

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Esteatosis hepática metabólica

Profesor Jeffrey V Lazarus [Jeffrey.Lazarus@ISGlobal.org]

Codirector del Programa de Infecciones Virales y Bacterianas, ISGlobal, Hospital Clínic, Barcelona

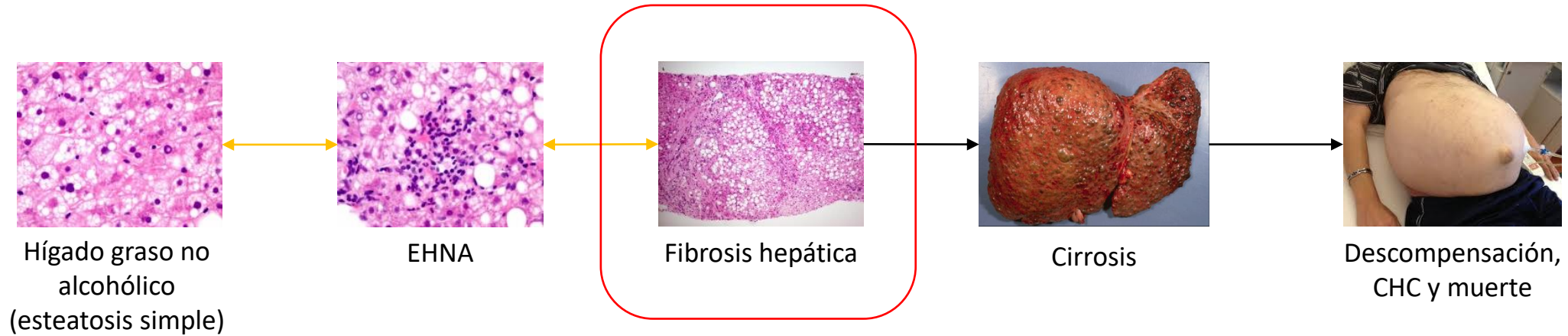
Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona

Vicepresidente, Fundación Internacional del Hígado de la *EASL (EILF)*

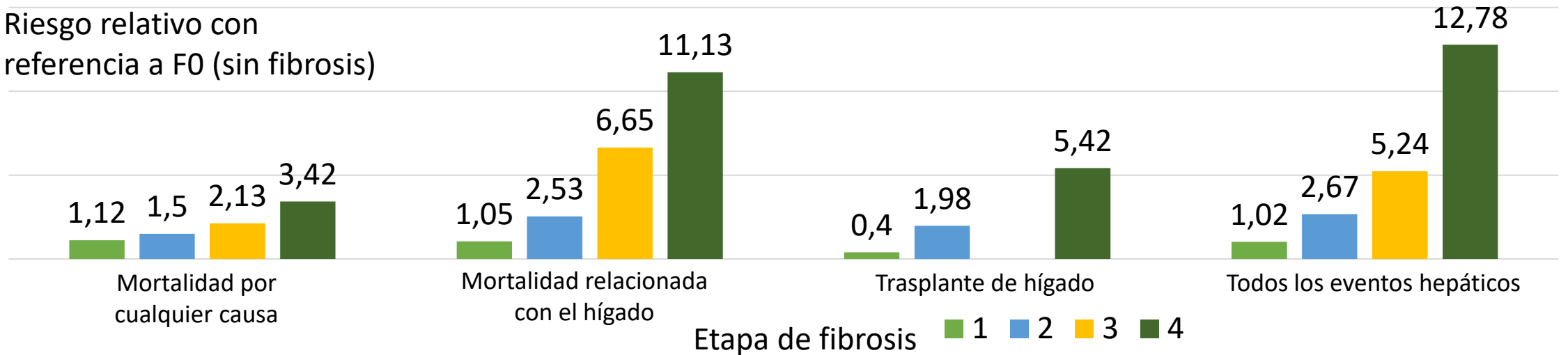
Miembro, Comité de Políticas y Salud Pública, *EASL*



Historia natural de la EHGNA



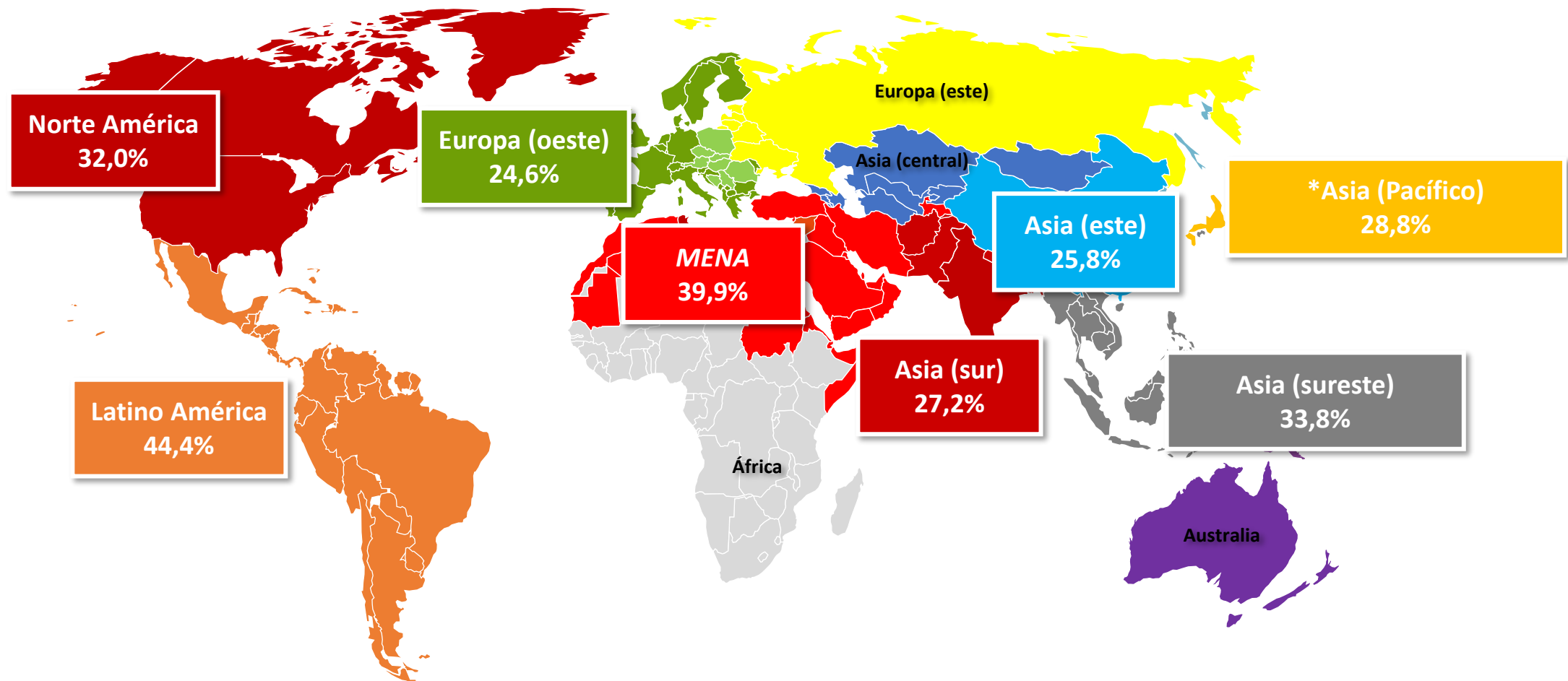
Riesgo relativo con referencia a F0 (sin fibrosis)



Abreviaturas: CHC, carcinoma hepatocelular; EHGNA, enfermedad de hígado graso no alcohólico; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica.

