

Jornada Científica Nacional de Gastroenterología Ciego de Ávila, del 16 de octubre al 16 de noviembre de 2024







AHORA

ESTEATOSIS HEPÁTICA METABÓLICA

NUEVA NOMENCLATURA 2023

Dra.C. Marlen Ivón Castellanos Fernández
Profesor e Investigador Titular
Instituto de Gastroenterología

PUNTOS CLAVES

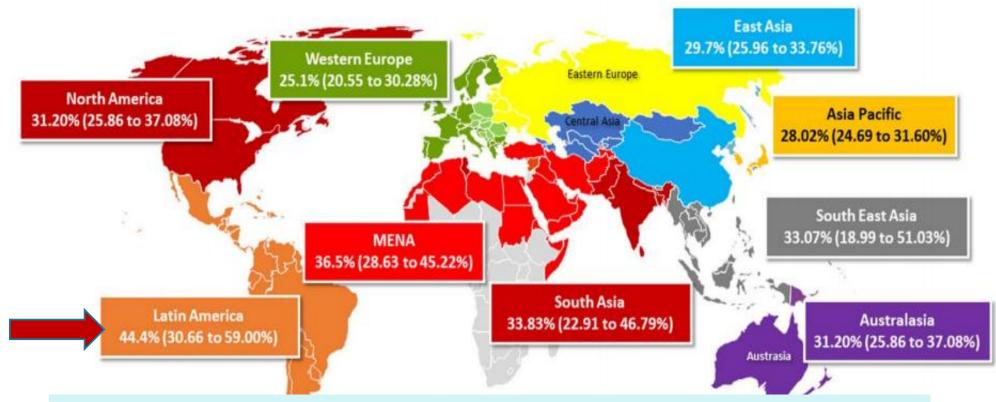
✓ ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS ACTUALES

✓ NUEVA NOMENCLATURA

✓ DIAGNOSTICO

✓ TRATAMIENTO

Pooled Prevalence of NAFLD: 30.05% (95% confidence interval: 27.88 to 32.32%)



Un tercio de la población mundial padece HGNA. Estas tasas han aumentado del 25% al 38% en las últimas tres décadas

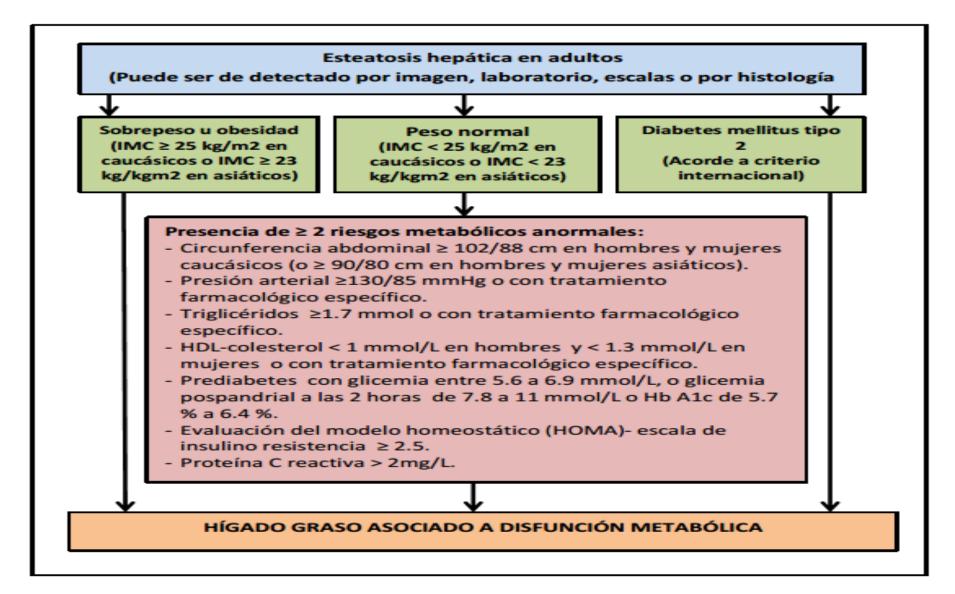
Geographical regions are based on epidemiological similarities and geographical proximity from the GBD study

FIGURE 2 Prevalence of NAFLD According to Global Regions Data Collected 1990–2019.

