

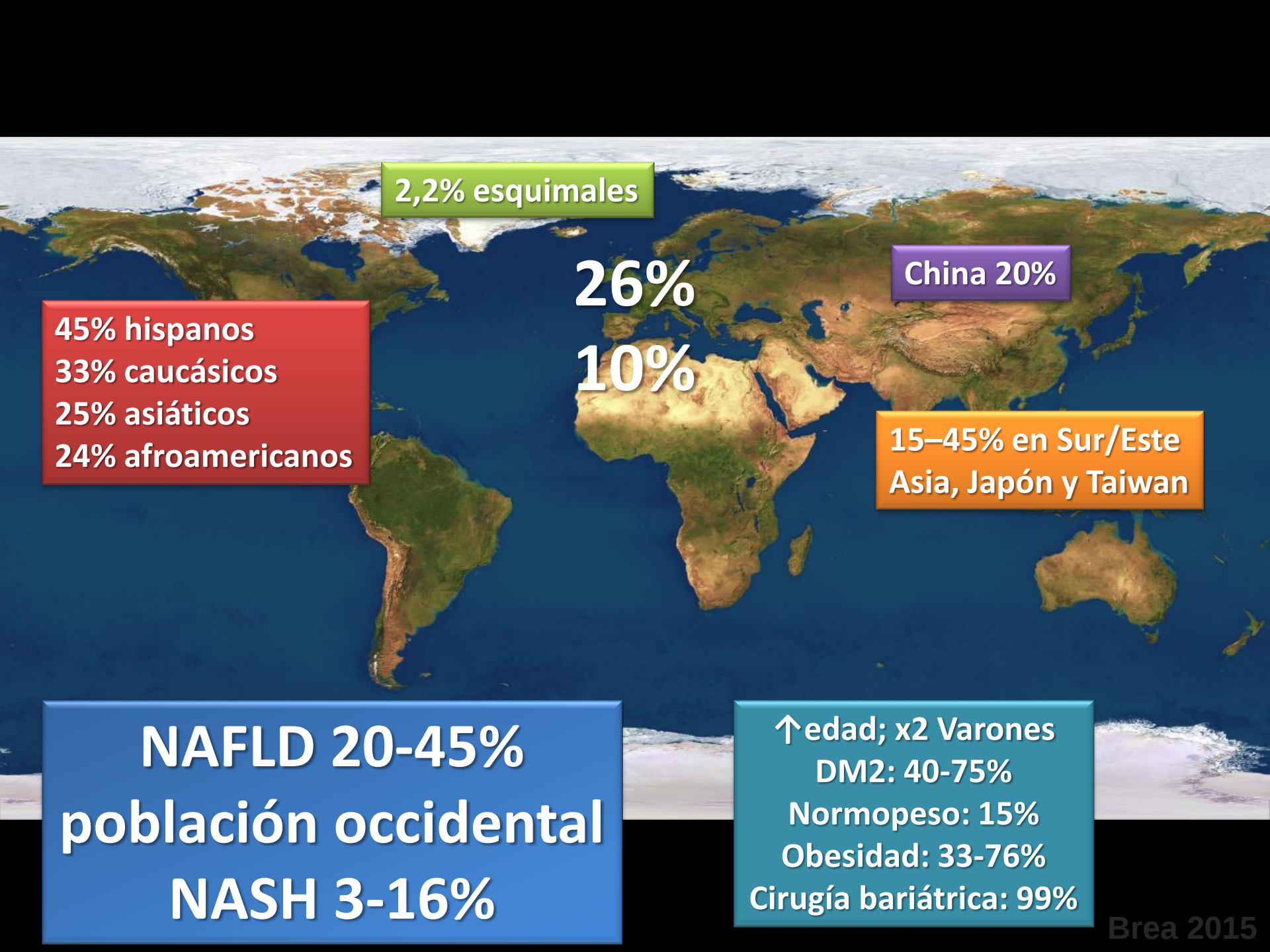
XI REUNIÓN DE RIESGO VASCULAR

23-24 de Abril 2015

Hotel Holiday Inn-Madrid

Esteatosis hepática no alcohólica: Mecanismos y potenciales tratamientos

Angel Brea Hernando
Servicio de Medicina Interna
Hospital San Pedro. Logroño



2,2% esquimales

45% hispanos
33% caucásicos
25% asiáticos
24% afroamericanos

26%
10%

China 20%

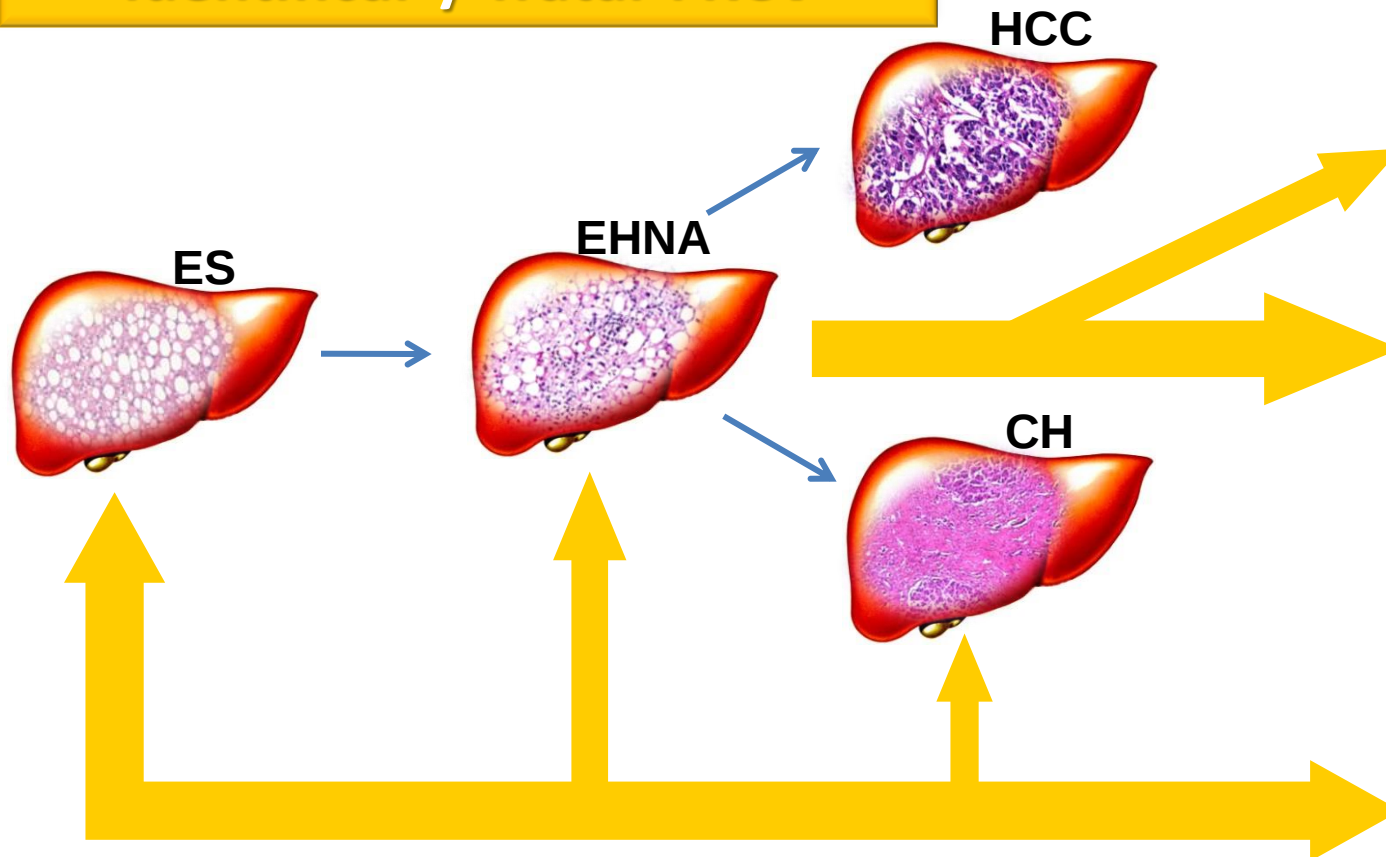
15–45% en Sur/Este
Asia, Japón y Taiwan

NAFLD 20-45%
población occidental
NASH 3-16%

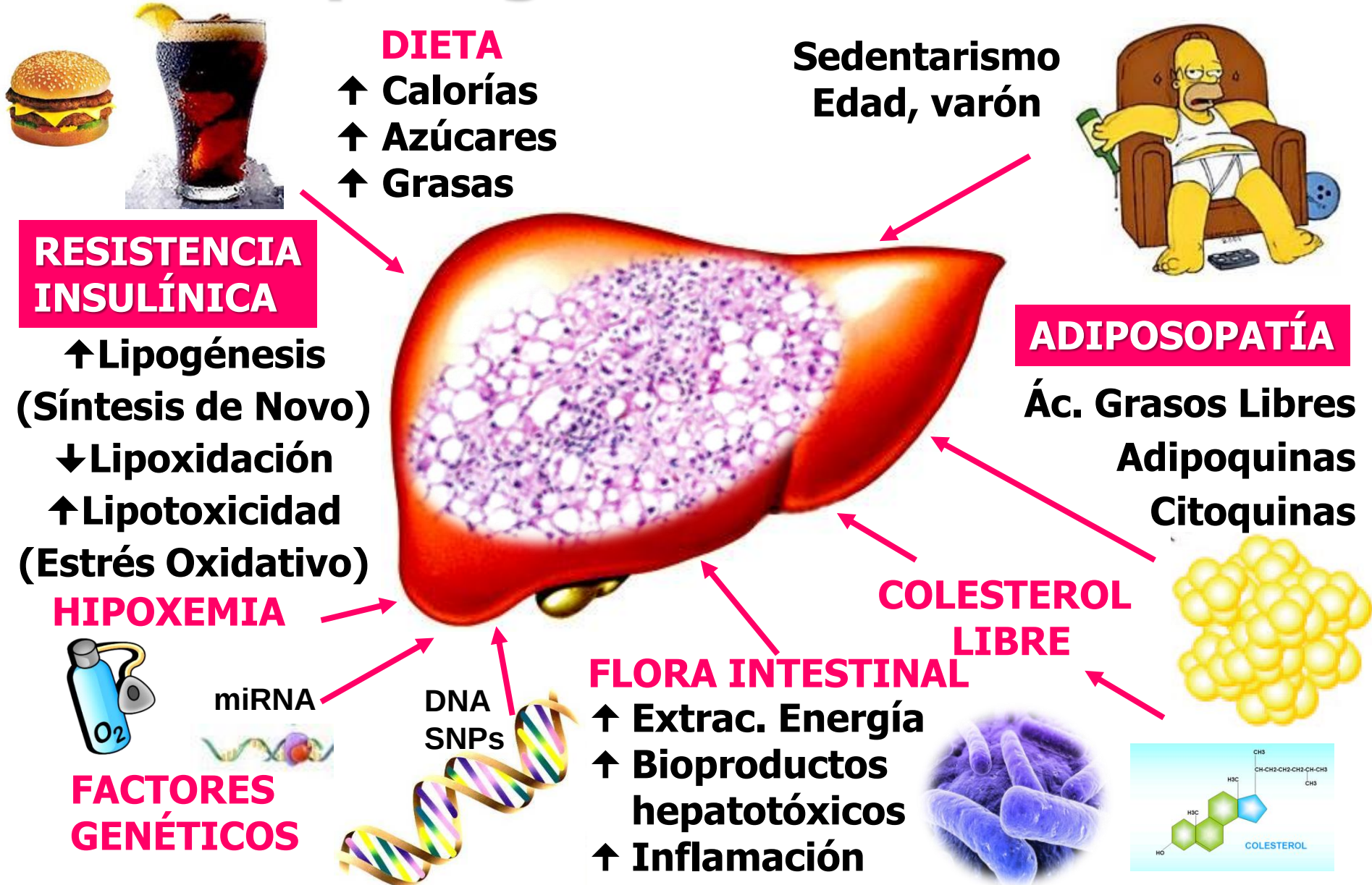
↑edad; x2 Varones
DM2: 40-75%
Normopeso: 15%
Obesidad: 33-76%
Cirugía bariátrica: 99%

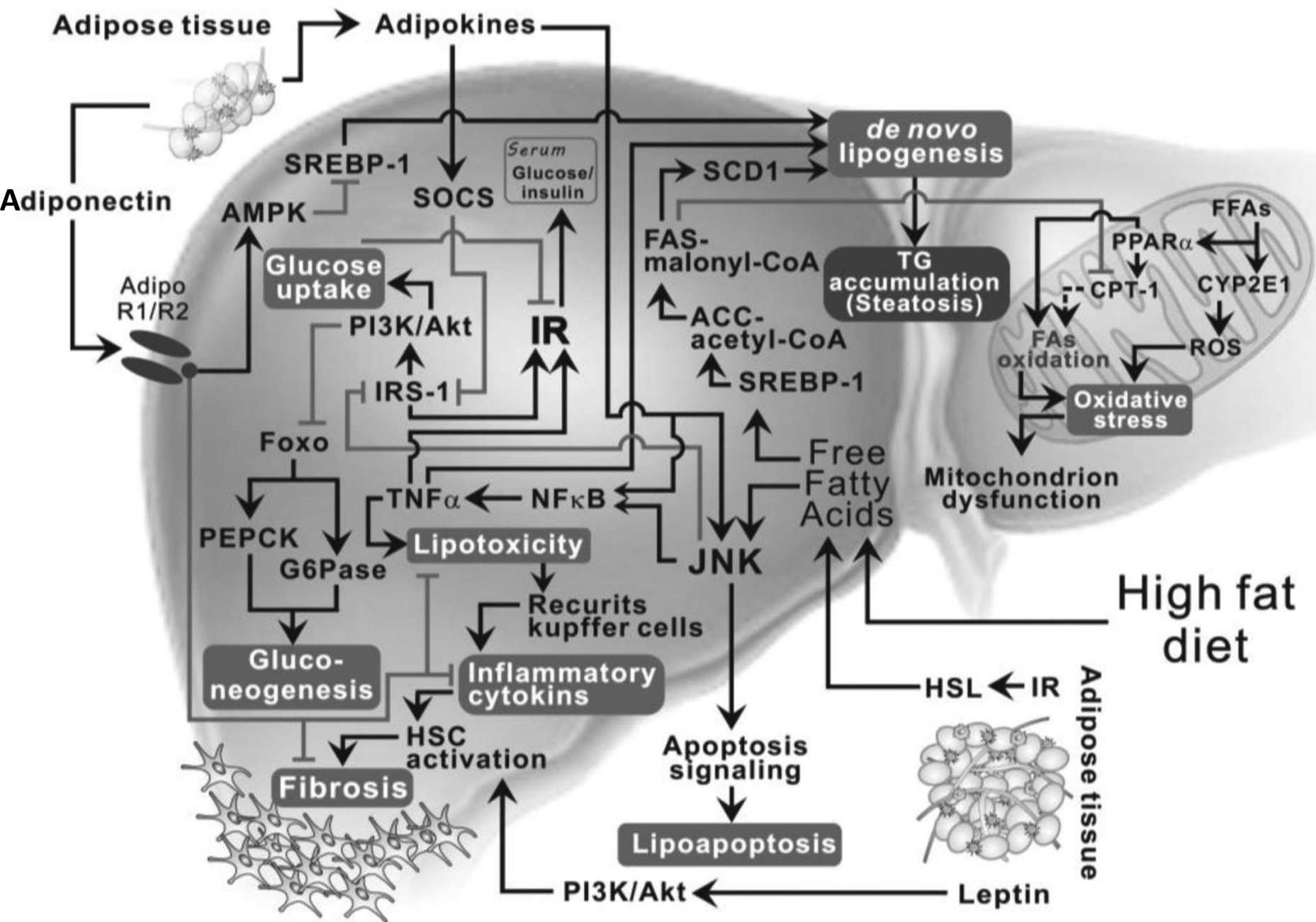
EVOLUCIÓN NATURAL EHGNA

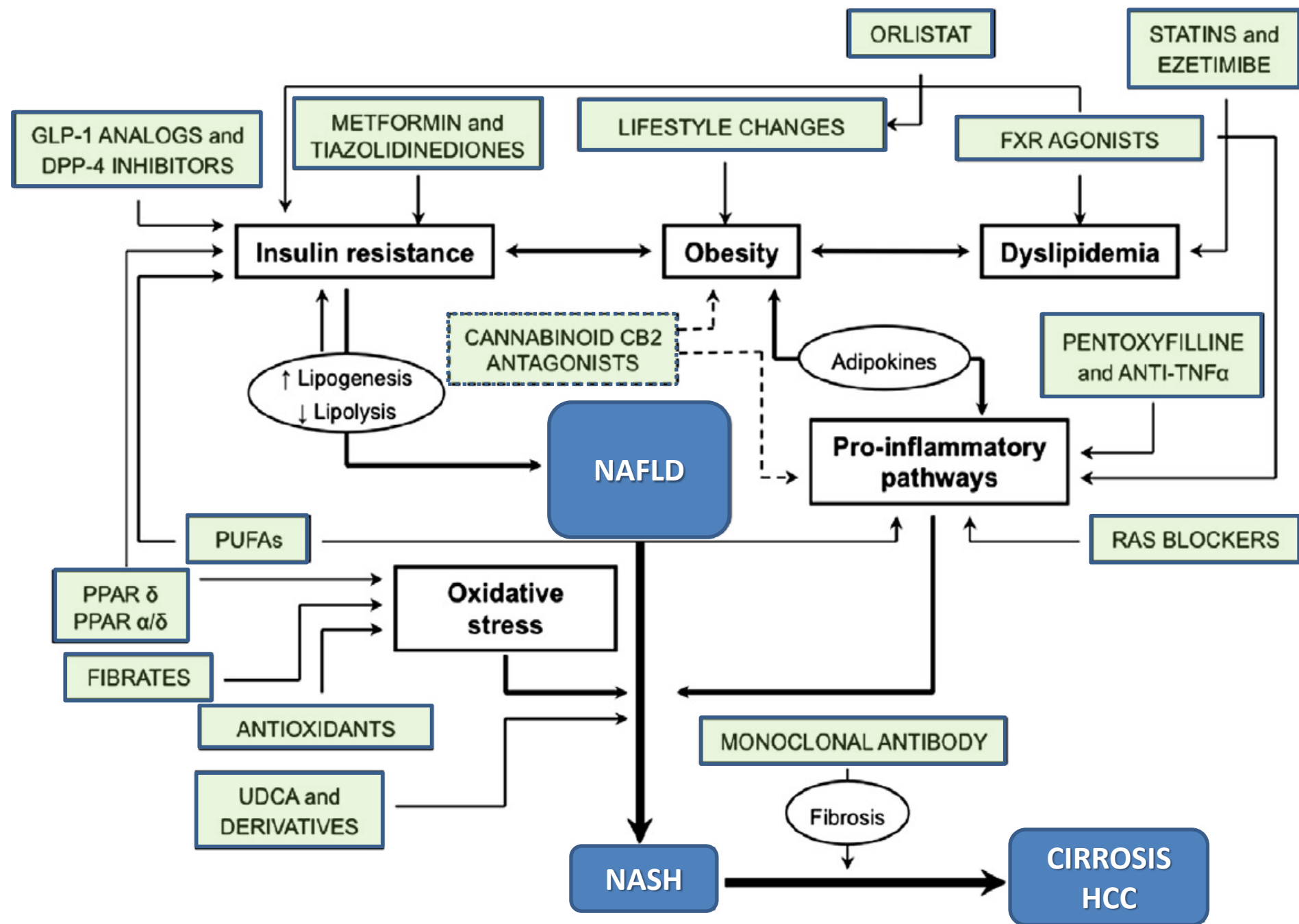
EHGNA NO siempre es benigna
Identificar y Tratar FRCV



Etiopatogenia de la EHGNA







TRATAMIENTO DEL EHGNA

- Beneficio Demostrado, Tratamiento Recomendado
- Aparente Beneficio, Tratamiento No Recomendado
- Escaso Beneficio, Tratamiento No Recomendado
- Fármacos para el futuro

TRATAMIENTO DEL EHGNA

- **Beneficio Demostrado, Tratamiento Recomendado**
- **Aparente Beneficio, Tratamiento No Recomendado**
- **Escaso Beneficio, Tratamiento No Recomendado**
- **Fármacos para el futuro**

PÉRDIDA PONDERAL

Metanálisis:

Consenso basado en la evidencia

↓ 600-800Kcal/d ó

↓ 25-30Kcal/d x Δ kg Peso Ideal

Arab JP, et al. World J Gastroenterol 2014; 34:12182-201

Guía AGA/AASLD/ACG 2012

↓ 3% -5% esteatosis

↓ >10% inflamación y necrosis

Chalasani N, et al. Hepatology 2012; 55:2005-23

- Mayor pérdida (>5%)
- Jóvenes
- ↓ >10% Colesterol
- PNPLA3-I148M (Grasa)

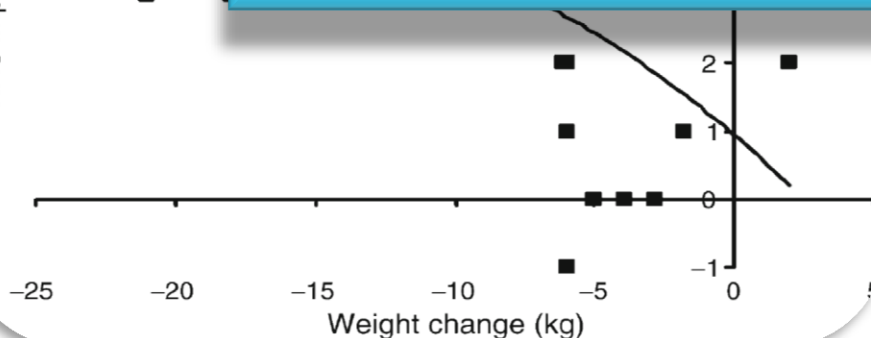
hepática
18
*
ón, e
fibrosis)
<50%
s a 2-3

Authors [ref]
Harrison et al, 2009 [12]
Nobili et al, 2008 [11]
Promrat et al, 2009 [10]
Vilar Gomez et al, 2009 [98]

Total (95% CI)
Heterogeneity: $\chi^2=4.71$, df=
Test for overall effect: Z=7.

Musso G, et al

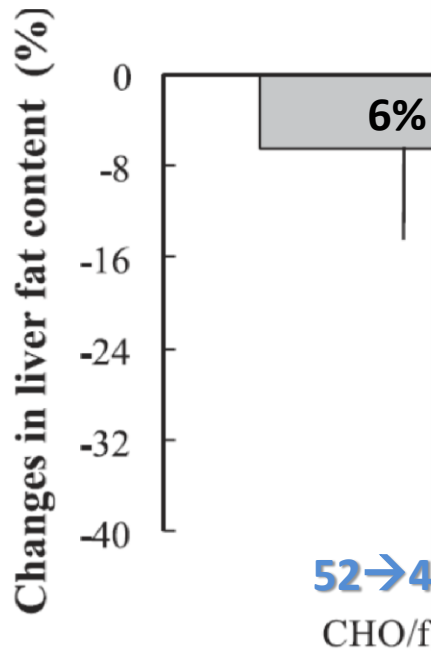
NAS improvement



DIETA MACRONUTRIENTES

PROMUEVEN

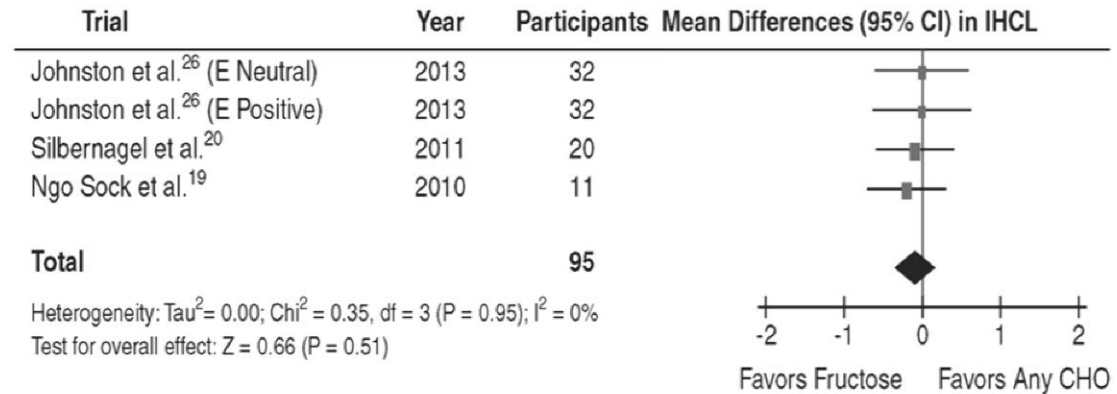
Hidratos de carbono
Bebidas endulzadas
AG saturados y



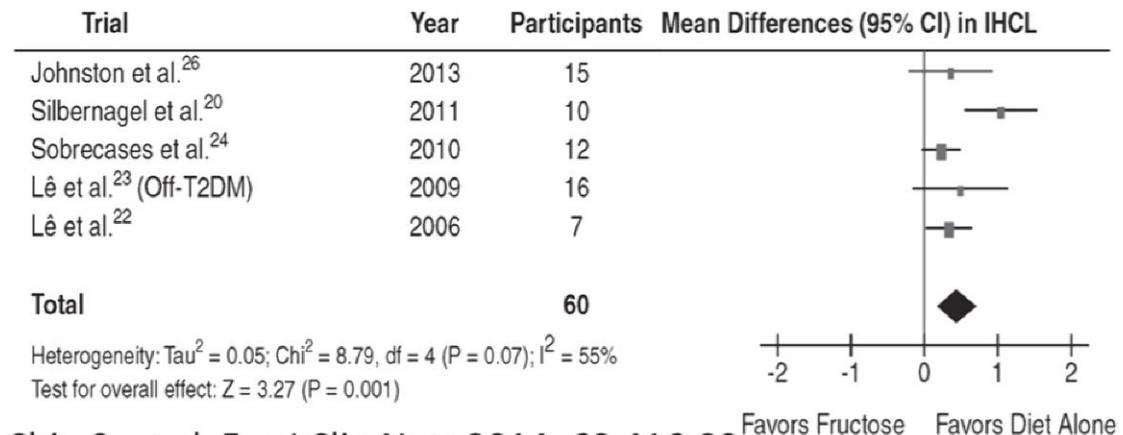
Adaptado de Bozzetto L,

FRUCTOSA y EHGNA (METANÁLISIS)

a Isocaloric Trials



b Hypercaloric Trials



Chiu S, et al. Eur J Clin Nutr 2014; 68:416-23

Consumo <40g/d ALCOHOL baja riesgo EHGNA

Study name

Odds ratio and 95% CI

Dunn W et al, 2008
Gunji T et al, 2009
Hamaguchi Met al, 2012
Hamaguchi Met al, 2012b
Hiramino Y et al, 2011
Mbriya
Mbriya
Wong
Yama
Yama

↓ 31% NAFLD

↓ 50% NASH

↓ 10% IMC

Guía AGA/AASLD/ACG 2012
Limitar máximo nº bebidas ♂ 4; ♀ 2
Chalasani N, et al. Hepatology 2012; 55:2005-23

Cotrim HP et al., 2009
Sookoian S et al, 2013

TOTAL AMB. ALEATORIZADO
TOTAL HOSP. FIJO
TOTAL HOSP. ALEATORIZADO
TOTALES FIJO
TOTALES ALEATORIZADOS

Mujeres: ↓53%
Hombres: ↓30%

0.01

0.1

1

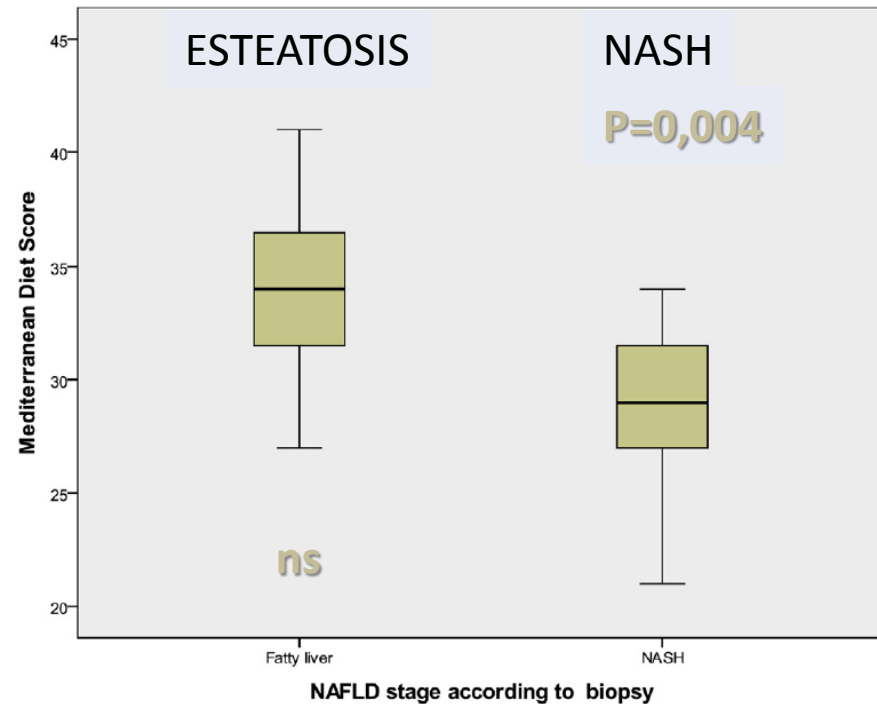
10

100

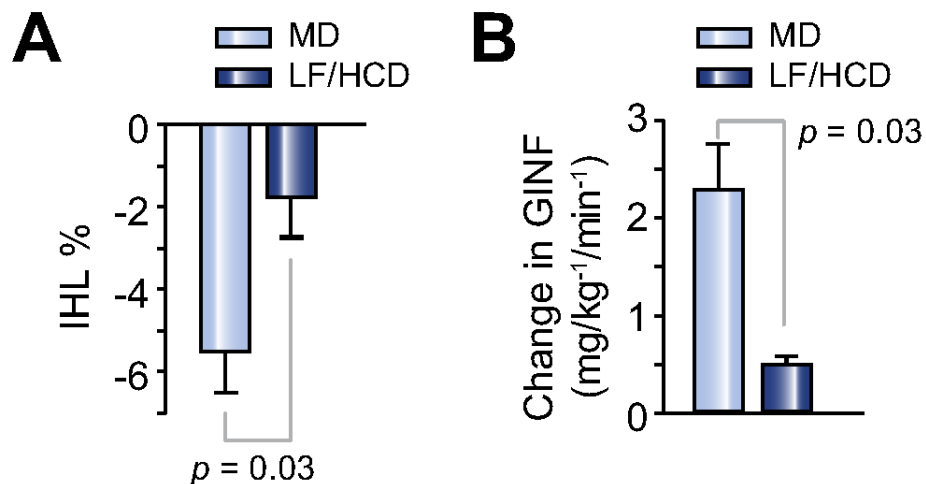
Modest Drinkers

Non Drinkers

Dieta Mediterránea y EHGNA



Adapt. Kontogianni et al. Clin Nutr 2014; 33:678-83



Ryan MC. J Hepatol 2013; 59:138-43

Dieta Mediterránea asociada con:

↓ ≈30% Esteatosis

medida x Eco o RNM

↓ Transas y Res. Ins.

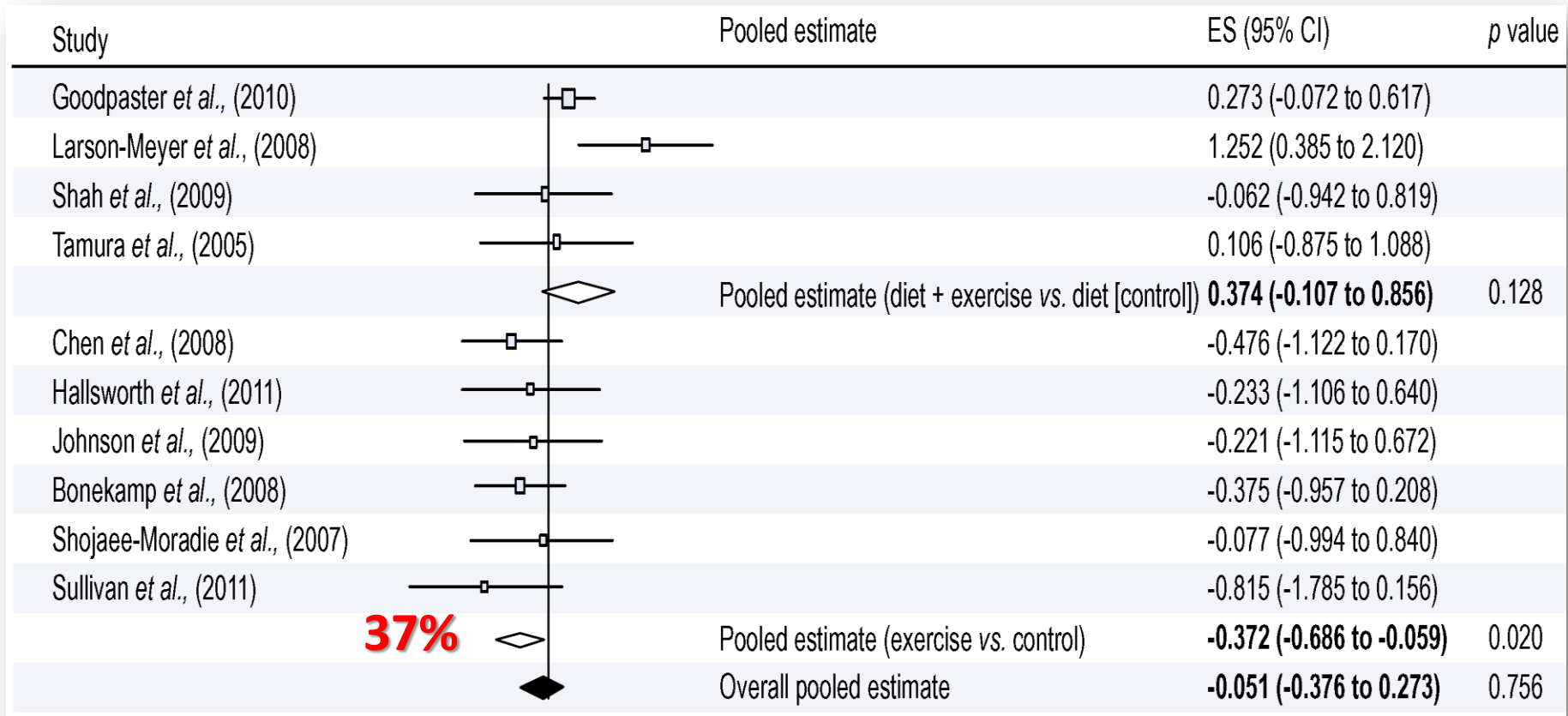
↓ Paso a NASH

Ejercicio y EHGNA

Estudio Cohortes:

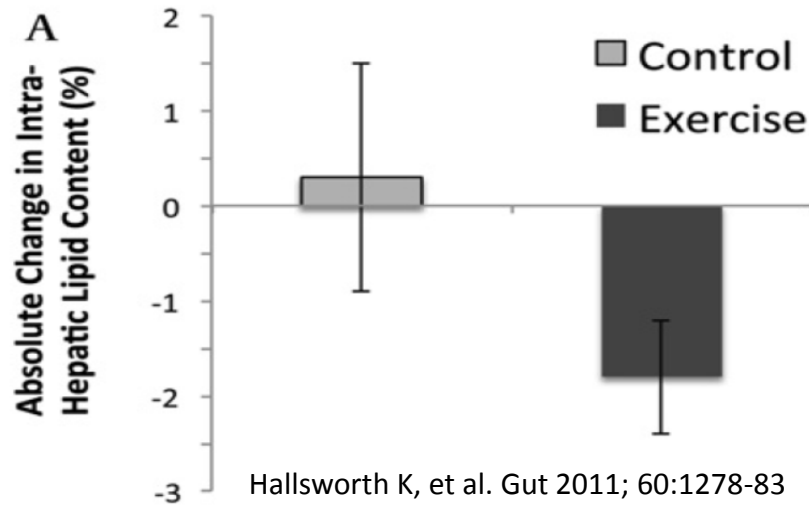
- 72.359 coreanos: ejercicio regular ↓ 28-53% riesgo de EHGNA
- Asociación inversa entre actividad física y prevalencia de EHGNA
 - proporcional a la intensidad
 - independientemente de la obesidad visceral y RI

Metanálisis: Ejercicio mejora contenido de grasa, no transas

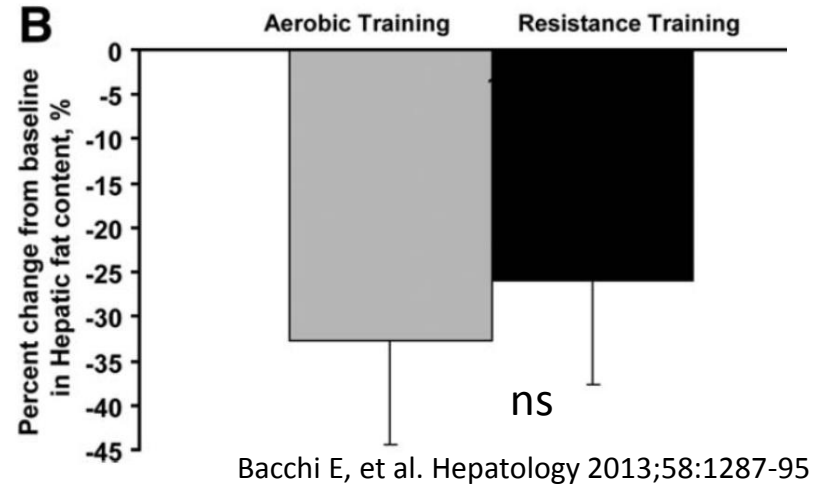


37%

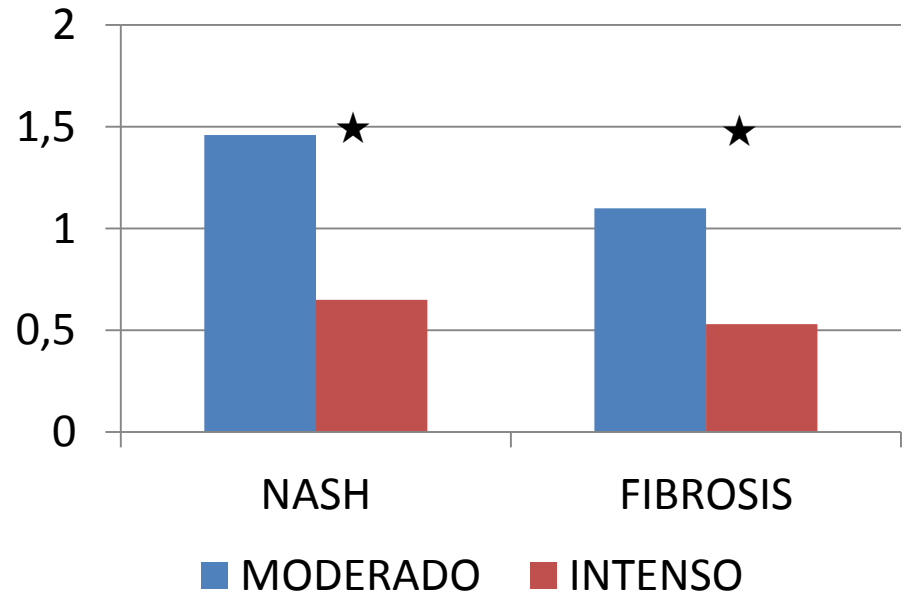
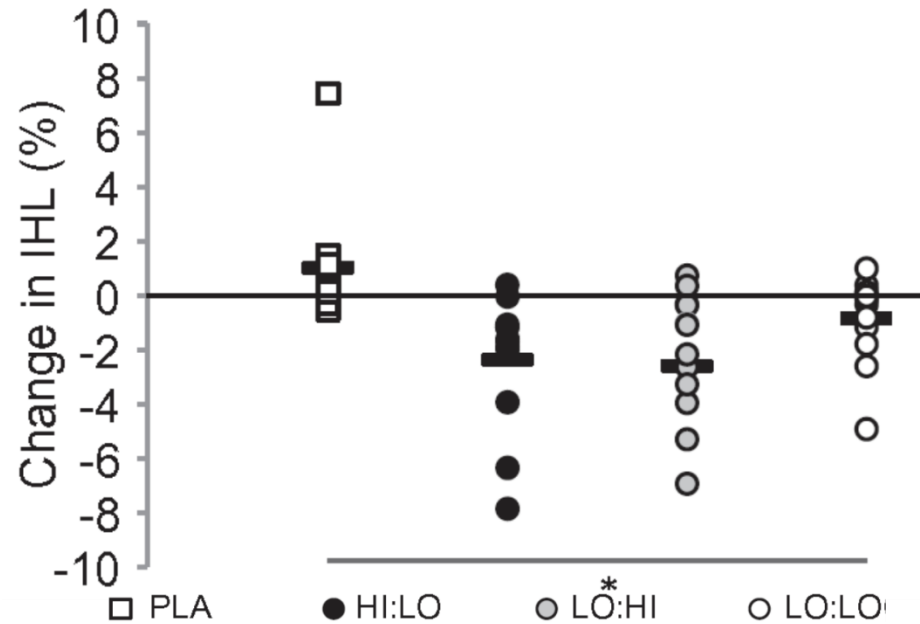
EJERCICIO RESISTENCIA:



Ejercicio y EHGNA



INTENSIDAD DE EJERCICIO:



Adaptado de Kistler KD, et al. Am J Gastroenterol 2011; 106:460-8

Cirugía Bariátrica y EHGNA

Proportion meta-analysis plot
[random effects]



Metanálisis 15 estudios

Guía AGA/AASLD/ACG 2012

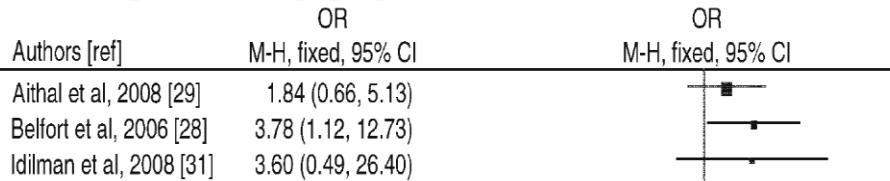
1. CB no contraindicada en Obesos con EHGNA y EHNA sin Cirrosis.
2. CB en Cirrosis No establecida
3. Prematuro considerar CB como opción establecida en EHNA.

Chalasani N, et al. Hepatology 2012; 55:2005-23

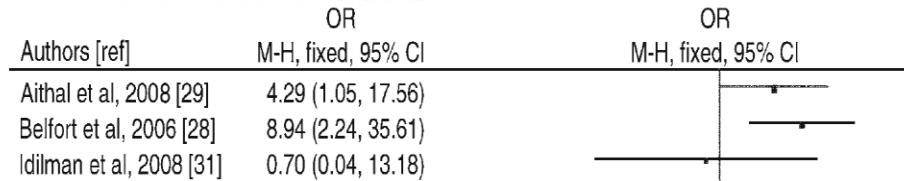
Chávez-Tapia NC, . Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD007340

Glitazonas y EHGNA

a ESTEATOSIS



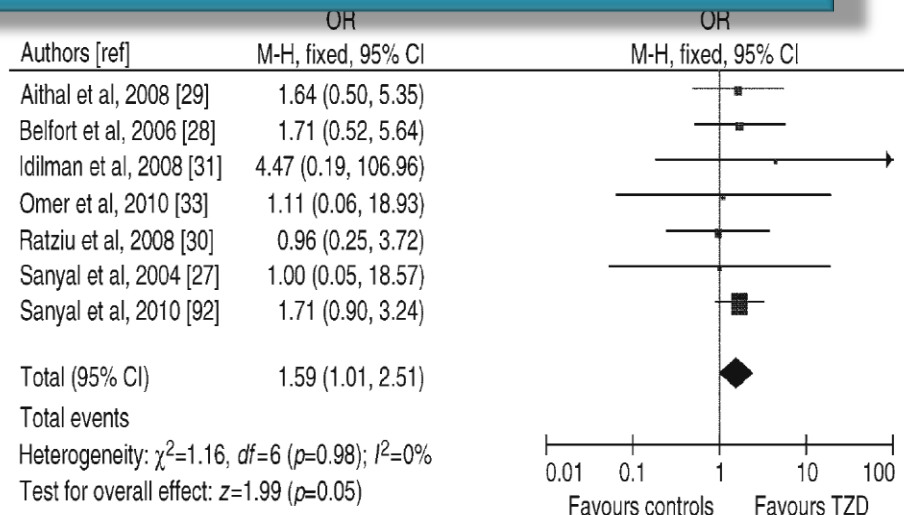
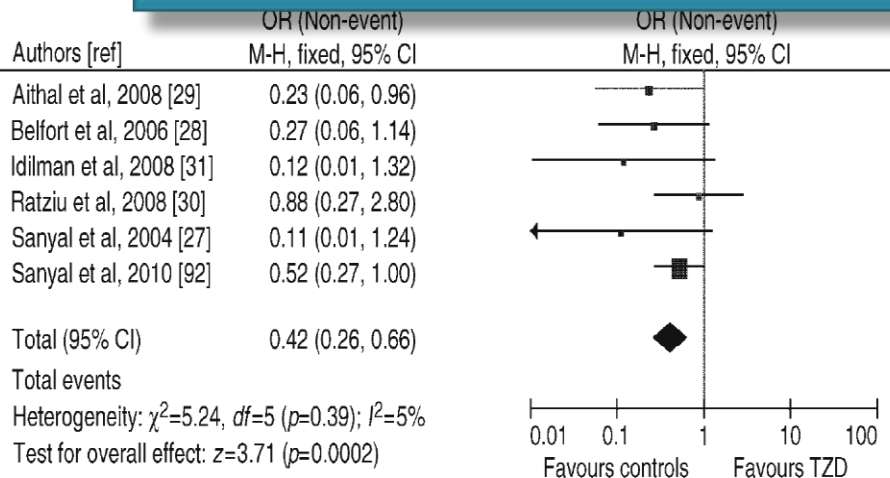
b INFLAMACIÓN



Guía AGA/AASLD/ACG 2012

1. Pioglitazona útil NASH DX-biopsia (1B)
2. Duda seguridad y eficacia a largo plazo

c B Chalasani N, et al. Hepatology 2012; 55:2005-23



Vitamina E y EHGNA

Table 2. Primary Outcome and Changes in Histologic Features of the Liver after 96 Weeks of Treatment.

Variable	Placebo	Vitamin E	Pioglitazone	P Value*	
				Vitamin E vs. Placebo	Pioglitazone vs. Placebo
Primary outcome†					
No. of subjects randomly assigned	83	84	80		
Subjects with improvement (%)	19	43	34	0.001	0.04
Changes from baseline in histologic features					
No. of subjects with biopsy specimens at baseline and 96 wk	72	80	70		
Steatosis					
Subjects with improvement (%)	31	54	69	0.005	<0.001
Mean change in score	-0.1	-0.7	-0.8	<0.001	<0.001
Lobular inflammation					
Subjects with improvement (%)	35	54	60	0.02	0.004
Mean change in score	-0.2	-0.6	-0.7	0.008	<0.001
Hepatocellular ballooning					
Subjects with improvement (%)	29	50	44	0.01	0.08
	-0.2	-0.5	-0.4	0.03	0.01
	-0.2	-0.5	-0.4	<0.001	<0.001

PIVENS Study

247 NASH No DM. 96 sem.
Vitamina E 800 IU/d vs Pbo.
Mejora significativamente
Esteatosis, Inflamación, y
Balonización. NO Fibrosis



400IU/d

39 muertes/10.000 pacntes.
↑ 20% riesgo ACV hemrrág.
x1,6 Ca. Próstata >50 años

Guía AGA/AASLD/ACG 2012

1. VitE 1er Tto. NASH DX-biopsia No DM (1B)
2. NO en NASH-DM, NAFLD/NASH sin Biopsia, o Cirrosis (1C)

Chalasani N, et al. Hepatology 2012; 55:2005-23

TRATAMIENTO DEL EHGNA

- Beneficio Demostrado, Tratamiento Recomendado
- **Aparente Beneficio, Tratamiento No Recomendado**
- Escaso Beneficio, Tratamiento No Recomendado
- Fármacos para el futuro

Pentoxifilina, BSRA y EHGNA

PENTOXIFILINA

inhibidor del $\text{TNF}\alpha$ y $\downarrow$ ROS

Metanálisis 5 estudios

145 pacientes

mejora: peso, transas, $\downarrow$ $\text{TNF}\alpha$,
NAFLD activity score
inflamación lobulillar,

NO: balonización, ni fibrosis.

Du J, et al. World J Gastroenterol 2014; 20:569-77

Metanálisis 5 estudios

157 pacientes

mejora: peso, transas.

NAFLD activity score
inflamación lobulillar, y fibrosis

Sin referencia balonización.

NO $\downarrow$ $\text{TNF}\alpha$.

Zeng T, et al. Eur J Gastr Hepatol 2014; 26:646-53

BLOQUEANTES SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

AngII estimula C. Estrelladas
y $\uparrow$ $\text{TNF}\alpha$; $\uparrow$ ROS; $\uparrow$ MTPtasa; $\uparrow$ RI

Losartán 7 pacientes NASH-dxBiopsia

mejora esteatosis, inflamación y necrosis
Yokohama S, et al. Hepatology 2004; 40:1222-5

Telmisartán 54 pacientes NASH-dxBiopsia

mejora esteatosis, inflamación y necrosis
Georgescu EF, et al. WJG 2009;15:942-54

BSRA 290 pacientes HTA+NAFLD-dxBiopsia (caso control)

$\downarrow$ 63% probabilidad de desarrollar fibrosis
Goh GB, et al. Liver Int. 2015 Mar;35(3):979-85.

Guía Japonesa 2015

Recomienda en NASH+HTA (C2)

Watanabe S, et al. J Gastroenterol. 2015 Feb

BSRA 2015

Ácido Obeticolico (OCA) y EHNA

OCA → FXR → {
 ↓ RI
 ↓ DNL
 ↓ NF-kB

	Obeticholic acid	Placebo	Relative risks or mean changes from baseline* (95% CI) (obeticholic acid vs placebo)	p value*
Primary outcome†				
Number of patients at risk‡	110	109		
Patients with improvement	50 (45%)	23 (21%)	1.9 (1.3 to 2.8)	0.0002
Changes from baseline in histological features				
Number of patients with biopsy specimens at baseline and 72 weeks	102	98		
Resolution§ of definite non-alcoholic steatohepatitis	22 (22%)	13 (13%)	1.5 (0.9 to 2.6)	0.08
Fibrosis¶				
Patients with improvement	36 (35%)	19 (19%)	1.8 (1.1 to 2.7)	0.004
Change in score	-0.2 (1.0)	0.1 (0.9)	-0.3 (-0.6 to -0.1)	0.01
Total NAFLD activity score				
Change in score	-1.7 (1.8)	-0.7 (1.8)	-0.9 (-1.3 to -0.5)	<0.0001
Hepatocellular ballooning				
Patients with improvement	47 (46%)	30 (31%)	1.5 (1.0 to 2.1)	0.03
Change in score	-0.5 (0.9)	-0.2 (0.9)	-0.2 (-0.5 to 0.0)	0.03
Steatosis				
Patients with improvement	62 (61%)	37 (38%)	1.7 (1.2 to 2.3)	0.001
Change in score	-0.8 (1.0)	-0.4 (0.8)	-0.4 (-0.6 to -0.2)	0.0004
Lobular inflammation				
Patients with improvement	54 (53%)	34 (35%)	1.6 (1.1 to 2.2)	0.006
Change in score	-0.5 (0.8)	-0.2 (0.9)	-0.3 (-0.5 to -0.1)	0.0006
Portal inflammation				
Patients with improvement	12 (12%)	13 (13%)	1.0 (0.6 to 1.7)	0.90
Change in score	0.2 (0.7)	0.2 (0.7)	0.0 (-0.1 to 0.2)	0.59

**Multicéntrico fase IIb
 pacientes con EHNA
 OCA 147, 25 mg/d x 72s
 (vs 142 placebo)**

**R: x2 la posibilidad de
 mejora histológica:
 esteatosis, balonización,
 inflamación y fibrosis.**

**EA: ↓HDL/LDL
 20% prurito**

TRATAMIENTO DEL EHGNA

- Beneficio Demostrado, Tratamiento Recomendado
- Aparente Beneficio, Tratamiento No Recomendado
- **Escaso Beneficio, Tratamiento No Recomendado**
- Fármacos para el futuro

Metformina, Estatinas, $\omega 3$, Ezetimiba y EHGNA

METFORMINA

METANÁLISIS:

6-12 meses metformina + EV vs EV solo:
NO mejoró transas ni histología

Vernon G, et al. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:274–85

Guía AGA/AASLD/ACG 2012

No recomendada Tto. NASH(1A)

Chalasani N, et al. Hepatology 2012; 55:2005-23

ESTATINAS

Solo pequeños estudios o post hoc:
Mejora transas, histología
No hepatotoxicidad en NAFLD/NASH

Guía AGA/AASLD/ACG 2012

No recomendadas Tto. NASH (1B)

Recomendadas NASH con HC (1B)

Chalasani N, et al. Hepatology 2012; 55:2005-23

AG- $\omega 3$

$\omega 3$ ↓ síntesis de novo al ↓ SREBP1c

METANÁLISIS:

$\omega 3$ ↓ grasa hepática, ↓ transas,
Poco efecto sobre la histología

Parker, HM, et al. J Hepatol 2012; 56: 944-51

4g/d DHA+EPA (Omacor®)

↓ grasa hepática, NO la fibrosis

Scorletti E, et al. Hepatology 2014;60:1211-21

Guía AGA/AASLD/ACG 2012

Prematuro para Tto. NASH (1B)

1er. Tto en HTG + NAFLD (1B)

Chalasani N, et al. Hepatology 2012; 55:2005-23

EZETIMIBE

Eze ↓ absorción Colesterol NPC1L1

↓ Transas

↓ grasa hepática-RNM si ↓ peso

Datos contradictorios en histología

TRATAMIENTO DEL EHGNA

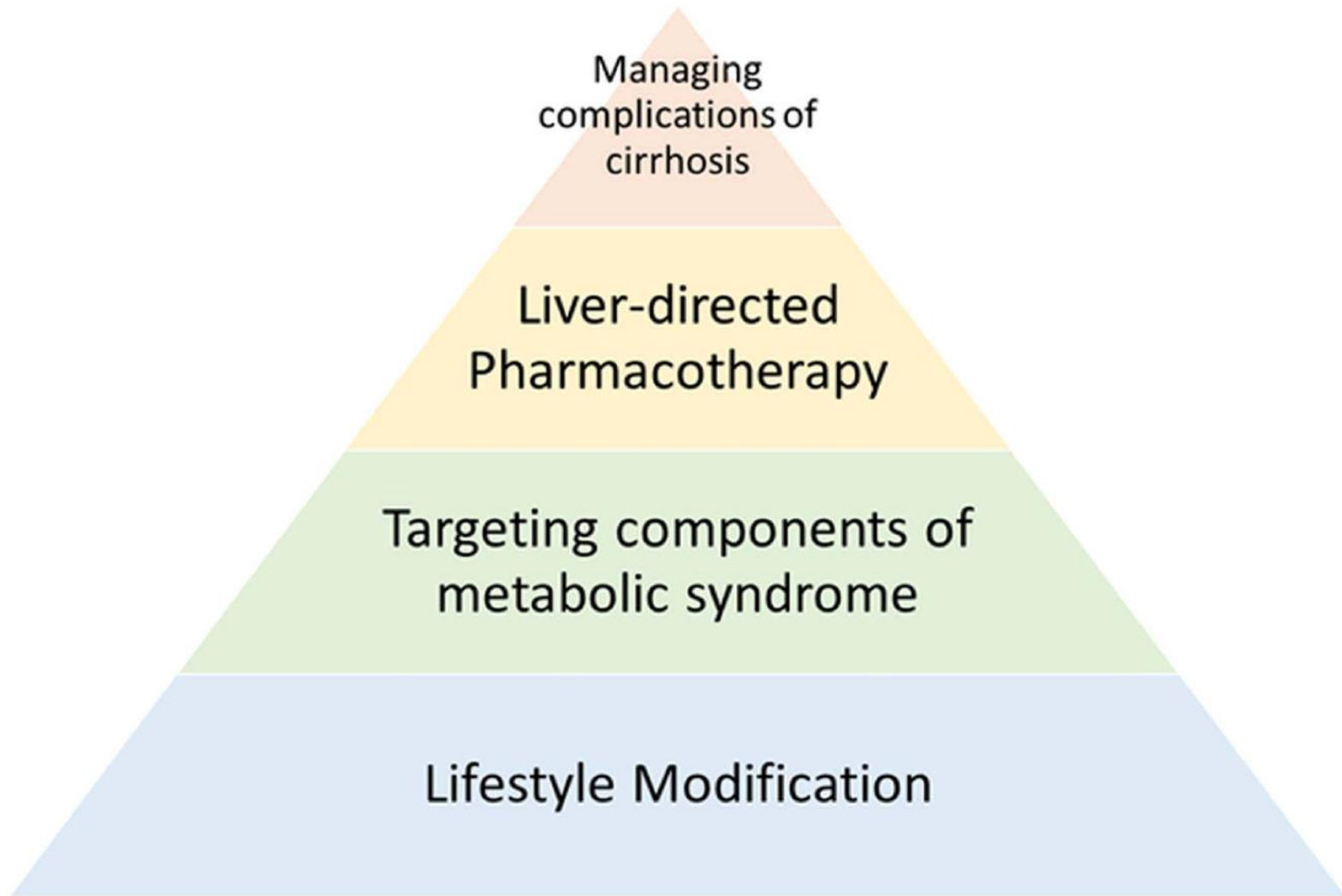
- Beneficio Demostrado, Tratamiento Recomendado
- Aparente Beneficio, Tratamiento No Recomendado
- Escaso Beneficio, Tratamiento No Recomendado
- **Fármacos para el futuro**

Table 1. Selected compounds in development for NASH. Summary of the developmental stages of selected compounds evaluated in patients with NASH.  **2015**  **2016**

Compound	Target	Application	Development stage	Company
DGAT2 _{Rx}	DGAT2		preclinical	ISIS Pharmaceuticals
AM6545	CB1 receptor		preclinical	MAKScientific LLC
JD5037	CB1 receptor		preclinical	Jenrin Discovery Inc.
LJPC-1010	Galectin-3	Oral	Phase 1	La Jolla Pharmaceuticals
PXS-4728A	LOXL2	Oral	Phase 1	Pharmaxis
LY2405319	FGF21	s.c.	Phase 1	Eli Lilly
GKT137831	NOX1/4	Oral	Phase 2	Genkyotex
Simtuzumab	LOXL2	i.v.	Phase 2	Gilead Sciences
Cenicriviroc	CCR2/CCR5	Oral	Phase 2	Tobira
Emricasan	Caspase	Oral	Phase 2	Conatus
Liraglutide	GLP-1	s.c.	Phase 2	Novo Nordisk
Sitagliptin	DPP-4	Oral	Phase 2	Merck
Exenatide	GLP-1	s.c.	Phase 2	Astrazeneca
Remogliflozin etabonate	SGLT2	Oral	Phase 2	Islet Sciences Inc.
Aramchol	SCD1	Oral	Phase 2	Galmed
Px-102	FXR	Oral	Phase 2	Phenex Pharmaceuticals
MBX-8025	PPAR δ	Oral	Phase 2	Cymabay Therapeutics
GR-MD-02	Galectin-3	i.v.	Phase 2	Galectin Therapeutics
GFT505	PPAR α/δ	oral	Phase 2	Genfit

Tratamiento del EHGNA

Mensaje para llevarse a casa



Acaban de descubrir un nuevo tratamiento para la Esteatosis Hepática



Gracias por su atención