

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Asignatura: Enfermedad hepática metabólica

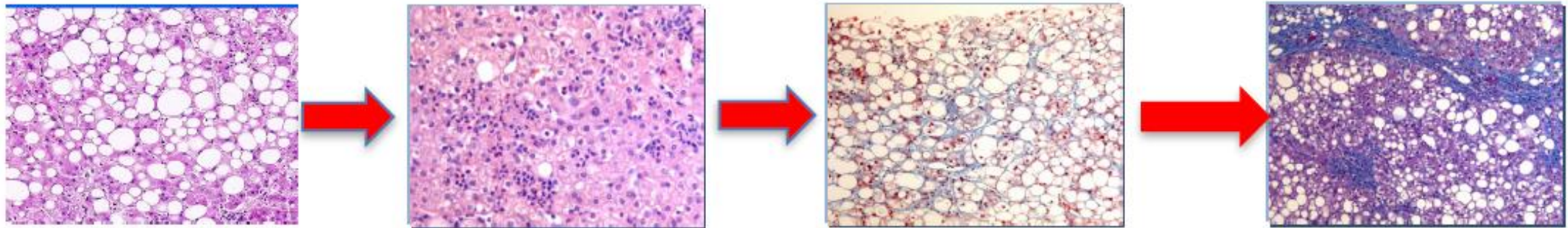
“Otras formas de esteatosis hepática metabólica son posibles. Formas atípicas de NASH. Enfermedades inmunomediadas y NASH / Liver-skin axis”

Javier Crespo

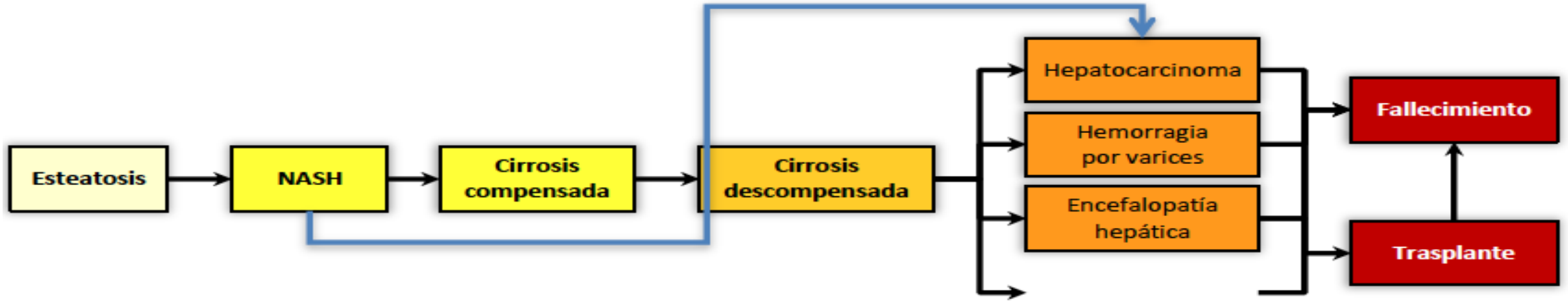
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Del “viejo” NAFLD al nuevo MAFLD (Esteatosis hepática metabólica –EHmet- en castellano)

- MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for MAFLD. Gastroenterology 2020 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
- A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol 2020.
- Romero-Gómez M, Ampuero J. Looking for a new name for non-alcoholic fatty liver disease in Spanish: esteatosis hepática metabólica (EHmet). Rev Esp Enferm Dig. 2021 Mar;113(3):161-163. doi: 10.17235/reed.2021.7862/2021. PMID: 33573385.



Depósito de ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol en el citoplasma del hepatocito, preferentemente en forma macrogotular, sin consumo de alcohol y no asociado a otras enfermedades hepáticas.



- Estilo de vida
- Edad
- Factores genéticos
- Factores inmunológicos

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

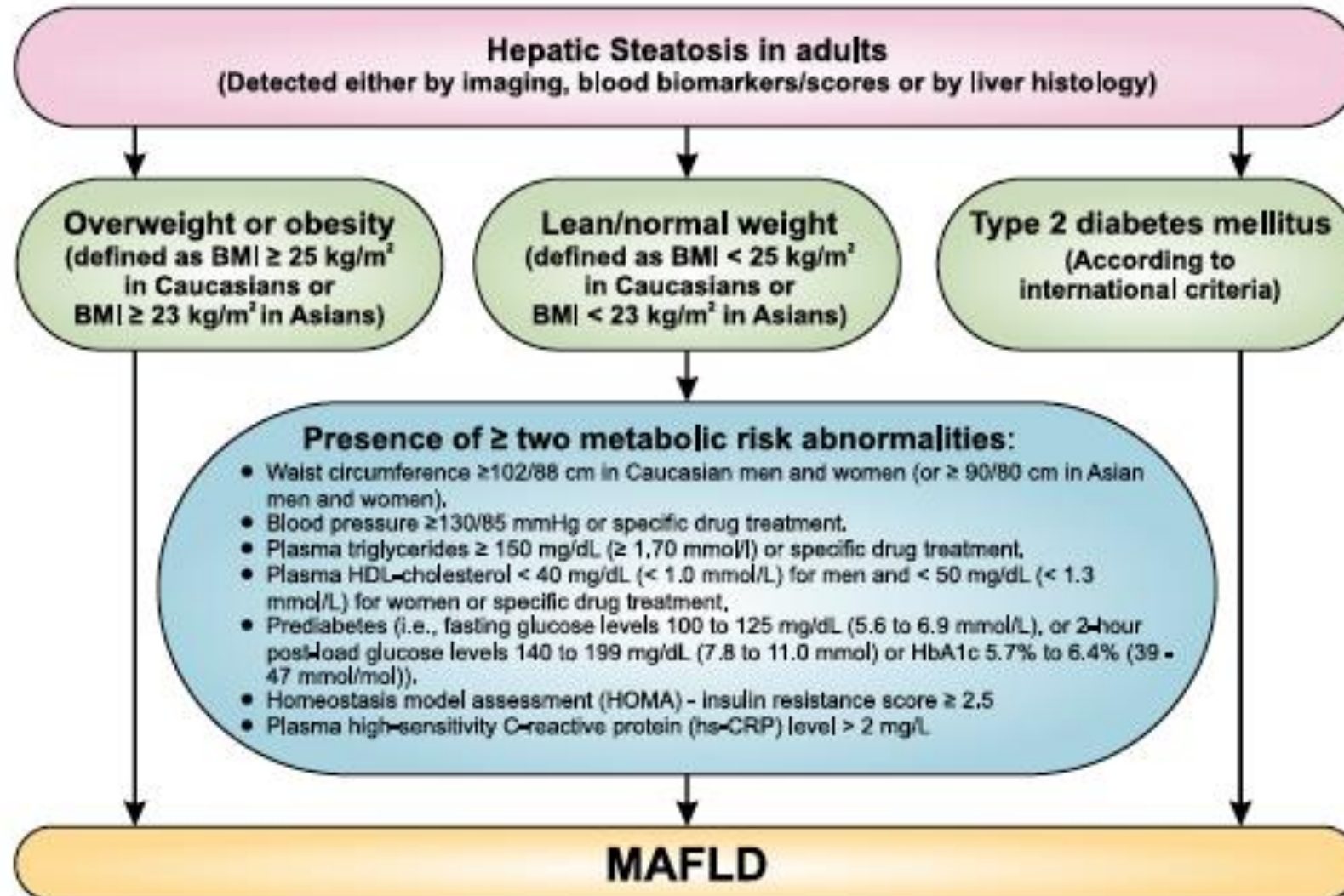
- Resistencia insulina
- Disfunción endotelial
- Dislipemia aterogénica
- Estado pro-inflamatorio

Manifestaciones extrahepáticas



Morbimortalidad secundaria al incremento del riesgo cardiovascular

Incremento del riesgo de cáncer



Concepto de enfermedad hepática por depósito de grasa

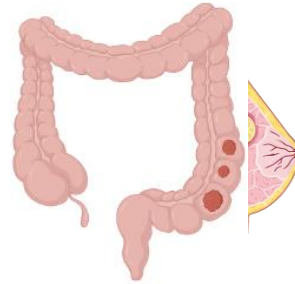
1º Enfermedad cardiovascular

- Mortalidad doble que la población general.
- Incidencia mayor de cardiopatía isquémica, arritmias, valvulopatías, disfunción diastólica.



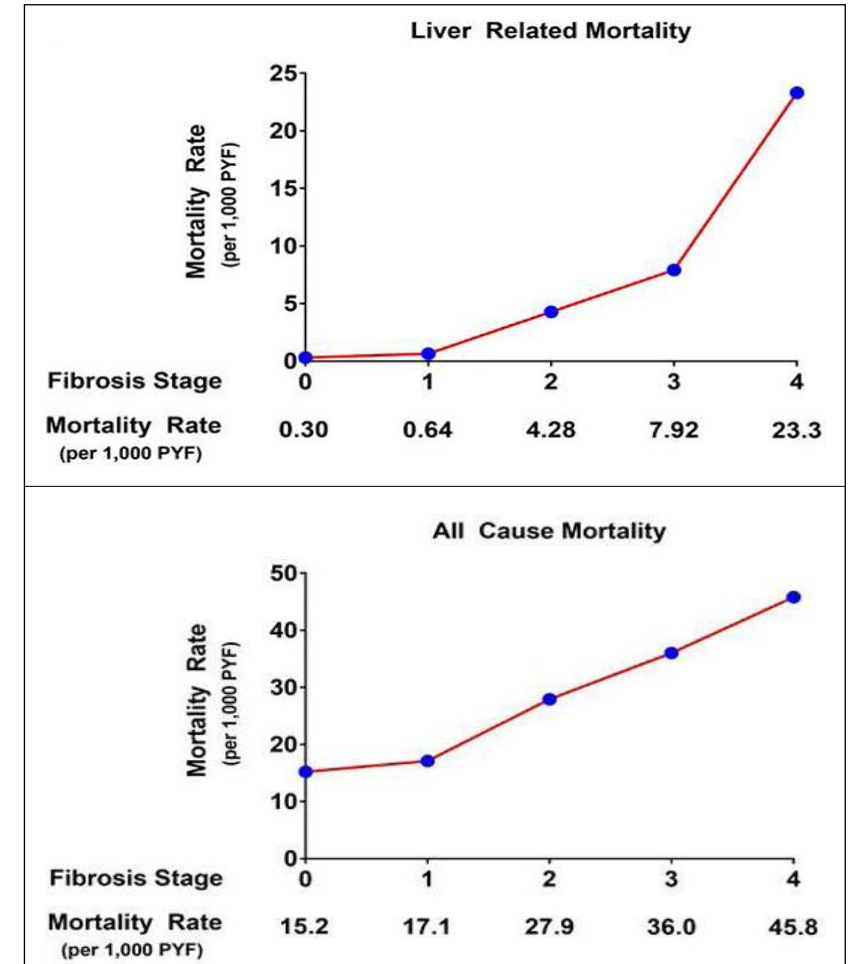
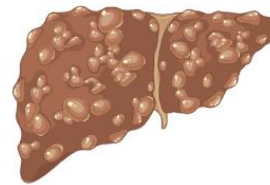
2º Cánceres extrahepáticos

- Cáncer colorrectal.
- Factor de riesgo independientemente de la edad y manifestación del SdMet.

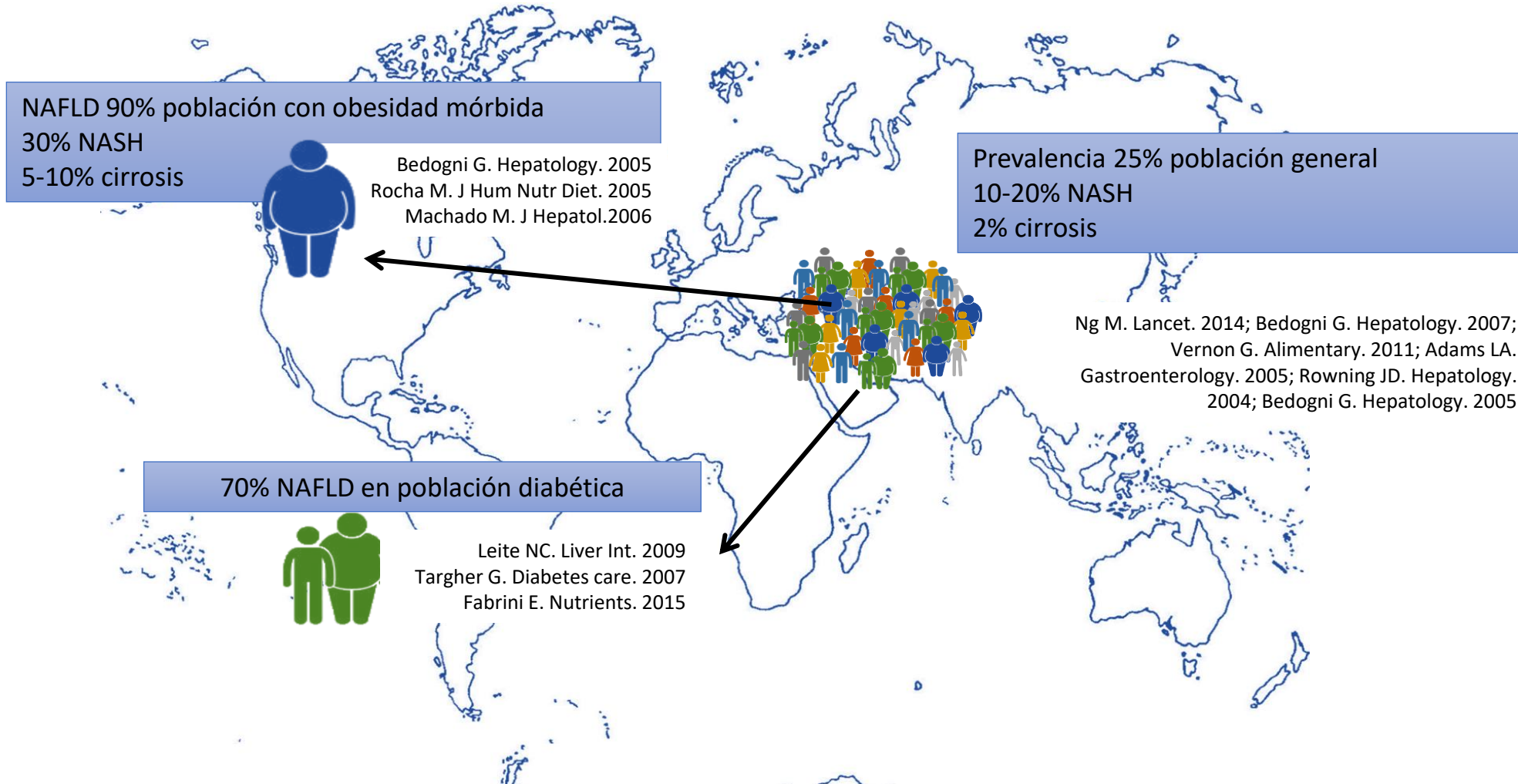


3º Enfermedad hepática

- Cirrosis: Complicaciones de la HTP en 1, 3 y 10 años en el 17%, 23% y 52% respectivamente.
- Fibrosis avanzada: HCC en 2-7 años en el 2-13%.