RESUMEN HISTÓRICO DE LA NOMENCLATURA

Year—Author	Name	Comment
1845—Addison	Fatty Liver	first in reporting alcohol-induced liver histology changes
1938—Connor	Fatty infiltration of the liver	Steatosis precursor of cirrhosis in animal studies
1964—Dianzani	Hepatic steatosis	first of three highlighting the pathogenic mechanisms eventually conducive to the accumulation of intrahepatic fat
1979—Adler & Schaffner	Fatty liver hepatitis and cirrhosis	liver histology changes resemble those induced by alcohol and jejuno-ileal bypass
1980—Ludwig	Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)	Fatty and necro-inflammatory changes, Mallory bodies, fibrosis and cirrhosis
1985—Batman	Diabetic hepatitis	family history of both diabetes and chronic liver disease
1986—Schaffner & Thaler	Nonalcoholic Fatty Liver Disease	was first in using the name nonalcoholic fatty liver disease
2005—Loria, Lonardo and Carulli	Metabolic (fatty) liver disorders	The reasons why NAFLD should be renamed are extensively discussed, fatty changes disappear when cirrhosis develops explaining the superior importance of "metabolic/insulin resistance" over "fatty"
2020—Eslam, Sanyal & George on behalf of the International Consensus Panel	MAFLD	An International panel of experts from 22 countries proposes a novel definition of disease which is based on hepatic steatosis, associated with one out of three criteria: overweight/obesity, T2D, metabolic derangement.

MAFLD, 2020



Global NAFLD Nomenclature Involvement





Official Nomenclature Launch – June 24, 2023 (ILC)

Marketing/Press release

Leadership Message from Norah Terrault Press release – issued Saturday June 24 Membership Message from Norah Terrault SIG Message from NAFLD SIG co-chairs

Website/Social media

New page built with videos and figures

Twitter posts - https://twitter.com/AASLDtweets

Videos - https://www.aasld.org/new-nafldnomenclature

Diagnosis tool in development











Overview of process

A priori threshold of consensus: Super majority (>67%)

? Round 1:

- 35 Questions/statements
- ~1000 comments

? Round 2:

- 52 Questions/statements
- 1366 comments

? Round 3:

- 42 Questions/statements
- 800 comments

Round 4:

4 Questions/statements





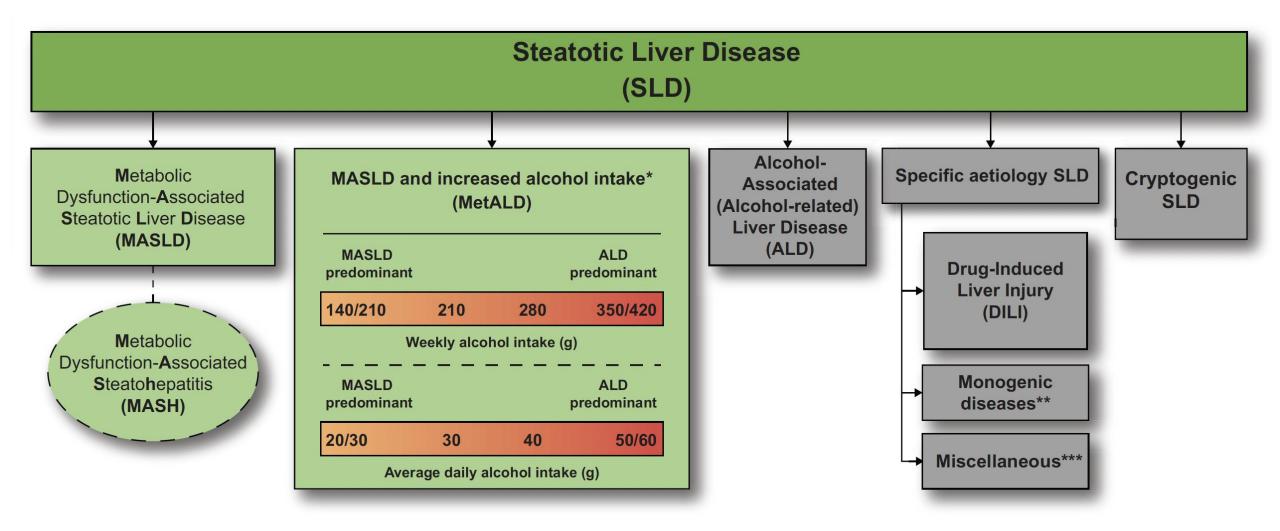


MASLD DEFINICIÓN

- Criterios diagnósticos establecidos para MASLD
- > Acuerdo casi universal de diagnostico inclusivo
- Minimizar la heterogeneidad de los pacientes y ser adaptable a futuros conocimientos
- Parámetros diagnósticos sencillos, fácilmente disponibles y medibles.
- Los criterios diagnósticos también se seleccionaron para que coincidieran con los factores de riesgo cardiometabólico ya bien establecidos y validados en otros trastornos metabólicos.
- El conjunto de criterios para adultos se sometió a un subcomité de cinco hepatólogos pediátricos que los adaptaron a la población pediátrica.