Epidemiología y carga de la enfermedad

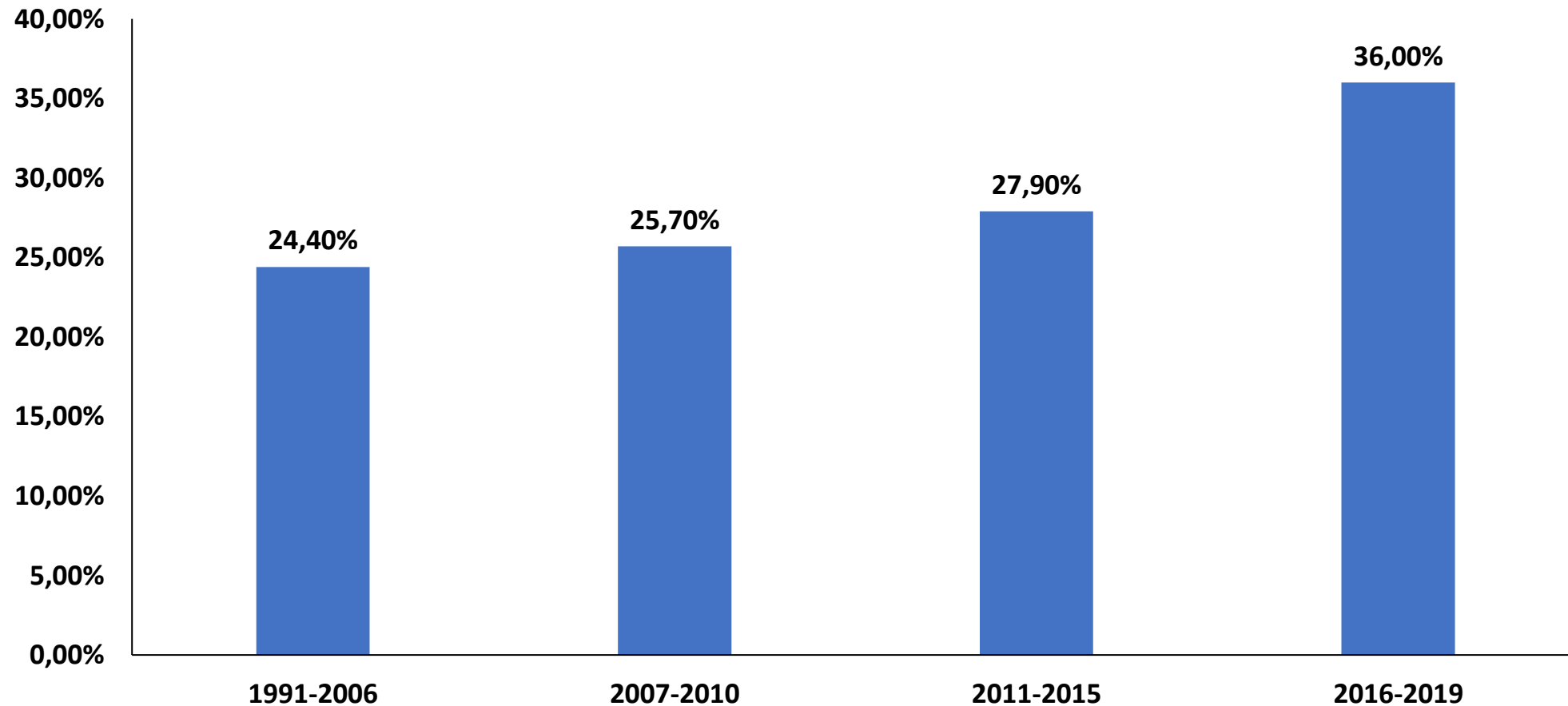
Prevalencia de la EHGNA según regiones globales (datos recopilados 1991-2019)



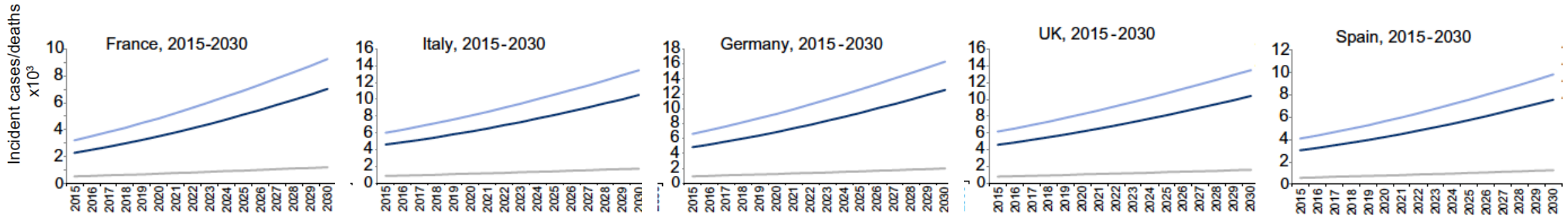
*Altos ingresos. Abreviaturas: MENA, Middle East and North Africa (Oriente Medio y África del Norte).

La creciente prevalencia de la EHGNA y la EHNA

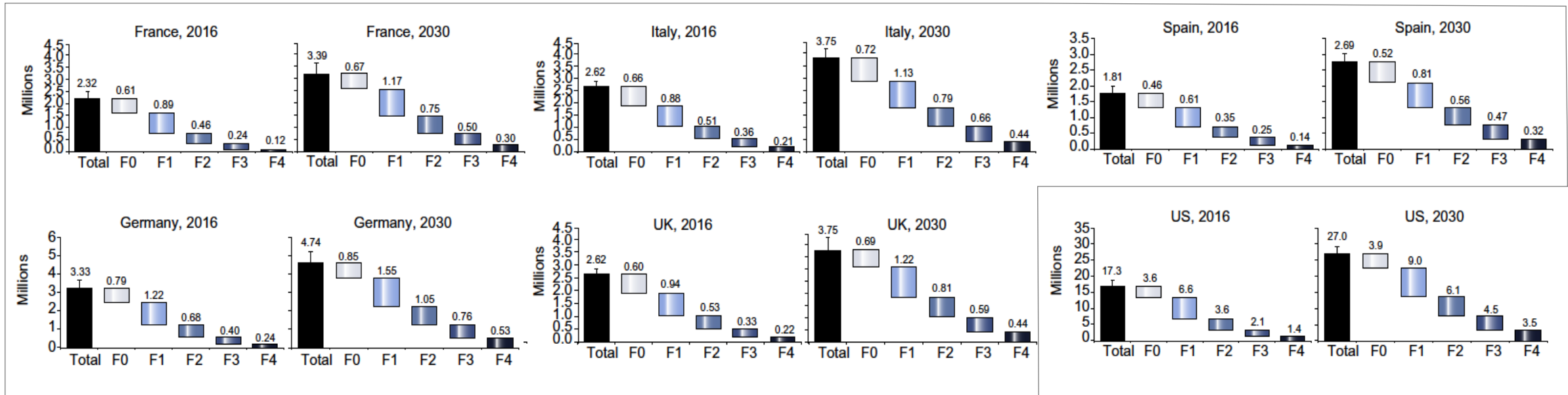
Proporciones globales



Modelos de carga de enfermedad de la EHGNA en Europa 2016-2030



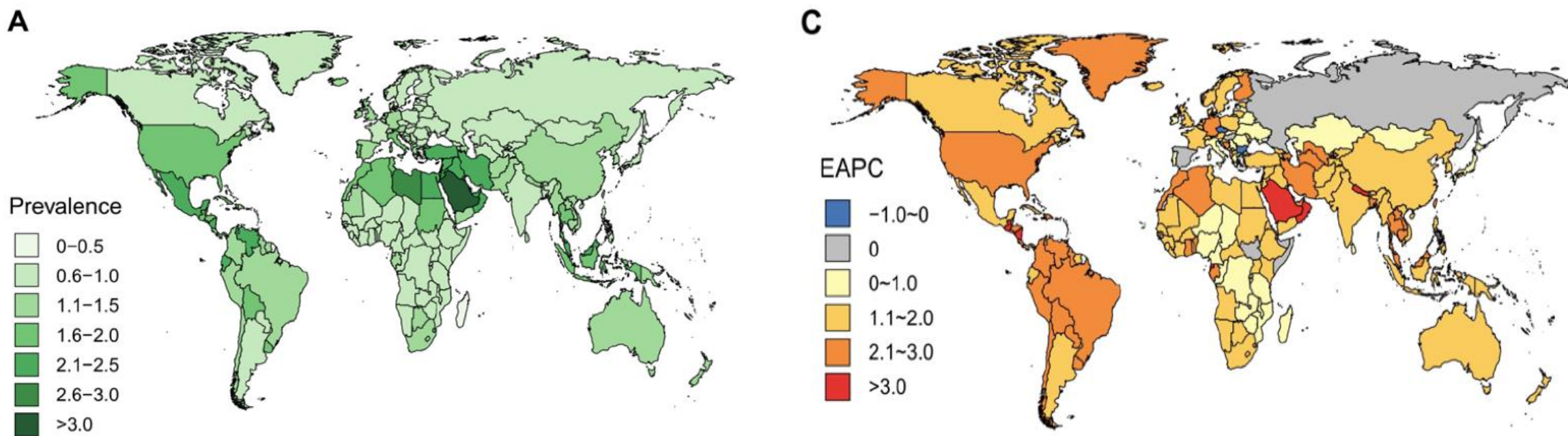
Aumento previsto de cirrosis descompensada, CHC y muertes relacionadas con el hígado entre la población europea con EHGNA



Abreviaturas: UK, United Kingdom (Reino Unido); US, United States (Estados Unidos).

Epidemiología de la EHGNA y la EHNA en niños y adolescentes

- Un estudio de *Global Burden of Disease (GBD, carga mundial de enfermedad)* demostró que la prevalencia de la EHGNA y la EHNA aumentó de 19 millones en 1990 a 29 millones en 2017 entre niños y adolescentes, con un aumento anual de 1,35% durante este período
- Todas las regiones *GBD* mostraron una tendencia creciente en la prevalencia de la EHGNA y la EHNA



(A) La prevalencia de la EHGNA/EHNA entre niños y adolescentes en 2017 a nivel nacional; (C) Los EAPCs de la EHGNA/EHNA (%) entre niños y adolescentes en 2017 a nivel nacional.

Abreviatura: EAPC, *estimated annual percentage changes* (variaciones porcentuales anuales estimadas).

La EHGNA y la EHNA obesa y delgada

- La EHGNA está fuertemente asociada con la obesidad y la prevalencia aumenta proporcionalmente con los aumentos en el índice de masa corporal
 - La prevalencia de obesidad en pacientes con EHGNA y EHNA se estimó en 51 y 82%, respectivamente
 - La prevalencia de EHGNA en individuos obesos oscila entre 58-74%
- La EHGNA también puede ocurrir en individuos delgados
 - Un número significativo de personas delgadas con EHGNA pueden pertenecer al fenotipo "peso normal metabólicamente obeso" (asociado con obesidad visceral, ingesta alta de grasas y fructosa y defectos congénitos del metabolismo)
 - Las estimaciones de prevalencia de la EHGNA delgada varían significativamente:
 - Los estudios transversales la estiman en un 7-20%
 - Es más alta en Asia, alcanzando el 25-30%
 - En los estadounidenses y caucásicos oscila entre el 10-20%
 - En Italia se estimó en un 16%

Fuentes: Younossi Z, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019;69(6):2672-82. Younossi ZM, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84. Bellentani S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132(2):112-7. Luyckx FH, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(3):222-6. Nomura H, et al. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988;27(2):142-9. Younossi Z, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15(1):11-20. Albhaisi S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Reports* 2019;1(4):329-41. Younossi ZM, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology* 2018;68(1):349-60. Sayiner M, et al. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis* 2016;20(2):205-14. Bellentani S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132(2):112-7.

La EHGNA es parte del grupo de trastornos relacionados con la obesidad



Cardiovascular diseases



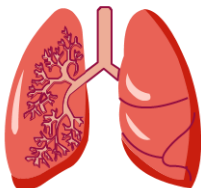
Chronic kidney disease



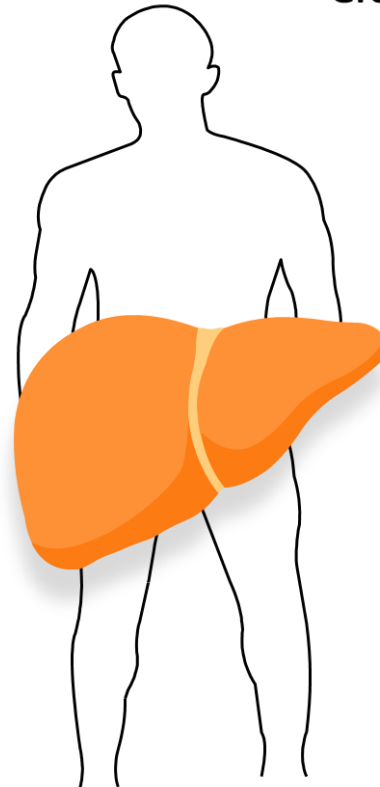
Cancers



Estrogen deficiency
Polycystic ovarian syndrome
Male sexual dysfunction



Obstructive sleep apnea



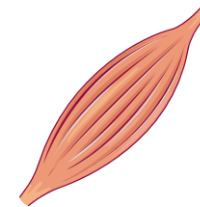
Psychiatric disorders
Growth hormone deficiency



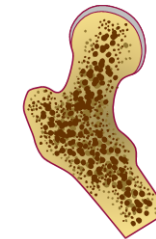
Hypothyroidism



Sarcopenia



Osteoporosis

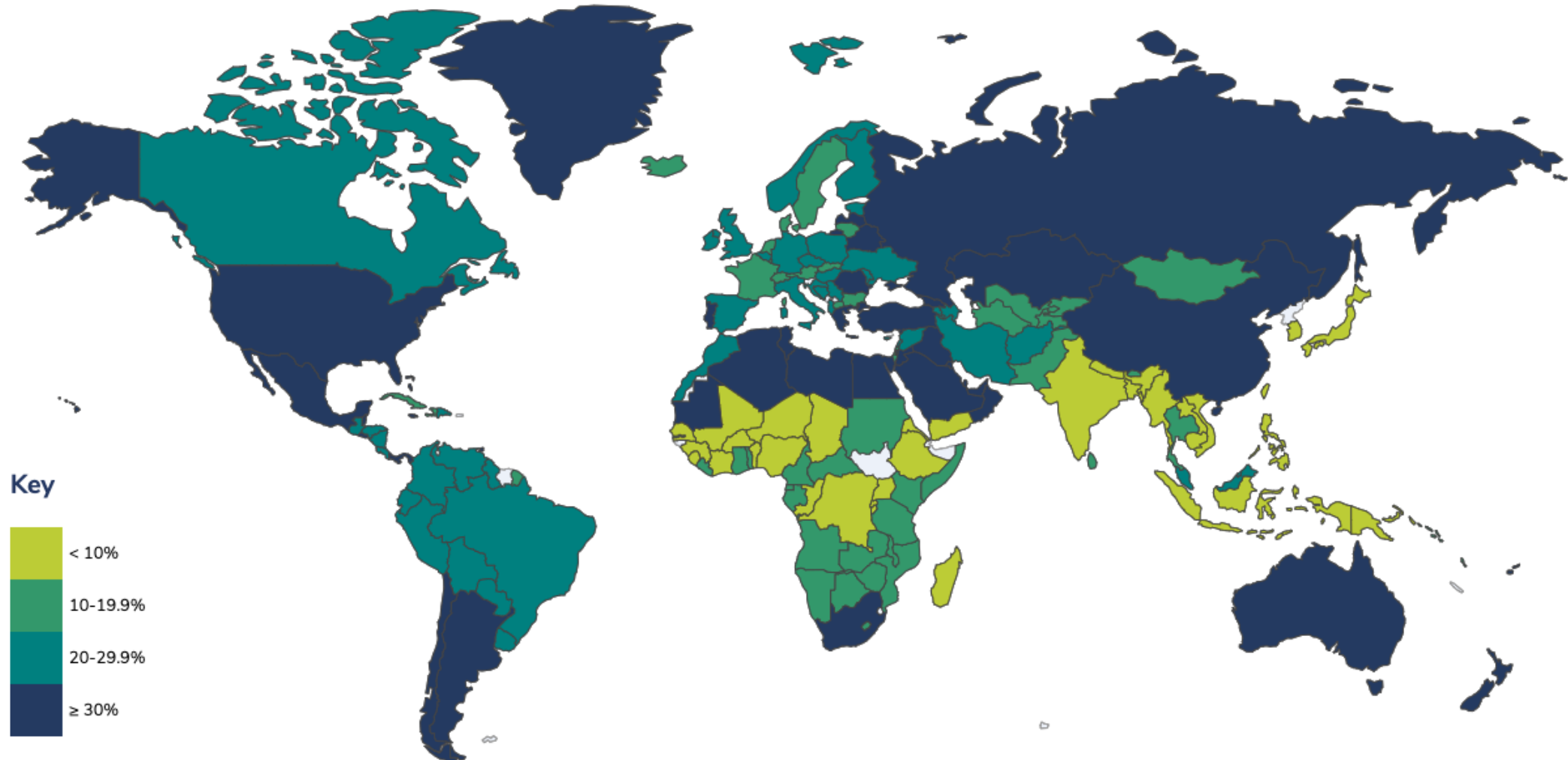


Psoriasis



La obesidad y el síndrome metabólico son los principales impulsores del aumento de la EHGNA

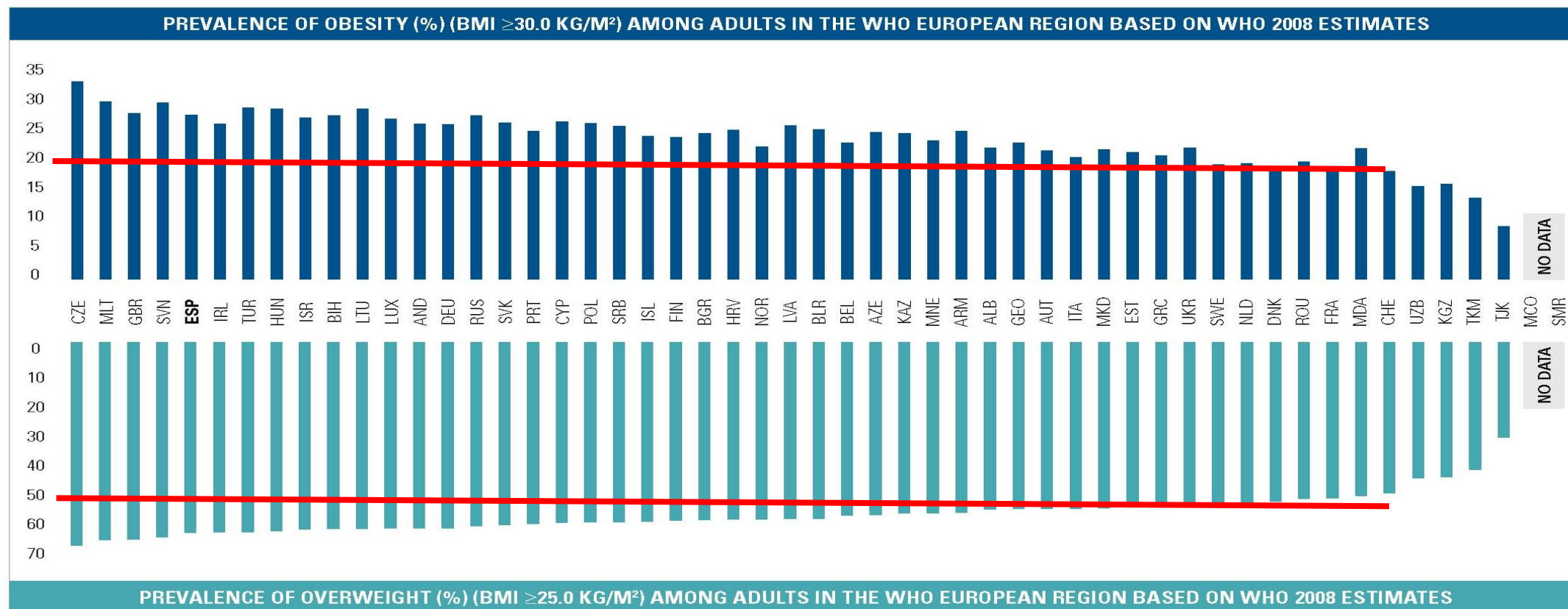
Mapa de prevalencia de la obesidad



Prevalencia de la obesidad en Europa

500 millones de obesos

1400 millones de personas con sobrepeso

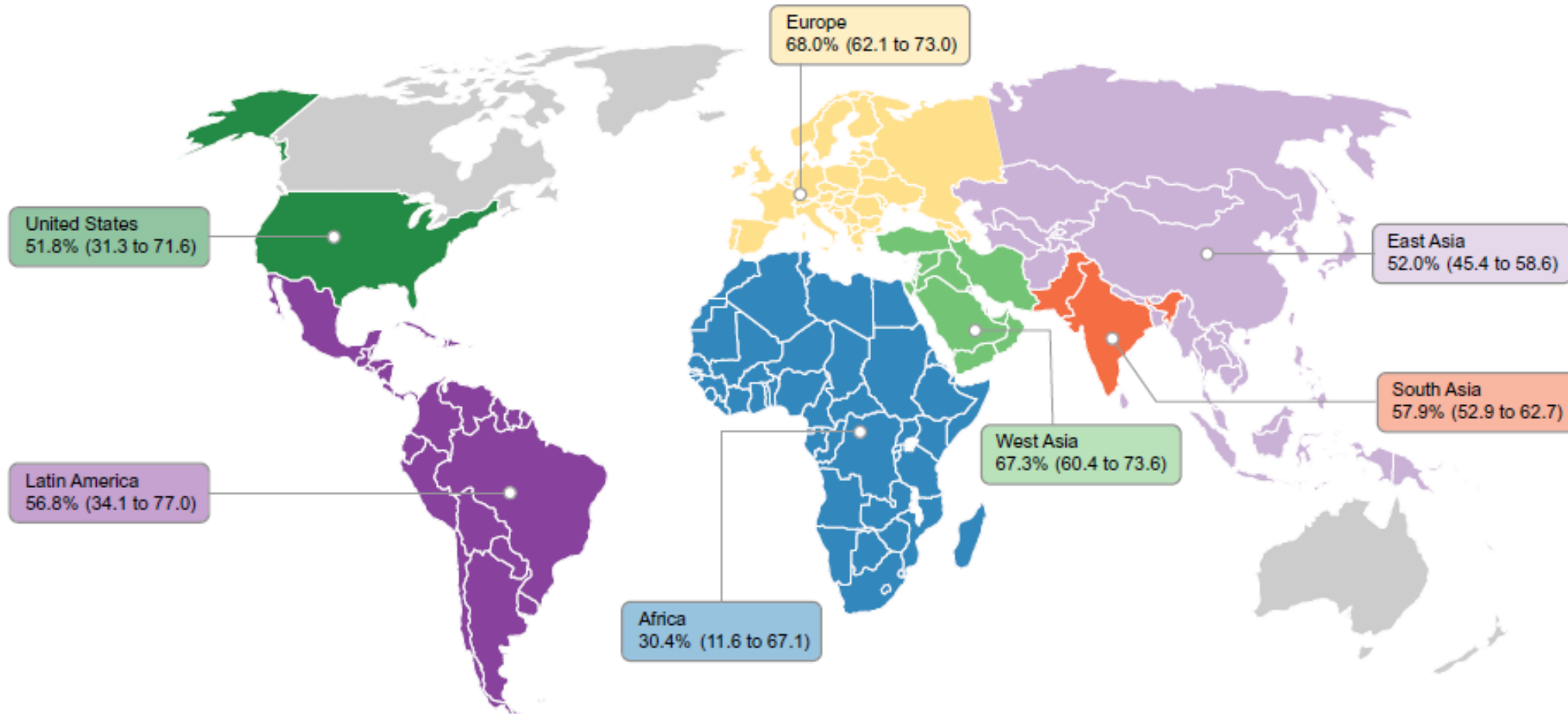


Notes. The country codes refer to the ISO 3166-1 Alpha-3 country codes. Data ranking for obesity is intentionally the same as for the overweight data. BMI: body mass index.

Source: WHO Global Health Observatory Data Repository (1).

The Regional Office is grateful to the European Commission (EC) for its financial support for the preparation of this country profile and the development of the nutrition, obesity and physical activity database that provided data for it.

Prevalencia global de la EHGNA y la EHNA en pacientes con diabetes tipo 2



- 55,5% tienen EHGNA
- 37,3% tienen EHNA
- 17,0% tienen fibrosis avanzada

Grupos de alto riesgo de progresión de la EHGNA y la EHNA



Abreviatura: *NAFLD*, *non-alcoholic fatty liver disease* (enfermedad de hígado graso no alcohólico).

Implicaciones para el manejo y la vía de atención

EHGNA

- Evaluaciones metabólicas mínimas:
 - Hiperglucemia
 - Dislipidemia
 - Hipertensión
 - Obesidad
- Estudios adicionales para enfermedades cardiovasculares y otras afecciones, según corresponda



Obesidad y/o diabetes

- Realice el estudio de EHGNA y fibrosis hepática, según corresponda
- Si tiene cirrosis, también se beneficiará de la detección de cáncer de hígado y vrices

Tratamientos que benefician tanto a la EHGNA como a condiciones metabólicas concurrentes

- Intervención en el estilo de vida
- Medicamentos metabólicos
- Cirugía bariátrica

El panorama cambiante de la enfermedad hepática

- Entre 1990 y 2017 aumentaron las muertes y los años de vida ajustados por discapacidad atribuibles a la cirrosis, al igual que la proporción de todas las muertes a nivel mundial debido a la cirrosis
- El cáncer de hígado también es ahora la segunda causa principal de años de vida perdidos entre todos los cánceres a nivel mundial
- La EHNA es una de las principales causas de progresión a cirrosis y CHC y una indicación cada vez más común para el trasplante de hígado
- Con la expansión de las medidas de prevención y, en particular, de tratamiento de las hepatitis virales, se espera que el impacto de la EHNA supere al de las hepatitis virales en un futuro próximo
- A nivel social, la EHNA ya está generando costos de atención médica sustanciales y anticipados, pérdidas económicas y una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud

El impacto económico de la EHGNA y la EHNA

- Dos estudios encontraron que solo en Europa, la carga económica anual de la EHGNA y la EHNA se estima en ~€35 y ~€20 mil millones, respectivamente, en costos médicos directos y ~€191 mil millones en costos sociales debido a la pérdida de años de vida ajustados por calidad para la EHGNA
- Otro estudio europeo encontró que los costes económicos totales de la EHNA eran de €8548-19546 millones
 - De estos, los costes del sistema de salud fueron de €619-1292 millones
 - Los costes totales de bienestar fueron de €41536-90379 millones
- En los Estados Unidos, la EHGNA tiene costos médicos directos anuales de alrededor de \$103 mil millones
- Se ha reportado que los pacientes con EHNA tienen un nivel similar de calidad de vida relacionada con la salud, productividad laboral y deterioro de la actividad que las personas con diabetes tipo 2, pero reportan un peor estado mental y un mayor nivel de uso de recursos de salud, incluida la atención de emergencia y la hospitalización

Fuentes: Younossi ZM, *et al.* The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 64, 1577-86 (2016).

O'Hara J, *et al.* Cost of non-alcoholic steatohepatitis in Europe and the USA: The GAIN study. *JHEP Rep*. 2, 100142 (2020).

Schattenberg JM, *et al.* Disease burden and economic impact of diagnosed non-alcoholic steatohepatitis in five European countries in 2018: A cost-of-illness analysis. *Liver Int*. 2021 Jun;41(6):1227-1242.

Balp M-M, Krieger N, Przybysz R, *et al.* The burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) among patients from Europe: A real-world patient-reported outcomes study. *JHEP Reports* 2019; 1(3): 154-61.

Una emergencia de salud pública

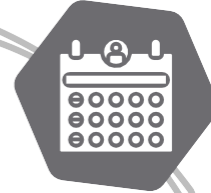
Un problema global

La EHGNA afecta a 1 de 4 adultos mundialmente



Un impacto significativo

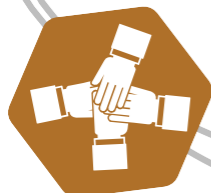
La EHGNA implica graves problemas de salud, económicos y sociales



¡DEBEMOS ACTUAR AHORA!

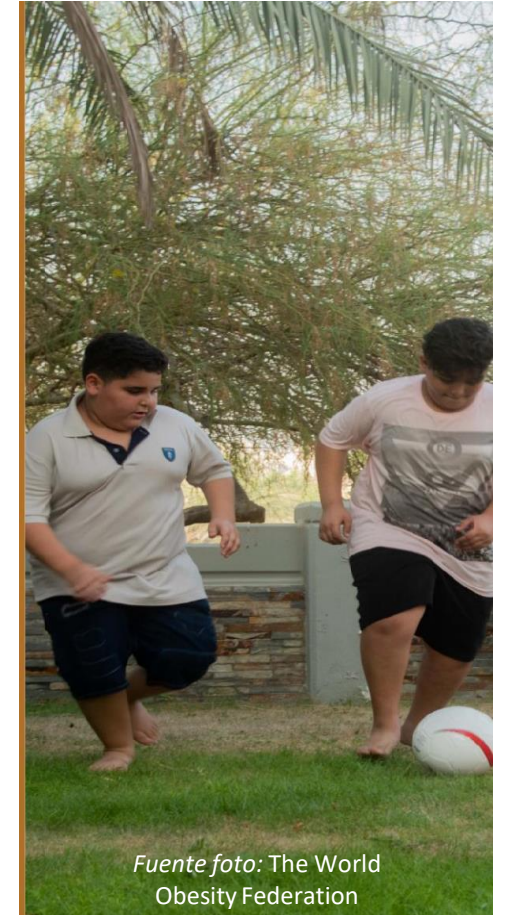
Un problema complejo

La EHGNA requiere que trabajemos en todas las disciplinas y sectores para encontrar soluciones



Una condición silenciosa

La EHGNA ha recibido poca atención por parte de los formuladores de políticas o de la comunidad de salud pública



Fuente foto: The World Obesity Federation

Determinantes sociales de la salud para la distribución y los resultados de la EHGNA

Distribution

- Low socioeconomic status is associated with a higher NAFLD prevalence
- People in food-insecure households have a higher risk of NAFLD

Advanced liver disease

- Low SES population have a higher NASH prevalence
- Low SES population have a higher risk of cirrhosis
- Food insecurity is associated with advanced fibrosis

Complications

- Low SES population have higher liver cancer rates
- Non-private insured population have higher risk of dying on the waitlist for liver transplant

Abreviatura: SES, *socioeconomic status* (estatus socioeconómico).

Una revisión global de las políticas relacionadas con la EHGNA y la EHNA

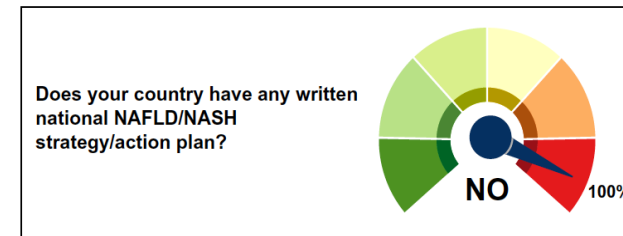
- En 2020, la *EILF* realizó una revisión de la política global de la EHGNA, siguiendo un estudio europeo anterior
- Expertos de 102 países completaron la encuesta
- Desarrollamos un índice de políticas codificando los datos en 6 dominios: políticas, pautas, conciencia civil, epidemiología, detección y manejo
- Las respuestas se clasificaron como de nivel alto, medio o bajo según criterios predefinidos
- Luego llevamos a cabo un análisis de correspondencia múltiple

Research Article
NAFLD and Alcohol-Related Liver Diseases

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe

Graphical abstract



Authors

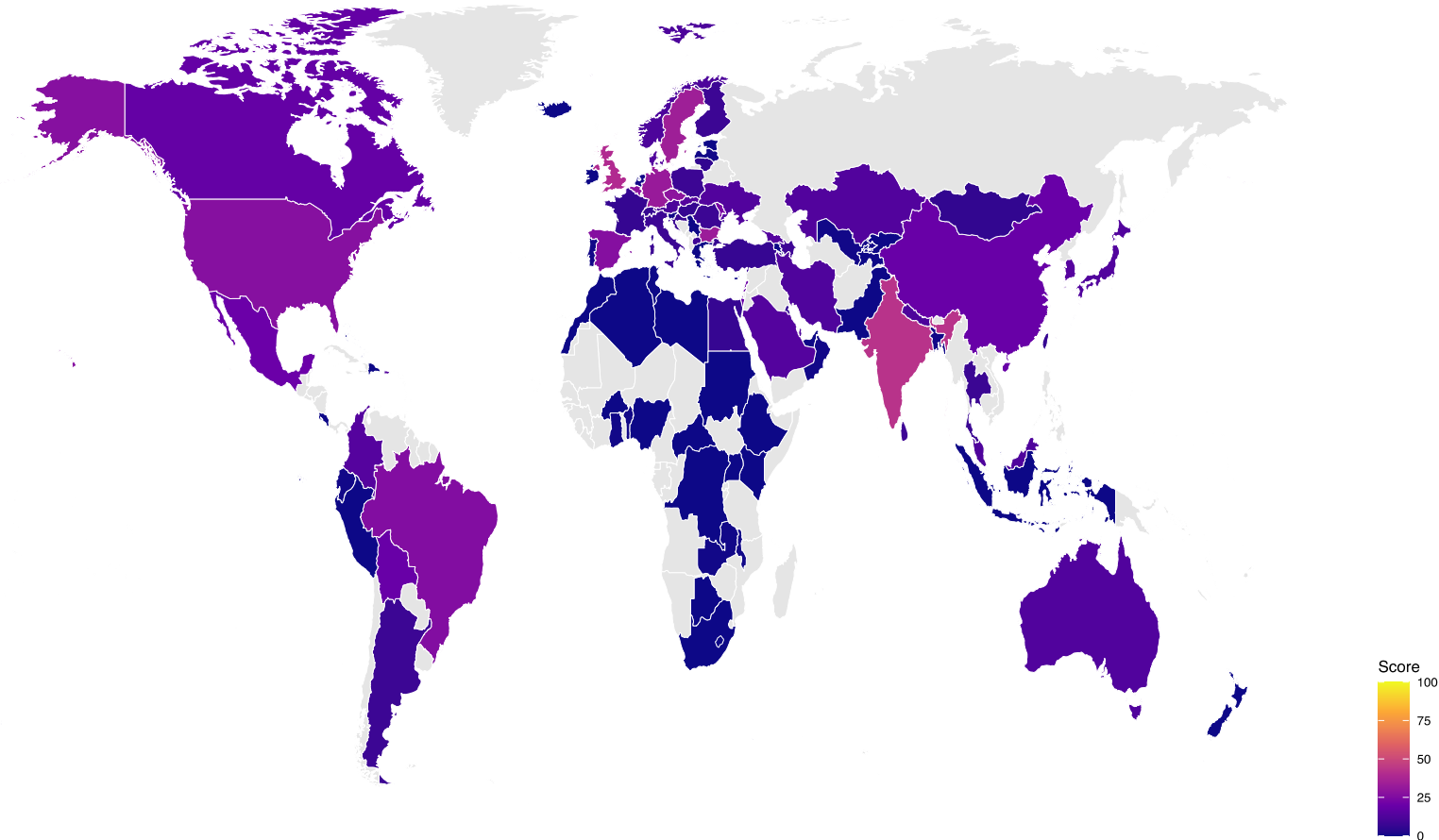
Jeffrey V. Lazarus, Mattias Ekstedt, Giulio Marchesini, ..., Frank Tacke, Helena Cortez-Pinto, Quentin M. Anstee

Correspondence

Jeffrey.Lazarus@ISGlobal.org
(J.V. Lazarus)

Abreviatura: *NASH*, non-alcoholic steatohepatitis (esteatohepatitis no alcohólica).

El índice global de políticas de la EHGNA

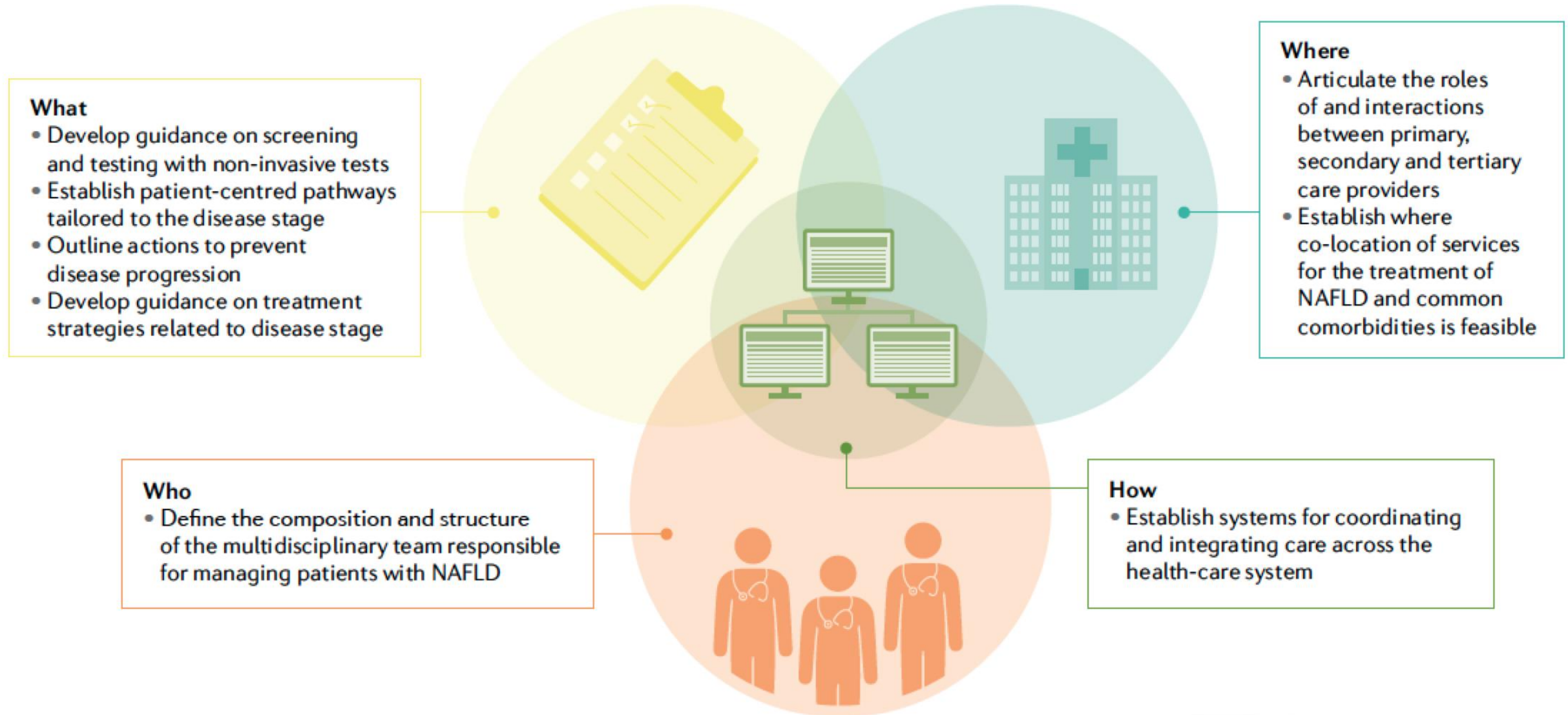


- No se encontró ningún país bien preparado para abordar la EHGNA
- Cerca de un tercio de los países recibieron una puntuación general de cero
- Los resultados pueden ayudar a los países a identificar acciones prioritarias para mejorar su preparación para la EHGNA
- Podemos utilizar el índice para realizar un seguimiento del progreso nacional, regional y mundial a lo largo del tiempo

Abordar las necesidades de atención de los pacientes con EHGNA y EHNA

- La atención de la EHGNA y la EHNA requiere enfoques multidisciplinarios con mayor coordinación y colaboración entre disciplinas
- Hay una escasez de orientación sobre cómo desarrollar modelos de atención
 - Una búsqueda sistemática de literatura revisada por pares identificó solo siete ejemplos publicados de modelos de atención integrales que respondieron cuatro preguntas clave:
 - ¿Qué servicios se brindan?
 - ¿Dónde se proporcionan?
 - ¿Quién los está ofreciendo?
 - ¿Cómo se coordinan e integran dentro de los sistemas de salud?
- Los hallazgos se sintetizaron en ocho recomendaciones anidadas dentro del "qué, dónde, quién y cómo" de los modelos de atención
 - Estas recomendaciones son relevantes para los responsables de la formulación de políticas y los profesionales que diseñan e implementan modelos de atención y pueden ayudar a abordar la creciente necesidad de brindar atención de buena práctica para pacientes con EHGNA y EHNA

Recomendaciones para mejorar los modelos de atención de la EHGNA y la EHNA



Un problema global que necesita una respuesta global



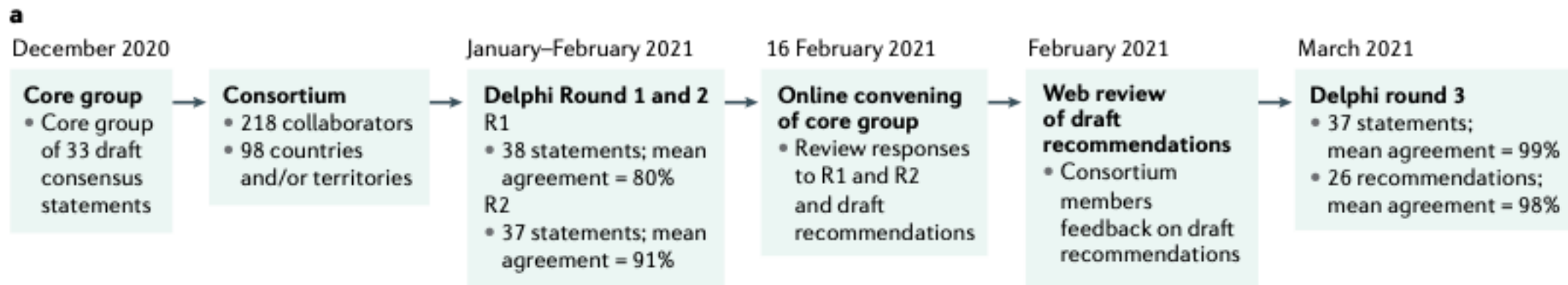
NAFLD: Sounding the alarm on a global public health challenge



- Para respaldar los esfuerzos para una respuesta coordinada, se desarrolló una declaración de consenso de salud pública global de la EHGNA y un conjunto de recomendaciones
 - Estos abordan una amplia gama de temas, desde epidemiología, concientización, modelos de atención y tratamiento, hasta políticas de salud pública y liderazgo
 - Los hallazgos tienen una amplia relevancia para los formuladores de políticas, los profesionales de la salud, los grupos de la sociedad civil, las instituciones de investigación y las poblaciones afectadas
- El enfoque ahora debe cambiar al desarrollo de una ruta para apoyar los esfuerzos nacionales y locales para abordar la EHGNA



SUPPORTED BY



Las recomendaciones del consenso de la EHGNA

b

Leadership for the NAFLD public health agenda

- Form a global coalition to develop a roadmap
- Collaborate across disciplines
- Develop guidelines, policy briefs and action plans

Human and economic burden

- Invest in research
- Develop global, regional and local investment cases
- Consider alternate research methods

Awareness

- Reconsider the terminology of fatty liver diseases
- Develop simple knowledge products and educational courses
- Engage health communication experts

Treatment and care

- Improve access to effective treatments
- Standardise trial endpoints
- Identify interventions with sustained impact

Policy strategies and a whole-of-society approach

- Address NCDs holistically
- Incorporate NAFLD into technical materials on NCDs
- Dedicate a World Health Day (7 April) to liver health

What will it take to advance the NAFLD public health agenda?

Patient and community perspectives

- Support patient groups
- Involve affected populations

Defining and implementing models of care

- Design and implement local care pathways
- Make multidisciplinary care models the norm
- Equip providers with the necessary tools
- Expand the use of implementation research

Abreviatura: *NCD, non-communicable disease* (enfermedad no transmisible).

La Comisión *EASL-Lancet*



- Protegiendo a la próxima generación de europeos contra las complicaciones de la enfermedad hepática y la mortalidad prematura
- La enfermedad de hígado graso en Europa, una epidemia en aumento:
 - Reconocer el impacto de la comercialización de alcohol, alimentos ultra procesados con alto contenido de azúcar y bebidas para niños
 - Abogar por una mejor promoción de la salud a través del acceso a dietas saludables y actividad física
 - El endocrinólogo no debe pasar por alto la EHGNA: las personas con diabetes tipo 2 tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar fibrosis hepática y CHC
 - Desarrollar programas de educación de múltiples partes interesadas para reducir todas las formas de estigma

El 2 de diciembre de 2021, Ursula von der Leyen, presidenta de la Comisión Europea, pronunció una declaración de apertura y dio inicio a la *EASL-Lancet Liver Commission*

“Cada año, casi 300.000 personas en Europa mueren prematuramente debido a problemas del hígado. Muchos de ellos podrían haber vivido vidas más largas y saludables. Porque hoy en día, en la mayoría de los países europeos, hay un buen acceso a la atención secundaria. Y en la mayoría de los casos, la enfermedad hepática se puede prevenir. La prevención es la mejor cura que tenemos. Entonces, juntos, debemos crear más conciencia sobre la naturaleza prevenible y tratable de muchas enfermedades crónicas”.

Posicionamiento de la EHGNA dentro de la agenda de las ENTs

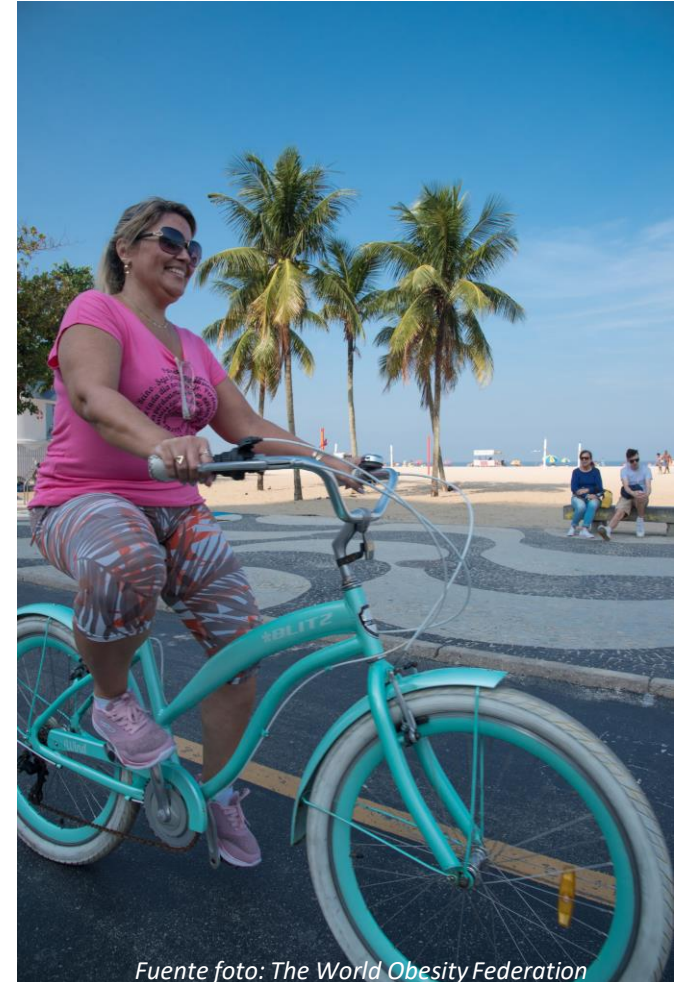
¿Dónde debería ubicarse estratégicamente la EHGNA en la agenda de las enfermedades no transmisibles (ENTs)?

- Construir asociaciones y colaboraciones más allá de la comunidad de salud del hígado
- Establecer una respuesta colaborativa a la EHGNA y otras ENTs a través de visiones compartidas y plataformas comunes
- Uso de lenguaje compartido entre disciplinas y comprensión de los beneficios mutuos
- Identificar dónde la comunidad de la EHNA/EHNA puede liderar esfuerzos y dónde puede apoyar y amplificar el trabajo de otros
- El Día Mundial de la Obesidad (4 marzo) debe ser usado por la comunidad del hígado para abordar y amplificar la llamada de atención suya y de otros
- El modelo de colaboración nacional para la investigación de la obesidad infantil (NCCOR) podría ser útil para avanzar y coordinar la investigación y el conocimiento de la EHGNA



Las acciones clave avanzan la agenda de salud pública de la EHGNA

- Establecer una agenda organizada que decrete claramente qué acción se requiere
- Mover el tema fuera del espacio de la salud del hígado y hacerlo parte de otras agendas (ENTs, obesidad, diabetes)
- Establecer colaboraciones de múltiples partes interesadas en todos los sectores y disciplinas



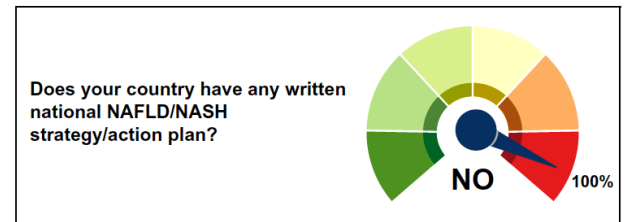
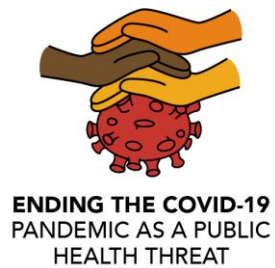
Fuente foto: The World Obesity Federation

Conclusiones

- Tenemos un largo camino por recorrer para hacer de la EHGNA una prioridad de salud pública y garantizar respuestas adecuadas desde el nivel local al global
- Pero hay motivos para el optimismo...
- Tenemos más impulso que nunca y una creciente coalición de expertos en todas las disciplinas listos para avanzar en esta agenda
- ¡Juntos debemos aprovechar la oportunidad para dar forma al futuro de la agenda de salud pública de la EHGNA!

Agradecimientos

A todos los >500 participantes de los esfuerzos y estudios citados y a mi equipo en ISGlobal



Jeffrey.Lazarus@ISGlobal.org



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá