijf onderzochten ook de insulinegevoeligheid en deze was bij allemaal verbeterd (21).

Ook hier stelt men dat de omvang van het gewichtsverlies gecorreleerd is met de reductie van IHTAG en het verbeteren van de insulinegevoeligheid. Er zijn bovendien aanwijzingen dat het ook een effect zou hebben op een daling van de necroinflammatie. Voor het effect op fibrose is maar zeer weinig bewijs.

Door 'study design', slechte rapportering van de compliantie en heterogene studiepoulaties is het vaak niet mogelijk om standvastige conclusies te maken over de effecten van dieet en lichaamsbeweging (21).

4.5.2. BARIATRISCHE CHIRURGIE

Aangezien gewichtsverlies tot nu toe het belangrijkste onderdeel is van de behandeling van NAFLD en meerbepaald NASH, kan het interessant zijn om te kijken welk effect bariatrische chirurgie heeft op leverhistologie. Dit zorgt namelijk voor een zeer groot gewichtsverlies, net bij deze patiënten die ook het grootste risico hebben op (verder gevorderde) NAFLD.

Bariatrische ingrepen zijn aanpassingen t.h.v. de maag-darm tractus die een restrictief, malabsorptief of een gecombineerd effect hebben. Restrictieve operaties zorgen ervoor dat de patiënt minder kan eten (door bvb. de maag te verkleinen), bij de malabsorptieve worden er minder voedingsstoffen opgenomen. Hierdoor valt de patiënt aanzienlijk af.

Momenteel komt men enkel in aanmerking voor dit soort operaties bij een BMI > 40 kg/m² of een BMI tussen de 35 en 40 als er tevens diabetes mellitus, of een andere aandoening die past binnen het metabool syndroom, aanwezig is. Bovendien moet de persoon ouder zijn dan 18 jaar, al één jaar in goeie opvolging zijn bij een diëtist en een gunstig advies krijgen van een multidisciplinair team. Na de operatie moeten ook levenslang levensstijlveranderingen aangehouden worden.

Een voorbeeld van een bariatrische ingreep is de 'gastric banding' operatie die puur restrictief werkt. Door de frequente reïnterventies, het nadien te volgen moeilijk dieet en het relatief lage gewichtsverlies i.v.m. andere methoden, is deze methode momenteel minder populair in Europa.

Een andere techniek, die een combinatie is van malabsorptie en restrictie en die vaak voorkomt in de literatuur maar wegens z'n sterk malabsorptief effect veel minder gebruikt wordt in Europa is de biliopancreatische diversie met duodenale switch.

De Roux-en-Y gastric bypass daarentegen, wordt veel gebruikt en werkt ook restrictief en malabsorptief. Hierbij wordt een veel kleiner stuk darm overbrugd dan bij het vorige type operatie. Hierdoor is er minder malabsorptie en ontstaan er minder tekorten (30).

Met bariatrische chirurgie is er een groter gewichtsverlies te bereiken dan met enkel levensstijlaanpassingen. Een aantal studies toont verbetering aan in steatose, steatohepatitis en zelfs fibrose. Maar de methodologische kwaliteit van de studies laat vaak te wensen over waardoor de betrouwbaarheid van de resultaten moeilijk te beoordelen is.

Momenteel zijn er vooral observationele, retrospectieve studies, waarbij niet voldoende rekening werd gehouden met eventueel versturende variabelen en waarbij vaak een grote selectie bias is (11)(22).

Doordat de verschillende studies vaak andere inclusiecriteria en eindpunten hebben, wordt het ook moeilijk om te vergelijken. Het blijkt vooral moeilijk om een duidelijk beeld te krijgen van het effect op de fibrose, hierover verschijnen het frequentst tegenstrijdige resultaten (12).

Er zijn een aantal mogelijke redenen dat in sommige gevallen de fibrose toeneemt i.p.v. afneemt. Bij grote malabsorptie kan de leverfunctie en -histologie achteruitgaan. Aangezien er verschillende soorten operaties worden gebruikt, zijn er ook verschillende manieren van gewichtsverlies, wat impact kan hebben op histologische veranderingen. Ook de tijd die tussen de twee biopsies zit kan een invloed hebben (7).

De verslechtering van fibrose en soms steatohepatitis zou ook kunnen geassocieerd zijn met een slechtere uitgangssituatie van bepaalde patiënten (hoger BMI, hogere NAS, meer inflammatie, meer insulineresistentie,...) (31).

Bij zeer snel gewichtsverlies wordt er ook een risico vermeld op het ontstaan van fulminante steatohepatitis (11)(22)(31).

In een recente studie van Taitano et al. waarin men de impact van chirurgisch gewichtsverlies op de histologische kenmerken van NAFLD onderzocht, werden leverbiopsies genomen tijdens de bariatrische ingreep die ze ondergingen voor hun overgewicht en geassocieerde comorbiditeiten. Indien deze patiënten in de hier opvolgende jaren van 1999 tot 2013 een nieuwe abdominale ingreep ondergingen (o.w.v. andere redenen), werd een tweede biopsie genomen en zo werden uiteindelijk 160 paren onderzocht en ingedeeld volgens histologische ernst.

Alles bij elkaar genomen verdween (=post-bariatrische biopsie score is nul) de steatose bij 3/4 van de patiënten, verdween de steatohepatitis bij 90% van de patiënten en verdween de fibrose bij de helft van de patiënten.

De bariatrische operaties die werden uitgevoerd waren de Roux-en-Y gastric bypass en de laparoscopic adjustable gastric banding, maar omdat de meerderheid de gastric bypass onderging, kon geen associatie gezocht worden tussen verbetering in leverhistologie en het type bariatrische chirurgie.

Er zijn nog twee bedenkingen waar bij stil gestaan kan worden.

In lichtere klassen obesitas (1 of 2) is het aangetoond dat de NAS kan verbeteren met een mild gewichtsverlies (5% van het lichaamsgewicht), maar het is niet duidelijk of een zelfde mate van gewichtsverlies ook voldoende is bij ernstigere obesitaspatiënten.

Ten tweede zijn er weinig studies met patiënten met klasse 3 obesitas (>40 kg/m²). Hierdoor is het risico op en de snelheid van progressie van NAFLD bij bariatrische patiënten niet goed gekend. Toch is er een associatie tussen reductie in lichaamsgewicht en buikomtrek en het niet vooruitgaan van ziekte activiteit en fibrose. Bovendien neemt het aanzienlijk gewichtsverlies door de operatie risicofactoren van NAFLD (obesitas, diabetes, hyperlipidemie,...) weg en is het dus heel goed mogelijk dat de hoge progressiekans van de ziekte afneemt.

Een zwakte van deze studie is dat de tweede leverbiopsie niet op voorhand gepland was. Hierdoor is het onduidelijk of de patiënten ook medicatie of andere therapie ondergingen die een (positieve of negatieve) invloed konden hebben op de leverhistologie en doordat de tijd

tussen beide biopsies zo varieerde bij de verschillende patiënten, kan het natuurlijk verloop van NAFLD na bariatrische chirurgie moeilijk beoordeeld worden.

Volgens deze studie moet het sterk overwogen worden om bariatrische chirurgie te gebruiken als therapie bij ernstig obese NAFLD patiënten (7).

Hoewel bij bariatrische chirurgie het gewichtsverlies een van de belangrijkste factoren is i.v.m. verbetering van leverhistologie in NAFLD en NASH, zijn er nog ander mechanismen die een rol spelen. Door de veranderde route die het voedsel volgt, is er ook een veranderde vrijlating van verschillende darm- en pancreashormonen die een invloed hebben op het koolhydraat- en lipidenmetabolisme en zo mogelijk ook op NAFLD en NASH (31).

Dus ondanks het gebrek aan prospectieve gerandomiseerde onderzoeken, wijzen toch veel onderzoeken in de richting van histologische verbetering van NASH. Wel moet verder onderzocht worden welke factoren bijdragen tot de gevallen van fulminante steatohepatitis en de soms verergerende fibrose. Er is ook meer duidelijkheid nodig omtrent het effect van het gewichtsverlies zelf en van andere metabole veranderingen door de chirurgie (31).

De AASLD guideline besluit dat bariatrische chirurgie niet tegenaangewezen is bij anders geschikte obese patiënten die ook NAFLD/NASH hebben (maar niet cirrose), maar het is nog te vroeg om bariatrische chirurgie als een specifieke behandeloptie te zien voor NASH (9).

Ook in een Cochrane review wordt er besloten dat er momenteel te weinig evidentie is om bariatrische chirurgie te gebruiken in de behandeling van NASH, er moeten meer en betere studies gebeuren (12).

4.5.3. PERORALE ANTIDIABETICA

Aangezien NAFLD sterk gelinkt is aan insulineresistentie en T2DM, is er al aanzienlijk wat onderzoek gebeurd naar het effect van perorale antidiabetica op NAFLD (32).

Metformine en de thiazolidinediones (PPAR γ -agonisten) werden het meest onderzocht en hebben in de behandeling van T2DM hun nut al bewezen, maar is dit ook het geval voor NASH (12)?

4.5.3.1. Metformine

Metformine is een biguanide, maar in België is enkel dit geneesmiddel beschikbaar in deze groep, daarom zal hier over metformine gesproken worden.

Het verbetert de insulinegevoeligheid en verhoogt dus niet de insulinesecretie, waardoor het geen hypoglycemie uitlokt. Bovendien verlaagt metformine de glucoseproductie door de lever en vermindert het de resorptiesnelheid van glucose in de dunne darm. Op lange termijn heeft het een gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Metformine wordt momenteel onmiddellijk opgestart na het stellen van de diagnose T2DM. (20).

Er zijn een aantal onderzoeken gebeurd om te kijken of het ook een gunstig effect heeft op NASH, onafhankelijk van de aanwezigheid van T2DM.

Verschillende studies onderzochten reeds de effecten van metformine bij NAFLD of meer specifiek NASH patiënten. Hierbij wordt met wisselende mate gekeken naar o.a. metabole parameters, insulineresistentie, transaminasen en leverhistologie (9)(32).

Een groot deel van deze studies hebben echter vaak een kleine populatie en/of een slecht studiedesign. Het gaat dan o.a. over een korte behandelingsperiode, weinig controle en bovendien is er weinig geweten over het effect op lange termijn. Een minderheid van de studies onderzochten het effect op de leverhistologie, wat toch nog altijd de gouden standaard is. Hier werd meestal geen verbetering gevonden (9)(32)(33).

In een prospectief, gerandomiseerde studie bij obese patiënten zonder diabetes en met steatose op echo, kreeg de ene groep een lage dosis metformine naast een hypocalorisch dieet en kreeg de controlegroep enkel het dieet. De metforminegroep was significant beter in het reduceren van het aantal patiënten dat voldoet aan de criteria van het metabool syndroom, met o.a. een significante verbetering van BMI, tailleomtrek, nuchtere glucose en insuline sensitiviteit.

De steatose (die beoordeeld werd met echo) verbeterde of verdween niet meer dan in de andere groep. In deze studie werd geconcludeerd dat een lage dosis metformine (1g/dag) al effectief is in het verbeteren van metabole parameters en dat deze dosis zeer goed verdragen wordt. Er werd voorgesteld om deze lage dosis te gebruiken in de behandeling voor NAFLD, zeker als de patiënt in kwestie ook metabool syndroom heeft. Maar eerst zijn nog meer studies nodig naar het effect op de lever (32).

De meeste studies zijn het er ondertussen over eens dat metformine wel zorgt voor positieve metabole en cardiovasculaire veranderingen zoals het verbeteren van de glucose homeostase (o.a. HOMA, en HbA1c), waarmee de ontwikkeling van (pre)diabetes afgeremd wordt, en het bereiken van een matig gewichtsverlies. Bovendien zou het HDL-cholesterol en adiponectine doen stijgen (5)(8)(12)(28)(33).

Een ander voordeel van metformine is dat het veilig is en goed getolereerd wordt (8)(32).

Er zijn aanwijzingen, dat metformine zou zorgen voor een transaminase verbetering en eventueel ook een lichte verbetering van de leverhistologie (steatose en steatohepatitis).

Maar zoals hierboven al vermeld zijn het vooral de kleinere, kwalitatief minder sterke studies die hierin een verbetering vinden. Ondertussen is er veel meer bewijs dat aantoont dat metformine hierop geen invloed heeft, ongeacht de dosis, therapieduur en het al dan niet aanwezig zijn van T2DM.

Metformine wordt dan ook niet aangeraden als specifieke behandeling voor NASH door de AASLD guidelines (5)(8)(9)(11)(12)(28)(33).

4.5.3.2. Thiazolidinediones

De thiazolidinediones (TZDs) of glitazones, waarvan pioglitazone en rosiglitazone de meest bestudeerde zijn, binden op en activeren een groep nucleaire receptors. Dit zijn de 'peroxisome proliferator-activated receptors' (PPARs) en de TZDs hebben vooral affiniteit voor de PPAR γ . Ze beïnvloeden de transcriptie van genen die betrokken zijn bij het vet -en glucosemetabolisme en zouden ook een effect hebben op inflammatie en fibrose (16).

Voorbeelden van mogelijke positieve effecten van TZDs zijn: verbeterde insulinegevoeligheid, anti-inflammatoire effecten, stimuleren van de hepatische VZ oxidatie, verminderen van de hepatische lipogenese, anti-atherosclerotische effecten en verhogen van de concentratie van adiponectine (12)(22).

Heel wat studies onderzochten reeds het effect van pioglitazone en rosiglitazone op transaminasen en leverhistologie bij patiënten met NASH. Bijna altijd wordt er een verbetering gevonden van transaminasen en steatose en meestal ook van inflammatie en hepatocellulaire ballooning (10)(34).

Het effect van TZDs op leverfibrose blijft zeer twijfelachtig, maar hierover later meer. Er zal eerst verder ingegaan worden op inflammatie.

In de Pioglitazone versus Vitamin E versus Placebo for the Treatment of Nondiabetic Patients with Nonalcoholic Steato- hepatitis (PIVENS) studie (een van de belangrijkste studies op dit moment), bestond de studiepopulatie uit volwassenen met NASH (bevestigd door biopsie), maar zonder diabetes. Patiënten met diabetes werden geëxcludeerd omdat met niet wist of zij

hetzelfde zouden reageren op deze therapieën en omdat eventuele veranderingen in diabetesmedicatie de resultaten zouden kunnen beïnvloeden.

De patiënten werden ingedeeld in drie groepen: een eerste groep kreeg 30 mg pioglitazone per dag en een vitamine E placebo, de tweede groep kreeg 800 IU vitamine E per dag en een pioglitazone placebo en de laatste groep kreeg de twee placebo's.

De primaire uitkomst was een histologische verbetering met: ten minste 1 punt verbetering in de hepatocellulaire ballooning score, geen verergering van fibrose score en een daling van de NAS tot een score van ≤ 3 of een daling van de NAS met minstens 2 punten, waarvan ten minste één punt een vermindering is in de lobulaire inflammatie score of in de steatose score.

De pioglitazonegroep bereikte de significantiedrempel voor de primaire uitkomst niet. (Die moest $P=0,025$ zijn, maar was $P=0,04$.)

Er werd echter wel een significante reductie gevonden van steatose, lobulaire inflammatie en NAS. Hepatocellulaire ballooning verbeterde wel, maar niet significant en ook fibrose verbeterde niet significant. Steatohepatitis verdween bij significant meer patiënten die pioglitazone namen dan bij placebo-patiënten. Ook transaminasen en IR verbeterden significant.

Een mogelijke verklaring voor het feit dat de primaire uitkomst niet bereikt werd ondanks de vele individuele verbeteringen is dat het percentage patiënten dat bij aanvang van de studie geen hepatocellulaire ballooning had groter was (28%) in de pioglitazonegroep dan in de placebogroep (17%) en in de vitamine E groep (18%). Terwijl een verbetering in ballooning wel een van de criteria was voor de primaire uitkomst (35).

Eén van de studies waar geen effect werd gevonden op inflammatie en levercelschade, was een studie waarin een meer langdurige behandeling met rosiglitazone werd onderzocht in de hoop dat dit meer duidelijkheid zou scheppen in de tegenstrijdige resultaten die tot dan toe gevonden waren in studies op kortere termijn. Bovendien kon men kijken of er bijkomende voordelen waren van langdurige therapie (2-3 jaar).

Hieruit bleek dat rosiglitazone een duidelijk effect heeft op insulinegevoeligheid. Het deed bovendien de transaminasen significant dalen en het had een significant antisteatogeen effect. Het effect op deze drie parameters verloopt zeer parallel met vooral een verbetering in het eerste jaar van de behandeling en daarna geen verdere vooruitgang. Door de goeie correlatie tussen deze drie parameters lijkt het erop dat ze samen zorgen voor het effect van de therapie. In tegenstelling tot bovenstaande correlatie gold dit niet voor het verloop van necroinflammatie, er werd namelijk geen positief effect gevonden op inflammatie en

levercelschade. Een mogelijke verklaring die hiervoor gegeven werd, is dat de verbetering van steatose en transaminasen een rechtstreeks gevolg is van de verbetering van de insulinegevoeligheid, terwijl necroinflammatie en fibrose niet enkel van de insulinegevoeligheid afhankelijk zijn.

Het kan dus zijn dat correctie van de insulineresistentie niet voldoende is om alle aspecten van het leverlijden bij NASH te verbeteren. Als dat het geval is, zal er nog bijkomende therapie nodig zijn die inwerkt op andere pathogenetische mechanismen die mee NASH bepalen (36).

Aangezien patiënten hervallen na stoppen met TZDs, zou deze medicatie langdurig moeten worden ingenomen. Maar zoals o.a. in de bovenvermelde studie werd aangetoond, heeft langdurige behandeling waarschijnlijk geen bijkomend histologisch voordeel, ondanks blijvende HOMA en transaminasen verbetering. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat metabole veranderingen niet noodzakelijkerwijs samen hangen met histologische verbeteringen (8).

Een andere reden waarom het niet zo aantrekkelijk is om deze therapie langdurig door te geven, zijn de beschreven bijwerkingen. Gewichtstoename (van gemiddeld 4 kg) en oedeem t.h.v. de onderste ledematen zijn de meest voorkomende bijwerkingen. Vooral de gewichtstoename is een groot probleem aangezien het hier vaak gaat om patiënten die al overgewicht hebben en aangezien de basisbehandeling van NASH vermagering is. Het gewicht keerde niet terug naar zijn oorspronkelijke waarde na stoppen van de therapie en de gewichtstoename werd niet voorkomen door levensstijlaanpassingen. Gelijktijdige toediening van metformine zorgde wel voor een minder grote toename in gewicht, maar had buiten dit effect geen ander metabole of histologische voordelen (8).

Er zijn ook aanwijzingen dat TZDs zorgen voor een groter risico op hartfalen, myocardi-schemie en myocardi-infarct, wat vooral geldt voor rosiglitazone en wat ook de reden is dat dit middel verboden werd in Europa. TZDs zouden ook zorgen voor een gedaalde botdensiteit en hierdoor meer fracturen en er zou een verhoogde kans kunnen zijn op blaaskanker. De lange termijn effecten en nevenwerkingen van pioglitazone zijn nog onvoldoende gekend en hier moet zeker nog verder onderzoek naar gebeuren (11)(16)(28).

Om terug te komen op het effect van TZDs op fibrose kan gezegd worden dat de meerderheid van de studies geen verbetering vindt op dit vlak. In een paar meta-analyses wordt wel enige

verbetering van fibrose gevonden. Hier wordt dan ook aangeraden om meer onderzoek te doen naar het antifibrotisch effect van TZDs (13)(34).

In de 'AASLD practice guideline' wordt vermeld dat pioglitazone gebruikt kan worden in de behandeling van -met biopsie bewezen-NASH, maar er moet rekening gehouden worden met het feit dat de meeste studies gebeurden bij patiënten zonder diabetes. Bovendien is de effectiviteit en veiligheid op lange termijn nog niet voldoende duidelijk. Meer onderzoek hieromtrent is welkom. (9)

4.5.4. VITAMINE E

Naast insulineresistentie blijkt ook oxidatieve stress een grote rol te spelen in de leverbeschadiging die optreedt bij NASH. Daarom is het interessant om na te gaan of antioxidanten kunnen ingezet worden in de behandeling van deze ziekte (12)(16).

Het valt op dat de leverhistologie verbeterde bij patiënten die vitamine E namen, ondanks dat er bij deze patiënten niets veranderde aan de insulinegevoeligheid (gemeten met HOMA) (37). Dit kan nog eens de veelzijdigheid van de pathofysiologie benadrukken, waarbij niet enkel IR een belangrijke rol speelt.

Vitamine E is een antioxidant dat de proliferatie van ROS voorkomt en het is bij patiënten met NASH in lagere hoeveelheden aanwezig in vergelijking met gezonde controles (5).

Momenteel is vitamine E de meest bestudeerde antioxidant en dit is dan ook de enige die in deze literatuurstudie zal worden besproken.

De meeste studies vermelden positieve resultaten met vitamine E in de behandeling van NASH, maar het is moeilijk om de resultaten van deze studies met elkaar te vergelijken omwille van verschillende inclusiecriteria, verschillende dosissen, gebruik van andere medicatie e.d. (5)(9)(12)(16).

Momenteel wordt er veel belang gehecht aan de PIVENS studie (zie 4.5.3.2). Dit is een zeer sterke studie (multi-center, randomized, placebo-controlled, double-blind) die onderzocht wat een behandeling met o.a. vitamine E opbracht bij niet-diabetische patiënten met histologisch gedocumenteerde NASH.

De primaire uitkomst was een histologische verbetering volgens een bepaald aantal punten, zo gekozen dat het zeer waarschijnlijk is dat de verbeteringen met vitamine E zowel statistisch als klinisch significant zijn.

Er werd een significante verbetering gevonden van NASH (primaire uitkomst). Ondanks deze goede vooruitgang moet er wel bij stil gestaan worden dat de histologische kenmerken slechts in 43% van de patiënten die vitamine E namen, verbeterden. Steatohepatitis verdween in 36% van de gevallen. Bovendien was er geen significante verbetering van de gemiddelde fibrose score na 96 weken behandeling. Als werd gekeken naar afzonderlijke kenmerken, vond men een significante verbetering van steatose, lobulaire inflammatie, hepatocellulaire ballooning en NAS. Ook AST en ALT daalden zeer significant, maar er werd geen verbetering gevonden op vlak van fibrose en ook op insulineresistentie had het geen effect (16).

Vitamine E werkt bovendien niet in op gewicht, tailleomtrek, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol (8).

Vitamine E leek zeer veilig te zijn, maar nu zijn er aanwijzingen dat het zou zorgen voor een stijging van de 'all-cause mortality'. Dit risico zou dosisafhankelijk zijn en al beginnen vanaf een dosis van 150 IU/dag. Hier moet rekening mee gehouden worden, maar het moet ook genuanceerd worden, want deze risicostijging zou ook kunnen ontstaan door het feit dat de onderzochte patiënten chronische ziekten hadden die dit resultaat konden beïnvloeden (9)(22). Het zou ook mogelijk kunnen zijn dat het cardiovasculair risico en het risico op prostaatkanker stijgt. Hiernaar kan nog meer onderzoek worden gedaan, ook het effect op langere termijn zou verder uitgewerkt mogen worden (9)(12).

Ondanks deze mogelijk lichte risicostijgingen wordt het toedienen van vitamine E (800 IU/dag) aangeraden als eerstelijns behandeling bij niet-diabetische volwassenen met NASH (enkel als het werd vastgesteld met een leverbiopsie). Het mag nog niet gebruikt worden voor patiënten met diabetes en/of cirrose, want de gevonden resultaten mogen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar deze populaties. Het is dus aan te bevelen om ook in deze populaties dit onderzoek te voeren (9).

4.5.5. URSODEOXYCHOLZUUR

Ursodeoxycholzuur (UDCA) is een natuurlijk secundair galzuur dat normaal 3% van de humane galzuurpool uitmaakt (38).

Het vermindert de concentratie van cholesterol in de gal, waardoor de oplosbaarheid ervan stijgt en de lithogeniciteit van de gal daalt. Daarom wordt het gegeven bij cholesterolgalstenen als er een contra-indicatie is voor chirurgie of als er galstenen

overblijven na operatie. Het heeft ook een bewezen effect bij primaire biliaire cirrose (PBC) (39).

UDCA werd (vooral in pre-klinische studies) cytoprotectief bevonden en dit op verschillende manieren. Het zou o.a. de mitochondriale membraanpermeabiliteit en de loslating van hydrolytische enzymen vanuit beschadigde hepatocyten verminderen en de weerstand tegen ROS verbeteren. Via stimulatie van de 'mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway', die overlevingssignalen uitstuurt, zou het een anti-apoptotisch effect hebben en het zou bij patiënten met PBC de productie van de pro-inflammatoire molecule TNF α verminderen (38).

In diermodellen van NASH werd o.i.v. UDCA een verbetering van steatose, inflammatie en leverschade gevonden en werd er een verbetering gezien van de hepatische insulineresistentie. Dat UDCA naast een hepatoprotectief effect ook een insuline-sensitiserend effect zou kunnen hebben zou zeer gunstig zijn in het kader van deze ziekte (40).

In een multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie van Ratziu et al., werd het effect van een hoge dosis (28-35 mg/kg/dag) UDCA, op 126 patiënten met histologisch bewezen NASH en verhoogd ALT-niveau, nagegaan. In deze studie werd eerder onverwacht ook een positief metabool effect gevonden. Er werd een significante reductie gevonden van zowel serum glucose, HbA1c, insuline als HOMA score. Dit werd waarschijnlijk niet beïnvloed door gewichtsverlies (wat een gelijkaardig metabool effect geeft), want het gewichtsverlies correleerde in de behandelde groep niet met de veranderingen in bovengenoemde metabole parameters. Als deze bevinding klopt (want er zijn tegenstrijdige resultaten), kan het evt. een verklaring zijn voor de verbetering van steatose die in sommige UDCA-studies werd gevonden (38).

In deze studie van Ratziu et al. werd als primaire uitkomst een relatieve reductie van het ALT-niveau gekozen en werd geen gebruik gemaakt van een tweede leverbiopsie, wat nochtans de gouden standaard is. Maar omwille van de vele tegenstrijdige resultaten (waaronder veel studies die geen effect aantoonde van UDCA) en het feit dat er nog niet veel onderzoek was gebeurd met een hoge dosis, was het veiliger om eerst te kijken of er op het ALT-niveau iets verandert. Er zijn namelijk aanwijzingen dat de inflammatie weerspiegeld wordt in het ALT-level. Er werd een significante verbetering gevonden van ALT-level in vergelijking met de placebogroep, wat dus een goeie basis kan zijn om grotere studies op te zetten die wel histologische eindpunten hebben (38).

Naast bovengenoemde studie, zijn er ook nog drie andere kwalitatief goeie studies gebeurd omtrent het effect van UDCA op NASH. Deze drie vonden echter geen enkele significante verbetering met UDCA en gebruikten wel histologische eindpunten.

Lindor et al. gaven naast levensstijladvies een normale dosis UDCA (13-15 mg/kg/dag), maar vonden geen histologisch verschil tussen de behandelde groep en de placebogroep. AST en ALT waren in beide groepen verbeterd, wat misschien aan het natuurlijk verloop van de ziekte kan liggen of aan de levensstijlaanpassingen die in beide groepen plaatsvonden (41).

Dufour et al. onderzochten drie groepen: een groep die een normale dosis UDCA (12-15 mg/kg/dag) gecombineerd met vitamine E (800IU) kreeg, een groep die enkel UDCA kreeg en een placebogroep. Ze kregen ook informatie over het belang van gezond leven. Er was geen significante histologische verbetering in de UDCA groep in vgl. met de placebogroep. De groep die ook vitamine E kreeg verbeterde wel significant, maar omdat er geen groep was die enkel vitamine E kreeg, kan hier geen conclusie getrokken worden betreffende de mogelijke invloed van UDCA (42).

Ook de studie van Leuschner et al. kon, zelfs met een hogere dosis UDCA (25-28 mg/kg/dag), geen statistisch significante verbetering aantonen. Noch op de leverenzymen, noch op leverbiopsie (43).

Een mogelijke verklaring voor het verschil in resultaten tussen de studie van Ratziu et al. en de andere drie is dat er geen tweede leverbiopsie gebeurde bij de eerste, terwijl dit toch de enige manier is om NASH te beoordelen. Bovendien is het onduidelijk hoeveel gewichtsverlies er nodig is om een effect op leverenzymen te kunnen hebben. Een aantal studies zeggen dat 5% genoeg is, andere 3-10%. In de studie van Ratziu et al. verloor de UDCA groep 3% van zijn gewicht en ook fysieke activiteit kan een invloed hebben, zelfs zonder vermagering, en hierover waren in deze studies geen gegevens. Deze twee factoren kunnen dus gezorgd hebben voor het effect i.p.v. UDCA (44).

In een ander artikel probeert Ratziu meer te nuanceren in het voordeel van UDCA (40).

In de studies van Lindor et al. en Leuschner et al. zijn de inclusiecriteria niet helemaal wat ze zouden moeten zijn volgens de standaarden.

Bovendien werd in beide studies een significante verbetering in transaminasen en histologische parameters gevonden in beide groepen (UDCA en placebo), waardoor er geen significant verschil werd gevonden, maar het kan ook zijn dat het placebo-effect zodanig groot is, dat dit het eventueel positieve effect van UDCA maskeert.

De grote reductie in ALT bij deze placebopatiënten werd in de oorspronkelijke studies mogelijks toegeschreven aan het natuurlijk verloop van de ziekte, maar een gemiddelde reductie van 30% in deze groep kan volgens Ratziu niet meer gaan over natuurlijk verloop of fysiologische fluctuaties. Het zou kunnen betekenen dat er externe, onderzoeksgerelateerde factoren waren die deze placebogroep beïnvloedde en zo het effect van UDCA verborgen.

Bovendien zijn er andere studies (die andere actieve medicijnen testten) waarbij ALT niet significant veranderde in de placebogroep.

Naast de vier bovenvermelde grote studies zijn er uiteraard ook nog andere kleinere studies en ook hier worden zowel positieve als negatieve resultaten gevonden voor UDCA.

Daarenboven is er naast studies ook nog de klinische ervaring waarbij er wel ALT dalingen te zien zijn bij NASH patiënten onder UDCA behandeling.

Aangezien er nog onduidelijkheid is over de effectiviteit van UDCA en omdat de huidige studies ofwel geen histologische eindpunten hebben, ofwel methodologische gebreken hebben, zouden bijkomende onderzoeken nuttig zijn. Maar aangezien UDCA niet langer beschermd wordt door een patent zal dit waarschijnlijk zeer moeilijk worden (40).

Qua veiligheid scoort UDCA goed. De meest voorkomende bijwerkingen zijn diarree en abdominaal ongemak. Op de voorgrond staan dus vooral milde gastro-intestinale effecten (8)(38).

Bij primaire scleroserende cholangitis (PSC) patiënten werd wel een verhoogde mortaliteit gevonden bij gebruik van UDCA (12).

Omdat het effect van UDCA nog zeer onduidelijk is en de meerderheid van de sterke studies geen effect konden aantonen, wordt het gebruik van UDCA in de behandeling van NAFLD of NASH niet aanbevolen (9)(44).

Ondertussen komt er meer interesse in andere (soms synthetische) galzuren.

Een van de belangrijkste receptoren voor galzuren is de farnesoid X receptor (FXR). UDCA bindt niet sterk met FXR, maar het is interessant om op zoek te gaan naar andere liganden die beter binden (44).

FXR-agonisten zouden de insulinegevoeligheid verbeteren en de pro-inflammatoire genen onderdrukken. Dit spoor is zeker verder te volgen (12).

5. DISCUSSIE

Hoewel vaak gesproken wordt van een 'two-hit hypothese', waarbij NASH voortvloeit uit NAFL, is dit mechanisme nog niet helemaal ontrafeld.

Als NASH gezien wordt als iets dat voortvloeit uit NAFL is het geen slecht idee om de factoren die zorgen voor steatose aan te pakken. Zo wordt NASH voorkomen en is er geen specifiekere behandeling nodig. Dit is momenteel nog altijd de meest gevolgde methode van behandeling. Niet alleen omdat men vroeg wil ingrijpen, maar vooral omdat er nog geen specifieke behandelingen gevonden zijn die het verder gevorderd stadium aanpakken.

Er is echter nog geen bewijs om er vanuit te gaan dat NAFLD altijd in deze volgorde verloopt. Omwille van de complexe pathogenese waarbij zeker ook genetische factoren meespelen, is het ook mogelijk dat sommige mensen onmiddellijk (of veel sneller) evolueren naar NASH (3). Het zou dus kunnen beschouwd worden als een ander ziektebeeld.

Of het nu al dan niet voortvloeit uit steatose, het werd al vaak aangehaald dat NASH (i.t.t. steatose) kan evolueren naar cirrose en HCC en dus ook zorgt voor een duidelijk grotere morbiditeit en mortaliteit (38). Het is dus duidelijk dat er een behandeling nodig is.

Het doel van deze literatuurstudie was dan ook om specifiek te focussen op de behandeling van NASH. Dit is klinisch relevant wegens de discrepantie tussen de grote nood aan een specifieke behandeling (door verhoogde morbiditeit en mortaliteit) en het gebrek eraan, ondanks de vele studies hieromtrent. Er kan ook worden opgemerkt dat er in de literatuur niet altijd een duidelijk onderscheid wordt gemaakt tussen NAFL en NASH, waardoor het moeilijk is om een duidelijk behandelingsplan te vinden voor NASH.

Dat er reeds veel studies gevoerd zijn is uiteraard positief maar het grote nadeel is dat de verschenen publicaties vaak zeer verschillend zijn op een aantal vlakken, waardoor onderlinge vergelijking zeer moeilijk wordt. Dit probleem kwam in veel van de hier bestudeerde artikels terug.

Door het gebrek aan niet-invasieve diagnostische testen is het zeer moeilijk om een diagnose te stellen en onderscheid te maken tussen verschillende ziektestadia. Bijgevolg zijn er geen eenduidige definities van de verschillende onderdelen van het ziektespectrum en gebruiken verschillende studies andere definities voor NAFLD en NASH.

Bovendien verschillen de eindpunten van studies vaak sterk. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de pathogenese nog onvoldoende doorgrond is, waardoor het niet geweten is welke surrogate eindpunten gebruikt kunnen worden om het uiteindelijke doel (doen dalen van de lever-gerelateerde mortaliteit) te representeren.

Ook het studiedesign, inclusie- en exclusiecriteria verschillen enorm. De studiepopulatie varieert sterk met verschillende graden van ernst en met verschillende aanwezige comorbiditeiten. Bovendien wordt vaak geen rekening gehouden met confounding factoren, verschilt de duur van de studie en zijn de interventies niet gestandaardiseerd. Dit alles zou ook verklaard kunnen worden door de nog te beperkte kennis omtrent de pathogenese.

Aan deze problemen heeft het 'NASH Clinical Research Network (CRN)' iets proberen veranderen door op een meeting van de 'American Association for the Study of Liver Diseases' (AASLD) tot een consensus te komen waarop toekomstig onderzoek zich kan baseren, zodat er betere studies komen die dan ook beter met elkaar kunnen vergeleken worden (1).

Bovenstaande beschreven wanorde is zeer duidelijk op te merken in het onderzoek naar het effect van levensstijlaanpassingen.

Ondanks de grote diversiteit in design van de studies, wijzen de meeste wel in de richting van een positief effect op de lever bij NAFLD en vaak ook bij NASH. Daarbij komen nog eens de voordelen die de rest van het lichaam ondervindt: het verbetert de cardiovasculaire risicofactoren en vertraagt de progressie van diabetes. Dit is ook zeer belangrijk, want cardiovasculaire aandoeningen zorgen voor de grootste mortaliteit bij NAFLD patiënten o.w.v. het metabool syndroom (5).

Een ander groot voordeel is dat er nagenoeg geen bijwerkingen zijn, maar een nadeel is dat gedragsveranderingen zeer moeilijk vol te houden zijn en dat de meeste patiënten hervallen of toch niet voldoende geholpen zijn met enkel levensstijlaanpassingen. Het is bovendien nog onduidelijk met welke aanpassing het meest bereikt wordt en op welke manier. Gewichtsverlies neemt meestal een prominente plaats in. In een belangrijke RCT werd besloten dat de mate van gewichtsverlies correleert met een verbetering in ALT, graad van steatose en NAS (23).

Bij gewichtsverlies m.b.v. een hypocalorisch dieet is het moeilijk om de effecten toe te schrijven aan één bepaalde macronutriënt (vetarm of koolhydraatarm), aangezien de dieetsamenstelling sterk verschilt in verschillende studies en er dus moeilijk vergeleken kan worden (24).

Er wordt ook onderzoek gedaan naar de invloed van specifieke nutriënten. Zo is er toenemende evidentie dat fructose een belangrijke rol kan spelen in de ontwikkeling van NASH. Hier moet zeker nog meer onderzoek naar gebeuren aangezien dit veelvuldig voorkomt in de westerse voeding, maar er is al voldoende overtuigend bewijs zodat een te hoge fructose inname reeds mag afgeraden worden (26).

Ook rond verschillende soorten vetzuren is heel wat te doen en wegens hun duidelijk effect op de algemene gezondheid kan het geen kwaad om patiënten aan te sporen tot een verhoogde inname van mono-onverzadigde VZ en ω -3 VZ en een verlaagde inname van verzadigde -VZ en transvetten. Maar toch is het belangrijk om onderzoek te doen naar hun effect specifiek op NAFLD en meer bepaald op NASH, want er mag opnieuw niet vergeten worden dat er verschillende mechanismen aan de basis liggen van NAFL en NASH.

Er is toenemende evidentie dat ook lichaamsbeweging zonder gewichtsverlies positieve effecten heeft, wat wel een voordeel is, want gewichtsverlies is vaak zeer moeilijk te bereiken en vol te houden (14). Aan de andere kant is regelmatige lichaamsbeweging ook niet altijd een eenvoudig doel. Een ander voordeel is dat er gelijkaardige metabole effecten zouden zijn voor cardiofitness en krachttraining, waarbij krachttraining voordeliger is voor NAFLD patiënten die vaak ook cardiovasculair belast zijn en dus minder gemakkelijk cardiofitness kunnen doen.

Een grote 'maar' is dat het effect van lichaamsbeweging tot nu toe enkel is bewezen voor NAFL en dus nog niet voor NASH (9).

Op vlak van levensstijlaanpassingen kan dus meer onderzoek gebeuren specifiek gericht op NASH en met een duidelijker studiedesign, waardoor er dan hopelijk meer standvastige conclusies kunnen gemaakt worden. Ondertussen kan het zeker geen kwaad om levensstijlaanpassingen aan te bevelen aan NASH patiënten.

Bariatrische chirurgie zorgt voor een groot gewichtsverlies wat net bij deze patiënten, die het grootste risico hebben op vergevorderde NAFLD (25-55% heeft NASH), positief is (7).

Niet enkel gewichtsverlies zou voor positieve effecten zorgen, er zijn ook metabole veranderingen.

Een aantal studies toont verbetering aan in steatose, steatohepatitis en zelfs fibrose, maar opnieuw zijn de meeste studies kwalitatief niet sterk en zijn ze onderling moeilijk te vergelijken. Het ziet er wel veelbelovend uit, maar het kan nog niet aangeraden worden als therapie voor NASH, zonder eerst nog duidelijker onderzoek te doen.

Het gaat hier natuurlijk wel om mensen met zware obesitas. Mensen met een normaal of iets verhoogd BMI zullen dus van deze eventuele behandeling niet kunnen profiteren.

Aangezien NAFLD sterk gelinkt is aan IR, lijkt een behandeling met perorale antidiabetica een veelbelovende keuze.

Bij het onderzoek naar metformine was de kwaliteit van de studies opnieuw niet geweldig, slechts een minderheid onderzocht het effect op leverhistologie, wat nog altijd de gouden standaard is maar hier werd meestal geen verbetering gevonden (9). Ondertussen wijst het meeste bewijs in de richting dat metformine geen invloed heeft op leverhistologie bij NASH, ongeacht de dosis, therapieduur en het al dan niet aanwezig zijn van T2DM.

Het verbeterde wel significant metabole en cardiovasculaire parameters, maar dit is niet onverwacht, aangezien het een zeer gewaardeerde behandeling is van T2DM.

Er zou wel verder onderzocht kunnen worden in welke mate het de ontwikkeling van steatose kan vertragen of tegenhouden door in te werken op de risicofactoren en in welke mate dan gevallen van NASH voorkomen worden. Maar dit is met de huidige kennis van de pathogenese waarschijnlijk niet mogelijk omdat er eerst beter geweten moet zijn wat er o.a. juist zorgt voor een progressie van steatose naar NASH en over welke termijn dit gebeurt.

Aangezien er in deze literatuurstudie gefocust wordt op NASH en aangezien er geen verbetering werd gevonden van deze ziektevorm door metformine, kan het beter zijn om het spoor van metformine te verlaten en meer te focussen op middelen die niet alleen de risicofactoren aanpakken, maar ook een rechtstreeks beschermend effect uitoefenen op de lever.

Uit deze gegevens zou de bedenking gemaakt kunnen worden dat er in de behandeling van NASH meer nodig is dan een verbetering van de IR alleen (33).

De thiazolidinediones zijn wat veelbelovender, maar geven toch ook bedenkingen.

Heel wat studies onderzochten reeds het effect van pioglitazone en rosiglitazone op transaminasen en leverhistologie bij patiënten met NASH. Bijna altijd wordt er een verbetering gevonden van transaminasen en steatose en meestal ook van inflammatie en hepatocellulaire ballooning (34). Op vlak van fibrose daarentegen wordt meestal geen effect gevonden, maar er wordt wel aangeraden om hier toch meer onderzoek naar te doen.

Naast de positieve effecten op de leverhistologie werden enkele ernstige bijwerkingen gevonden zoals cardiovasculaire achteruitgang en myocardinfarct. Ook de botdensiteit zou afnemen en er zou meer kans kunnen zijn op blaaskanker (28). Een vaker voorkomende

bijwerking die bij de grote meerderheid optreedt, is gewichtstoename en aangezien gewichtsverlies zo belangrijk is in de basisbehandeling van NASH, is dit helemaal niet gewenst.

Er is meer onderzoek nodig naar de effectiviteit en veiligheid op lange termijn.

In de voorgaande bespreking van de verschillende therapieopties, viel het op dat heel wat therapieën wel een grote invloed hadden op metabole parameters en steatose, maar dat het effect op inflammatie en zeker fibrose vaak niet indrukwekkend was.

Het zou kunnen dat metabole veranderingen niet noodzakelijkerwijs samenhangen met histologische verbeteringen.

Vaak is er wel enig effect op inflammatie en fibrose, dus het kan zijn dat de verbetering van IR (wat meestal een gevolg is van bovengenoemde behandelingen) hier toch een invloed op heeft, maar het is mogelijk dat de cascade op dit moment al te ver is en er al teveel andere mediators meespelen, zodat dit niet meer omkeerbaar is met enkel een verbetering van de IR. Dit werd ook aangehaald in de studie van Ratziu et al. waarbij een verbetering werd opgemerkt van steatose, samen met een verbetering van de IR en transaminasen, terwijl er geen verbetering was van de inflammatie. Er werd ook gesteld dat de correctie van IR misschien niet voldoende is om alle aspecten van het leverlijden bij NASH te verbeteren. Door de verschillende 'pathways' die samen leiden tot NASH, is er misschien ook nood aan verschillende soorten medicatie die op andere punten ingrijpen (36).

Zo'n andere invalshoek wordt getest met de toediening van vitamine E, want naast insulineresistentie blijkt ook oxidatieve stress een grote rol te spelen in de leverbeschadiging die optreedt bij NASH. Daarom is het interessant om na te gaan of antioxidanten kunnen ingezet worden in de behandeling van deze ziekte (12).

De meeste studies leggen positieve resultaten voor, maar opnieuw zijn deze moeilijk onderling te vergelijken omwille van hierboven genoemde redenen. De leverhistologie verbetert bij NASH patiënten die vitamine E gebruiken, hoewel de IR niet veranderde (16).

Dit kan nog eens de veelzijdigheid van de pathofysiologie benadrukken, waarbij niet enkel IR een belangrijke rol speelt.

Ondanks de gunstige effecten zijn er aanwijzingen dat vitamine E toch een stijging zou kunnen geven van de 'all-cause mortality' en van het prostaatkankerrisico.

Vitamine E wordt toch aangeraden als behandeling voor NASH bij niet-diabetische patiënten die geen cirrose hebben. Onderzoek naar het gebruik ervan in deze andere populaties is aan te

bevelen, zeker aangezien vitamine E één van de meest veelbelovende therapieën is die momenteel beschikbaar zijn.

Ursodeoxycholzuur (UDCA) leek in pre-klinische studies veelbelovend met zowel een hepatoprotectief als een insuline-sensitiserend effect, maar dit werd in de meerderheid van de klinische studies rond NASH niet bevestigd. Het wordt dan ook niet aanbevolen in de behandeling van NASH (9).

Er is ondertussen wel veel interesse in andere agonisten die inwerken op dezelfde receptoren (FXR) als UDCA. Deze FXR-agonisten zouden de insulinegevoeligheid verbeteren en pro-inflammatoire genen onderdrukken (12).

In conclusie kan gesteld worden dat, hoewel er al veel bereikt is in het onderzoek naar NASH, er toch nog altijd een groot tekort is aan een goede en voldoende efficiënte behandeling.

Vaak kan wel een verbetering gevonden worden van NAFL of van een aantal parameters, maar tot nu toe slaagt geen enkele behandeling erin NASH volledig te genezen bij de meerderheid van de patiënten.

Dit kan mede afhankelijk zijn van de grote individuele verschillen tussen patiënten zowel op metabool vlak, als op genetisch vlak.

Een vooruitgang in de therapeutische opties is niet mogelijk zonder de vooruitgang in het ontrafelen van de pathogenese en een eenduidige diagnosestelling.

Aanbevelingen kunnen zijn om naast het verdere en meer gestandaardiseerde onderzoek naar de huidige therapeutische opties, ook een niet-invasief alternatief te vinden voor de diagnosestelling. Verder kunnen de pathogenetische mechanismen meer doorgrond worden. Op deze manier kunnen bijkomende en meer gerichte therapieën ontdekt worden.

6. REFERENTIELIJST

1. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. Wiley Online Library; 2011;54(1):344–53.
2. Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: Pathogenesis and novel therapeutic approaches. *Journal of gastroenterology and hepatology*. Wiley Online Library; 2013;28(S1):68–76.
3. Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Digestive and Liver Disease*. Elsevier; 2009;41(9):615–25.
4. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *Journal of hepatology*. Elsevier; 2013;58(5):1007–19.
5. Pearlman M, Loomba R. State of the art: treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Current opinion in gastroenterology. *LWW*; 2014;30(3):223–37.
6. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic Medicine*. Wiley Online Library; 2006;23(5):469–80.
7. Taitano AA, Markow M, Finan JE, Wheeler DE, Gonzalvo JP, Murr MM. Bariatric Surgery Improves Histological Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. Springer; 2014;1–9.
8. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. Springer; 2012;55(4):885–904.
9. 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*. Wiley Online Library; 2012;55(6):2005–23.
10. Day CP. Clinical spectrum and therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Digestive Diseases*. Karger Publishers; 2012;30(Suppl. 1):69–73.
11. Van Thiel DH. Current Concepts and Management Approaches in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Scientific World Journal*. Hindawi Publishing Corporation; 2013;2013.
12. Corrado RL, Torres DM, Harrison SA. Review of Treatment Options for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medical Clinics of North America*. Elsevier; 2014;98(1):55–72.
13. Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis—a systematic review and meta analysis. *Journal of hepatology*. Elsevier; 2011;55(6):1383–90.
14. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. BMJ Publishing Group Ltd and British Society of Gastroenterology; 2011;60(9):1278–83.
15. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, et al. From nafld in clinical practice to answers from guidelines. *Journal of hepatology*. Elsevier; 2013;
16. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. Mass Medical Soc; 2010;362(18):1675–85.
17. Vernon G, Baranova A, Younossi Z. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. Wiley Online Library; 2011;34(3):274–85.

18. Lomonaco R, Sunny NE, Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: current issues and novel treatment approaches. *Drugs*. Springer; 2013;73(1):1–14.
19. Perito ER, Rodriguez LA, Lustig RH. Dietary treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Current opinion in gastroenterology*. LWW; 2013;29(2):170–6.
20. Ruige J. uit CURSUS ENDOCRINOLOGIE EN STOFWISSELINGSZIEKTEN. Universiteit gent, 2014; 9
21. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *Journal of hepatology*. Elsevier; 2012;56(1):255–66.
22. Mahady SE, George J. Management of nonalcoholic steatohepatitis: an evidence-based approach. *Clinics in liver disease*. Elsevier; 2012;16(3):631–45.
23. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. Wiley Online Library; 2010;51(1):121–9.
24. Conlon BA, Beasley JM, Aebbersold K, Jhangiani SS, Wylie-Rosett J. Nutritional management of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2013;5(10):4093–114.
25. Mouzaki M, Allard JP. The role of nutrients in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of clinical gastroenterology*. LWW; 2012;46(6):457–67.
26. Colak Y, Tuncer I, Senates E, Ozturk O, Doganay L, Yilmaz Y. Nonalcoholic fatty liver disease: a nutritional approach. *Metabolic syndrome and related disorders*. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2012;10(3):161–6.
27. Zelber-Sagi S, Ratzu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World journal of gastroenterology: WJG*. Baishideng Publishing Group Co., Ltd.; 2011;17(29):3377.
28. Xiao J, Guo R, Fung ML, Liong EC, Tipoe GL. Therapeutic approaches to non-alcoholic fatty liver disease: past achievements and future challenges. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. Elsevier; 2013;12(2):125–35.
29. Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology*. Wiley Online Library; 2013;58(4):1287–95.
30. Pattyn P. uit CURSUS GASTRO-INTESTINALE CHIRURGIE EN GASTRO-ENTEROLOGIE IN ONDERLING VERBAND. Universiteit Gent, 2014; 19-23
31. Rabl C, Campos GM. The impact of bariatric surgery on nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars in liver disease*. 2012. p. 080–91.
32. Garinis G, Fruci B, Mazza A, De Siena M, Abenavoli S, Gulletta E, et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *International journal of obesity*. Nature Publishing Group; 2010;34(8):1255–64.
33. Shyangdan D, Clar C, Ghouri N, Henderson R, Gurung T, Preiss D, et al. Insulin sensitizers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Health Technology Assessment*. NIHR Health Technology Assessment programme; 2011;15(38):1–110.
34. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. Wiley Online Library; 2012;35(1):66–75.

35. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med. Mass Medical Soc*; 2010;363:1185.
36. Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, LeNaour G, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: Results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology. Wiley Online Library*; 2010;51(2):445–53.
37. Bell LN, Wang J, Muralidharan S, Chalasani S, Fullenkamp AM, Wilson LA, et al. Relationship between adipose tissue insulin resistance and liver histology in nonalcoholic steatohepatitis: A pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis trial follow-up study. *Hepatology. Wiley Online Library*; 2012;56(4):1311–8.
38. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of hepatology. Elsevier*; 2011;54(5):1011–9.
39. Lefebvre R. uit CURSUS BASISCONCEPTEN VAN KLINISCHE GENEESKUNDE, PARTIM FARMACOLOGIE. Universiteit Gent, 2013; 9-10
40. Ratziu V. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: Pro. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology. Elsevier*; 2012;36:S41–S45.
41. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology. Wiley Online Library*; 2004;39(3):770–8.
42. Dufour J--F, Oneta CM, Gonvers J--J, Bihl F, Cerny A, Cereda J--M, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology. Elsevier*; 2006;4(12):1537–43.
43. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes H-J, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology. Wiley Online Library*; 2010;52(2):472–9.
44. Liechti F, Dufour J-F. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: Cons. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology. Elsevier*; 2012;36:S46–S52.

7. BIJLAGE

document voor vertrouwelijkheid en overdracht van recht

Deze Verklaring wordt afgelegd ten aanzien van

Universiteit Gent, openbare instelling met rechtspersoonlijkheid, waarvan de bestuurszetel gevestigd is te 9000 Gent, Sint-Pietersnieuwstraat 25, gekend onder ondernemingsnummer 0248.015.142 en vertegenwoordigd door prof. dr. Anne De Paepe, handelend in haar hoedanigheid van Rector (hierna kortweg aangeduid als "UGent")

Door:

Janne Morlion
Veldstraat 52b
8020 Oostkamp

Student, ingeschreven aan UGent in de richting: Geneeskunde

Project: Niet-alcoholische steatohepatitis (NASH): therapeutische opties?


In het kader van zijn/haar opleiding aan UGent, zal ondergetekende kennis krijgen van bepaalde vertrouwelijke informatie toebehorend aan UGent of door derden toevertrouwd aan UGent.

Ondergetekende verbindt er zich toe om de aan hem/haar in het kader van het Project ter beschikking gestelde informatie op geen enkele manier publiek bekend te maken zonder voorafgaande uitdrukkelijke schriftelijke toelating van UGent. Deze verbintenis geldt voor een duur van tien jaar te rekenen vanaf de datum van deze Eenzijdige Verklaring.

Ondergetekende draagt eveneens al zijn/haar rechten op onderzoeksresultaten behaald in het kader van het Project over aan UGent.

Deze Eenzijdige Verklaring vervangt alle schriftelijke en mondelinge overeenkomsten die de partijen eerder zijn aangegaan met betrekking tot haar voorwerp en omvat de enige en volledige overeenkomst ter zake tussen de partijen.

Aldus verklaart en tekent voor akkoord:

Naam	Janne Morlion
Handtekening	Voorafgegaan door handgeschreven vermelding "gelezen en goedgekeurd" gelezen en goedgekeurd 
Datum:	31/03/2015