*Cardiometabolic criteria

Adult Criteria Pediatric Criteria At least 1 out of 5: At least 1 out of 5: BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2 [23 \text{ Asia}] \text{ OR WC} > 94 \text{ cm (M) } 80 \text{ cm}$ BMI ≥ 85th percentile for age/sex [BMI z score ≥ +1] (F) OR ethnicity adjusted equivalent OR WC > 95th percentile OR ethnicity adjusted equivalent Fasting serum glucose ≥ 5.6 mmol/L [≥ 100 mg/dL] Fasting serum glucose ≥ 5.6 mmol/L [100 mg/dL] OR OR serum glucose ≥ 11.1 mmol/L [≥ 200 mg/dL] OR 2-hour post-load glucose levels ≥ 7.8 mmol/L 2-hour post-load glucose levels ≥ 7.8 mmol [≥140 mg/dL] OR HbA1c ≥ 5.7% [39 mmol/L] OR [140 mg/dL] OR HbA1c ≥ 5.7% [39 mmol/L] OR type 2 diabetes OR treatment for type 2 diabetes already diagnosed/treated type 2 diabetes OR treatment for type 2 diabetes Blood pressure age < 13y, BP ≥ 95th percentile OR Blood pressure ≥ 130/85 mmHg OR specific ≥ 130/80 mmHg (whichever is lower); age ≥ 13y, antihypertensive drug treatment 130/85 mmHg OR specific antihypertensive drug treatment Plasma triglycerides ≥ 1.70 mmol/L [150 mg/dL] OR Plasma triglycerides < 10y, ≥ 1.15 mmol/L lipid lowering treatment [≥ 100 mg/dL]; age ≥ 10y, ≥ 1.70 mmol/L [≥ 150 mg/dL] OR lipid lowering treatment Plasma HDL-cholesterol ≤ 1.0 mmol/L [≤ 40 mg/dL] Plasma HDL-cholesterol ≤ 1.0 mmol/L [40 mg/dL] (M) and ≤ 1.3 mmol/L [50 mg/dL] (F) OR lipid lowering **OR** lipid lowering treatment treatment



^{*}Weekly intake 140-350g female, 210-420g male (average daily 20-50g female, 30-60g male)

^{**}e.g. Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LALD), Wilson disease, hypobetalipoproteinemia, inborn errors of metabolism

^{***}e.g. Hepatitis C virus (HCV), malnutrition, celiac disease, human immunodeficiency virus (HIV)

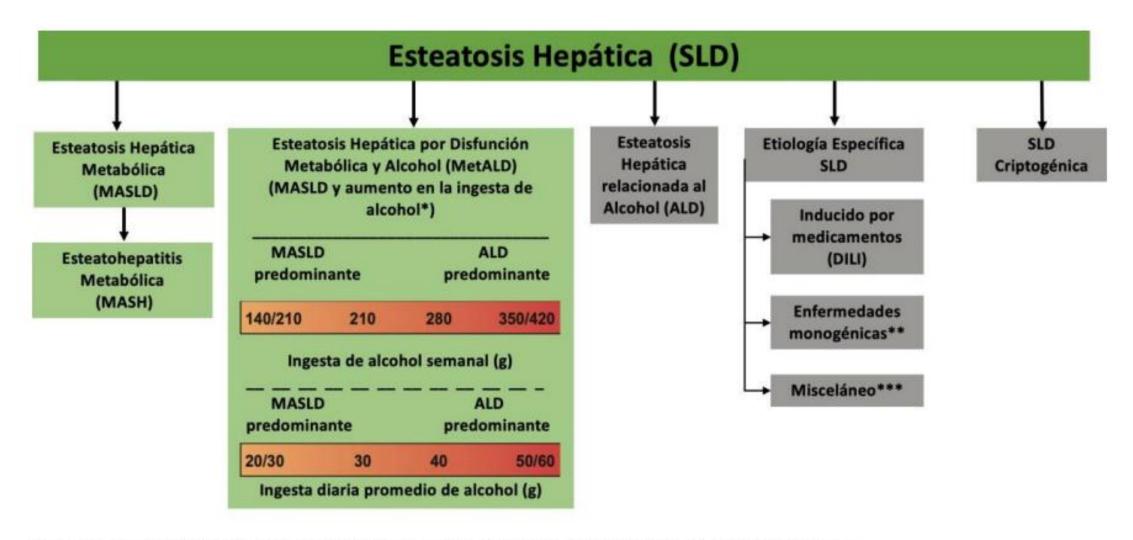


NUEVA NOMENCLATURA Esteatosis Hepática (SLD)

¡Ya no más NAFLD! En nuestra lengua Esteatosis Hepática (SLD) es el nuevo término general. Y se crea la nueva nomenclatura Esteatosis hepática metabólica (MASLD).

LO QUE DEBES SABER SOBRE LA NUEVA NOMENCLATURA:

- 1. "Esteatosis Hepática (SLD)" como término general para englobar las diversas etiologías de la esteatosis
- 2. Esteatohepatitis es un concepto fisiopatológico importante que debía mantenerse
- 3. La Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico (NAFLD) pasará a llamarse "Esteatosis Hepática Metabólica" (MASLD) incluyendo a pacientes que tienen esteatosis hepática y al menos uno de cinco factores de riesgo cardiometabólico
- 4. Se estableció una nueva categoría, llamada Esteatosis Hepática por disfunción Metabólica y alcohol MetALD (Alcohol 140g/semana y 210 g/semana para mujeres y hombres)
- 5. En reemplazo a NASH, se establece la esteatohepatitis metabólica (MASH)
- 6. Para aquellos que no presenten parámetros metabólicos y no tengan una causa conocida la nueva denominación será Esteatosis Hepática Criptogénica

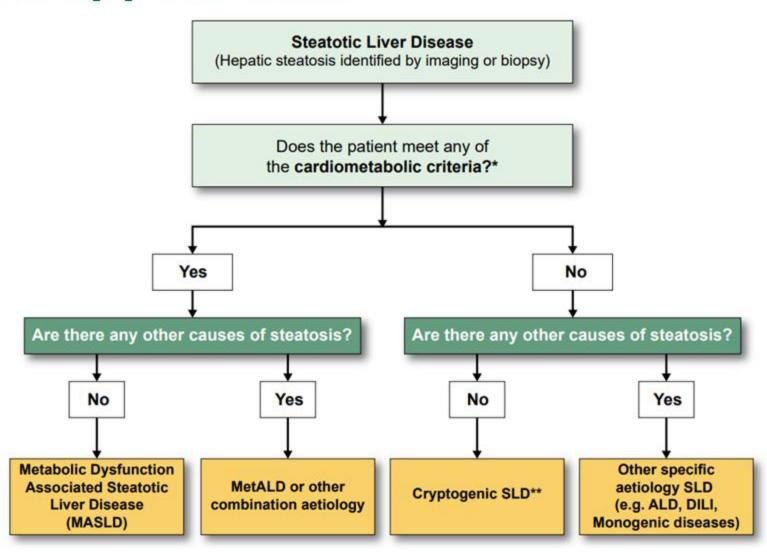


^{*}Ingesta semanal 140-350g mujeres, 210-420g hombres (promedio diario 20-50g mujer, 30-60g hombre)

^{**}ej. Deficiencia de lipasa ácida lisosomal (DLAL), enfermedad de Wilson, hipobetalipoproteinemia, errores innatos del metabolismo

^{***} ej. Virus de Hepatitis C, malnutrición, enfermedad celiaca

Decision Support Tool





N SECRETARY IN

.

DIAGNOSTICO. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

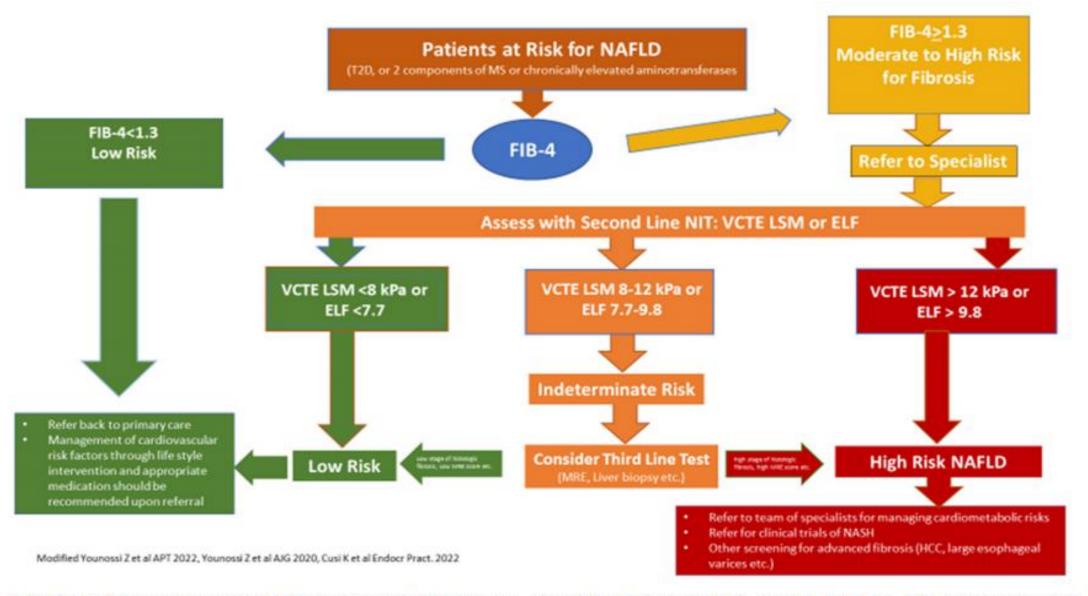
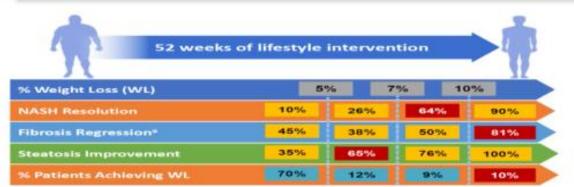


Fig. 2. Risk stratification for patients with NAFLD, see in Endocrinology Practices. ELF = enhanced liver function score; FIB-4 = fibrosis 4 score; LSM = liver stiffness measurement; MRE = magnetic resonance elastography; NAFLD = nonalcoholic fatty liver disease; VCTE = vibration-controlled trans-elastography.

Addressing Risks: Weight Loss: Diet, Exercise and Surgery

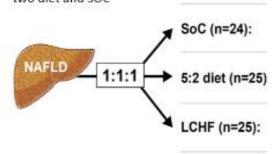


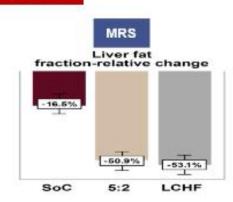


Romero-Gómez M, et al. J Hepatology. 2017;67:829-846

Intermittant Diet vs. LCHF Diet

Open-label RCT in 74 subjects with NAFLD in two diet and SOC

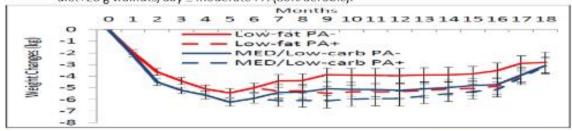




Holmer M, et al. JHEP Rep. 2021;3:100256

RCT of 278 sedentary adults with obesity (75%) or DYSL.

 Randomized to 18 wks of isocaloric low-fat or Mediterranean/low-carbohydrate diet+28 g walnuts/day ± moderate PA (80% aerobic).

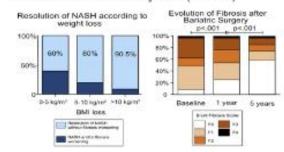


18-Month Changes	Low-Fa	nt Diet	Mediterranean/Low- Carbohydrate Diet		
	PA- (Ref)	PA+	PA-	PA+	
Visceral adipose tissue, cm ²	G32.9±33.5	-48.9±43.0†	Q1.1±32.7	-47.3±36,6°	
Intrahepatic fat, %, absolute units	-3.72±7.12	-3.88±6.32	-3.67±6.51	-4.74±7.63	

Gepner Y. Circulation, 2017

Weight Loss with Bariatric Surgery

 Severely obese patients with biopsy-proven NASH followed for 5 years (N=180)



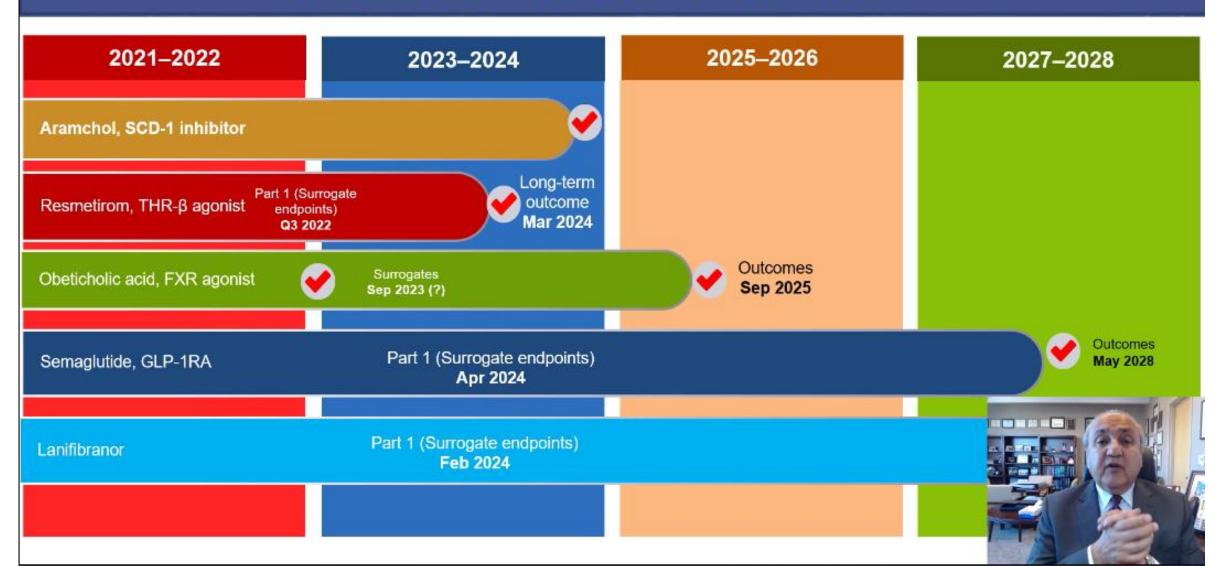


TRATAMIENTO

New Regimens: Drugs in Phase 3

Agent	Mechanism	
STOP Elafibranor	Lipotoxicity/ oxidative stress (PPARg/ð agonist)	GOLDEN-505 (n=276, fibrosis stage 0–3) Reversal of NASH without worsening of fibrosis
STOP Cenicriviroc	Inflammation/immune activation (CCR2/5 antagonist)	CENTAUR (n=289, fibrosis stage 1–3) • Improvement in NAS by ≥2 points and ≥1-point decrease in lobular inflammation or hepatocellular ballooning without worsening of fibrosis at Year 1
STOP Selonsertib	Apoptosis/necrosis (ASK1 inhibitor)	STELLAR-4 (n=883, compensated cirrhosis) • Fibrosis improvement ≥1 stage without NASH worsening • Event-free survival STELLAR-3 (n=808, fibrosis stage 3) • Fibrosis improvement ≥1 stage without NASH worsening • Event-free survival
STOP Aldafermin	FGF-19 Analogue	Phase 2b n=171, ALPINE 2/3) Improvement of fibrosis without worsening NASH
STOP Pegbelfermin	PEG-FGF-21	Phase 2b (N=317) Falcon 2 Improvement of fibrosis without worsening NASH
Semaglutide	GEP=1	Phase 3 SEMA (n=1200, fibrosis stage 2-3) Improvement of fibrosis without worsening NASH Reversal of NASH without worsening of fibrosis
Resmetirom	Lipotoxicity (TRB agonist)	MAESTRO-NASH (n=2000, fibrosis stage 2-3) NASH resolution with at least a 2 point improvement in NAS without worsening of fibrosis
Obeticholic a	Lipotoxicity/oxidative stress (FXR agonist)	REGENERATE (n=2370, fibrosis stage 1–3) • Fibrosis improvement ≥1 stage without NASH worsening
Lanifibranor	PPAR agonists	NATIV3 (=2000, fibrosis stage 2-3) • Primary composite endpoint of NASH resolution and fibrosis improvement of at least one stage
Aramchol	SCD-1 Modulator	ARMOR (n=2000, fibrosis stage 2–3) • Fibrosis improvement ≥1 stage without NASH worsening

Future Potential Therapeutic Regimens for NASH Timeline for Phase 3 Clinical Trials



INDICACIONES MAS EFECTIVAS

- 1. Prescribir Dieta y ejercicio físico
- 2. Supervisar estos pacientes
- 3. Control factores de riesgo.
- 4. Combinación de medicamentos personalizados con régimen de inducción, (tratamiento durante un año y luego continuar la medicación en el mantenimiento para el futuro)

INSTITUTO DE GASTROENTEOLOGIA (2008-2023) PROTOCOLO DE DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE ESTEATOSIS HEPATICA













CONSULTA EXTERNA

- Historia clínica
- Antropometría
- Estudios complementarios

EVALUACION DE CALIDAD DE VIDA TRATAMIENTO

Dieta

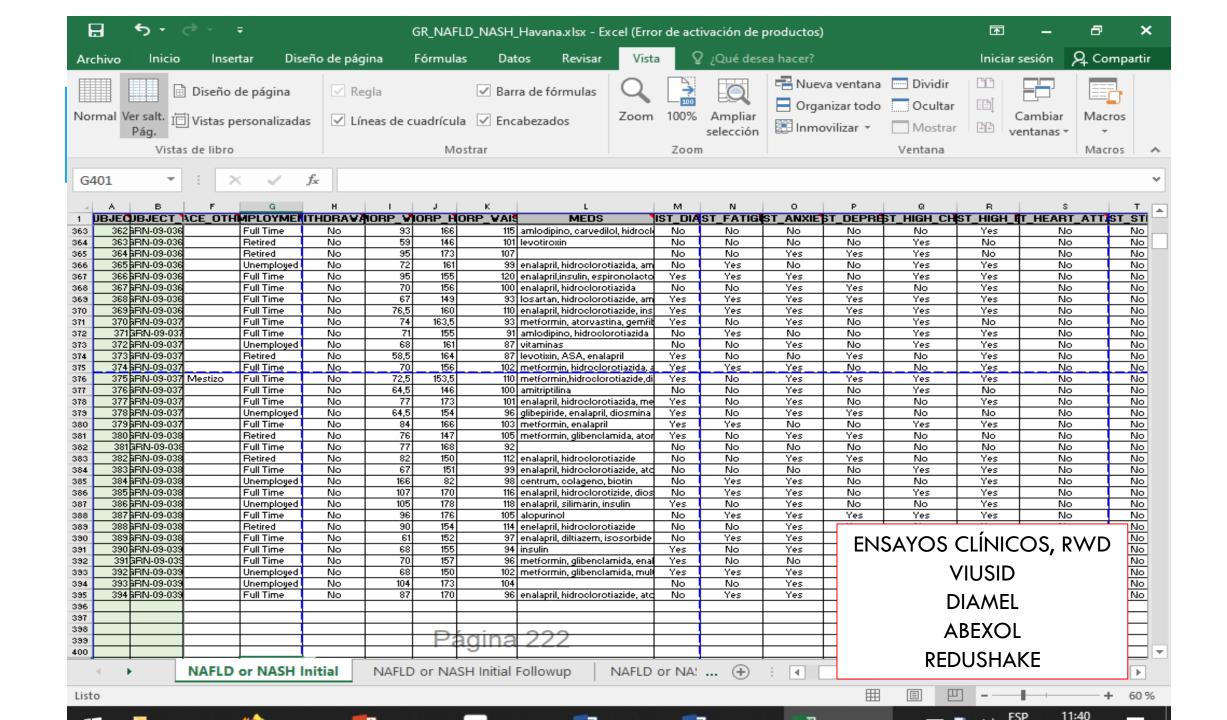
Ejercicio físico

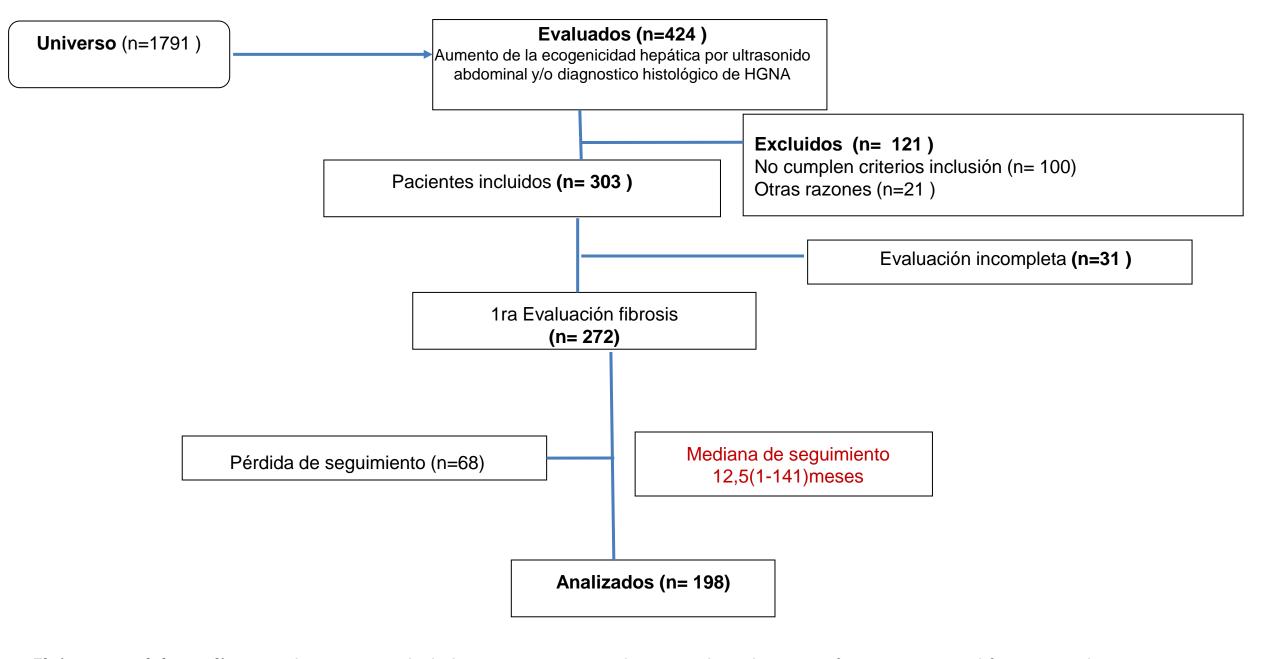
Control Factores de Riesgo

SEGUIMIENTO

Controles semestrales

- Peso
- Control metabólico
- Pesquisa complicaciones





Flujograma del estudio. Hígado graso no alcohólico, características clínico-epidemiológicas y factores que modifican su evolución. Instituto de Gastroenterología. 2021

TABLA 7. CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA QUE COMPLETARON EL SEGUIMIENTO.

Indicadores	Eval	р	
indicadores	N=		
Evaluación] ra	2 ^{da}	
Índice de masa corporal (kg/m²)	30.7±4.7	30.2±5.0	< 0.001
(media/DS)		+	
Circunferencia de la cintura (cm) (media/DS)			
Femenino	102.7±10.3	103.1±11.1	0.353
Masculino	107.6± 9.8	106.7± 10.6	0.494
Consumo de alcohol, n(%)	21(10.6)	3 (1.5)	<0.001
Actividad física, n(%)		•	<0.001
Sedentaria	66 (33.3)	142(71.7)	
Cumple dieta específica, n(%)	1 (0.5)	44 (22.2)	<0.001
FIB-4(media/DS)	1.34±0.96	↓ 1.18±0.75	< 0.001
FIB-4≥2.64, n(%)	7 (3.5)	8 (4.0)	0.344

FIB-4: Índice de fibrosis hepática Fuente: planilla de recolección de datos

Prueba de Wilcoxon: Cuantitativas Pruebade McNemar: Cualitativas.

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES SUBCLÍNICAS EN PACIENTES CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO. INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA 2019-20

Estudio descriptivo transversal, en el *Hospital* Universitario Clínico Quirúrgico "General *Calixto García*", entre febrero 2019 a enero 2020.

Se incluyeron 101 adultos sin antecedentes de eventos de cardiopatía isquémica aguda o de enfermedad cerebrovascular (51 de ellos con diagnóstico de HGNA y 50 sin esta condición)

Evaluación de variables demográficas, clínicas, antropométricas, ecocardiográficas, y de ultrasonografía vascular carotidea

Tabla 1. Características generales de los pacientes con y sin Hígado Graso no Alcohólico. Instituto de Gastroenterología, 2019-20.

Variables				Nivel de significación
	Total	HGNA	Grupo control n=50	Р
	n=101	n=51		
Edad (años) (mediana-rango)	48(19-73)	55 (27-73)	40 (19-68)	<0.001
Sexo n, (%)				
Femenino	71 (70.3)	35 (68.6)	36 (72.0)	0.711
Masculino	30 (29.7)	16 (31.4)	14 (28.0)	
Índice de masa corporal (kg/m²) (media± SD)				
	27.6±4.9	31.2±4.4	23.9±1.2	<0.001
Circunferencia abdominal (cm)				
Hombres				
Mujeres	100.2±9.7	106.3±9.4	93.2±3.5	<0.001
	95.2±12.5	104.5±11.5	86.3±3.8	<0.001
Fumadores, n (%)	23 (22.8)	18 (35.3)	5 (10)	<0.001
Antecedentes patológicos personales, n (%)				
Hipertensión arterial	13 (12.9)	10(19.6)	3 (6.0)	<0.001
Diabetes mellitus	6 (5.9)	4 (7.8)	2 (4.0)	<0.001

Tabla 2. Principales alteraciones ecocardiográficas de pacientes con Hígado Graso no Alcohólico.

Variables				Nivel de significación
	Total	HGNA	Grupo control	Р
	n=101	n=51	n=50	
Función sistólica del VI (%) (media± SD)				
Mujeres	63.0±4.1	62.2±3.0	63.8±4.8	0.120
Hombres	63.8±3.7	63.1±3.6	64.6±3.8	0.473
Función Diastólica del VI, n, (%)				0.006
Normal	82 (81.2)	36(70.6)	46 (92.0)	
Prolongado	19 (18.8)	15 (29.4)	4 (8.0)	
Grasa epicárdica				
Normal o ausente	88 (87.1)	40(78.4)	48(96.0)	0.008
Aumentada	13 (12.9)	11(21.6)	2(4.0)	
Hipertrofia lipomatosa del tabique				
interauricular				
Ausente	89 (88.1)	40 (78.4)	49 (98)	0.002
Presente	12 (11.9)	11 (21.6)	1 (2)	

Tabla 3. Principales alteraciones vasculares carotideas de pacientes con Hígado Graso no Alcohólico.

Variables				Nivel de significación
	Total	HGNA	Grupo control	Р
	n=101	n=51	n=50	
Grosor intima media carotidea (mm)	0.62±0.1	0.67±0.12	0.57±0.09	<0.001
Grosor intima media carotidea escala				
de percentiles, n (%)				
Normal (<75p)	80 (79.2)	38 (74.5)	42 (84.0)	0.240
Aumentada (≥75p)	21 (20.8)	13 (25.5)	8 (16.0)	
Placas de ateroma vascular carotidea				
Ausente	83 (82.2)	34 (66.7)	49 (98.0)	<0.001
Presente	18 (17.8)	17 (33.3)	1 (2.0)	
Edad arterial /Edad Cronológica				
EA ≤ EC	59 (58.4)	24 (47.1)	35 (70.0)	0.019
EA > EC	42 (41.6)	27 (52.9)	15 (30.0)	

Tabla 4. Riesgo de alteraciones cardiacas y vascular carotidea en pacientes con Hígado Graso no Alcohólico. Instituto de Gastroenterología, 2019-20.

Variables	Odds Ratio	Р
	(IC 95%)	
Grasa epicárdica	6.6 (1.3-31.5)	0.020
Hipertrofia lipomatosa del tabique interauricular	13.4 (1.6-108.8)	0.007
Función Diastólica del VI (prolongado)	4.7 (1.4-15.6)	0.013
Placas de ateroma vascular carotidea	24.5 (3.1-192.9)	<0.001

CONCLUSIONES

- ✓ La prevalencia de la "Esteatosis Hepática Metabólica" es cada vez mas creciente, por lo que debe prestarse mayor atención a esta enfermedad
- ✓ La Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico (NAFLD) pasará a llamarse "Esteatosis Hepática Metabólica" (MASLD) incluyendo a pacientes que tienen esteatosis hepática y al menos uno de cinco factores de riesgo cardiometabólico
- ✓ Se puede utilizar un algoritmo de pruebas no invasivas para estratificar el riesgo de los pacientes con esta enfermedad
- ✓ Los regímenes de tratamiento actuales son limitados, pero realmente hay que abordar los factores de riesgo. Indicados la dieta y el ejercicio físico

Muchas Cracias!