Epidemiología. MAFLD, un problema global

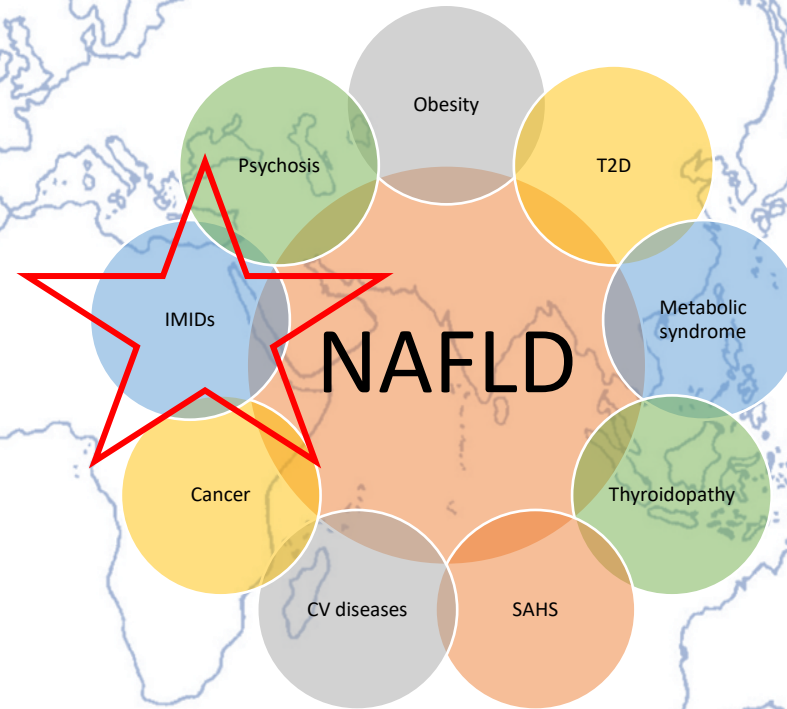


Amperero J, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, et al. HEPAmet Registry. Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH. J Hepatol. 2020 Jul;73(1):17-25. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.028. Epub 2020 Mar 6

NASH in IMID

IMID (immune-mediated inflammatory disease)

- Rheumatoid arthritis
- Psoriasis
- Psoriatic arthritis
- Juvenile idiopathic arthritis
- Crohn's disease
- Ulcerative Colitis
- Ankylosing spondylitis
- Uveitis
- Lupus
- Hidradenitis suppurativa



Concepto Immune-mediated inflammatory disease (IMID)

Conjunto frecuente de enfermedades (3 – 7 %) de prevalencia creciente con algunas características comunes:

1. Inicio temprano en la vida, cronicidad, con evolución en brotes, progresión de la enfermedad y el consiguiente daño y pérdida de la función de los órganos afectados.
2. Su patogenia se basa en una combinación de loci de susceptibilidad **genética** (genes del complejo mayor de histocompatibilidad y otros) y desencadenantes y moduladores **ambientales** (tabaquismo, estrés mecánico, cambios en el microbioma) con una carga de alto nivel en patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP y DAMP) podría desencadenar continuamente la activación inmunitaria
3. El inicio clínico depende **respuestas inmunitarias exacerbadas sostenidas** que se infiltran en los tejidos diana con células inmunitarias activadas.
4. Bajo potencial de resolución espontánea.
5. **Complicaciones sistémicas:** mayor riesgo de trastornos oculares inflamatorios (uveítis o escleritis), lesiones cutáneas (eritema nodoso, pioderma), enfermedad cardiovascular, osteoporosis y alteración del sistema nervioso central

Enfermedades auto-inflamatorias vs autoinmunes

AUTOINFLAMMATORY

RARE MONOGENIC AUTOINFLAMMATORY DISEASES

FMF, TRAPS, HIDS, PAPA
Blau syndrome (uveitis)

POLYGENIC AUTOINFLAMMATORY DISEASES

Crohn disease, ulcerative colitis
Degenerative diseases, e.g. osteoarthritis
Gout/pseudogout/other crystal arthropathies
Some categories of reactive arthritis and Psoriasis/psoriatic arthritis (no MHC associations)
Self-limiting inflammatory arthritis including diseases clinically presenting as RA
Storage diseases/congenital diseases with associated tissue inflammation
Non-antibody associated vasculitis including giant cell and Takayasu arteritis
Idiopathic uveitis
Acne and acneform associated diseases
Some neurological diseases, e.g. acute disseminated encephalomyelitis
Erythema nodosum associated disease, including sarcoidosis

MIXED PATTERN DISEASES with evidence of acquired component (MHC class I associations) and autoinflammatory components

Ankylosing spondylitis
Reactive arthritis
Psoriasis/psoriatic arthritis
Behcet Syndrome
Uveitis (HLA-B27 associated)

CLASSIC POLYGENIC AUTOIMMUNE DISEASES (organ-specific and non-specific)

Rheumatoid arthritis
Autoimmune uveitis (sympathetic ophthalmia)
Coeliac disease
Primary biliary cirrhosis
Autoimmune gastritis/pernicious anaemia
Autoimmune thyroid disease
Addison disease
Pemphigus, pemphigoid, vitiligo
Myasthenia gravis
Dermatomyositis, polymyositis, scleroderma
Goodpasture syndrome
ANCA associated vasculitis
Type 1 diabetes
Sjogren syndrome
Systemic lupus erythematosus

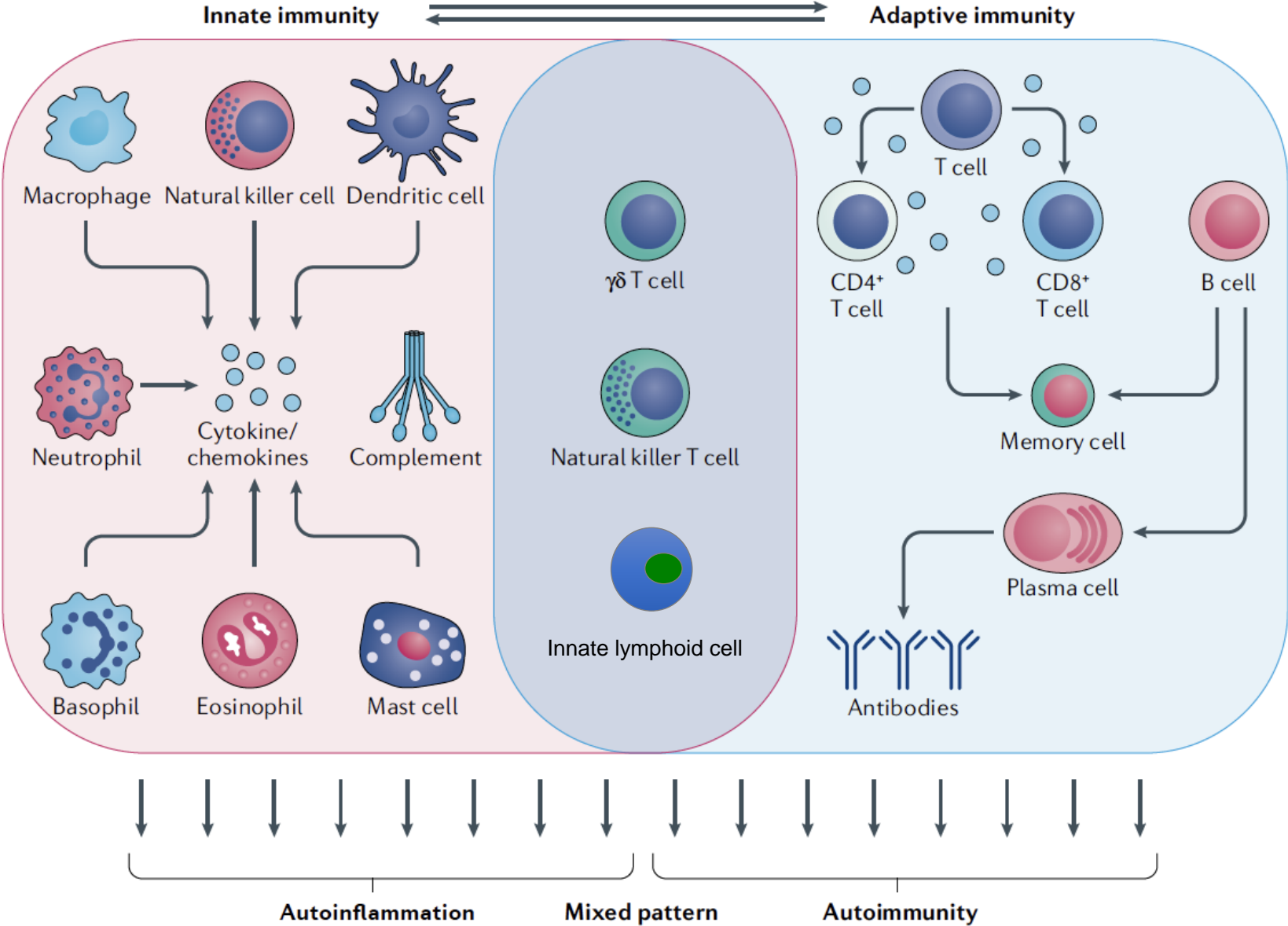
RARE MONOGENIC AUTOIMMUNE DISEASES

ALPS, IPEX, APECED

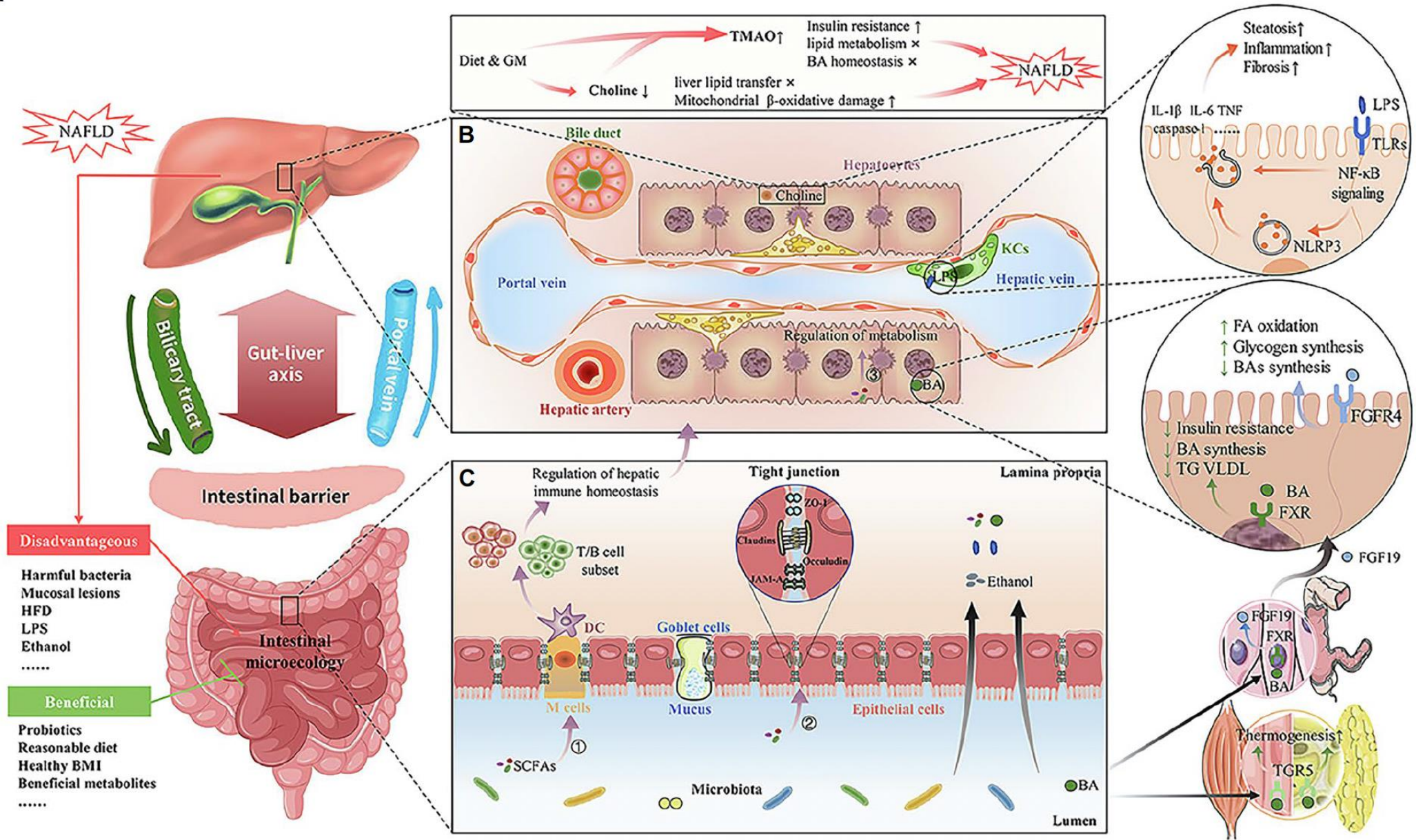
AUTOIMMUNE

- Las **enfermedades auto-inflamatorias** constituyen una familia de trastornos caracterizados por la activación aberrante de vías inflamatorias en ausencia de auto-inmunidad dirigida por antígeno. Clásicamente, las fiebres periódicas son la manifestación de presentación común. Realmente, se produce un fallo en los mecanismos de regulación y auto-control de la inflamación.
- Las **enfermedades autoinmunes** se caracterizan por la pérdida de la tolerancia frente a las células y tejidos del propio organismo. Es decir, fracasa la auto-tolerancia introduciéndonos en el concepto de autoinmunidad. En general, se produce inflamación en presencia de auto-inmunidad dirigida por antígeno

