

Uudet lääkkeet metabolisen rasvamaksataudin hoidossa

Aino Huopalahti

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

14.6. 2025

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Oppiaine: Biolääketiede

Tekijä: Huopalahti Aino

Otsikko: Uudet lääkkeet metabolisen rasvamaksataudin hoidossa

Ohjaaja: professori Eriika Savontaus

Sivumäärä: 23 sivua

Päivämäärä: 14.6. 2025

Metabolinen rasvamaksatauti on yleisin krooninen maksasairaus sekä merkittävä maksaperäisen kuolleisuuden aiheuttaja länsimaissa, ja sen ilmaantuvuus on kasvussa. Metabolinen rasvamaksatauti kattaa tautikirjon rasvamaksasta rasvamaksatulehdukseen ja kirroosiin. Suomessa ei tällä hetkellä ole metabolisen rasvamaksataudin hoitoon hyväksytyä lääkettä, vaan hoito perustuu pääasiassa elämäntapojen muuttamiseen.

Metabolisen rasvamaksataudin monimutkaista patogeneesiä on vasta viime vuosina alettu ymmärtää paremmin. Monet metaboliset sairaudet altistavat rasvamaksan kehittymiselle, ja metabolinen rasvamaksatauti esiintyy tyypillisesti yhdessä metabolisen oireyhtymän tai joidenkin sen tunnusmerkkien kanssa. Insuliiniresistenssi ja rasva-aineenvaihdunnan häiriöt ovat merkittäviä tekijöitä metabolisen rasvamaksataudin patogeneesissä. Lisäksi esimerkiksi oksidatiivisen stressin sekä suoliston dysbioosin on osoitettu vaikuttavan rasvamaksan kehittymiseen.

Lisääntynyt ymmärrys taudin patogeneesistä on johtanut uusien potentiaalisten lääkkeiden löytymiseen, ja useita lääkkeitä on tällä hetkellä kliinisissä tutkimuksissa. Erityisesti maksan rasva-aineenvaihduntaa sääteleviä reseptoreita on tutkittu lääkevaikutuskohteina. Pisimmällä tutkimuksissa on kilpirauhashormonireseptori β :n agonisti resmetiromi, joka on jo saanut myyntiluvan Yhdysvalloissa. Muita rasva-aineenvaihduntaan vaikuttavia, kliinisissä tutkimuksissa olevia lääkkeitä ovat esimerkiksi pan-PPAR-agonisti lanifibranori sekä useat farnesoidi X-reseptorin agonistit. Myös joillain tyyppin 2 diabeteksen hoitoon käytettävistä lääkkeistä on havaittu tehoa rasvamaksaan.

Rasva-aineenvaihdunnan lisäksi myös taudin muihin mekanismeihin, kuten tulehdukseen, oksidatiiviseen stressiin sekä suoliston mikrobiomiin kohdistuvia lääkkeitä on pyritty kehittämään. Osa näistä on edennyt kliinisiin tutkimuksiin, ja ovat potentiaalisia lääkkeitä erityisesti osana yhdistelmäterapiaa.

Asiasanat: metabolinen rasvamaksatauti, resmetiromi, lääkekehitys

Lyhenneluettelo

PPAR	engl. peroxisome proliferator-activated receptor
VLDL	erittäin matalatiheyksinen lipoproteiini, engl. very-low-density lipoprotein
THR	kilpirauhashormonireseptori
FDA	Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto
EMA	Euroopan lääkevirasto
CTP	karnitiini-palmityylitransferaasi
GLP	glukagonin kaltainen peptidi
GIP	insulinotrooppinen polypeptidi
FXR	farnesoidi X -reseptori
ACC	asetyylikoentsyymi-A-karboksyylaasi
SCD	stearoyylikoentsyymi-A-desaturaasi
PDE	fosfodiesteri-ase
TNF- α	tuumorinekroositekijä- α
LPS	lipopolysakkaridi

Sisällysluettelo

1	Johdanto	4
2	Metabolinen rasvamaksatauti	5
2.1	Määritelmä	5
2.2	Patogeneesi	6
2.2.1	Lipidimetabolia ja lipotoksisuus.....	6
2.2.2	Insuliiniresistenssi.....	7
2.2.3	Oksidatiivinen stressi ja ferroptoosi.....	8
2.2.4	Suolistomikrobiston dysbioosi.....	8
2.3	Hoito	9
3	Kilpirauhashormonireseptori (THR) β-agonistit	11
3.1	Kilpirauhashormonin merkitys metabolisessa rasvamaksataudissa	11
3.2	Resmetiromi	11
3.3	THR-β-agonistien vaikutusmekanismi	12
4	Potentiaalisia lääkkeitä rasvamaksan hoitoon	14
4.1	Diabeteslääkkeet	14
4.2	Lanifibranori	15
4.3	Farnesoidi X -reseptoriagonistit	16
4.4	Muita lääkevaikutuskohteita	18
4.4.1	Rasva-aineenvaihduntaan osallistuvat entsyymit.....	18
4.4.2	Oksidatiivinen stressi ja tulehdus.....	19
4.4.3	Suoliston mikrobiomi.....	20
5	Yhteenveto ja johtopäätökset	22
	Lähteet	24

1 Johdanto

Metabolinen rasvamaksatauti on yleisin krooninen maksasairaus ja merkittävä maksaperäisen kuolleisuuden aiheuttaja. Sen maailmanlaajuisesti esiintyvyydeksi on arvioitu jopa 30% ja esiintyvyys on kasvussa.¹ Rasvamaksa voi edetä rasvamaksatulehdukseen, joka puolestaan altistaa maksan fibroosille ja kirroosille. Edennyt metabolinen rasvamaksatauti sekä erityisesti kirroosi altistavat myös maksasolukarsinoomalle. Taudin yleisyydestä ja tautitaakasta huolimatta Euroopassa ei vielä ole metabolisen rasvamaksataudin hoitoon hyväksyttyä lääkettä, vaan hoito pohjautuu pääasiassa elämäntapojen muuttamiseen.²

Metabolisen rasvamaksataudin patogeneesi on monimutkainen, eikä sen tarkkoja mekanismeja vielä täysin tunneta. Taudin patogeneesi on yhteydessä metaboliseen oireyhtymään, ja metabolinen rasvamaksatauti esiintyykin tyypillisesti yhdessä metabolisen oireyhtymän tai joidenkin sen tunnuspiirteiden, kuten insuliiniresistenssin, lihavuuden tai dyslipidemian kanssa.³ Alun perin patogeneesi on selitetty ”two-hit” hypoteesilla, jonka mukaan triglyseridien kertyminen aiheuttaa ensin maksan rasvoittumisen, mikä puolestaan altistaa maksasolut muiden tekijöiden vaikutukselle. Tätä hypoteesia on sittemmin tarkennettu, sillä nykyään tiedetään useiden tekijöiden, kuten insuliiniresistenssin, oksidatiivisen stressin, lipotoksisuuden ja geneettisten tekijöiden vaikuttavan samanaikaisesti rasvamaksan kehittymiseen ja etenemiseen⁴.

Lisääntynyt ymmärrys metabolisen rasvamaksataudin patogeneesistä on johtanut edistykseen lääkekehityksessä. Uusia mahdollisia lääkevaikutuskohteita on löydetty, ja useita eri mekanismeihin vaikuttavia lääkkeitä on tällä hetkellä kliinisissä tutkimuksissa. Lupaavimpia lääkeaineita ovat diabeteslääkkeinä käytössä olevat GLP-1-agonistit sekä rasva-aineenvaihduntaa sääteleviin reseptoreihin, kuten kilpirauhashormonireseptori β :aan, PPAR:aan (peroxisome proliferator-activated receptor) ja farnesoidi X -reseptoriin vaikuttavat lääkkeet. Myös oksidatiiviseen stressiin, tulehdukseen ja suoliston dysbioosiin vaikuttavia lääkkeitä tutkitaan. Tutkielman tavoitteena on esitellä metabolisen rasvamaksataudin mahdollisia lääkevaikutuskohteita sekä keskeisimpiä kliinisissä tutkimuksissa olevia lääkeaineita.

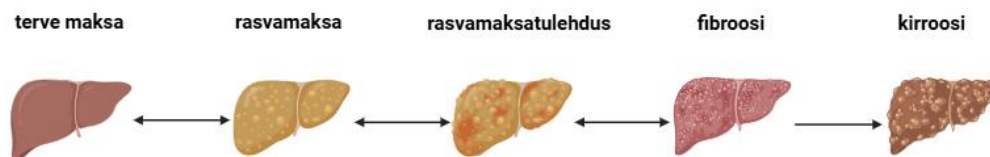
2 Metabolinen rasvamaksatauti

2.1 Määritelmä

Rasvamaksatauti on aiemmin jaettu alkoholimaksasairauteen ja ei-alkoholiperäiseen rasvamaksatautiin. Vuonna 2022 otettiin käyttöön termi metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease ⁵, suomeksi metabolinen rasvamaksatauti ⁶. Siinä missä ei-alkoholiperäisen rasvamaksataudin diagnoosi edellytti alkoholimaksasairauden poissulkemista ⁷, mahdollistaa uusi määritelmä sairauden diagnosoinnin ilman tarkkaa rajaa alkoholin kulutukselle sekä kuvaa paremmin tekijöitä sairauden kehittymisen taustalla ⁶. Metabolinen rasvamaksatauti voidaan todeta, kun potilaalla havaitaan maksan rasvoittumista yhdessä vähintään yhden kardiometabolisen riskitekijän kanssa, eikä potilaalla todeta muita merkittäviä rasvamaksalle altistavia tekijöitä. Kuitenkin 99,8 % ei-alkoholiperäisen rasvamaksataudin diagnoosin saaneista täyttää myös metabolisen rasvamaksataudin diagnoosin vaatimukset, ja termejä voidaan käyttää ristiin.²

Osalla potilaista metabolinen rasvamaksatauti etenee, ja termin alle kuuluvat sen vaiheet maksan rasvoittumisesta rasvamaksatulehdukseen, fibroosiin ja kirroosiin (kuva 1.) ². Metabolinen rasvamaksa on yleinen ja se voidaan todeta, jos kuvantamistutkimuksissa vähintään 5%:ssa maksasoluista havaitaan rasvoittumista ⁸. Maksan rasvoittumista voidaan yksinään pitää hyvänlaatuisena muutoksena. Rasvamaksaa sairastavista 20%-30%:lla sairaus kuitenkin etenee rasvamaksatulehdukseen, joka puolestaan altistaa maksan fibroosille sekä palautumattomalle kirroosille ⁹. Rasvamaksatulehdus voidaan todeta vain maksabiopsialla. Histologisesti rasvamaksatulehdukselle on tyypillistä maksasolujen paisuminen sekä nekroosi keskuslaskimoalueen ympärillä rasva-alueiden keskellä.⁸

Maksan tulehdus altistaa fibroosille, ja metabolista rasvamaksatulehdusta sairastavista 10%-15%:lla sairaus etenee kirroosiin asti ⁹. Fibroosi voidaan havaita maksabiopsialla. Fibroosin astetta arvioidaan viisiportaisella luokituksella, jossa F0-tasolla fibroosia ei havaita lainkaan ja F4-tasolla maksa on kirroottinen.⁸



Kuva 1. Metabolisen rasvamaksataudin eteneminen. Sairaus voi edetä rasvamaksasta rasvamaksatulehdukseen ja fibroosiin sekä palautumattomaan kirroosiin. Kuva on tehty Biorender -ohjelmalla.

2.2 Patogeneesi

2.2.1 Lipidimetabolia ja lipotoksisuus

Lipidimetabolian häiriöt ovat tärkein tekijä metabolisen rasvamaksataudin kehittymisen taustalla. Häiriöt lipidimetaboliassa liittyvät metabolisiin sairauksiin, jotka ovat huomattavia metabolisen rasvamaksataudin riskitekijöitä.⁴ Metabolinen rasvamaksatauti esiintyykin tyypillisesti yhdessä metabolisen oireyhtymän tai joidenkin sen tunnusmerkkien, kuten lihavuuden, insuliiniresistenssin tai hypertriglyseridemian kanssa³.

Vapaiden rasvahappojen aineenvaihdunta liittyy keskeisesti rasvamaksan kehittymiseen. Veressä kiertävät vapaat rasvahapot ovat peräisin rasvakudoksen lipolyysistä (59%), maksan de novo -lipogeesistä (26%) sekä ravinnosta (15%)¹⁰. Maksasolut ottavat vapaita rasvahappoja sisäänsä proteiinitransportterien avulla. Normaalisti vapaat rasvahapot metaboloidaan maksassa, mistä ne siirtyvät takaisin verenkiertoon triglyserideinä VLDL (very low density lipoprotein) -hiukkasten sisässä.¹¹

Rasva-aineenvaihdunnan häiriintyessä vapaiden rasvahappojen saanti, synteesi ja vapautuminen ovat epätasapainossa niiden poiston ja hajotuksen kanssa. Insuliiniresistenssi sekä rasvakudoksen toimintahäiriö lisäävät lipidien hajotusta maksakudoksesta ja edistävät rasvan ektooppista kertymistä, eli kertymistä muualle kuin rasvakudokseen¹². Insuliiniresistenssi ja korkeahiilihydraattinen ruokavalio myös lisäävät lipidien de novo -synteesiä maksassa¹³. Myös rasvahappojen poisto VLDL-partikkeleissa ja β -oksideatio mitokondrioissa voivat häiriintyä. Kun maksaan otettavien vapaiden rasvahappojen määrä

ylittää maksan kyvyn poistaa niitä, alkavat rasvahapot kertyä triglyserideinä maksasolujen sisään.¹¹

Lipotoksisuudella tarkoitetaan triglyseridien, vapaiden rasvahappojen sekä niiden metaboliittien aiheuttamaa solun stressivasteiden aktivoitumista ja soluvauriota¹⁴. Lipotoksisuus altistaa maksan tulehdukselle, solukuolemalle ja fibroosille, ja saa aikaan taudin etenemisen rasvamaksatulehdukseen ja fibroosiin¹⁵.

2.2.2 Insuliiniresistenssi

Insuliiniresistenssillä on huomattava yhteys metaboliseen rasvamaksatautiin, ja sitä voidaan pitää sekä metabolisen rasvamaksataudin riskitekijänä että sen seurauksena. Insuliiniresistenssi lisää vapaiden rasvahappojen määrää sekä triglyseridien kertymistä maksaan. Normaalisti insuliinin vaikutuksesta rasvakudoksen hajoaminen vapaiksi rasvahapoiksi ja niiden käyttö energianlähteenä vähenee ja glukoosin otto soluun lisääntyy. Insuliiniherkkyyden väheneminen heikentää insuliinin lipolyysiä estäviä vaikutuksia ja lipolyysi rasvakudoksessa lisääntyy. Ylimääräiset rasvahapot varastoituvat maksaan triglyserideinä.¹³

Insuliiniresistenssi lisää rasvahappojen määrää myös lisäämällä niiden synteesiä glukoosista maksassa. De novo -lipogeneesiä säätelevän sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP-1c)-reitin insuliiniherkkyys säilyy myös resistenssin hiljennettyä insuliinin muut vaikutukset, ja kohonnut seerumin insuliinipitoisuus johtaa reitin tavallista suurempaan aktivaatioon¹⁶.

Metabolisen rasvamaksataudin on myös osoitettu lähes kaksinkertaistavan riskin tyypin 2 diabetekselle sekä metaboliselle oireyhtymälle¹⁷. Vapaiden rasvahappojen kertyminen maksaan lisää riskiä maksan insuliiniresistenssille, mutta ilmiön mekanismia ei vielä täysin tunneta¹⁸. Mekanismi saattaa liittyä rasvahappojen metaboliittien vaikutukseen insuliinin signaalointiin. Rasvahappojen metaboliitti diasyyloglyserolin on havaittu aktivoivan insuliinireseptorin signaalointia estävää fosfoenolipyruvaattikarboksikinaasi ϵ -entsyymiä.¹⁹

2.2.3 Oksidatiivinen stressi ja ferroptoosi

Oksidatiivisessa stressissä reaktiivisia happiradikaaleja muodostuu enemmän kuin elimistön antioksidatiiviset järjestelmät pystyvät niitä hajottamaan. Mitokondriot tuottavat reaktiivisia happiradikaaleja, ja niiden toiminnan häiriintyessä reaktiivisten happiradikaalien tuotanto lisääntyy²⁰. Maksan mitokondriot pystyvät mukautumaan muutoksiin insuliiniherkkyydessä ja rasvametaboliassa sekä lisäämään rasvahappojen oksidaatioon kytkeytyvää soluhengitystä. Lisääntynyt mitokondrioiden aktiivisuus lisää reaktiivisten happiradikaalien määrää maksasoluissa ja altistaa oksidatiiviselle stressille.²¹

Oksidatiivinen stressi voi osallistua maksasairauksien etenemiseen aiheuttamalla DNA:n oksidaatiota, lipidien peroksidaatiota, rasvametabolian häiriöitä, systeemistä inflammaatiota ja kudonsvaurioita²². Reaktiivisten happiradikaalien on myös osoitettu aiheuttavan maksan profibrinogeenisten solujen suuntautuvan migraation (engl. directional migration)²³ ja niitä voidaan siten pitää tärkeänä tekijänä maksan fibrogeneesin taustalla.

Ferroptoosi on vuonna 2012 tunnistettu ei-apoptoottinen solukuoleman muoto, joka aiheutuu rautavälitteisestä reaktiivisten happiradikaalien kertymisestä soluun²⁴. Sen on todettu olevan yhteydessä moniin solun prosesseihin kuten rautatasapainoon, lipidimetaboliaan sekä glutaminolyysiin sekä osallistuvan useiden sairauksien ja patologisten tilojen, kuten iskemia-reperfuusiovaurion, neurodegeneraation ja syövän patogeneesiin²⁵.

Ferroptoosilla on havaittu mahdollinen merkitys myös metabolisen rasvamaksataudin etenemisessä. Li ym.²⁶ tutkimuksessa ferroptoosin estäminen vähensi maksatulehduksen patologisia vaurioita sekä maksan rasvoittumista hiirillä pitkäaikaisessa oksidatiivisessa stressissä. Ferroptoosi on mahdollinen lääkevaikutuskohde, ja sen signaalireitteihin vaikuttavia lääkeaineita on löydetty. Ferroptoosiin vaikuttavat lääkkeet eivät kuitenkaan vielä ole edenneet kliinisiin tutkimuksiin²⁷.

2.2.4 Suolistomikrobiston dysbioosi

Suolistomikrobistolla on keskeinen merkitys metabolisen homeostaasin ylläpidossa, ja sen häiriintyminen voi altistaa metabolisille sairauksille useilla eri mekanismeilla²⁸. Alentuneen suolistomikrobiston monimuotoisuuden on osoitettu olevan yhteydessä metaboliisiin sairauksiin²⁹. Lisäksi mikrobiston koostumus on erilainen, ja erityisesti firmikuuttien määrä suhteessa *Bacteroidetes* -suvun bakteereihin on metabolista rasvamaksatautia sairastaneilla vähentynyt.

Myös etanolia tuottavien proteobakteerien, enterobakteerien ja *Escherichia* -suvun bakteerien määrät ovat lisääntyneet tautia sairastavilla³⁰.

Lisääntyneellä suolen limakalvon läpäisevyydellä voi olla yhteys metaboliseen rasvamaksatautiin. Normaalisti suolen endoteelisolujen väliset tiiviit liitokset estävät haitallisten yhdisteiden pääsyä limakalvon läpi ja siirtymistä maksaan porttilaskimon kautta. Dysbioosi voi kuitenkin häiritä tiiviiden liitosten toimintaa, lisätä limakalvon läpäisevyyttä ja altistaa maksaa tulehdusta lisääville bakteerituotteille³¹. Erityisesti suuri fruktoosin määrä ruokavaliossa lisää tulehdusta edistävän suolistomikrobiomin kasvua³².

Metabolista rasvamaksatulehdusta sairastavilla on myös havaittu suurempi etanolia tuottavien bakteerien osuus suolistomikrobistossa sekä korkeampi etanolipitoisuus veressä. Alkoholin metabolia lisää oksidatiivista stressiä, ja etanolia tuottavilla bakteereilla voisi siksi olla yhteys maksatulehduksen kehittymiseen. Dysbioosi voi vaikuttaa rasvamaksan kehittymiseen ja etenemiseen myös muuttamalla ravintoaineiden imeytymistä sekä de novo -lipogeneesiin ja koliinin ja sappihappojen metaboliaan osallistuvien geenien ilmentymistä.³⁰

2.3 Hoito

Suomessa ja Euroopassa metabolisen rasvamaksataudin hoito perustuu pääasiassa elämäntapojen muuttamiseen, erityisesti painon pudotukseen ja aktiivisuuden lisäämiseen. Toistaiseksi Euroopassa ei ole käytössä metabolisen rasvamaksataudin hoitoon hyväksyttyä lääkettä.⁸

Tehokkain lääkehoitoon perustumaton tapa vähentää maksan rasvoittumista ja parantaa maksavauriota on painonpudotus, ja laihtumisella on havaittu suora yhteys maksavauriosta kertovien biomarkkerien paranemiseen.² Tarvittaessa painonpudotuksen tukena voidaan käyttää lihavuuden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, kuten orlistaattia, liraglutidia tai bupropionia ja naltreksonia. Myös lihavuusleikkauksella on tehoa metabolisen rasvamaksataudin aiheuttamiin muutoksiin erityisesti sairauden alkuvaiheessa. Leikkaukset pyritään ajoittamaan ennen taudin etenemistä kirroosivaiheeseen, sillä fibroosin edetessä lihavuuskirurgian riskit kasvavat.⁸

Myös maksansiirtoja tehdään metabolista rasvamaksatautiä sairastaville potilaille, joiden sairaus on edennyt kirroosiin. Maksansiirto ei kuitenkaan hoida maksan rasvoittumisen taustalla olevaa metabolista oireyhtymää, ja sairaus yleensä uusiutuu siirron jälkeen.⁸

3 Kilpirauhashormonireseptori (THR) β -agonistit

3.1 Kilpirauhashormonin merkitys metabolisessa rasvamaksataudissa

Kilpirauhashormoneilla on todettu olevan yhteys metabolisen rasvamaksataudin kehittymiseen. Kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavilla on 1,24-kertainen riski sairastua metaboliseen rasvamaksatautiin. Toisaalta kilpirauhasen liikatoiminta ja korkea vapaan T4-hormonin pitoisuus vaikuttavat suojaavan metaboliselta rasvamaksataudilta.³³ Laajassa meta-analyysissä osoitettiin kilpirauhasen vajaatoiminnan olevan yhteydessä metaboliseen rasvamaksatautiin ja sen vakavuuteen muista metabolisista riskitekijöistä riippumatta³⁴.

Kilpirauhashormonireseptorit kuuluvat tumareseptoreihin, ja toimivat ligandiriippuvaisina transkriptiotekijöinä. T₃-kilpirauhashormoni vaikuttaa neljän THR-reseptorin isoformin, α 1, β 1, β 2 ja β 3 kautta. Sekä THR α - että THR β -reseptoreita ilmennetään useimmissa kudoksissa, mutta maksassa THR β ilmentyy selvästi enemmän kuin THR α .³⁵ THR α taas ilmentyy voimakkaimmin luukudoksessa, sydämessä ja verisuonissa sekä valkoisessa rasvakudoksessa, ja se välittää erityisesti sydämen toimintaan sekä lämmönsäätelyyn liittyviä vaikutuksia^{35,36}.

THR β :lla on merkittävä tehtävä kolesterolimetabolian säätelyssä. T₃ aktivoi THR β -välitteisesti CYP7A entsyymiä, joka on rajoittava tekijä kolesterolin hajotuksessa rasvahapoiksi³⁷. On huomattu, että T₃-hormonin vaikutukset kolesterolimetaboliaan välittyvät selektiivisesti THR β -reseptorin kautta, eikä THR α 1:n yli-ilmentäminen pysty kompensoimaan sen puutosta³⁶.

3.2 Resmetiromi

Resmetiromi on Madrigal Pharmaceuticalsin kehittämä THR- β -agonisti ja ensimmäinen metabolisen rasvamaksataudin hoitoon myyntiluvan saanut lääkeaine. Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto FDA hyväksyi resmetiromin maaliskuussa 2024 aikuisten ei-kirroottisen rasvamaksatulehduksen hoitoon. Resmetiromi on myös Euroopan lääkevirasto EMA:n arvioitavana.³⁸

Resmetiromi MGL-3196 on pienimolekyylinen, suun kautta annosteltava THR β -reseptorin osittaisagonisti.³⁸ Sillä on osoitettu olevan 28-kertainen selektiivisyys THR- β -reseptoriin endogeeniseen ligandiin verrattuna³⁹. Kemialliselta rakenteeltaan resmetiromi on pyridatsiiniin pohjautuva kilpirauhashormonin analogi, joka sisältää syanoatsaurasiiliryhmän. Ryhmän

lisäämisen havaittiin *in vitro* -tutkimuksissa lisäävän sekä lääkeaineen tehoa että sen selektiivisyyttä.³⁹

Resmetiromi on ollut hyvin siedetty. Lääkeaineen turvallisuuden kannalta on tärkeää, että sillä on korkea β -alatyypiselektiivisyys sekä vähäinen pääsy muihin maksan lisäksi reseptorin β -alatyypiiä ilmentäviin kudoksiin. Prekliinisissä tutkimuksissa resmetiromin pitoisuuden havaittiin olevan maksassa kahdeksankertainen verrattuna plasmapitoisuuteen. Resmetiromin suuri pitoisuus maksassa sekä suhteellisen matala läpäisevyys lisäävät lääkeaineen turvallisuutta, sillä THR- β -reseptoreita ilmentyy pienissä määrin myös muualla kuin maksassa. Erityisesti lääkkeen vähäinen pääsy aivolisäkkeeseen on tärkeää, sillä aivolisäkkeessä THR- β vaikuttaa kilpirauhashormonin sentraaliseen säätelyyn.³⁹

MAESTRO-NAFLD1 tutkimus oli 52 viikkoa kestänyt satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu faasin 3 kliininen tutkimus, joka aloitettiin vuonna 2019. Tavoitteena oli arvioida resmetiromin turvallisuutta ei-kirroottista metabolista rasvamaksatautiä sairastavilla aikuisilla, joiden sairauteen liittyy oletettavasti myös maksatulehdus. Resmetiromi oli hyvin siedetty sekä 80 mg:n että 100 mg:n annoksella, eikä vakavien haittojen määrä ei eronnut kontrolliryhmän ja interventioryhmien välillä. Yleisimmät haittavaikutukset tutkimuksessa olivat lievä tai keskivaikea ripuli sekä pahoinvointi. Resmetiromi vähensi aterogeenisten lipoproteiinien ja VLDL kolesterolin määriä sekä rasvan määrää maksassa. Myös maksan tilavuus pieneni tutkimuksen aikana.⁴⁰

MAESTRO-NASH tutkimuksessa selvitettiin resmetiromin vaikutuksia maksatulehdukseen ja fibroosiin. Tutkimukseen osallistui 966 potilasta, joilla oli biopsialla varmistettu metaboliseen rasvamaksatautiin liittyvä maksatulehdus sekä tason F1B, F2 tai F3 fibroosi. Resmetiromi vähensi merkitsevästi maksatulehduksesta ilman fibroosin pakenemista. Myös fibroosi väheni merkitsevästi verrattuna lumeryhmään.⁴¹

3.3 THR- β -agonistien vaikutusmekanismi

THR- β osallistuu useiden lipidien hajotukseen, lipidien β -oksidatioon sekä kolesterolin synteesiin ja kuljetukseen vaikuttavien geenien säätelyyn³⁵. THR- β -agonistien uskotaan vaikuttavan maksan rasvoittumiseen ja tulehdukseen lisäämällä rasvahappojen β -oksidatiota, lipaasien toimintaa sekä lipofagiaa. Ne myös lisäävät *de novo*-lipogeenisiä lisäämällä useiden lipogeenisten geenien luentaa.^{35,42}

Eräs THR- β -agonistien vaikutusmekanismi oletetaan olevan *CPT1*-geenin aktivointi ja karnitiini-palmityyylitransferaasi 1:n (CPT1) määrän lisääntyminen. CPT1 siirtää rasvahappoja mitokondrioon, ja ilman sen toimintaa keskipitkät ja pitkät rasvahapot eivät pysty läpäisemään mitokondrion kalvoa. CPT1:n transkription lisääntyminen on suoraan yhteydessä tehostuneeseen rasvahappojen β -oksidatioon.⁴³ Kilpirauhashormonit myös vaikuttavat maksan triglyseridilipaasin aktiivisuuteen sekä mitokondrioiden toimintaan THR- β -reseptorin välityksellä. Lisääntynyt lipaasiaktiivisuus lisää maksan triglyseridien hajotusta ja vähentää rasvoittumista.³⁵ THR- β -agonistit lisäävät mitokondrioiden biogeneesiä ja mitofagiaa, ja parantavat siten mitokondrioiden kykyä käsitellä vapaita rasvahappoja.⁴²

Kilpirauhashormonin tiedetään lisäävän de novo -lipogeneesiä THR- β -välitteisesti aktivoimalla useiden lipogeneesiin osallistuvien geenien luentaa. Kilpirauhashormonit lisäävät lipogeneesiä myös epäsuorasti vaikuttamalla muiden transkriptiotekijöiden toimintaan. Vaikka lipogeneesi lisääntyy THR- β -välitteisesti, on THR- β -agonistien triglyseridejä vähentävällä vaikutuksella suurempi merkitys ja nettovaikutuksena maksan triglyseridien määrä vähenee.³⁵

4 Potentiaalisia lääkkeitä rasvamaksan hoitoon

4.1 Diabeteslääkkeet

Tyypin 2 diabetes ja metabolinen rasvamaksatauti esiintyvät usein yhdessä, ja niillä on paljon yhteisiä patofysiologisia mekanismeja. Diabeteksen hoitoon käytettävillä lääkkeillä onkin osoitettu olevan jonkin verran tehoa myös rasvamaksan hoidossa, ja semaglutidia tutkitaan tällä hetkellä faasissa 3. Kliinisissä tutkimuksissa olevia lääkkeitä on esitelty taulukossa 1.

Glukagonin kaltainen peptidi 1 (GLP-1) ja glukosiriippuvainen insulintrooppinen polypeptidi (GIP) kuuluvat inkretiineihin ja lisäävät glukosiriippuvaista insuliinin eritystä. GLP-1 myös hidastaa mahalaukun tyhjenemistä, vähentää glukagonin eritystä ja lisää kylläisyyden tunnetta. Inkretiineihin vaikuttavat lääkkeet, kuten GLP-1-reseptoriagonistit ja inkretiinien hajoamista vähentävät dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjät ovat käytössä tyypin 2 diabeteksen hoitoon. Lisäksi GLP-1-reseptoriagonisteilla on tehoa lihavuuden hoidossa.⁴⁴

Faasin 2 kliinisessä tutkimuksessa GLP-1-agonisti semaglutidilla havaittiin merkitsevä vaikutus rasvamaksatulehdukseen, mutta fibroosiin sillä ei ollut tehoa.⁴⁵ Myös meta-analyyseissä GLP-1-agonistien on osoitettu vähentävän tulehdusta ja lipidien määrää maksassa sekä parantavan maksaentsyymejä, mutta vaikutukset fibroosiin ovat epäselviä^{46,47}.

GLP-1-reseptoriagonistien vaikutusmekanismeja maksan lipidipitoisuuteen ei vielä tunneta varmasti. Vaikutusten oletetaan olevan ainakin osittain välillisiä ja liittyvän GLP-1-reseptoriagonistien aineenvaihduntavaikutuksiin, sillä laihtumisella ja parantuneella glukositasapainolla tiedetään olevan yhteys rasvamaksan paranemiseen^{2,16}. GLP-1-reseptorin ilmentymisestä maksassa ja sen agonistien suorista maksavaikutuksista on kuitenkin ristiriitaista tutkimustietoa. Gupta ym.⁴⁸ havaitsivat GLP-1-reseptorin ilmentyvän myös ihmisen maksasoluissa ja esittivät, että GLP-1 ja sen analogit vaikuttaisivat maksasoluihin ja maksan lipidipitoisuuteen suoralla mekanismilla. Flock ym.⁴⁹ eivät sen sijaan havainneet GLP-1 agonistilla suoraa vaikutusta kolesterolin tai triglyseridien synteesiin tai eritykseen maksasoluissa.

GLP-1 ja GIP-reseptorien kaksoisagonistien sekä GLP-1-, GIP- ja glukagonireseptoreiden kolmoisagonistien odotetaan olevan GLP-1-agonisteja tehokkaampia metabolisen rasvamaksataudin hoidossa. GIP-reseptoriagonismin yhdistäminen GLP-1-reseptoriagonismiin tehostaa lääkkeen vaikutuksia, ja kaksoisagonistien on osoitettu sekä alentavan painoa että

vaikuttavan insuliiniresistenssiin liraglutidia tehokkaammin⁵⁰. GIP:n haimasoluvaiikutusten lisäksi kaksoisagonistien tehon oletetaan perustuvan GIP:n vaikutuksiin valkoiseen rasvakudokseen. GIP tehostaa rasvakudoksen kykyä varastoida ja hajottaa triglyseridejä, mikä vähentää rasvahappojen ektooppista kertymistä.⁵¹ Kaksoisagonisteja käyttämällä voitaisiin myös välttää annosvasteisia haittavaikutuksia, kuten GLP-1-agonisteille tyypillistä pahoinvointia⁵⁰. Kolmoisagonistit vaikuttavat GLP-1-reseptoreiden ja GIP-reseptoreiden lisäksi glukagonireseptoreihin, joiden aktivaatio vaikuttaa maksan rasvahappometaboliaan lisäämällä β -oksideaatiota ja estämällä maksan lipogeneesiä⁵².

Kaksoisagonisti tirtsepatidi on käytössä tyypin 2 diabeteksen ja lihavuuden hoitoon⁵³, ja sen on huomattu alentavan rasvan määrää maksassa sekä parantavan maksaentsyymeitä tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla⁵⁴. Sillä on myös havaittu vaikutus rasvamaksatulehdukseen faasin 2 tutkimuksessa⁵⁵. Kolmoisagonisti retatrutidia tutkitaan ensisijaisesti lihavuuden hoitoon, mutta sen on huomattu vähentävän voimakkaasti rasvan määrää myös maksassa⁵⁶. Kummankaan lääkkeen vaikutuksia maksan fibroosiin ei ole kliinisissä tutkimuksissa arvioitu.
54-56

4.2 Lanifibranori

PPAR:t (peroxisome proliferator-activated receptors) kuuluvat tumareseptoreihin ja toimivat ligandiriippuvaisina transkriptiotekijöinä. Reseptoreista on tunnistettu kolme isoformia, PPAR- α , PPAR- β/δ ja PPAR- γ . PPAR:t säätelevät useita metabolisen rasvamaksataudin kehittymisen kannalta tärkeitä toimintoja, kuten rasvojen ja glukoosin metaboliaa, tulehdukseen liittyvien solujen toimintaa sekä fibrogeneesiä, ja ovat siksi mielenkiintoinen tutkimuskohde rasvamaksan hoitoon.⁵⁷

Lanifibranori on pan-PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)-agonisti⁵⁸, joka vaikuttaa jokaiseen reseptorin kolmesta isoformista⁵⁹. Lanifibranoria tutkitaan tällä hetkellä faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa metabolisen rasvamaksataudin hoitoon.⁶⁰ Faasin 2b kliinisessä tutkimuksessa se vähensi merkittävästi rasvamaksatulehduksen aktiivisuutta verrattuna lumekontrolliin 1200 mg:n annoksella. Lisäksi lanifibranori paransi fibroosia. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla lanifibranorin havaittiin parantavan insuliiniherkkyyttä ja glukoositasapainoa.⁶¹

PPAR-reseptoreihin vaikuttavia lääkkeitä ovat myös diabeteslääkkeinä käytetyt PPAR γ -agonistit tiatsolidiiniidolit, joita ovat esimerkiksi pioglitatsoni ja rosiglitatsoni. Myös

pioglitatsonin vaikutuksia rasvamaksaan on tutkittu, ja sen on havaittu vähentävän maksan rasvoittumista sekä maksatulehdusta. Fibroosin tasoon pioglitatsonilla ei havaittu meta-analyysissä yhteyttä.⁶²

Lanifibranorin sekä muiden PPAR-agonistien on havaittu aiheuttavan painon nousua. Kliinisessä tutkimuksessa 1200 mg lanifibranoria saaneiden paino nousi tutkimuksen aikana keskimäärin 2,7 kg:aa. Vaikka lihavuus ja painon nousu ovat yhteydessä rasvamaksan kehittymiseen, lanifibranorin aiheuttamat maksan positiiviset histologiset muutokset olivat riippumattomia painon noususta. Tutkimuksessa lanifibranori myös nosti adiponektiinin tasoja annosriippuvaisesti, mikä todennäköisesti viittaa parantuneeseen rasvakudoksen toimintaan. Painon nousu voikin johtua parantuneesta rasvakudoksen toiminnasta ja vatsaontelon rasvan korvautumisesta metabolisesti terveemmällä ihonalaisella rasvakudoksella.⁶¹ Rasvamaksataudin eteneminen taas on yhteydessä rasvakudoksen toimintahäiriöön ja siitä johtuvaan rasvan ektooppiseen kertymiseen. PPAR γ :n on aiemmin osoitettu säätelevän rasvakudoksen toimintaa ja lisäävän rasvasolujen laajenemiskykyä. Tämän vaikutuksen oletetaan olevan yksi tärkeimmistä mekanismeista, joilla diabeteslääkkeinä käytetyt PPAR γ -agonistit lisäävät insuliiniherkkyyttä.¹²

4.3 Farnesoidi X -reseptoriagonistit

Farnesoidi X -reseptori (FXR) on tumareseptori, jonka luonnollinen ligandi on sappihappo⁶³. Se ilmentyy erityisesti maksassa, ohutsuolen ileumissa, munuaisissa ja lisämunuaisissa, sekä pienemmissä määrin myös muissa kudoksissa, ja säätelee sappihappojen metabolian ja kuljetuksen lisäksi monia rasva- ja glukoosiaineenvaihduntaan liittyviä geenejä. FXR:n aktivoituminen välittää useita metaboliselta rasvamaksataudilta ja siihen liittyvältä maksatulehdukselta suojaavia vaikutuksia sekä suorasti että epäsuorasti usealla mekanismilla. FXR:n laaja vaikutuskirjo selittyy reseptorin kyvyllä sitoutua useisiin vaste-elementteihin joko monomeerina, homodimeerinä tai heterodimeerinä retinoidi X reseptorin kanssa.⁶⁴

FXR säätelee maksan rasva- ja glukoosiaineenvaihduntaan vaikuttavia geenejä, ja FXR-puutteisilla hiirillä onkin havaittu nousu seerumin ja maksan triglyseridi-, kolesteroli- ja rasvahappotasoina.⁶⁵ FXR:n aktivoituminen vähentää rasvahappojen synteesiä estämällä SREBP-1c -transkriptiotekijää⁶⁶ sekä lisää vapaiden rasvahappojen oksidaatiota aktivoimalla

PPAR α -reseptoria⁶⁷. Glukoosimetaboliaa FXR säätelee lisäämällä glukoneogeneesille keskeisen fosfoenolipyruvaattikarboksikinaasin transkriptiota⁶⁸.

FXR vaikuttaa myös sekä synnynnäisiin että adaptiivisiin rasvamaksatulehdukseen liittyviin immuunivasteisiin. Reseptorin aktivoitumisen vaikutuksesta monien tulehdusta lisäävien tekijöiden, kuten sytokiinien, indusoitavan typpioksidisyntaasin ja syklo-oksigenaasi-2:n luenta vähenee.⁶⁹ Suolen FXR:n aktivoituminen lisää vapaiden rasvahappojen oksidaatiota nostamalla fibroblastikasvutekijä 15/19 -tasoja ja alentaa paastoglukoosia lisäämällä glykokeenin synteesiä. Se myös suojaa suolistettua ja ylläpitää mikrobiston tasapainoa.⁷⁰

FXR-agonistit voidaan jakaa sappihappojohdettuihin yhdisteisiin, ei-sappihappojohdettuihin steroidisiin yhdisteisiin sekä ei-steroidisiin yhdisteisiin. Pisimmälle tutkimuksissa on edennyt sappihappojohdettu obetikoolihappo, joka oli myös ensimmäinen faasiin 3 edennyt lääkeaine metabolisen rasvamaksataudin hoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa obetikoolihapon on todettu vähentävän merkittävästi rasvamaksatulehdusta ja fibroosia sekä alentavan maksaentsyymien määrää. Lääke kuitenkin aiheutti huomattavalle osalle potilaista kutinaa sekä LDL-kolesterolin nousua.^{71,72} Vuonna 2020 FDA hylkäsi hakemuksen obetikoolihapon nopeutetulle hyväksynnälle sen riittämättömän tehon vuoksi suhteessa haittavaikutusprofiiliin.

Pienimolekyylisiä ei-steroidisia FXR-agonisteja on kehitetty, koska ne saattaisivat aiheuttaa sappihapon rakenteeseen perustuvia lääkeaineita vähemmän kutinaa ja LDL-kolesterolin nousua.⁷³ Useita ei-steroidisia FXR-agonisteja on edennyt kliinisiin tutkimuksiin, mutta suurin osa tutkimuksista on keskeytetty lääkeaineen riittämättömän tehon vuoksi tai yhdistettä on siirretty tutkimaan osana yhdistelmäterapiaa⁷⁴.

Ei-steroidisista FXR-agonisteista silofektori ja tropifektori ovat tällä hetkellä tutkimuksissa pisimmällä. Faasin 2 tutkimuksessa silofektori ei aiheuttanut merkittävästi kutinaa tai kolesterolitasojen muutoksia. Vaikutuksia tulehdukseen ja fibroosiin havaittiin, mutta silofektorin teho jäi huomattavasti obetikoolihappoa heikommaksi.⁷⁵ Tropifektori paransi jonkin verran maksavauriosta ja maksan histologisista muutoksista kertovia biomarkkereita, mutta muutoksia ei havaittu mikroskooppialla. Tropifektori myös aiheutti merkittävästi kutinaa sekä jonkin verran epäsuotuisia muutoksia kolesteroliprofiilissa.⁷⁶ Vaikka ei-steroidiset FXR-agonistit ovat usein paremmin siedettyjä kuin obetikoolihappo, ne eivät tähänastisissa tutkimuksissa ole saavuttaneet riittävää tehoa.

4.4 Muita lääkevaikutuskohteita

4.4.1 Rasva-aineenvaihduntaan osallistuvat entsyymit

Mahdollisia lääkevaikutuskohteita rasvamaksan hoitoon ovat rasva-aineenvaihdunnan reaktioita katalysoivat entsyymit, kuten asetyylikoentsyymi-A-karboksyylaasi (ACC) ja stearoyylikoentsyymi-A desaturaasi (SCD). ACC katalysoi de novo -lipogeenin ensimmäistä ja rajoittavaa reaktiota, malonyylikoentsyymi-A:n karboksyylaatiota asetyylikoentsyymi-A:ksi. ACC myös rajoittaa rasvahappojen β -oksideaatiota estämällä karnitiini-palmitoyylitransferaasia.⁷⁷ ACC:tä estämällä voitaisiin vähentää rasvahappojen synteesiä ja lisätä niiden hajotusta. SCD on rajoittava tekijä monitydyttymättömien rasvahappojen synteesissä, ja lisäksi sen estämisellä on huomattu suotuisia vaikutuksia insuliiniherkkyyteen⁷⁸. SCD1 -puutoksen on myös havaittu hiirillä aktivoivan AMP-aktivoituvaa proteiinikinaasia, joka puolestaan estää ACC:tä⁷⁹. SCD1-entsyymiä estämällä voitaisiin siis vaikuttaa myös ACC:n aktiivisuuteen.

Firsokostaatti on pisimmällä kliinisissä tutkimuksissa oleva ACC-estäjä. Faasin 2 kliinisessä tutkimuksessa firsokostaatti vähensi rasvan määrää maksassa 29% sekä alensi fibroosiin liittyvää TIMP1-biomarkkeria⁸⁰.

Vaikka ACC-estäjät ovat olleet hyvin siedettyjä, on niiden havaittu aiheuttavan oireetonta annosriippuvaista hypertriglyseridemiaa kompensatorisella mekanismilla^{80,81}. Lipidimuutokset vaikuttavat ohimeneviltä eivätkä näytä olevan yhteydessä lisääntyneeseen sydän- ja verisuonisairauksien riskiin⁸⁰, mutta lisätutkimuksia tarvitaan ACC-estäjien pitkäaikaisten sydän- ja verisuonivaikutusten arvioimiseksi. Firsokostaattia on tutkittu myös yhdessä muihin mekanismeihin vaikuttavien lääkkeiden kanssa⁸², ja sillä saattaa olla paremmat mahdollisuudet markkinoille osana yhdistelmäterapiaa⁸³.

Aramkoli on pisimmällä tutkimuksessa oleva SCD1-estäjä. Sen tutkimus on edennyt faasiin 3, ja ensimmäiset tulokset tutkimuksen avoimesta osasta on julkaistu. Jo faasin 2 tutkimuksissa aramkolilla oli lupaavia vaikutuksia sekä maksan rasvan määrään että fibroosiin, vaikka kaikki tulokset eivät saavuttaneet tilastollista merkitsevyyttä^{84,85}. Myös faasin 3 ARMOR-tutkimuksen avoimessa osassa aramkolilla oli vaikutusta fibroosiin.⁸⁶

4.4.2 Oksidatiivinen stressi ja tulehdus

Tulehdus on keskeinen osa metabolisen rasvamaksataudin patofysiologiaa ja osallistuu erityisesti rasvamaksan etenemiseen rasvamaksatulehdukseksi. Suurin osa kehityksessä olevista lääkkeistä parantaa tulehdusta välillisesti vaikuttamalla tulehduksen taustalla oleviin mekanismeihin ja sille altistaviin tekijöihin. Yksi mahdollisuus rasvamaksatulehduksen hoitoon voisi kuitenkin olla suora vaikuttaminen tulehdusta välittäviin reitteihin, tulehdussolujen aktivaatioon sekä tulehdussolujen väliseen signaalointiin.

Pentoksifylliini on epäselektiivinen fosfodiesteriäsiini (PDE) estäjä, ja käytössä katkokävelyn hoitoon sen verisuonivaikutusten vuoksi⁸⁷. Pentoksifylliiniä on tutkittu myös metabolisen rasvamaksataudin hoitoon, sillä se lisää syklisen AMP:n määrää ja vähentää tuumorinekroositekijä (TNF)- α :n luentaa. Sytokiinien ja erityisesti TNF- α :n on osoitettu osallistuvan metabolisen rasvamaksataudin kehittymiseen ja lisäävän inflammatorisia, apoptoottisia ja fibrogeenisia reaktiota⁸⁸. Kliinisissä tutkimuksissa pentoksifylliini on parantanut joitain metabolisen rasvamaksataudin histologisia piirteitä, mutta tilastollisesti merkitsevää vaikutusta fibroosiin ei ole havaittu.^{89,90} Faasin 2 tutkimukset ovat antaneet ristiriitaisia tuloksia pentoksifylliinin tehosta, eikä se tällä hetkellä ole aktiivisen tutkimuksen kohteena. PDE:n ja sytokiinien esto on kuitenkin edelleen mahdollinen lääkevaikutuskohde, ja tällä hetkellä tutkimuksissa on pan-PDE -estäjä ZSP1601. Sen on faasin 1a/2b tutkimuksissa osoitettu alentavan rasvan määrää, maksaentsyymejä sekä fibroosia.⁹¹

Muita mahdollisia tulehdusta sääteleviä lääkevaikutuskohteita ovat esimerkiksi ASK-1 (engl. apoptosis signaling kinase-1), mitogeneeniaktivoidut proteiinikinaasit, EKR (engl. extracellular signal -regulated kinase), NF- κ P (engl. Nuclear Factor-kappa P) sekä C-C kemokiinireseptorit (CCR). Näistä ASK-1 estäjä selonsertibin sekä CCR2/CCR5 estäjä senikrivirokin vaikutuksia rasvamaksaan on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Kummankin osalta faasin 3 tutkimukset kuitenkin keskeytettiin puutteellisen tehon vuoksi.⁷³

E-vitamiinin vaikutusta rasvamaksaan on tutkittu sen antioksidatiivisten vaikutusten vuoksi. E-vitamiini poistaa reaktiivisia happiradikaaleja ja typpiyhdisteitä sekä lisää antioksidatiivisten entsyymien aktiivisuutta, ja voi siten vähentää lipotoksisuutta ja tulehdusta maksassa.⁹² E-vitamiinin on havaittu tehostavan PPAR-agonistien vaikutusta rasvamaksatulehdukseen, mutta monoterapiana sen vaikutus jää heikoksi^{92,93}. Fibroosiin E-vitamiinilla ei ole havaittu vaikutusta⁹². E-vitamiinia voidaan käyttää ravintolisänä, ja Amerikan maksasairauksien

tutkimusyhdistys suosittelee sitä ei-diabeettisille potilaille, joilla on metabolinen rasvamaksatulehdus⁹⁴.

4.4.3 Suoliston mikrobiomi

Koska suoliston mikrobiomin epätasapainon ja läpäisevyyden lisääntymisen on havaittu olevan yhteydessä metaboliseen rasvamaksatautiin, on suoliston mikrobistoa tutkittu mahdollisena lääkevaikutuskohteena. Hoitojen tavoitteena on muokata mikrobiomin koostumusta ja lisätä sen monimuotoisuutta, jotta suolen läpäisevyyden lisääntymistä ja maksan altistumista toksiineille voidaan estää.

Probiootti-, prebiootti- ja synbioottivalmisteiden käyttö sekä ulosteensiirto ovat tunnettuja keinoja lisätä suolistomikrobiston monimuotoisuutta, ja niillä voisi olla terapeuttisia mahdollisuuksia myös rasvamaksatulehduksen hoidossa. Probioottien, prebioottien ja synbioottien vaikutuksesta metaboliseen rasvamaksatautiin on tehty useita klinisiä tutkimuksia. Meta-analyysissä (Pan ym. 2024)⁹⁵ niillä havaittiin merkitsevä vaikutus maksaentsyymien ja tulehdusta lisäävien sytokiinien määriin sekä lipidiprofiiliin. Myös ulosteensiirrolla on havaittu positiivisia vaikutuksia rasvamaksatautiin⁹⁶.

Suolen läpäisevyyden lisääntyessä maksa altistuu tulehdusta lisääville bakteerituotteille, kuten bakteerien pintamolekyylilipopolysakkaridille (LPS). IMM-124e on valmistettu lipopolysakkaridilla immunisoidun naudnan IgG-rikastetusta ternimaidosta. Sen on havaittu hiirillä vähentävän maksavauriota ja insuliiniresistenssiä, ja vaikutuksen oletetaan perustuvan luonnollisten tappajasolujen aktivoitumiseen.⁹⁷ Faasin 2 kliinisessä tutkimuksessa IMM-124e paransi maksaentsyymitasoja, mutta ei vaikuttanut rasvan määrään maksassa⁷³.

Vaikka suoliston mikrobiomiin kohdistuvat hoidot ovat antaneet lupaavia tuloksia, on niiden kehityksessä myös haasteita. Hoidoilla voidaan vähentää maksan altistumista tulehdusta lisääville bakteerituotteille, mutta metabolisen rasvamaksataudin taustalla olevaan lipidien kertymiseen ja rasva-aineenvaihdunnan häiriöön niillä ei ole vaikutusta. Siksi suolistoon vaikuttavilla hoidoilla tuskin on kliinistä merkitystä yksinään, mutta niitä voitaisiin käyttää osana muuta hoitoa. Normaali-painoisten potilaiden on huomattu hyötyvän mikrobiomin muokkaamisesta ylipainoisia enemmän⁹⁶. Oletettavasti normaalipainoisilla mikrobiomin epätasapainolla on suurempi merkitys metabolisen rasvamaksataudin patogeneesissä, ja he voisivat hyötyä suolistoon kohdistuvasta hoidosta eniten⁹⁶.

Taulukko 1. Tällä hetkellä kliinisissä tutkimuksissa metabolisen rasvamaksataudin hoitoon olevia lääkkeitä. THR- β = kilpirauhashormonireseptori β , GLP-1=glukagonin kaltainen peptidi 1, GIP=insulinotrooppinen polypeptidi, PPAR= engl. peroxisome proliferator-activated receptor, FXR=farnesoidi X -reseptori, ACC= asetyylikoentsyymi-A-karboksyylaasi, SCD1= stearoyylikoentsyymi-A-desaturaasi, PDE=fosfodiesteri, LPS=lipopolysakkaridi

Vaikutuskohde	Lääkeaine	Vaikutusmekanismi	Tutkimusvaihe
rasva- aineenvaihdunta	resmetiromi	THR- β -reseptoriagonisti	Myyntilupahakemus on arvioitavana
	semaglutidi	GLP-1-reseptoriagonisti	Faasi 3
	tirtseptadi	GLP-1- ja GIP-reseptoreiden kaksoisagonisti	Faasi 2
	lanifibranori	pan-PPAR agonisti	Faasi 3
	obetikoolihappo	FXR-agoisti	Faasi 3
	silofeksori		Faasi 2
	tropifeksori		Faasi 2
	firkostaatti	ACC-entsyymin estäjä	Faasi 2
	aramkoli	SCD1-entsyymin estäjä	Faasi 3
tulehdus	ZSP1601	pan-PDE-estäjä	Faasi 2
suolistomikrobisto	IMM-124e	anti-LPS vasta-aineet	Faasi 2

5 Yhteenveto ja johtopäätökset

Ymmärrys metabolisen rasvamaksataudin monimuotoisesta patogeneesistä on lisääntynyt huomattavasti viime vuosina, ja samalla lääkekehitys on ottanut edistysaskelia. Taudin kehittymiselle ei voida nimetä tiettyä aiheuttavaa tekijää, vaan se syntyy usean mekanismin samanaikaisesta vaikutuksesta. Kliinisissä tutkimuksissa onkin paljon lääkkeitä, joilla on monia erilaisia taudin patogeneesiin kohdistuvia vaikutuksia.

Suurin osa lääkekehityksessä olevista lääkkeistä kohdistuu maksan rasva-aineenvaihduntaan. Metabolisen rasvamaksataudin kehittymisen taustalla on rasva-aineenvaihdunnan häiriö, ja siihen vaikuttaminen lääkehoidolla on todettu tehokkaaksi. Erityisesti aineenvaihduntaa säätelevät THR- β -agonistit, FXR-agonistit ja PPAR-agonistit ovat olleet tutkimuksen kohteena ja antaneet tutkimuksissa lupaavia tuloksia. THR- β -agonisti resmetiromi on ollut hyvin siedetty ja hyväksytty käyttöön Yhdysvalloissa. Resmetiromi on EMA:n arvioitavana, ja tällä hetkellä potentiaalisin lääke markkinoille myös Euroopassa. FXR-agonisteilla ja PPAR-agonisteilla on sen sijaan havaittu haittavaikutuksia, ja niiden pitkäaikainen käyttö vaatii vielä lisätutkimuksia.

Myös insuliiniresistenssiä, tulehdukseen vaikuttavia signaalintireittejä ja suoliston dysbioosia on tutkittu lääkevaikutuskohteina, koska niillä on havaittu yhteys metabolisen rasvamaksataudin patogeneesiin. Joidenkin diabeteslääkkeiden on huomattu vaikuttavan myös rasvamaksaan, mutta niiden vaikutusmekanismi on osittain epäselvä. Semaglutidi ja tirtsepatidi ovat jo käytössä olevia diabeteslääkkeitä, jotka voisivat saada uuden käyttöindikaation myös metabolisen rasvamaksataudin hoitoon.

Tulehdusreitteihin vaikuttavilla lääkkeillä voidaan mahdollisesti ehkäistä metabolisen rasvamaksataudin etenemistä ja soluvaurioita. Tulehdusta lisäävillä signaalintireiteillä on kuitenkin merkitystä myös muissa kuin maksan soluissa, ja tulehdukseen vaikuttavien lääkkeiden epäspesifisyys voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Vaikka haittoja ei toistaiseksi ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, vaatii niiden pitkäaikaisen käytön vaikutukset lisätutkimuksia⁷³. Myös suolistomikrobistoon vaikuttavilla lääkkeillä voitaisiin vähentää maksan altistumista tulehdusta lisääville tekijöille, mutta maksan rasvapitoisuuden niillä ei ole havaittu vaikutusta⁹⁷.

Koska metabolinen rasvamaksatauti kehittyy ja etenee hitaasti, on siihen vaikuttavien lääkkeiden kliinistä merkittävyyttä vaikeaa arvioida etukäteen. Todellisten kliinisten hyötyjen

ennustaminen edellyttäisi pitkäaikaisia kliinisiä tutkimuksia, jotka on usein mahdotonta toteuttaa. Tutkimuksissa käytetään muita kliinisiä päätepiteitä, kuten rasvoittumisen väheneminen ilman fibroosin pahenemista, fibroosin paraneminen ilman rasvoittumisen lisääntymistä sekä muutokset maksaentsyymeissä, biomarkkereissa tai histologisissa piirteissä. Nämä päätepiteet ovat hyödyllisiä kliinisen merkittävyyden arvioinnissa, mutta eivät aina ennusta sitä täydellisesti.²

Myös metabolisen rasvamaksataudin heterogeenisuus vaikeuttaa lääkkeiden kliinisen merkittävyyden arviointia. Taudin patogeneesi ja luonne voivat vaihdella huomattavasti potilaiden välillä. Useimmiten metaboliset sairaudet ovat merkittävin taudin kehittymiseen vaikuttava tekijä, ja suurin osa potilaista voisi hyötyä rasva-aineenvaihduntaan ja insuliiniresistenssiin vaikuttavista lääkkeistä. Metabolista rasvamaksatauti kuitenkin esiintyy myös potilailla, joilla ei ole metabolista oireyhtymää ja on viitteitä siitä, että heillä taudin patogeneesi olisi erilainen⁹⁶.

Metabolisen rasvamaksataudin monitekijäinen luonne tukee yhdistelmäterapioiden mahdollisuutta tehokkaana hoitomuotona. Hoidon kohdistaminen useaan mekanismiin samanaikaisesti voisi olla monoterapioita tehokkaampaa ja parantaa lääkkeiden siedettävyyttä. Yhdistämällä eri mekanismeihin vaikuttavia lääkkeitä voisi olla mahdollista kohdistaa hoito samanaikaisesti sekä lipidien kertymiseen, tulehdukseen että fibrogeneesiin.

Lähteet

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335. doi:10.1097/HEP.0000000000000004
2. Tacke F, Horn P, Wong VWS, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031
3. Jinjuvadia R, Antaki F, Lohia P, Liangpunsakul S. The association between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic abnormalities in the United States Population. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(2):160-166. doi:10.1097/MCG.0000000000000666
4. Li Y, Yang P, Ye J, Xu Q, Wu J, Wang Y. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. *Lipids Health Dis*. 2024;23:117. doi:10.1186/s12944-024-02108-x
5. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966. doi:10.1097/HEP.0000000000000520
6. Männistö V. Rasvamaksataudin muuttuva terminologia. *Duodecim*. 2024;104(5):28-30.
7. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-209. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
8. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Yleislääketieteen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti (NAFLD). Käypä hoito -suositus. www.kaypahoito.fi.
9. Armandi A, Bugianesi E. Natural history of NASH. *Liver Int*. 2021;41(S1):78-82. doi:10.1111/liv.14910
10. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1343-1351. doi:10.1172/JCI23621
11. Iturbe-Rey S, Maccali C, Arrese M, et al. Lipotoxicity-driven metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Atherosclerosis*. 2025;400:119053. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.119053
12. Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev*. 2007;65(6 Pt 2):S7-12. doi:10.1111/j.1753-4887.2007.tb00331.x
13. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15489. doi:10.3390/ijms232415489
14. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites†. *Hepatology*. 2010;52(2):774. doi:10.1002/hep.23719
15. Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab*. 2021;50:101238. doi:10.1016/j.molmet.2021.101238

16. Könner AC, Brüning JC. Selective Insulin and Leptin Resistance in Metabolic Disorders. *Cell Metab.* 2012;16(2):144-152. doi:10.1016/j.cmet.2012.07.004
17. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(5):936-944. doi:10.1111/jgh.13264
18. Lam TKT, Yoshii H, Haber CA, et al. Free fatty acid-induced hepatic insulin resistance: a potential role for protein kinase C- δ . *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2002;283(4):E682-E691. doi:10.1152/ajpendo.00038.2002
19. Petersen MC, Shulman GI. Roles of Diacylglycerols and Ceramides in Hepatic Insulin Resistance. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(7):649-665. doi:10.1016/j.tips.2017.04.004
20. Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders — A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2017;1863(5):1066-1077. doi:10.1016/j.bbadis.2016.11.010
21. Dewidar B, Mastrototaro L, Englisch C, et al. Alterations of hepatic energy metabolism in murine models of obesity, diabetes and fatty liver diseases. *eBioMedicine.* 2023;94:104714. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104714
22. LeFort KR, Rungratanawanich W, Song BJ. Contributing roles of mitochondrial dysfunction and hepatocyte apoptosis in liver diseases through oxidative stress, post-translational modifications, inflammation, and intestinal barrier dysfunction. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2024;81(1):34. doi:10.1007/s00018-023-05061-7
23. Novo E, Busletta C, Bonzo LV di, et al. Intracellular reactive oxygen species are required for directional migration of resident and bone marrow-derived hepatic pro-fibrogenic cells. *J Hepatol.* 2011;54(5):964-974. doi:10.1016/j.jhep.2010.09.022
24. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Non-Apoptotic Cell Death. *Cell.* 2012;149(5):1060-1072. doi:10.1016/j.cell.2012.03.042
25. Yan H fa, Zou T, Tuo Q zhang, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):1-16. doi:10.1038/s41392-020-00428-9
26. Li X, Wang TX, Huang X, et al. Targeting ferroptosis alleviates methionine-choline deficient (MCD)-diet induced NASH by suppressing liver lipotoxicity. *Liver Int.* 2020;40(6):1378-1394. doi:10.1111/liv.14428
27. Xu H li, Wan S rong, An Y, et al. Targeting cell death in NAFLD: mechanisms and targeted therapies. *Cell Death Discov.* 2024;10(1):1-16. doi:10.1038/s41420-024-02168-z
28. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55-71. doi:10.1038/s41579-020-0433-9
29. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500(7464):541-546. doi:10.1038/nature12506
30. Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2019;76(8):1541-1558. doi:10.1007/s00018-019-03011-w
31. Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(7):412-425. doi:10.1038/nrgastro.2016.85

32. Biolato M, Manca F, Marrone G, et al. Intestinal permeability after Mediterranean diet and low-fat diet in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(4):509-520. doi:10.3748/wjg.v25.i4.509
33. Bano A, Chaker L, Plompen EPC, et al. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3204-3211. doi:10.1210/jc.2016-1300
34. Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, et al. Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2018;28(10):1270-1284. doi:10.1089/thy.2018.0257
35. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):259-269. doi:10.1038/nrendo.2018.10
36. Gullberg H, Rudling M, Saltó C, Forrest D, Angelin B, Vennström B. Requirement for Thyroid Hormone Receptor β in T3 Regulation of Cholesterol Metabolism in Mice. *Mol Endocrinol*. 2002;16(8):1767-1777. doi:10.1210/me.2002-0009
37. Gullberg H, Rudling M, Forrest D, Angelin B, Vennström B. Thyroid Hormone Receptor β -Deficient Mice Show Complete Loss of the Normal Cholesterol 7 α -Hydroxylase (CYP7A) Response to Thyroid Hormone but Display Enhanced Resistance to Dietary Cholesterol. *Mol Endocrinol*. 2000;14(11):1739-1749. doi:10.1210/mend.14.11.0548
38. Keam SJ. Resmetirom: First Approval. *Drugs*. 2024;84(6):729-735. doi:10.1007/s40265-024-02045-0
39. Kelly MJ, Pietranico-Cole S, Larigan JD, et al. Discovery of 2-[3,5-Dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a Highly Selective Thyroid Hormone Receptor β Agonist in Clinical Trials for the Treatment of Dyslipidemia. *J Med Chem*. 2014;57(10):3912-3923. doi:10.1021/jm4019299
40. Harrison SA, Taub R, Neff GW, et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2919-2928. doi:10.1038/s41591-023-02603-1
41. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;390(6):497-509. doi:10.1056/NEJMoa2309000
42. Karim G, Bansal MB. Resmetirom: An Orally Administered, Small-molecule, Liver-directed, β -selective THR Agonist for the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis. *1*. Published online May 2023. Accessed January 27, 2025. <https://touchendocrinology.com/liver-disorders/journal-articles/resmetirom-an-orally-administered-small-molecule-liver-directed-%ce%b2-selective-thr-agonist-for-the-treatment-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease-and-non-alcoholic-steatohepatitis/>
43. Fang C, Pan J, Qu N, et al. The AMPK pathway in fatty liver disease. *Front Physiol*. 2022;13:970292. doi:10.3389/fphys.2022.970292
44. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-2157. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054
45. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-1124. doi:10.1056/NEJMoa2028395

46. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Targher G. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites*. 2021;11(2):73. doi:10.3390/metabo11020073
47. Dai Y, He H, Li S, et al. Comparison of the Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Metabolic Associated Fatty Liver Disease: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2021;11:622589. doi:10.3389/fendo.2020.622589
48. Gupta NA, Mells J, Dunham RM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology*. 2010;51(5):1584-1592. doi:10.1002/hep.23569
49. Flock G, Baggio LL, Longuet C, Drucker DJ. Incretin Receptors for Glucagon-Like Peptide 1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Are Essential for the Sustained Metabolic Actions of Vildagliptin in Mice. *Diabetes*. 2007;56(12):3006-3013. doi:10.2337/db07-0697
50. Finan B, Ma T, Ottaway N, et al. Unimolecular Dual Incretins Maximize Metabolic Benefits in Rodents, Monkeys, and Humans. *Sci Transl Med*. 2013;5(209):209ra151-209ra151. doi:10.1126/scitranslmed.3007218
51. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(6):410-421. doi:10.1016/j.tem.2020.02.006
52. Galsgaard KD, Pedersen J, Knop FK, Holst JJ, Wewer Albrechtsen NJ. Glucagon Receptor Signaling and Lipid Metabolism. *Front Physiol*. 2019;10:413. doi:10.3389/fphys.2019.00413
53. Mounjaro (tirzepatide) An overview of Mounjaro and why it is authorised in the EU. Published online December 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mounjaro-epar-medicine-overview_en.pdf
54. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(6):393-406. doi:10.1016/S2213-8587(22)00070-5
55. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391(4):299-310. doi:10.1056/NEJMoa2401943
56. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023;389(6):514-526. doi:10.1056/NEJMoa2301972
57. Monsalve FA, Pyarasani RD, Delgado-Lopez F, Moore-Carrasco R. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Targets for the Treatment of Metabolic Diseases. *Mediators Inflamm*. 2013;2013(1):549627. doi:10.1155/2013/549627
58. Yoneda M, Kobayashi T, Asako N, Iwaki M, Saito S, Nakajima A. Pan-peroxisome proliferator-activated receptor agonist lanifibranor as a dominant candidate pharmacological therapy for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022;11(3):433-435. doi:10.21037/hbsn-21-579
59. Wettstein G, Luccarini J, Poekes L, et al. The new-generation pan-peroxisome proliferator-activated receptor agonist IVA337 protects the liver from metabolic disorders and fibrosis. *Hepatol Commun*. 2017;1(6):524-537. doi:10.1002/hep4.1057

60. Ciardullo S, Muraca E, Vergani M, Invernizzi P, Perseghin G. Advancements in pharmacological treatment of NAFLD/MASLD: a focus on metabolic and liver-targeted interventions. *Gastroenterol Rep*. 2024;12:goae029. doi:10.1093/gastro/goae029
61. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1547-1558. doi:10.1056/NEJMoa2036205
62. Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2021;12:615409. doi:10.3389/fendo.2021.615409
63. Wang H, Chen J, Hollister K, Sowers LC, Forman BM. Endogenous Bile Acids Are Ligands for the Nuclear Receptor FXR/BAR. *Mol Cell*. 1999;3(5):543-553. doi:10.1016/S1097-2765(00)80348-2
64. Wang YD, Chen WD, Moore DD, Huang W. FXR: a metabolic regulator and cell protector. *Cell Res*. 2008;18(11):1087-1095. doi:10.1038/cr.2008.289
65. Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, Ward JM, Lambert G, Gonzalez FJ. Targeted Disruption of the Nuclear Receptor FXR/BAR Impairs Bile Acid and Lipid Homeostasis. *Cell*. 2000;102(6):731-744. doi:10.1016/S0092-8674(00)00062-3
66. Watanabe M, Houten SM, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1408-1418. doi:10.1172/JCI21025
67. Pineda Torra I, Claudel T, Duval C, Kosykh V, Fruchart JC, Staels B. Bile Acids Induce the Expression of the Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Gene via Activation of the Farnesoid X Receptor. *Mol Endocrinol*. 2003;17(2):259-272. doi:10.1210/me.2002-0120
68. Stayrook KR, Bramlett KS, Savkur RS, et al. Regulation of Carbohydrate Metabolism by the Farnesoid X Receptor. *Endocrinology*. 2005;146(3):984-991. doi:10.1210/en.2004-0965
69. Armstrong LE, Guo GL. Role of FXR in Liver Inflammation During Nonalcoholic Steatohepatitis. *Curr Pharmacol Rep*. 2017;3(2):92-100. doi:10.1007/s40495-017-0085-2
70. Simbrunner B, Trauner M, Reiberger T. Review article: therapeutic aspects of bile acid signalling in the gut-liver axis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(10):1243-1262. doi:10.1111/apt.16602
71. Rinella ME, Dufour JF, Anstee QM, et al. Non-invasive evaluation of response to obeticholic acid in patients with NASH: Results from the REGENERATE study. *J Hepatol*. 2022;76(3):536-548. doi:10.1016/j.jhep.2021.10.029
72. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9972):956-965. doi:10.1016/S0140-6736(14)61933-4
73. Hu Y, Sun C, Chen Y, Liu YD, Fan JG. Pipeline of New Drug Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease/Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2024;000(000):000-000. doi:10.14218/JCTH.2024.00123
74. Adorini L, Trauner M. FXR agonists in NASH treatment. *J Hepatol*. 2023;79(5):1317-1331. doi:10.1016/j.jhep.2023.07.034

75. Patel K, Harrison SA, Elkhatab M, et al. Cilofexor, a Nonsteroidal FXR Agonist, in Patients With Noncirrhotic NASH: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Hepatology*. 2020;72(1):58-71. doi:10.1002/hep.31205
76. Sanyal AJ, Lopez P, Lawitz EJ, et al. Tropifexor for nonalcoholic steatohepatitis: an adaptive, randomized, placebo-controlled phase 2a/b trial. *Nat Med*. 2023;29(2):392-400. doi:10.1038/s41591-022-02200-8
77. Tong L, Harwood HJ. Acetyl-coenzyme A carboxylases: versatile targets for drug discovery. *J Cell Biochem*. 2006;99(6):10.1002/jcb.21077. doi:10.1002/jcb.21077
78. Miyazaki M, Dobrzyn A, Man WC, et al. Stearoyl-CoA Desaturase 1 Gene Expression Is Necessary for Fructose-mediated Induction of Lipogenic Gene Expression by Sterol Regulatory Element-binding Protein-1c-dependent and -independent Mechanisms*. *J Biol Chem*. 2004;279(24):25164-25171. doi:10.1074/jbc.M402781200
79. Dobrzyn P, Dobrzyn A, Miyazaki M, et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 deficiency increases fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in liver. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(17):6409-6414. doi:10.1073/pnas.0401627101
80. Loomba R, Kayali Z, Nouredin M, et al. GS-0976 Reduces Hepatic Steatosis and Fibrosis Markers in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1463-1473.e6. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.027
81. Kim CW, Addy C, Kusunoki J, et al. Acetyl CoA Carboxylase Inhibition Reduces Hepatic Steatosis but Elevates Plasma Triglycerides in Mice and Humans: A Bedside to Bench Investigation. *Cell Metab*. 2017;26(2):394-406.e6. doi:10.1016/j.cmet.2017.07.009
82. Loomba R, Nouredin M, Kowdley KV, et al. Combination Therapies Including Cilofexor and Firsocostat for Bridging Fibrosis and Cirrhosis Attributable to NASH. *Hepatology*. 2021;73(2):625. doi:10.1002/hep.31622
83. Alkhoury N, Lawitz E, Nouredin M, DeFronzo R, Shulman GI. GS-0976 (Firsocostat): an investigational liver-directed acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitor for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(2):135-141. doi:10.1080/13543784.2020.1668374
84. Ratzu V, de Guevara L, Safadi R, et al. Aramchol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Nat Med*. 2021;27(10):1825-1835. doi:10.1038/s41591-021-01495-3
85. Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, et al. The Fatty Acid–Bile Acid Conjugate Aramchol Reduces Liver Fat Content in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(12):2085-2091.e1. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.038
86. Ratzu V, Yilmaz Y, Lazas D, et al. Aramchol improves hepatic fibrosis in metabolic dysfunction–associated steatohepatitis: Results of multimodality assessment using both conventional and digital pathology. *Hepatology*. 2025;81(3):932. doi:10.1097/HEP.0000000000000980
87. Salhiyyah K, Forster R, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD005262. doi:10.1002/14651858.CD005262.pub3
88. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1467-1476. doi:10.1056/NEJM200011163432007

89. Zein C, Gogate P, Yerian L, Kirwan J, McCullough A. Pentoxifylline Improves Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Double-blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial: 2010 ACG Governors Award Recipient for Excellence in Clinical Research: 308. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2010;105:S114.
90. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2011;54(5):1610-1619. doi:10.1002/hep.24544
91. Hu Y, Li H, Zhang H, et al. ZSP1601, a novel pan-phosphodiesterase inhibitor for the treatment of NAFLD, A randomized, placebo-controlled phase Ib/IIa trial. *Nat Commun*. 2023;14(1):6409. doi:10.1038/s41467-023-42162-0
92. Mazhar IJ, Yasir M, Sarfraz S, et al. Vitamin E and Pioglitazone: A Comprehensive Systematic Review of Their Efficacy in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. 15(8):e43635. doi:10.7759/cureus.43635
93. Tavaglione F, Loomba R. Emerging Combination of Saroglitazar and Vitamin E for the Treatment of NAFLD and NASH. *J Clin Exp Hepatol*. 2024;14(5):101449. doi:10.1016/j.jceh.2024.101449
94. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis*. 2021;17(1):23-28. doi:10.1002/cld.1045
95. Pan Y, Yang Y, Wu J, Zhou H, Yang C. Efficacy of probiotics, prebiotics, and synbiotics on liver enzymes, lipid profiles, and inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2024;24(1):283. doi:10.1186/s12876-024-03356-y
96. Xue L, Deng Z, Luo W, He X, Chen Y. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:759306. doi:10.3389/fcimb.2022.759306
97. Adar T, Ben Ya'acov A, Lalazar G, et al. Oral administration of immunoglobulin G-enhanced colostrum alleviates insulin resistance and liver injury and is associated with alterations in natural killer T cells. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(2):252-260. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04511.x