

# Fatty liver disease

## Citation for published version (APA):

van de Wier, B. (2016). *Fatty liver disease: from pathogenesis to pharmacotherapy*.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20160705bw>

## Document status and date:

Published: 01/01/2016

## DOI:

[10.26481/dis.20160705bw](https://doi.org/10.26481/dis.20160705bw)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

---

# Valorisatie addendum

---

## Relevantie

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), in het Nederlands niet-alcoholische vetleverziekte, is wereldwijd de meest voorkomende leverziekte en heeft een prevalentie van 20-30% in Westerse landen [1, 2]. Aangezien NAFLD vaak gezien wordt bij patiënten met overgewicht, obesitas en diabetes, wordt verwacht dat de prevalentie, evenals de prevalentie van overgewicht, obesitas en diabetes, de komende jaren verder toe zal nemen. Twintig tot dertig procent van de patiënten met NAFLD ontwikkelt niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), fibrose, cirrhose en in sommige gevallen heptocellulair carcinoom. Steeds meer patiënten ontwikkelen een dermate ernstige leverschade dat ze aangewezen zijn op een levertransplantatie. Van het aantal patiënten dat een levertransplantatie krijgt, neemt het aandeel van NAFLD/NASH patiënten toe. In 2009 kreeg in de Verenigde Staten 9,7% van de patiënten met een levertransplantatie een nieuwe lever i.v.m. NASH [3]. Op dit moment is NASH op hepatitis C na zelfs de meest voorkomende ziekte onder mensen die op de wachtlijst staan voor een levertransplantatie in de Verenigde Staten [4]. Er is sprake van een verhoogde mortaliteit onder NAFLD patiënten t.o.v. de algemene populatie t.g.v. sterfte aan hart- en vaatziekten en kanker en door lever-gerelateerde sterfte. In Nederland werd in 2011 voor 92 miljoen euro uitgegeven aan zorgkosten gerelateerd aan leverziekten, waaronder NAFLD [5]. Ook hierin is een stijging zichtbaar t.o.v. 2007 (73 miljoen euro) en 2003 (54 miljoen euro) [5].

De kennis rondom de pathogenese van NAFLD is groeiende. Het is duidelijk dat bij de pathogenese veel verschillende processen betrokken zijn. Het beeld is echter nog niet compleet en er worden nog steeds nieuwe factoren gevonden die bijdragen aan de ontwikkeling en progressie van NAFLD. Hoewel er al veel onderzoek verricht is naar het zoeken van een medicamenteuze behandeling voor NAFLD, is er tot op heden nog geen medicamenteuze behandeling geregistreerd. Het onderzoek dat gepresenteerd wordt in deze thesis draagt bij aan een verder begrip van de pathogenese van NAFLD en geeft nieuwe inzichten die bijdragen aan de ontwikkeling van medicamenteuze therapieën.

## Doelgroepen

De onderzoeksresultaten uit deze thesis zijn vooral van belang voor patiënten met NAFLD. Tot op heden worden leefstijl interventies zoals een gezond dieet en meer beweging als belangrijkste behandeling gezien. Het is voor veel mensen echter

moeilijk om zich voor langere tijd aan de voorgestelde levensveranderingen te houden, omdat het veranderen van een gewoonte zeer complex is. Uit studies die leefstijl interventies onderzocht hebben, blijkt compliantie een groot probleem te zijn [6]. Een medicamenteuze behandeling die toegevoegd wordt aan een behandeling met leefstijl interventies zou ondersteuning kunnen bieden om ontsteking en de gevolgen voor het lichaam te behandelen zodat complicaties als hart en vaatziekten, diabetes en kanker teruggedrongen kunnen worden.

## **Activiteiten/producten**

Hoewel de onderzoeksresultaten uit deze thesis niet direct tot een medicamenteuze behandeling voor NAFLD leiden, worden wel stappen gezet om een gerichte therapie te vinden. Inzicht in pathofysiologische processen vormt de basis voor een beter begrip van het ontstaansmechanisme, de factoren die ziekte verergeren en aangrijpingspunten voor diagnostiek en therapie.

Er zijn op het moment verschillende voedingssupplementen verkrijgbaar die claimen de werking van de lever te ondersteunen (fig. 1). In veel van deze supplementen zit onder andere mariadistel, een bron van de flavonoïd silymarine. Ook groene thee concentraat, met daarin de flavonoïd epigallocatechine gallaat wordt in een aantal supplementen verwerkt. Deze supplementen bestaan echter uit allerlei mengsels met een scala aan stoffen waarbij er geen rekening wordt gehouden met interacties tussen de verschillende stoffen. Ook is niet duidelijk is hoeveel van elke stof wordt opgenomen in het maag-darmkanaal. Wanneer er in toekomstig onderzoek één flavonoid of meerdere flavonoiden naar voren komen die werkzaam zijn tegen de progressie van NAFLD, zullen deze in het beste geval verwerkt moeten worden in een tablet of capsule. Bij het mogelijke voorschrijven van een flavonoid dient rekening te worden gehouden met het dieet van de patiënt en de actieve stoffen die hierin voorkomen.



**Figuur 1.** Voedingssupplementen met o.a. flavonoiden die claimen de werking van de lever te ondersteunen.

## Innovatie

In de studies die beschreven zijn in dit proefschrift zijn verschillende nieuwe hypothesen onderzocht. Verhoogde citraat waarden werden nog niet eerder beschreven in NAFLD patiënten. Ook werd citraat in eerder onderzoek niet gerelateerd aan de pathogenese van NAFLD.

Tevens werd niet eerder onderzocht of  $SOD2^{flox/flox}/Alb-Cre$  muizen met een lever specifieke  $SOD2$  knockout een goed proefdiermodel zouden kunnen zijn om het begin van ontsteking in NAFLD te onderzoeken.

Hoewel verschillende flavonoiden al eerder onderzocht werden in proefdiermodellen van NAFLD, werd nog niet eerder een duidelijk overzicht gegeven van de pathogenetische processen in NAFLD waarop flavonoiden aangrijpen. In dit proefschrift wordt voor het eerst het effect van de flavonoïd MonoHER onderzocht in een proefdiermodel van NAFLD.

## Planning

De onderzoeken die zijn beschreven in dit proefschrift genereren verschillende nieuwe hypothesen die het fundament vormen voor gericht vervolgonderzoek. Met dit vervolgonderzoek kan de pathogenese van NAFLD verder worden uitgediept. Een belangrijk aspect is om na te gaan of er, gezien de heterogene patiëntgroep,

subgroepen van patiënten zijn waarin een specifiek complex aan factoren de progressie van NAFLD naar NASH veroorzaakt. Wanneer zo'n specifiek complex geïdentificeerd is, is de volgende stap om te onderzoeken welke specifieke behandeling die aangrijpt op de betrokken factoren geschikt is voor die subgroep. Ook de rol van citraat in NAFLD en de progressie naar NASH dient onder de loep genomen te worden. De eerste stap hierin is om in een grote patiëntgroep te onderzoeken of citraat spiegels inderdaad gerelateerd zijn aan de ernst van leverschade bij NASH.

Op het gebied van proefdiermodellen zou nog verder onderzoek gedaan kunnen worden, in het bijzonder naar eventuele overeenkomsten in de pathogenese van NASH bij de LDL-receptor knockout muizen en NASH patiënten.

Voor de behandeling van NAFLD verdienen flavonoïden, en vooral MonoHER, nader onderzoek. Naast de flavonoïden zelf dienen ook hun metaboliëten in dit onderzoek te worden meegenomen. Met name het effect van deze verbindingen op de adaptieve respons verdient nader onderzoek.

## Verwijzingen

1. Bedogni, G., et al., *Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study*. *Hepatology*, 2005. 42(1): p. 44-52.
2. Browning, J.D., et al., *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity*. *Hepatology*, 2004. 40(6): p. 1387-95.
3. Charlton, M.R., et al., *Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States*. *Gastroenterology*, 2011. 141(4): p. 1249-53.
4. Wong, R.J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States*. *Gastroenterology*, 2015. 148(3): p. 547-55.
5. RIVM. *Cijfertoel kosten van ziekten*. 2011 [cited 2016 4-10]; Available from: <https://kostenvanziekentool.volksgezondheidenzorg.info/tool/nederlands/>.
6. Fappa, E., et al., *Lifestyle intervention in the management of metabolic syndrome: could we improve adherence issues?* *Nutrition*, 2008. 24(3): p. 286-91.