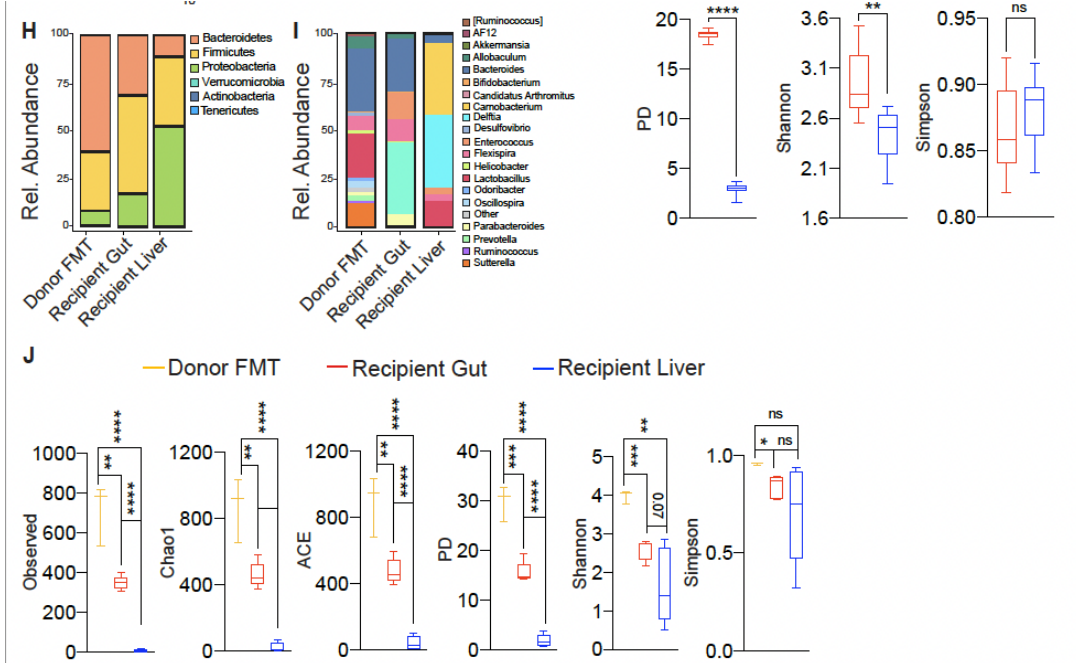
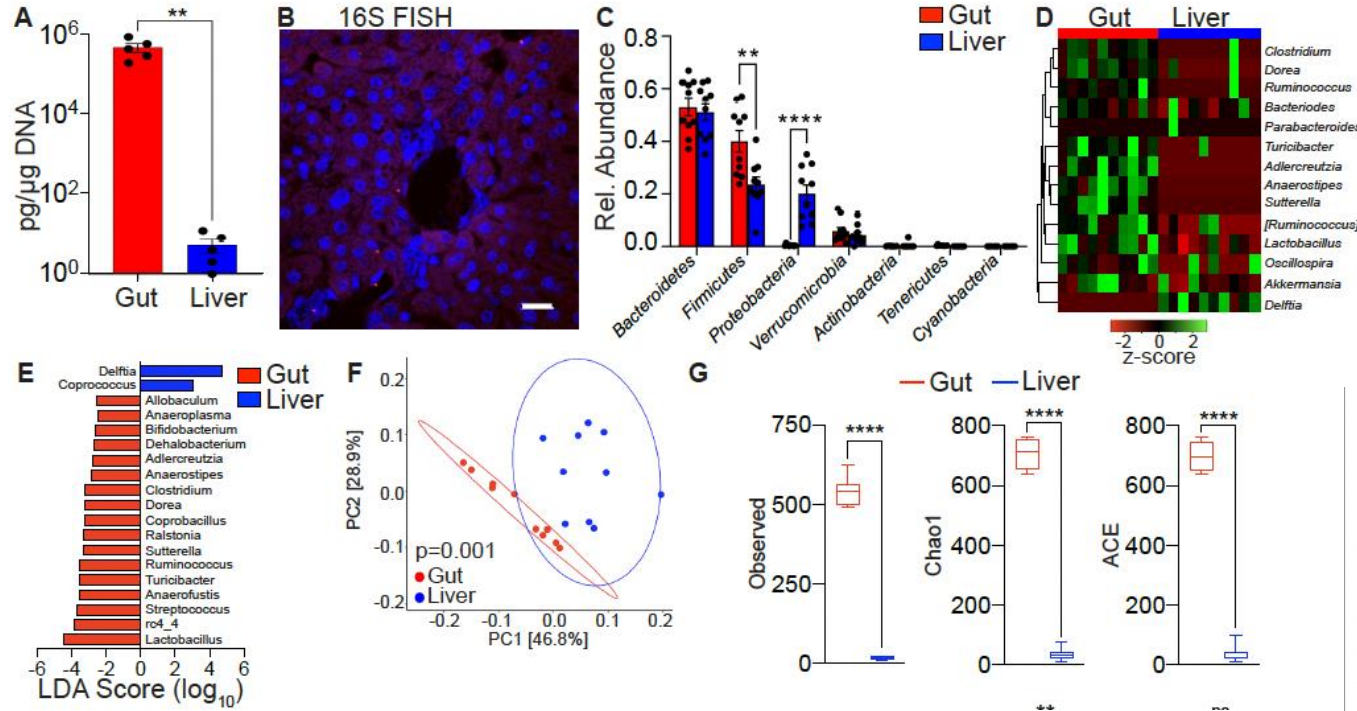
Diferentes mediadores celulares y solubles en las enf. auto-inflamatorias y autoinmunes



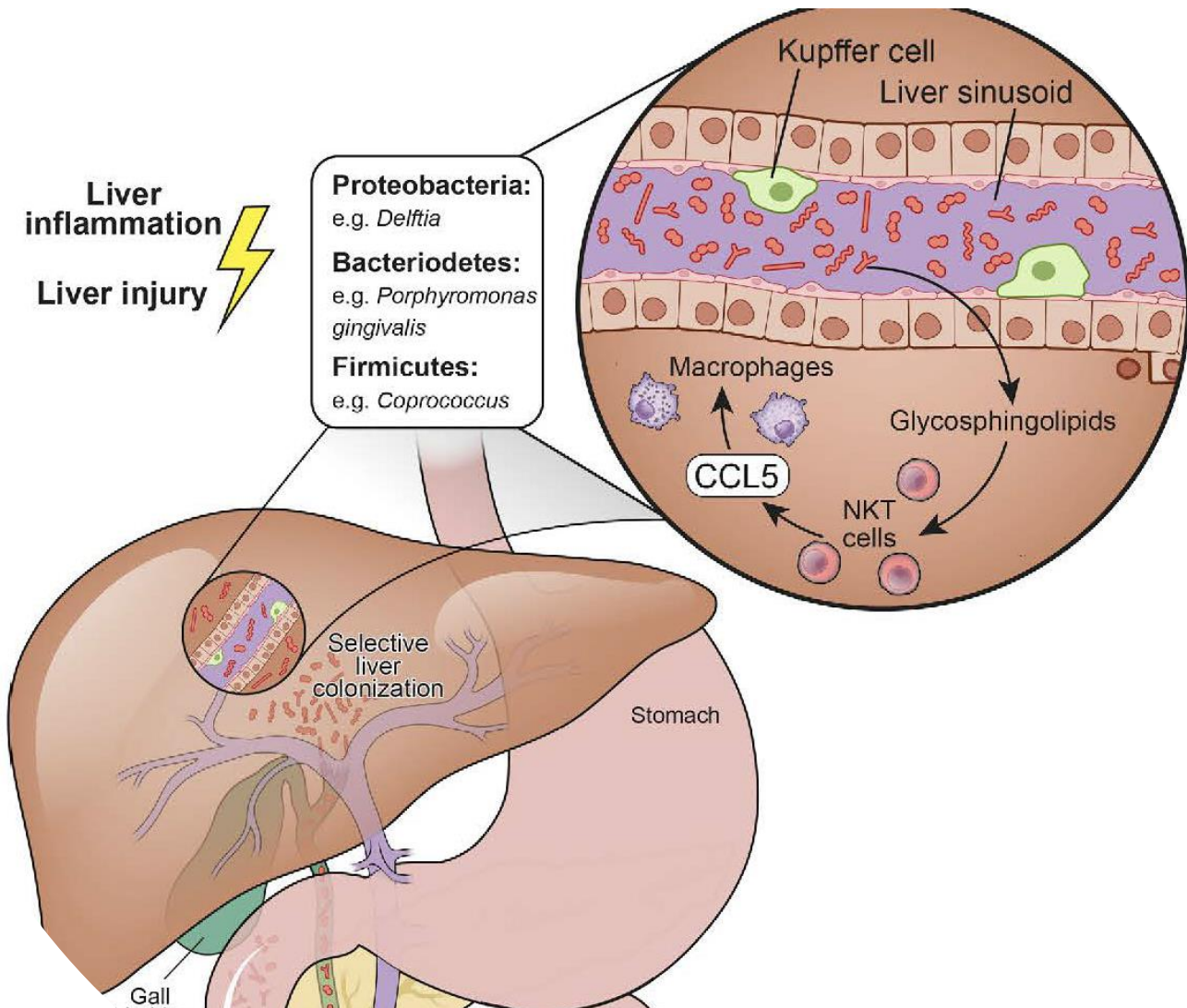
Szekanecz Z, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17(10): 585-595.

A

Algunos aspectos interesantes: **Microbioma**

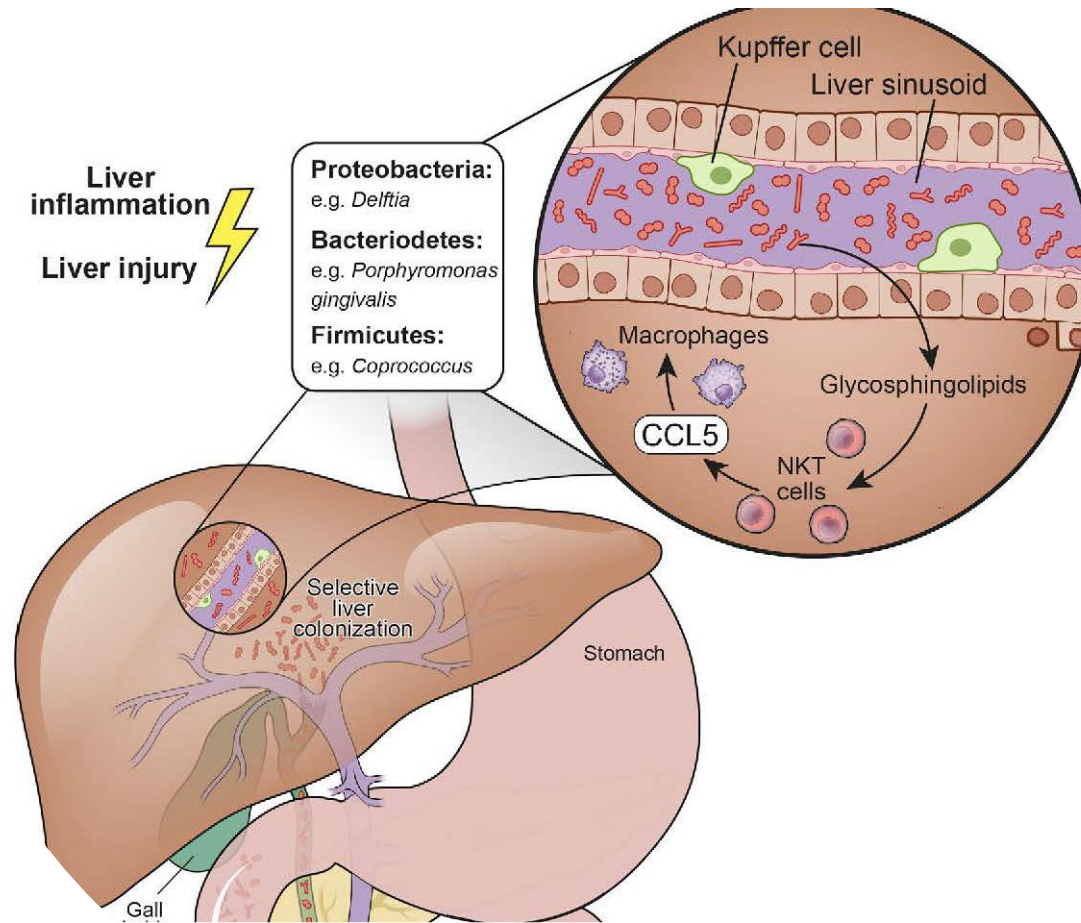


Algunos aspectos interesantes: **Microbioma**

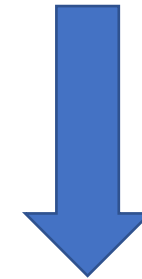


Hepatic immunity is dependent on the microbiome, specifically the *bacteroidetes* species. Targeting *bacteroidetes* with oral antibiotics reduced hepatic immune cells by approximately 90%, prevented antigen-presenting cell (APC) maturation, and mitigated adaptive immunity.

Algunos aspectos interesantes: **Microbioma**



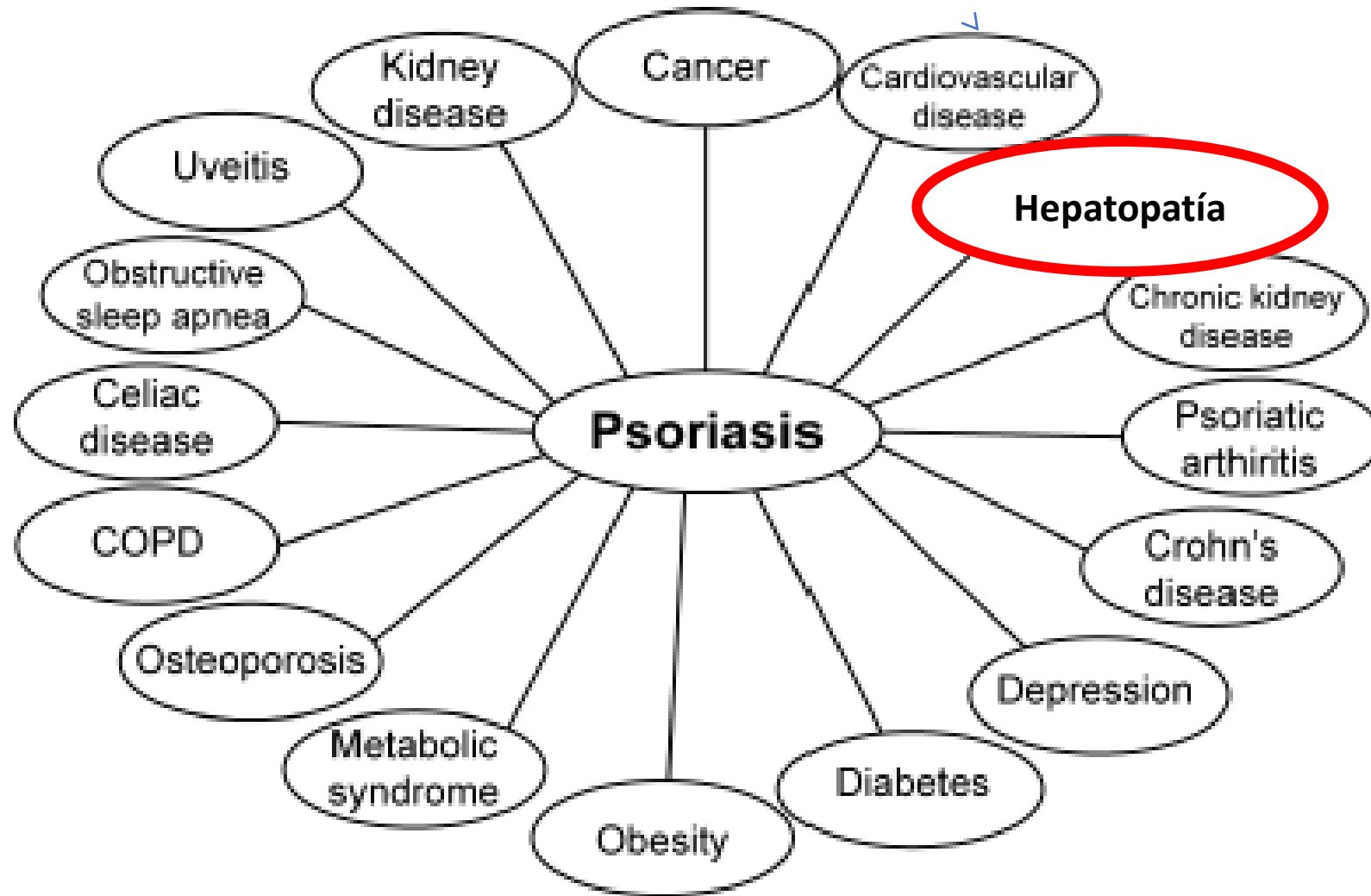
Inflamación “esteril”



?

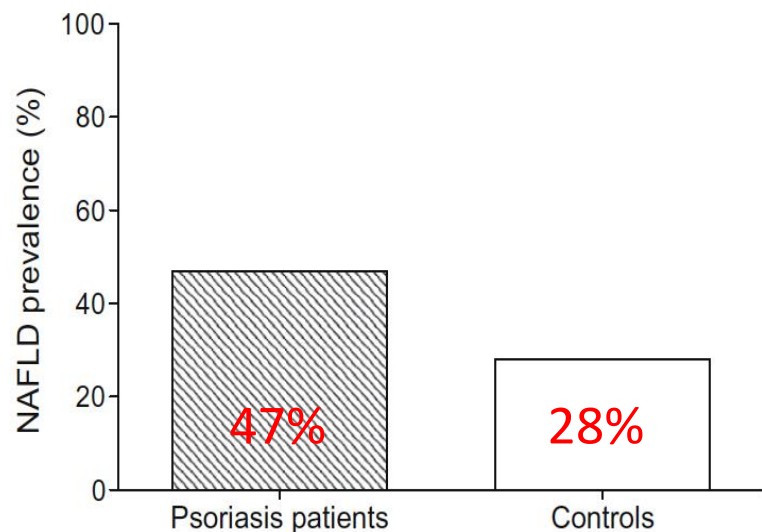
“Infección”

Psoriasis y hepatopatía. ¿qué sabemos?



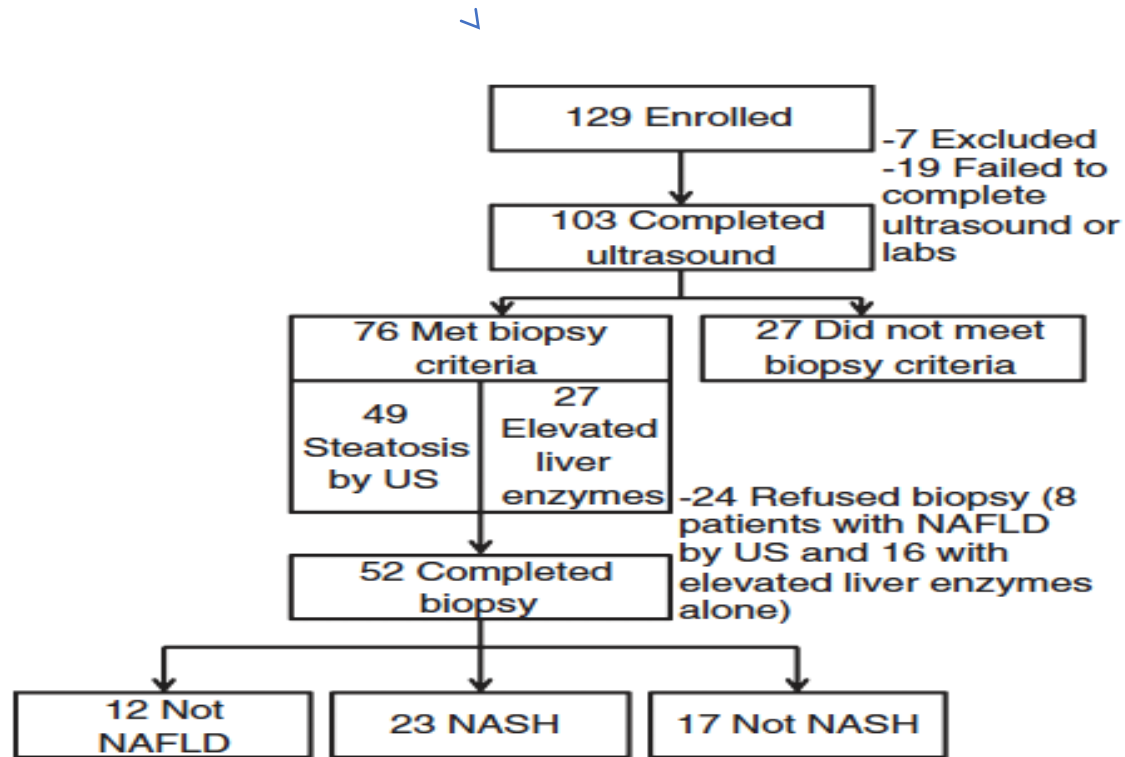
Prussick RB et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: A consequence of systemic inflammatory burden?. 2018. In press. doi: 10.1111/bjd.16239

Psoriasis y hepatopatía. ¿qué sabemos?



NAFLD is very common among patients with psoriasis, occurring in roughly 47% of patients. NASH is found in approximately one in five patients.

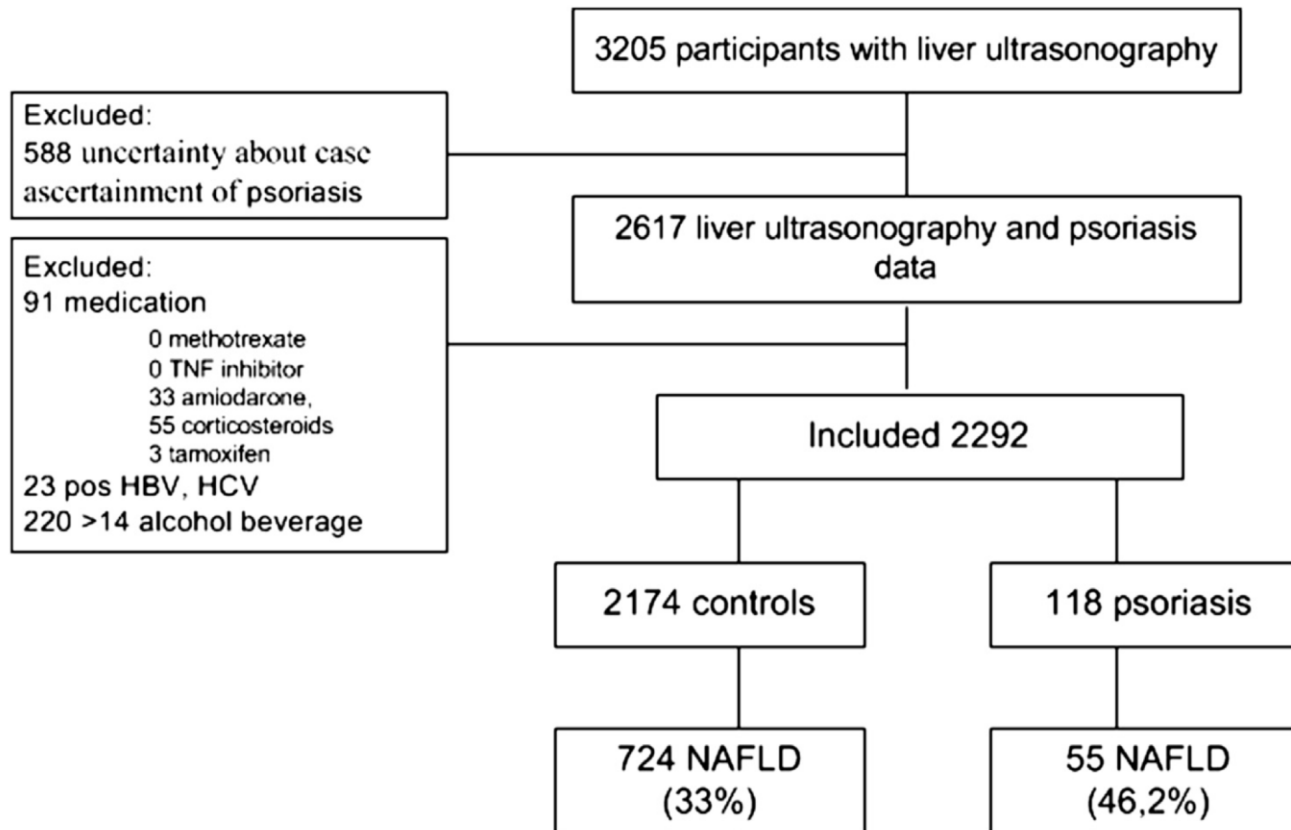
Gisondi et al. J Hepatol. 2009.



47% NAFLD
22% NASH

Roberts et al. Alimentary. 2015.

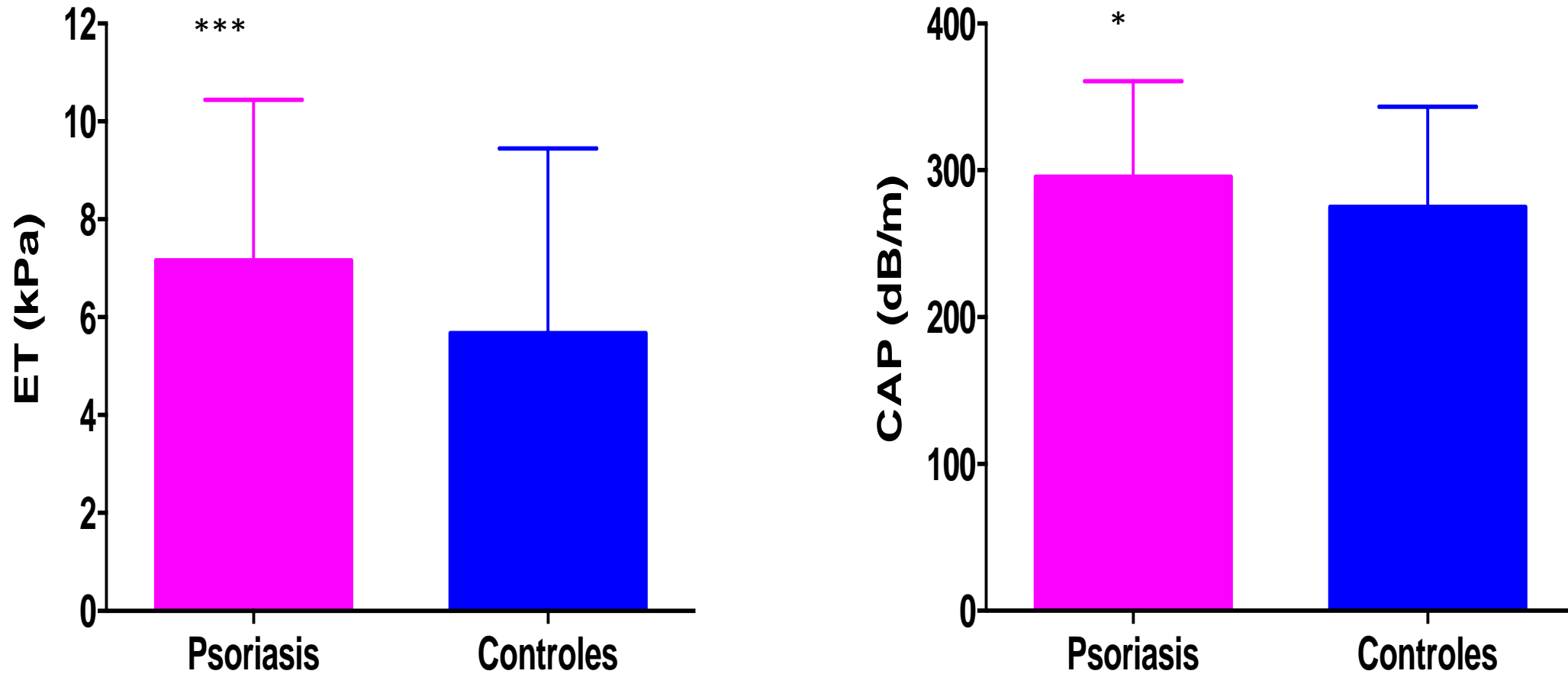
Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study



	Crude/adjusted OR (95% CI)	<i>P</i> value
Crude univariate model*		
Psoriasis	1.70 (1.17-2.46)	.005
Age and sex adjusted		
Psoriasis	1.70 (1.17-2.47)	.006
Multivariable adjusted†		
Age, y	0.98 (0.96-1.00)	.01
Sex, female	1.19 (0.96-1.48)	.10
Metabolic syndrome	3.51 (2.86-4.32)	<.001
Smoking		.2
Never	1	
Past	0.88 (0.67-1.15)	.34
Current	0.99 (0.96-1.01)	.07
Pack years	1.01 (1.01-1.02)	<.001
Alcoholic beverages weekly	0.99 (0.96-1.01)	.35
ALT, U/L	1.01 (1.01-1.02)	<.001
Psoriasis	1.70 (1.13-2.58)	.01

Psoriasis was significantly associated with NAFLD; after adjustment for alcohol consumption, pack-years and smoking status, presence of metabolic syndrome, and ALT, psoriasis remained a significant predictor of NAFLD. van der Voort. J Am Acad Dermatol. 2018

Psoriasis and NAFLD



Patients with Ps present an absolute value of LSM and CAP significantly higher than controls

Psoriasis and NAFLD

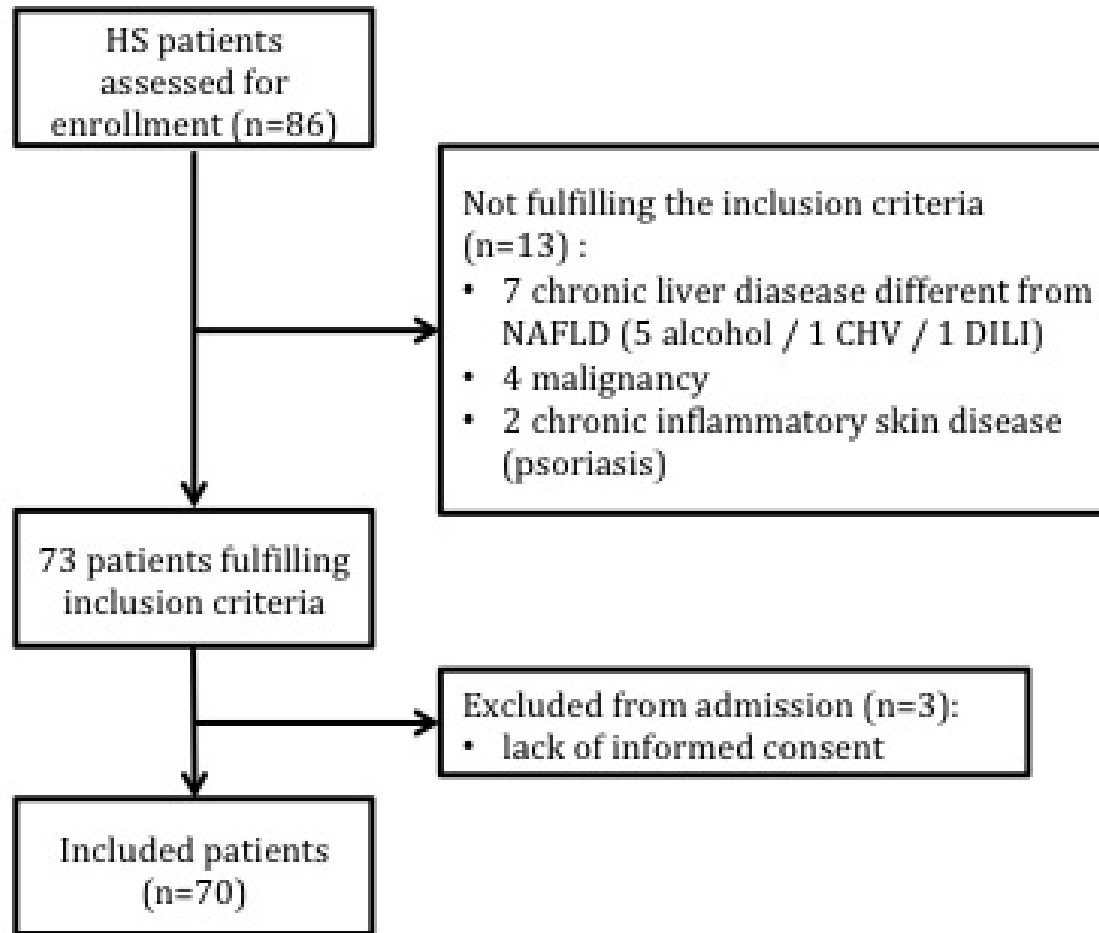
Variable	Análisis Univariado		Análisis Multivariado	
	OR Cruda	p	OR Ajustada	p
Psoriasis	4.01 (1.96 - 8.19)	<0.0001	3.94 (1.79 - 7.71)	0.001
Edad	1.02 (0.99 - 1.05)	0.18	1.02 (0.98 - 1.05)	0.39
Sexo (varón)	0.72 (0.35 - 1.49)	0.38	0.49 (0.20 - 1.17)	0.11
DM tipo 2	1.45 (0.64 - 3.28)	0.37	0.62 (0.24 - 1.66)	0.34
Hipertension	1.66 (0.83 - 3.29)	0.15	0.42 (0.05 - 3.52)	0.421
Dislipidemia	1.93 (0.99 - 3.75)	0.052	0.73 (0.10 - 5.25)	0.752
IMC	1.17 (1.09 - 1.27)	<0.0001	1.78 (1.09 - 1.28)	<0.0001
Artropatía psoriásica	1.03 (0.32 - 3.33)	0.96		
Uso MTX	0.52 (0.13 - 2.10)	0.36		
Uso AntiTNF	1.27 (0.36 - 4.51)	0.71		
Consumo alcohol	1.96 (0.35 - 10.88)	0.44		
Glucemia	1.03 (1.01 - 1.05)	0.001		
GPT	1.02 (1.01 - 1.04)	0.017		

- ✓ In the multivariate analysis, Ps was found as an **independent and the strongest predictor of fibrosis**, together with **obesity**.
- ✓ We have not found differences according to treatment, phenotype or severity of Ps, the presence of metabolic syndrome components or OH consumption.

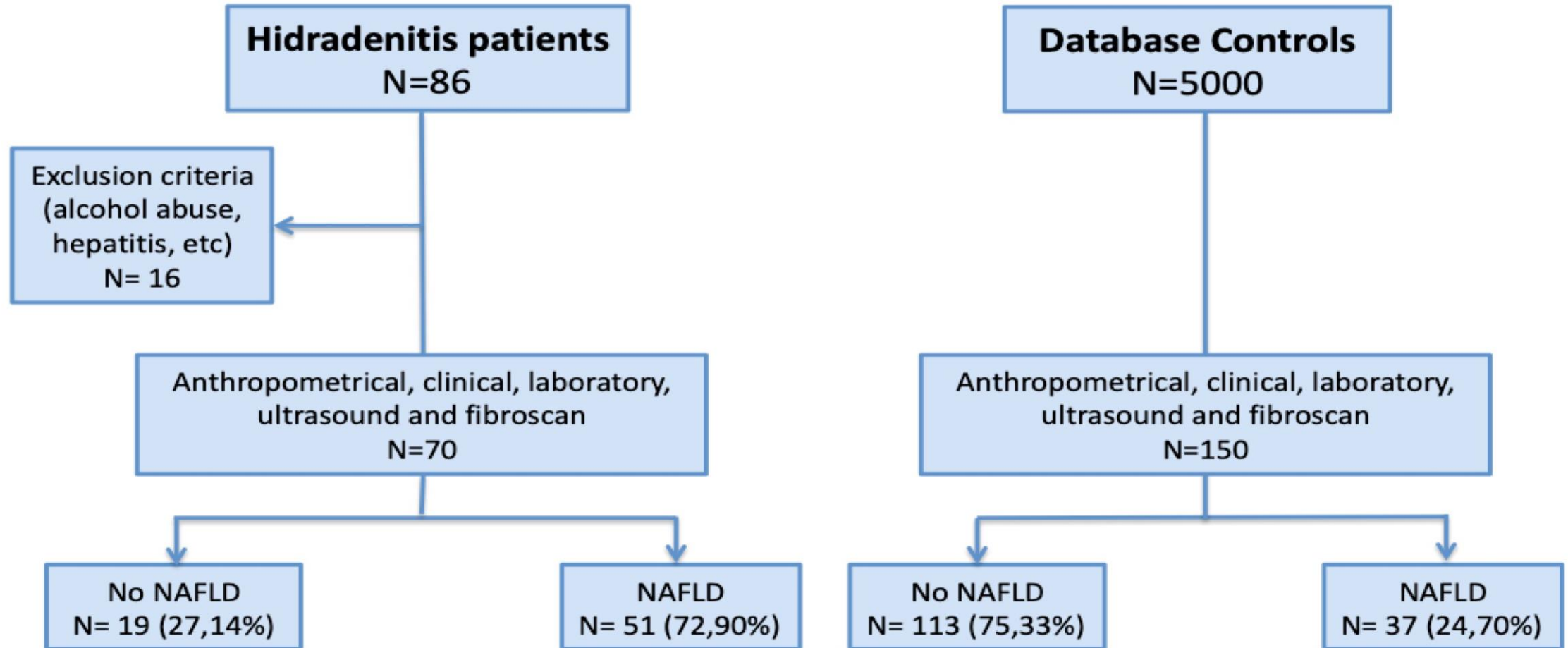
Psoriasis and NAFLD

1. Ps patients have an increased risk of significant liver fibrosis.
2. This risk appears independently of classic metabolic risk factors or concomitant medication with potential hepatotoxicity.
3. These data point to a possible role of the immune-mediated chronic inflammation underlying the cases of Ps and the existence of a dermo-hepatic axis.

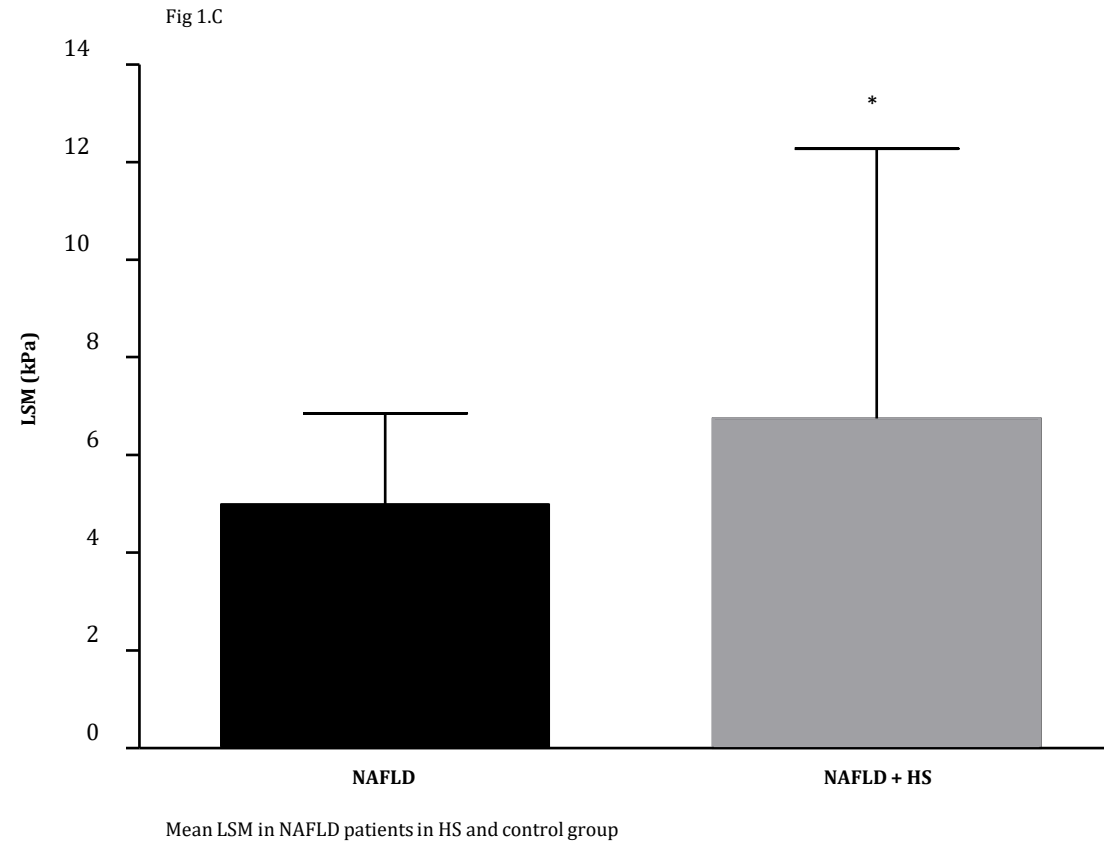
Another example of IMID. Hidradenitis suppurativa.



Another example of IMID. Hidradenitis suppurativa.



Another example of IMID. Hidradenitis suppurativa.



- ✓ We observed a significant higher mean level of LSM in NAFLD patients with HS compared to NAFLD in controls.
- ✓ We also observed significant lower levels of albumin between NAFLD patients with HS

Another example of IMID. Hidradenitis suppurativa.

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Crude OR	p_value	Adjusted OR	p_value
Hidradenitis suppurativa	4.62 (1.50 - 14.28)	0.008	4.44 (1.01 - 19.51)	0.048
DM type 2	12.49 (2.47 - 63.15)	0.002	4.09 (0.43 - 39.34)	0.222
Hypertension	3.58 (1.06 - 12.12)	0.041	0.42 (0.05 - 3.52)	0.421
Dyslipidemia	3.92 (1.15 - 13.40)	0.030	0.73 (0.10 - 5.25)	0.752
Obesity	5.20 (1.60 - 16.88)	0.006	0.79 (0.08 - 8.39)	0.846
Metabolic syndrome	6.93 (2.19 - 21.94)	0.001	2.47 (0.18 - 33.32)	0.495
Abdominal perimeter	0.94 (0.90 - 0.97)	0.001	0.97 (0.90 - 1.04)	0.357

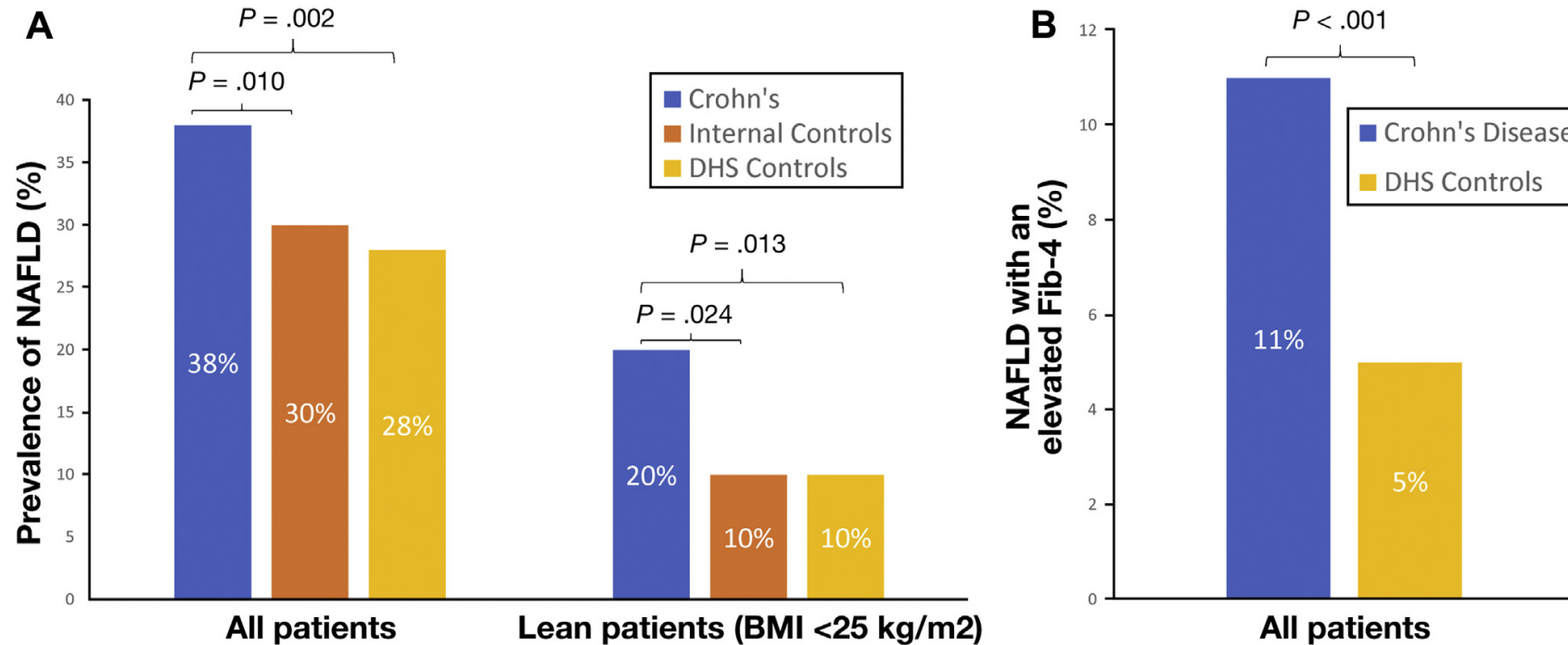
In **FEMALES**, in contrast to the results in males, we observed that the prevalence of LSM $\geq 6,8$ kPa was significantly higher among HS patients compared to controls, being **the presence of HS an independent risk factor for LSM $\geq 6,8$ kPa in females** .

Another example of IMID. Hidradenitis suppurativa.

1. NAFLD prevalence is significantly increased among patients with HS, with a high proportion of patients with advanced liver fibrosis.
2. HS is the strongest risk factor for NAFLD, independently of classic metabolic factors.
3. At the light of these results, the awareness of a concomitant presence of liver disease in HS patients should be encouraged, especially in the case of female patients.

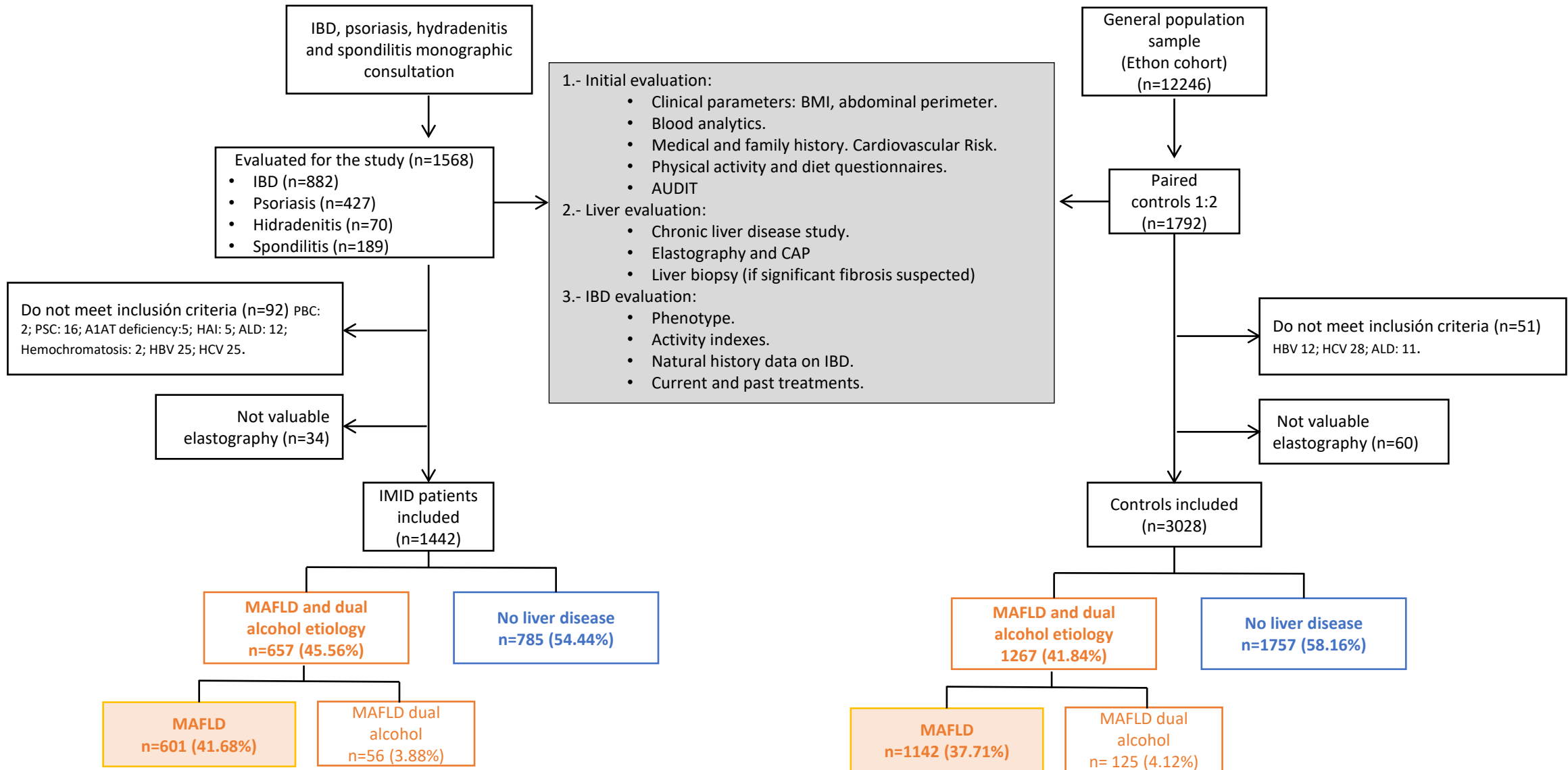
NAFLD prevalence is increased in patients with IBD

Crohn's Disease Is Associated With an Increased Prevalence of NAFLD: A Cross-Sectional Study Using Magnetic Resonance Proton Density Fat Fraction Mapping

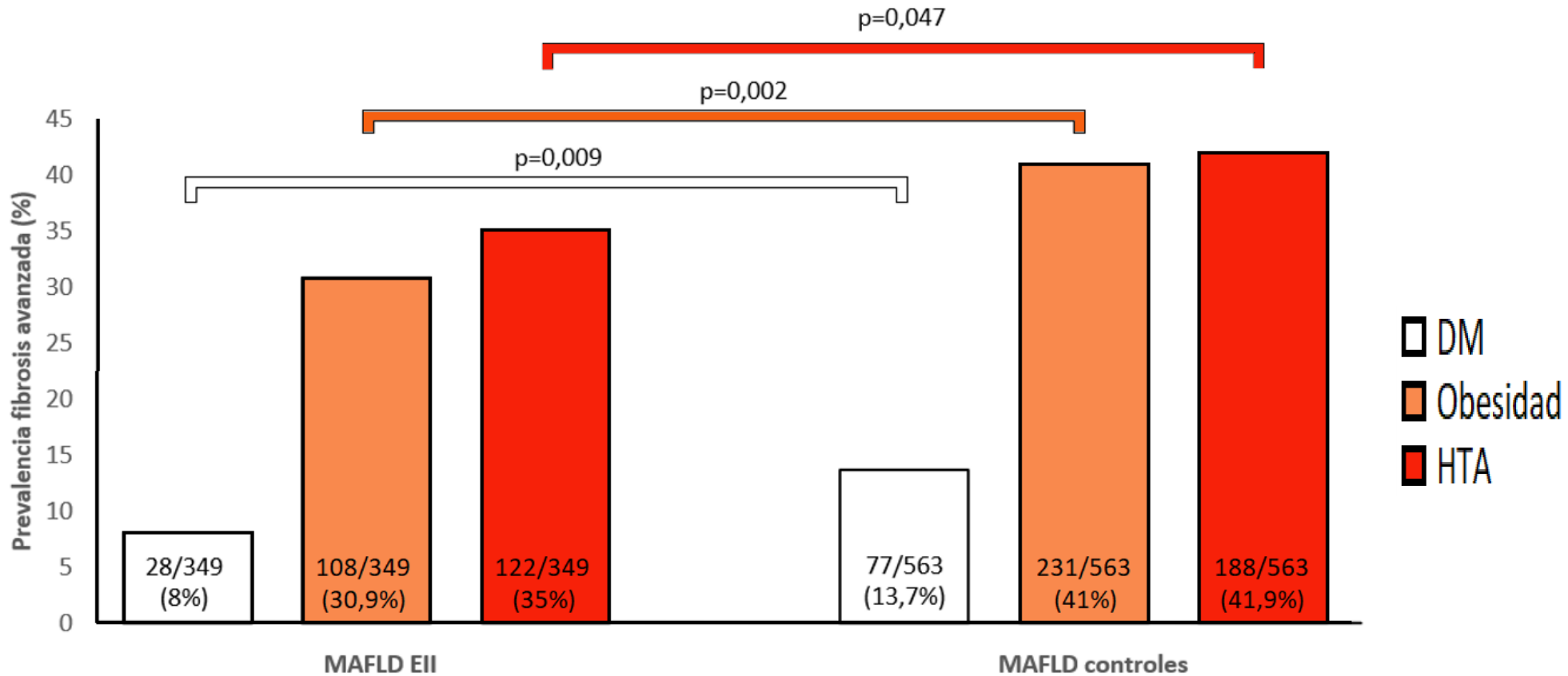


- **Hipótesis:** al igual que en otros contextos de comorbilidad IMID, la **prevalencia de NAFLD puede estar aumentada en los pacientes con EII**, pudiendo constituir ésta un **factor de riesgo independiente** a los clásicos metabólicos para el desarrollo de NAFLD.

- **Objetivos:**
 1. **Analizar prevalencia de NAFLD** en la población con EII.
 2. Evaluar los **factores de riesgo para NAFLD en EII**, atendiendo a:
 - ✓ Factores de riesgo **clásicos de NAFLD** (síndrome metabólico)
 - ✓ Factores asociados con el **fenotipo de la EII**
 - ✓ Factores asociados con la **historia natural y gravedad de la EII**
 - ✓ Factores asociados con los **tratamientos actuales y previos** empleados en el control de la EII



Los pacientes **MAFLD EII** presentan **menos factores metabólicos** que los **MAFLD control**



Rodriguez-Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernández-Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, Garcia MJ, Pascual M, Castro B, García-Blanco A, García-Nieto E, Olmo SC, Cagigal ML, Lopez-Montejo L, Fernández-Lamas T, Rasines L, Fortea JI, Vaque JP, Frias Y, Rivero M, Arias-Loste MT, Crespo J. Increased risk of MAFLD and Liver Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease Independent of Classic Metabolic Risk Factors. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb 3:S1542-3565(22)00093-3. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.039. Epub ahead of print. PMID: 35124272.

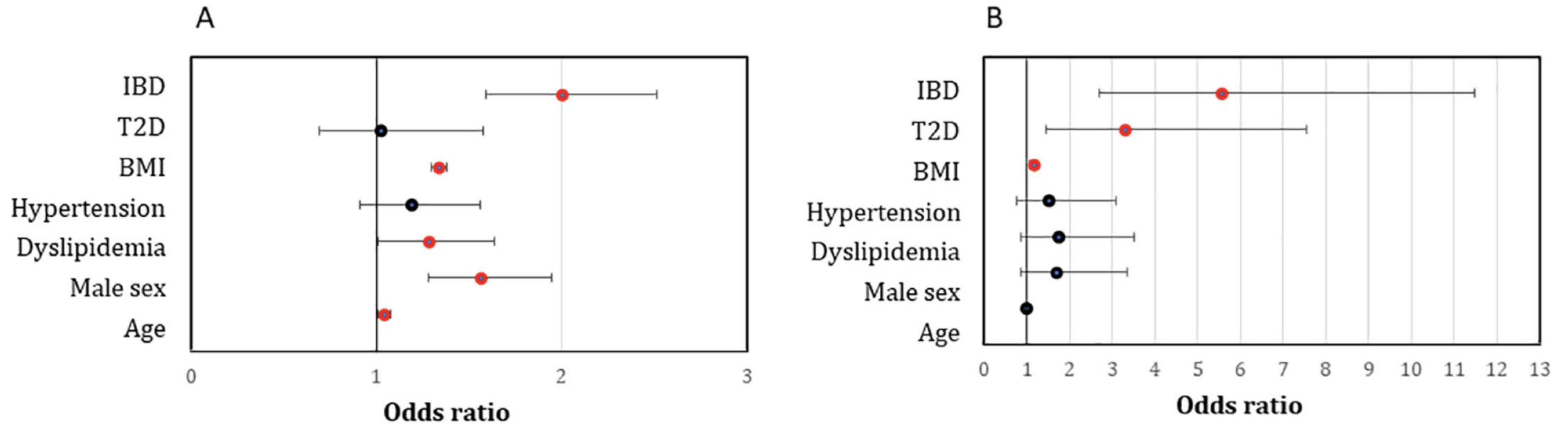


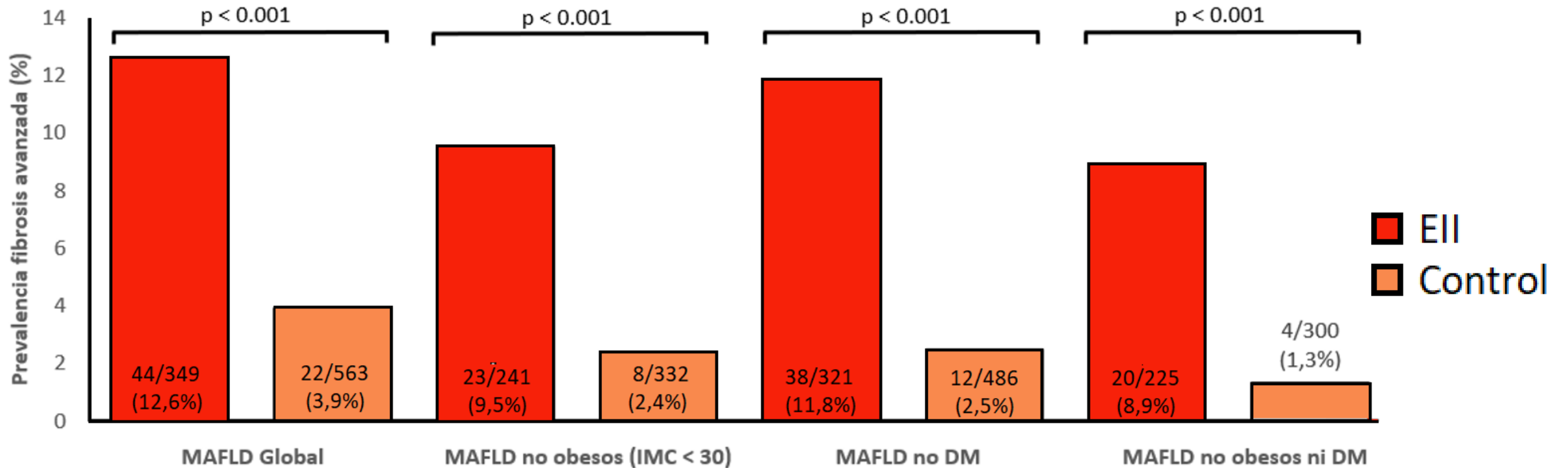
Figure 2. (A) Logistic regression analysis of MAFLD risk factors. Data are presented as adjusted ORs and 95% CIs. Statistically significant variables are indicated in red. IBD: OR, 1.999; 1.592–2.511; $P < .001$); BMI: OR, 1.337; 1.295–1.381; $P < .001$; dyslipidemia: OR, 1.284; 1.008–1.636; $P = .043$; male sex: OR, 1.561; 1.248–1.951; $P < .001$); and age: OR, 1.037; 1.026–1.048; $P < .001$. (B) Logistic regression analysis of MAFLD with advanced fibrosis risk factors. Data are presented as adjusted ORs with 95% CIs. Statistically significant variables are indicated in red. IBD: OR, 5.550; 2.687–11.465; $P < .001$; T2D: OR, 3.301; 1.444–7.550; $P = .005$; and BMI: OR, 1.145; 1.069–1.204; $P < .001$.

La presencia de **EII** es el **principal factor de riesgo independiente** de **fibrosis avanzada (ET > 8,7 Kpa)** en MAFLD.

	UNIVARIABLE		MULTIVARIABLE	
	MAFLD F3-F4		MAFLD F3-F4	
	OR sin ajustar (IC 95%)	Valor p	OR ajustado (IC 95%)	Valor p
EII	3,549 (2,087-6,031)	<0,001	4,629 (2,524-8,488)	<0,001
DM	2,722 (1,487-4,981)	0,001	3,029 (1,469-6,244)	0,003
IMC	1,134 (1,084-1,187)	<0,001	1,122 (1,066-1,182)	<0,001
HTA	2,014 (1,204-3,369)	0,009	1,718 (0,934-3,161)	0,082
Dislipemia	1,164 (0,694-1,952)	0,566	1,663 (0,913-3,032)	0,097
Sexo masculino	1,075 (0,646-1,789)	0,790	1,338 (0,752-2,381)	0,322
Edad	0,997 (0,974-1,021)	0,821	0,992 (0,962-1,019)	0,509

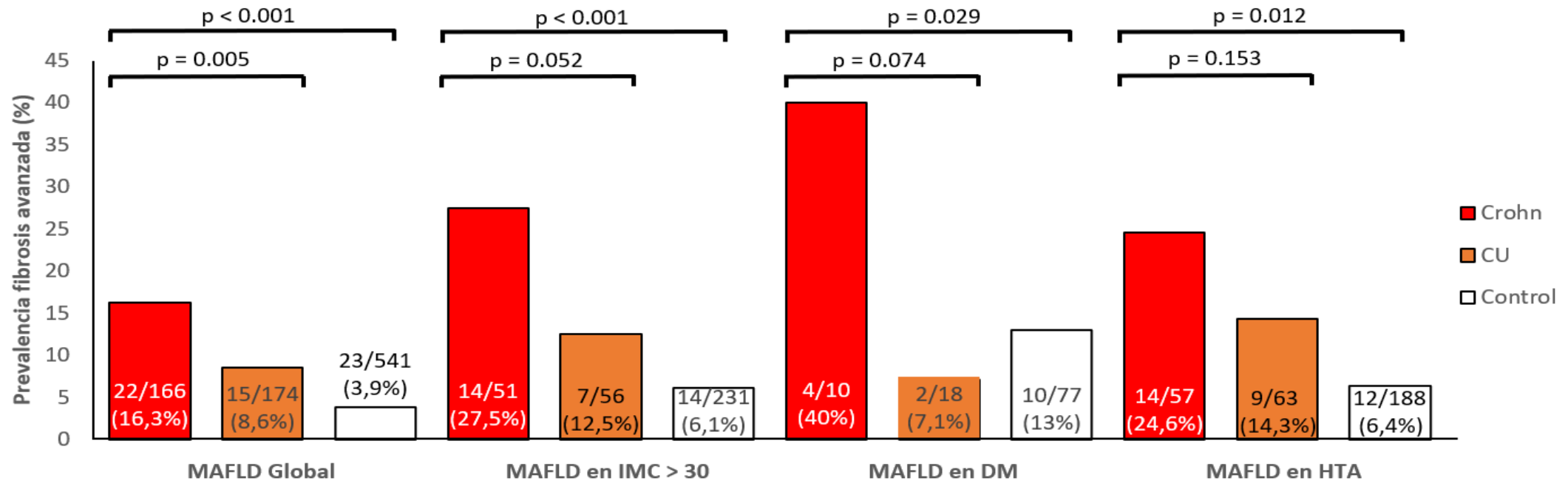
Rodriguez-Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernández-Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, Garcia MJ, Pascual M, Castro B, García-Blanco A, García-Nieto E, Olmo SC, Cagigal ML, Lopez-Montejo L, Fernández-Lamas T, Rasines L, Fortea JI, Vaque JP, Frias Y, Rivero M, Arias-Loste MT, Crespo J. Increased risk of MAFLD and Liver Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease Independent of Classic Metabolic Risk Factors. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb 3:S1542-3565(22)00093-3. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.039. Epub ahead of print. PMID: 35124272.

La diferencia en la prevalencia de fibrosis avanzada **se acentúan en ausencia de factores metabólicos**



Rodriguez-Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernández-Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, Garcia MJ, Pascual M, Castro B, García-Blanco A, García-Nieto E, Olmo SC, Cagigal ML, Lopez-Montejo L, Fernández-Lamas T, Rasines L, Fortea JI, Vaque JP, Frias Y, Rivero M, Arias-Loste MT, Crespo J. Increased risk of MAFLD and Liver Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease Independent of Classic Metabolic Risk Factors. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb 3:S1542-3565(22)00093-3. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.039. Epub ahead of print. PMID: 35124272.

La prevalencia de **fibrosis avanzada** es **significativamente mayor** en **enfermedad de Crohn**, siendo **especialmente elevada** si se asocia a **obesidad** o **DM II**

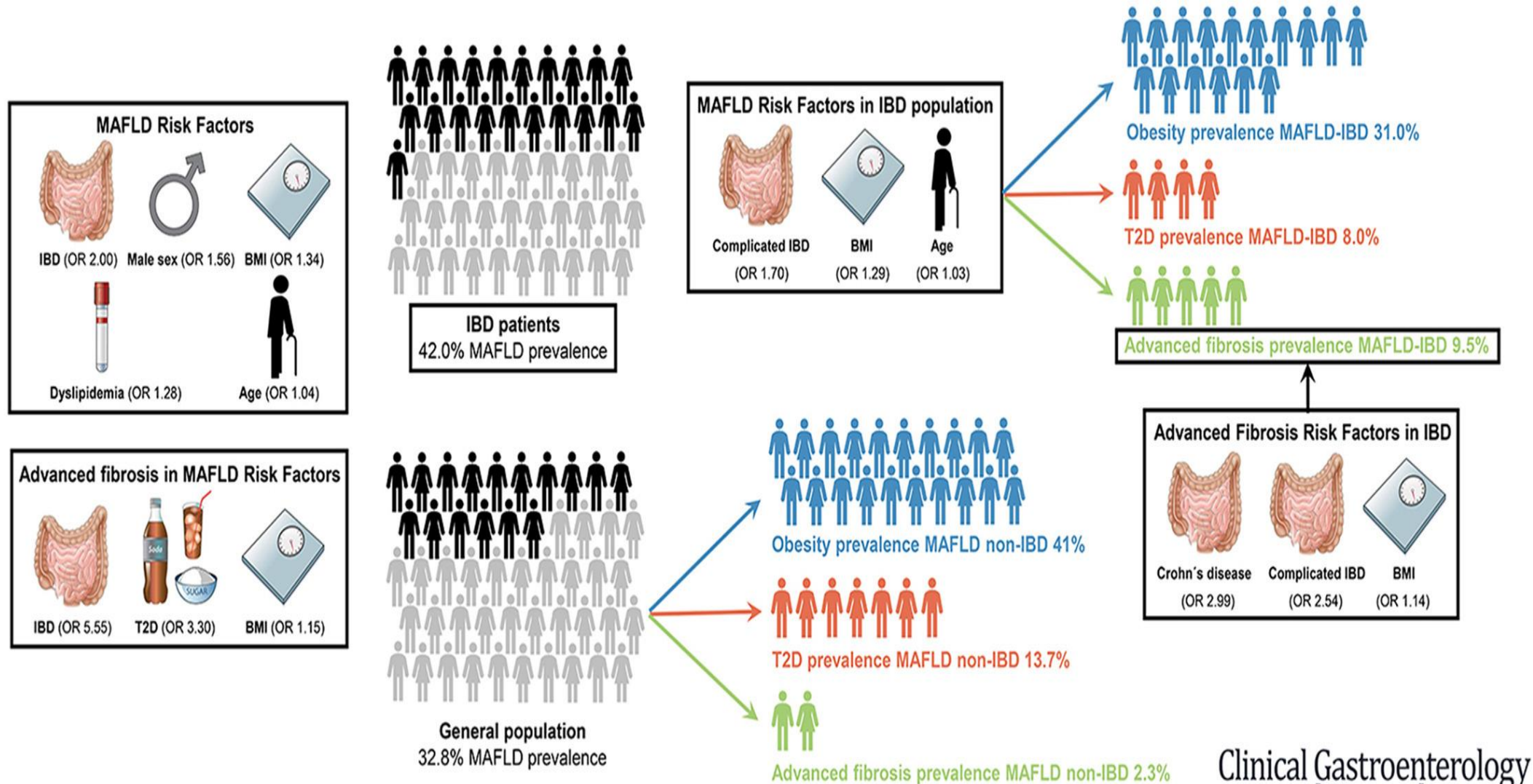


La presencia de **enfermedad de Crohn** es un **factor de riesgo aislado** de **fibrosis avanzada en MAFLD EII**

	UNIVARIABLE		MULTIVARIABLE	
	MAFLD, EII y ET >8,7 kPa		MAFLD, EII y ET >8,7 kPa	
	OR sin ajustar (IC 95%)	Valor p	OR ajustado (IC 95%)	Valor p
Enfermedad de Crohn	2,059 (1,053-4,028)	0,035	2,182 (1,092-4,361)	0,027
IMC > 30	1,135 (1,069-1,205)	< 0,001	1,934 (0,958-3,907)	0,066
HTA	2,209 (1,225-3,982)	0,008	2,348 (1,111-4,961)	0,025
DM II	2,091 (0,795-5,501)	0,135	1,987 (0,687-5,693)	0,206
Sexo masculino	1,054 (0,552-2,013)	0,873	1,066 (0,535-2,124)	0,856
Edad	0,996 (0,968-1,026)	0,809	0,982 (0,950-1,016)	0,299

Rodriguez-Duque JC, Calleja JL, Iruzubieta P, Hernández-Conde M, Rivas-Rivas C, Vera MI, Garcia MJ, Pascual M, Castro B, García-Blanco A, García-Nieto E, Olmo SC, Cagigal ML, Lopez-Montejo L, Fernández-Lamas T, Rasines L, Fortea JJ, Vaque JP, Frias Y, Rivero M, Arias-Loste MT, Crespo J. Increased risk of MAFLD and Liver Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease Independent of Classic Metabolic Risk Factors. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb 3:S1542-3565(22)00093-3. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.039. Epub ahead of print. PMID: 35124272.

IBD and MAFLD



Clinical Gastroenterology
and Hepatology



Congreso
ANUAL

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
PARA EL ESTUDIO
DEL HÍGADO

madrid
25/26/27
mayo
2022



FEEH AEEH

Impacto clínico de la definición de enfermedad hepática grasa metabólica (MAFLD) en pacientes con una enfermedad inmunomediada

Ref.01451

Autores: Juan Carlos Rodríguez-Duque (1) | María Teresa Arias-Loste (1) | Álvaro Santos-Laso (1) | Enrique García-Nieto (1) | Coral Rivas Rivas (1) | María Del Barrio (1) | Aitor Odriozola-Herrán (1) | Laura Rasines (1) | Andrea Fernández-Rodríguez (1) | Lorena Cayón (1) | Paula Iruzubieta (1) | Javier Crespo (1)

Filiaciones: 1- Servicio Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL

Introducción

Estudios recientes han mostrado que los criterios de MAFLD identifican mejor a pacientes con riesgo de presentar una enfermedad hepática grasa progresiva. Los pacientes con IMID presentan mayor prevalencia de hígado graso y fibrosis avanzada independientemente de los factores metabólicos. Nuestro objetivo fue determinar el impacto de la definición MAFLD en una cohorte de pacientes con IMID.

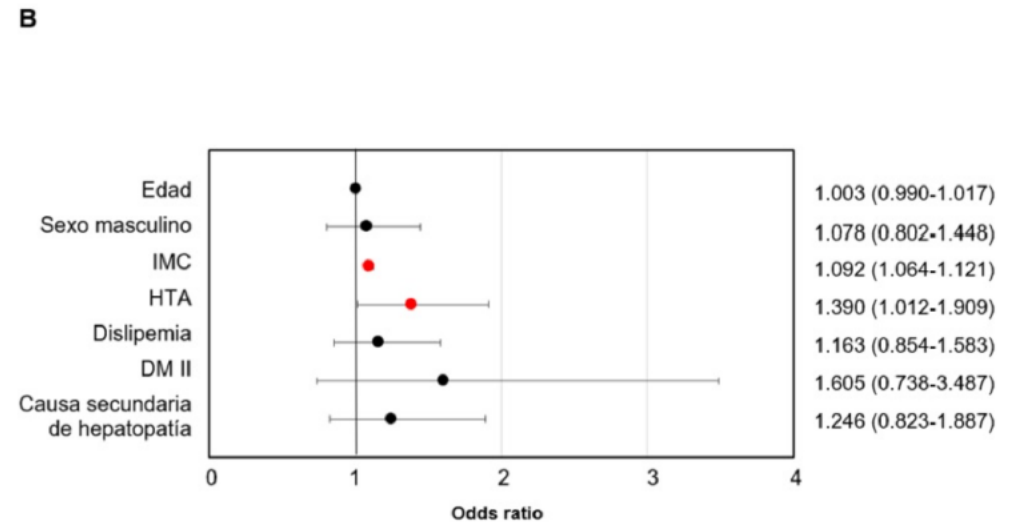
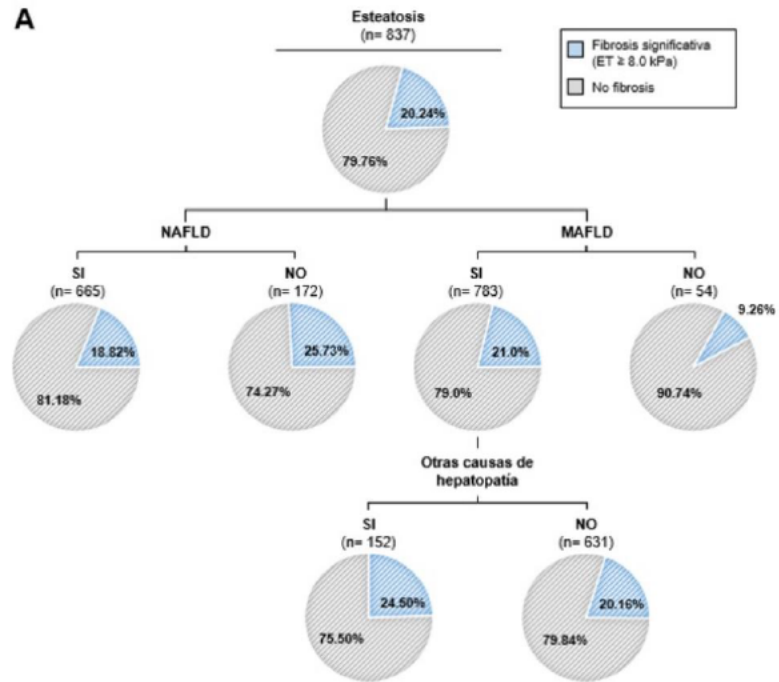
Material y métodos

Estudio observacional y transversal empleando una cohorte de 1,598 pacientes con diferentes IMIDs: enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, hidradenitis y espondiloartropatías. De todos se dispone de datos clínicos, analíticos y elastografía de transición (ET) con CAP. La esteatosis se definió por CAP ≥ 248 dB/m o FLI ≥ 60 , y la fibrosis significativa y avanzada con una ET ≥ 8 kPa y $\geq 9,6$ kPa respectivamente.

Resultados

665 (41,9%) y 783 (49,7%) fueron diagnosticados de NAFLD y MAFLD respectivamente. Comparado con NAFLD, los pacientes MAFLD presentaron mayor prevalencia de dislipemia (56.4% vs 52.0%, $p < 0.05$) y valores más altos de FLI (69,6 vs 65,5; $p < 0,001$) e IMC (30.3 vs 28.9; $p < 0,001$). No hubo diferencias en cuanto a la tasa de fibrosis significativa (20,9% vs 18,8%; $p = 0,3$) o avanzada (13,7% vs 12,2%; $p = 0,4$) (Fig1a). Entre los pacientes NAFLD que no cumplían los criterios de MAFLD ($n = 43$), un 9,3% presentó fibrosis significativa.

En el análisis multivariable, tanto MAFLD como NAFLD se identificaron como factores de riesgo de fibrosis significativa, ajustándose por edad y sexo (OR 3,48, $p < 0,001$; OR 1,50, $p = 0,04$, respectivamente). Otros factores de riesgo en esta población fueron la HTA y el IMC (Fig1b).





Congreso
ANUAL

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
PARA EL ESTUDIO
DEL HÍGADO

madrid
25/26/27
mayo
2022



FEEH AEEH

Impacto clínico de la definición de enfermedad hepática grasa metabólica (MAFLD) en pacientes con una enfermedad inmunomediada

Ref.01451

Autores: Juan Carlos Rodríguez-Duque (1) | María Teresa Arias-Loste (1) | Álvaro Santos-Laso (1) | Enrique García-Nieto (1) | Coral Rivas Rivas (1) | María Del Barrio (1) | Aitor Odriozola-Herrán (1) | Laura Rasines (1) | Andrea Fernández-Rodríguez (1) | Lorena Cayón (1) | Paula Iruzubieta (1) | Javier Crespo (1)

Filiaciones: 1- Servicio Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL

Conclusiones

Los factores metabólicos en los pacientes con IMID aumentan el riesgo de presentar una enfermedad hepática grasa progresiva, pero la definición de MAFLD en ellos excluiría a un porcentaje no despreciable de pacientes con una enfermedad hepática grasa y fibrosis significativa probablemente porque no se tiene en consideración la carga inflamatoria.

Caracterización molecular de la enfermedad hepática grasa metabólica en el contexto de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas

Enrique García-Nieto¹, Juan Carlos Rodríguez-Duque^{1,2}, Paula Iruzubieta^{1,2}, Agustín García-Blanco¹, Coral Rivas-Rivas^{1,2}, María Luisa Cagigal⁴, Javier Rueda Gotor⁵, Ricardo Blanco⁵, Montserrat Rivero^{1,2}, Susana Armesto⁶, Marcos Antonio González López⁶, Carlos Duran-Vian⁶, Anna Esteve Codina⁷, Marta Gut⁷, Jose Pedro Vaque^{1,3}, Javier Crespo^{1,2}, María Teresa Arias-Loste^{1,2}



1. Grupo de investigación clínica y traslacional en enfermedades digestivas. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander (España)
2. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)
3. Departamento de Biología Molecular. Universidad de Cantabria. Santander (España)
4. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)
5. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)
6. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)
7. CNAG-CRG, Centro Nacional de Análisis Genómico, Instituto de Ciencia y Tecnología de Barcelona (BIST); Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona (España)



INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que **la prevalencia de enfermedad hepática grasa metabólica (MAFLD) es mayor en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMIDs)** independiente de la presencia de factores de riesgo metabólicos clásicos.

OBJETIVO

El objetivo de nuestro estudio es la **caracterización molecular** a nivel genómico de sujetos con MAFLD e IMID que expliquen las diferencias epidemiológicas descritas respecto al MAFLD en población general.

MATERIALES Y MÉTODOS

ESTUDIO TRANSVERSAL CASOS-CONTROLES

CASOS

- Sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal, hidradenitis, psoriasis y espondiloartropatía

CONTROLES

- Muestra aleatoria de población general pareada por edad, sexo, diabetes tipo 2 e IMC en un ratio 1:2

La presencia de esteatosis se definió mediante los criterios standard. En los pacientes con sospecha de fibrosis significativa ($kPa \geq 7,2$) se obtuvo de forma prospectiva una biopsia hepática con extracción de RNA y posterior análisis transcriptómico mediante **RNA-seq**. La expresión génica diferencial se analizó con "limma-voom" ajustando por IMC, sexo y grado de fibrosis. Se efectuó un gene set enrichment analysis (**GSEA**) mediante "fgsea R package" con una lista de genes "limma t-statistic" preclasificada para interpretar las principales rutas de señalización y actividades biológicas implicadas. La concentración de proteína sérica se analizó mediante kit de **ELISA** "Quantikine".

BIOPSIAS HEPÁTICAS (N=109)

IMID-MAFLD (69)

VS.

MAFLD (40)

EII (42); Psoriasis (14); Hidradenitis (9); Espondiloartritis (4)

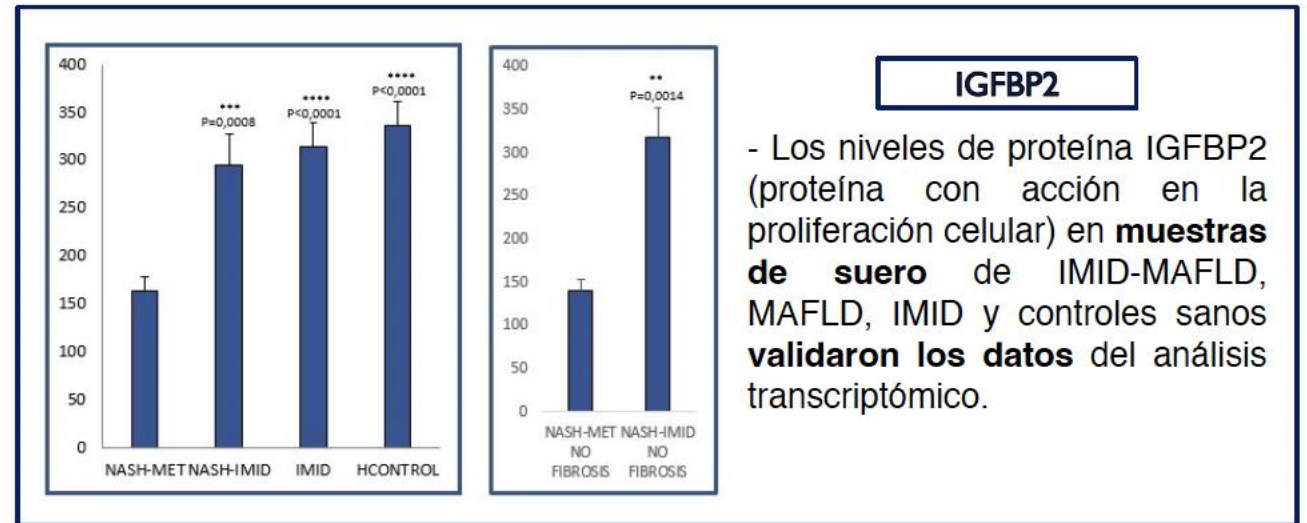
(Ajustado por IMC, sexo y grado de fibrosis)

II **87 genes** significativa y diferencialmente expresados entre ambos grupos.

- **IGFBP2** o GPX2 mostraron una regulación al alza en IMID-MAFLD.
- DGCR5 o las **metalotioneínas** MT1M, MT1G y MT1F están regulados negativamente.

II Las actividades celulares diferenciales más relevantes fueron identificadas mediante un estudio de **GSEA** (Gene Set Enrichment Analysis).

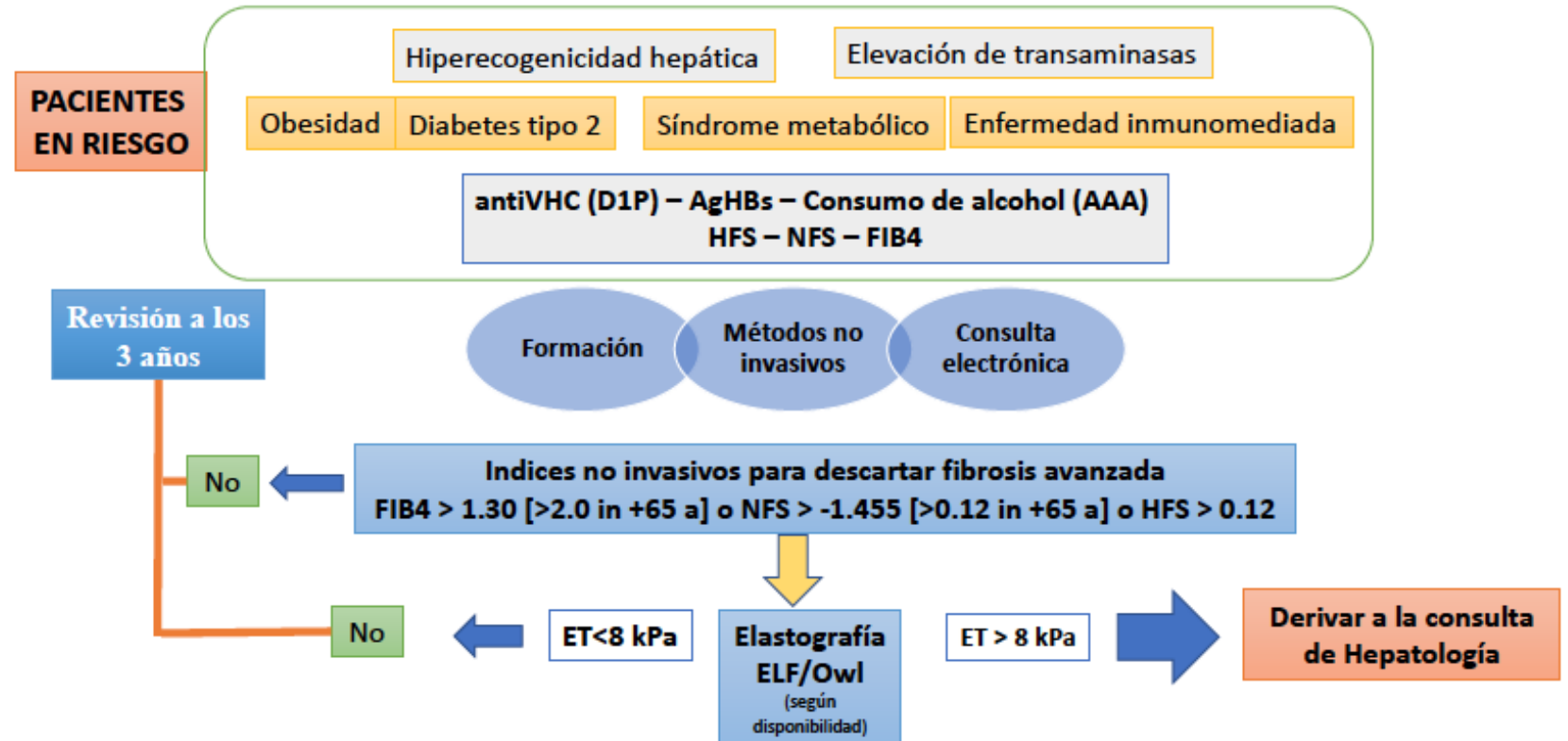
- Las **actividades protumorales** como la señalización por Rho-GTPasas o el control del ciclo celular mostraron una **expresión enriquecida**.
- **Expresión negativa** de genes relacionados con el **metabolismo**.



Consenso sobre Métodos de Detección y Derivación de Enfermedades Hepáticas Prevalentes Ocultas

AEEH Consensus about detection and referral of hidden prevalent liver diseases

Manuel Romero-Gómez^{1,✉}, Rocío Aller², Javier Ampuero¹, Conrado Fernández Rodríguez³, Raquel Latorre⁵, Jesús Rivera-Esteban⁴, Belén Martínez Urroz⁶, María Luisa Gutiérrez García³, López⁷, Agustín Albillos⁸, Marta Hernández⁹, Isabel Graupera¹⁰, Salvador Benlloch¹¹, Antonio Crespo¹³, José Luis Calleja⁹





MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá