



LA ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO

Norma M Quintanilla, MD

HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO

- Causa principal de enfermedad hepática crónica en niños
- El aumento en la incidencia de hígado graso refleja el aumento en la incidencia de obesidad a nivel mundial



Day CP: Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem. *Clin Med* 2011, 11:176–178.

Matthiessen J, Velsing Groth M, Fagt S, Biloft-Jensen A, Stockmarr A, Andersen JS, et al: Prevalence and trends in overweight and obesity among children and adolescents in Denmark. *Scand J Public Health* 2008, 36:153–160.

Ji CY, Cooperative Study on Childhood Obesity: Working Group on Obesity in China (WGOC): The prevalence of childhood overweight/obesity and the epidemic changes in 1985–2000 for Chinese school-age children and adolescents. *Obes Rev* 2008, 9(Suppl 1):78–81.

HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO

- National Health Nutrition Examination Survey:
 - Obesidad en 17% de los niños de países del hemisferio occidental
 - Hígado graso en 70% - 80% de estos niños obesos



HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO

- DEFINICION
- EPIDEMIOLOGY
- ETIOPATOGENIA
- HISTOPATOLOGIA
- TRATAMIENTO

DEFINICION

- Acumulación de ácidos grasos en el hígado en >5% de los hepatocitos (biopsia), en ausencia de ingesta de alcohol y de enfermedades hepáticas inducidas por virus, procesos autoinmunes o drogas
- Engloba un espectro de enfermedades que van desde el estadio mas benigno que es el **hígado graso (esteatosis)** hasta la **esteatohepatitis**

**HIGADO GRASO
(ESTEATOSIS)**

*RESISTENCIA A LA
INSULINA*



ESTEATOHEPATITIS

INFLAMACION

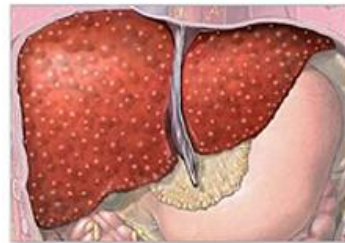


FIBROSIS

*INJURIA PROLONGADA
FIBROGENESIS*



CIRROSIS

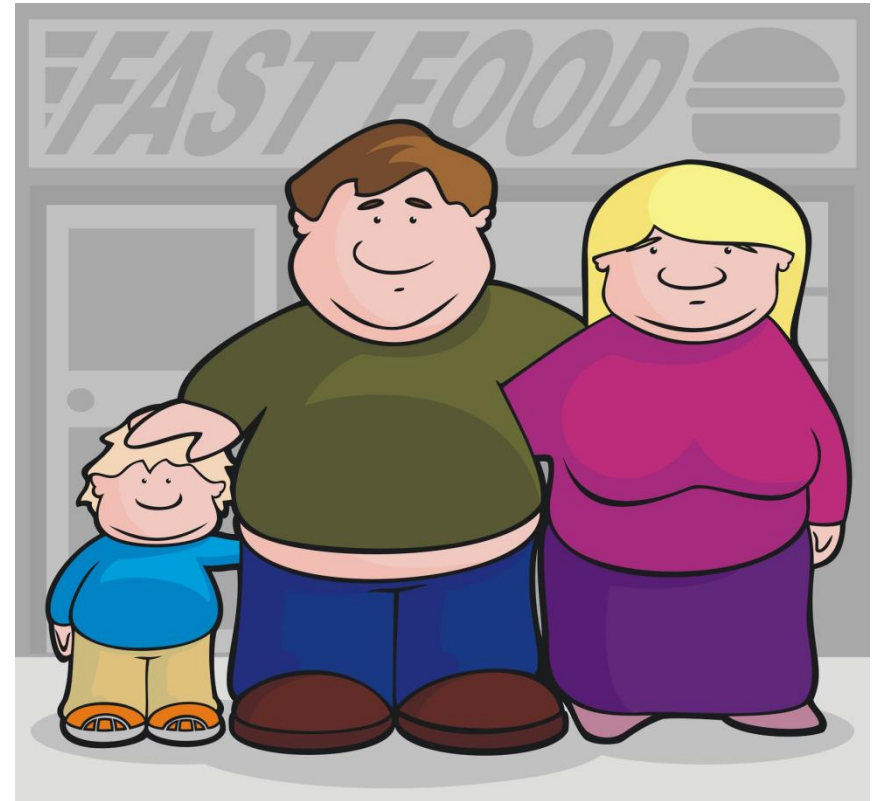


**CARCINOMA
HEPATOCELULAR**

*PROLIFERACION /RENOVACION
EPITELIAL INCREMENTADA*

HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO

- La histopatología de la enfermedad de hígado graso en los niños es diferente a la de los adultos
- Diferente mecanismo patogénico o solo el fenotipo es diferente?
- Aun no se sabe

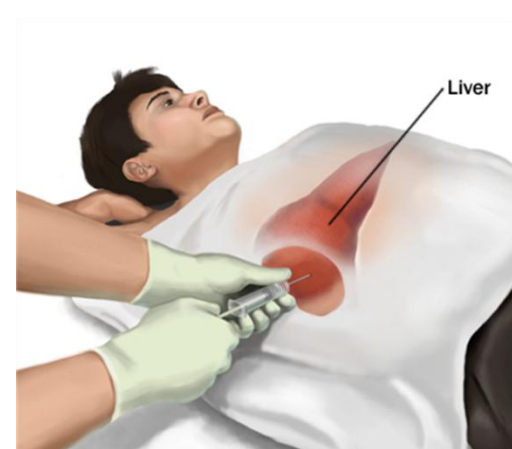


HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO

- En niños y adultos esta asociado a trastornos metabólicos severos:
 - Resistencia a la insulina
 - Hipertensión
 - Obesidad abdominal
- Estos transtornos son riesgo para
 - Diabetes mellitus tipo II
 - Síndrome metabólico
 - Enfermedad cardiovascular

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

- Prevalencia estimada es 3% a 10%
- Variabilidad debida a las características de la población:
 - Hábitos alimenticios y de estilo de vida
 - Métodos diagnósticos para detectar la enfermedad
 - Invasivo: biopsia hepática
 - No invasivo:
 - enzimas hepáticas en suero
 - IMC: $\text{Peso (Kg)}/\text{Talla (m)}^2$
 - Ultrasonografía



EPIDEMIOLOGIA

- Estudio de población en EU (NHANES III) demostró valores elevados de alanina aminotransferasa (ALT) en adolescentes:
 - Raza
 - 7.4 % raza blanca
 - 11.7% hispanos (Méjico-americanos)
 - 6.0% raza negra
 - Genero:
 - Hombres 12.4%
 - Mujeres 3.5%
- Similar información generada en Corea y Japón



Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA: Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology* 2007, 133:1814–1820

EPIDEMIOLOGIA

- Autopsias en San Diego, California entre 1993 -2003
 - 742 casos
 - Niños y adolescentes 2 -19 años
 - Muerte no natural
- Demostró una prevalencia del 9.6%.
- Sesgo debido a exceso de población hispana



Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C: Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006, 118:1388–1393.

EPIDEMIOLOGY

- Independientemente del criterio diagnóstico, la obesidad es el principal factor de riesgo.
- En países obesogénicos como los Estados Unidos, Japón y países europeos la prevalencia de hígado graso llega al 80%.
- Hígado graso en niños está asociado con otros componentes del síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus
- Futuro riesgo de aterosclerosis.
- Asociación con hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia en 20% - 80% de los niños con hígado graso.

EPIDEMIOLOGIA

- Ocurre en niños pero es mas común en adolescentes:
- Hormonas sexuales y aparición de resistencia a la insulina durante la pubertad
- Control sobre comidas no saludables
- Vida sedentaria

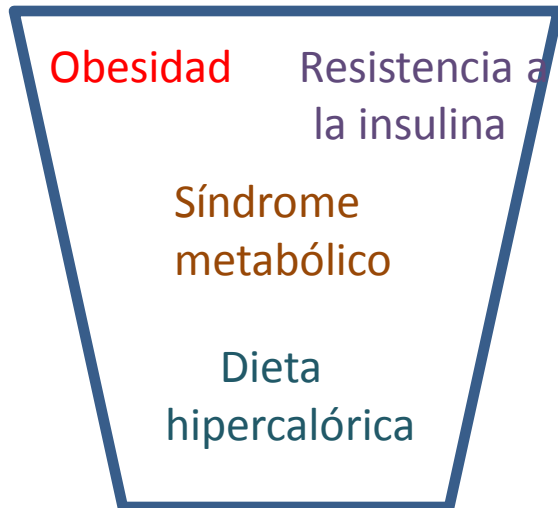


PATOGENESIS

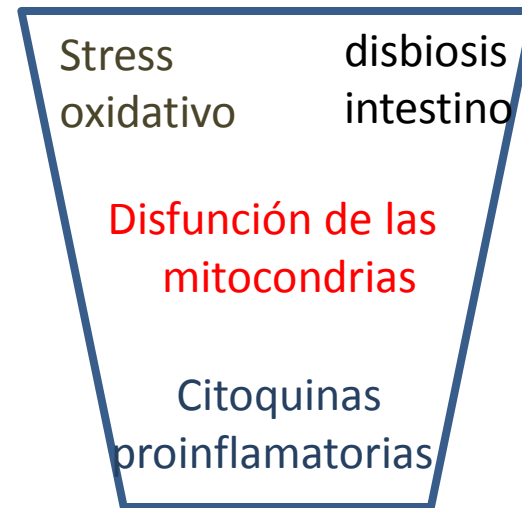
- La mayoría de personas (adultos o niños) obesos desarrollan hígado graso
- Una minoría de personas con hígado graso va a progresar a esteatohepatitis
- La teoría del doble impacto (two hits) propuesta por Day, es ampliamente aceptada

TEORIA DEL DOBLE IMPACTO

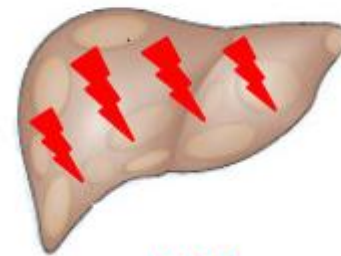
Primer impacto



Segundo impacto

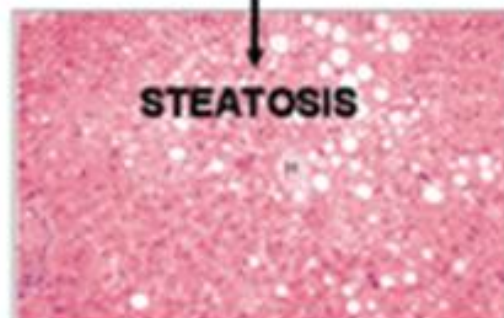


Factor necrosis tumoral
Leptin
Acidos grasos libres
Adiponectin



NORMAL LIVER

Steatosis



Hepatic lipid accumulation

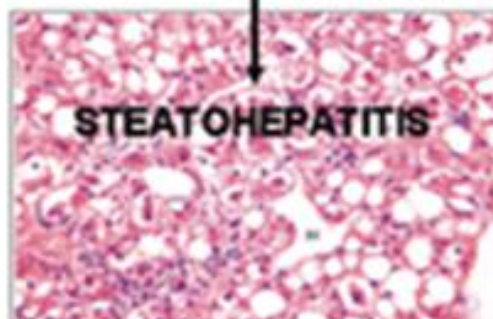
- Ethanol
- High fat diet
- Decreased lipid metabolism
- Metabolic derangement
- Insulin resistance

Anti-inflammatory networks

- Regulatory NKT cells
- Regulatory T cells
- Anti-inflammatory cytokines
 - IL-10, TGF β
- Anti-inflammatory eicosanoids
 - lipoxins, PGJ2
- Anti-inflammatory adipokines
 - adiponectin

Inflammation

NF κ B activation



Oxidative Stress & Lipid peroxidation

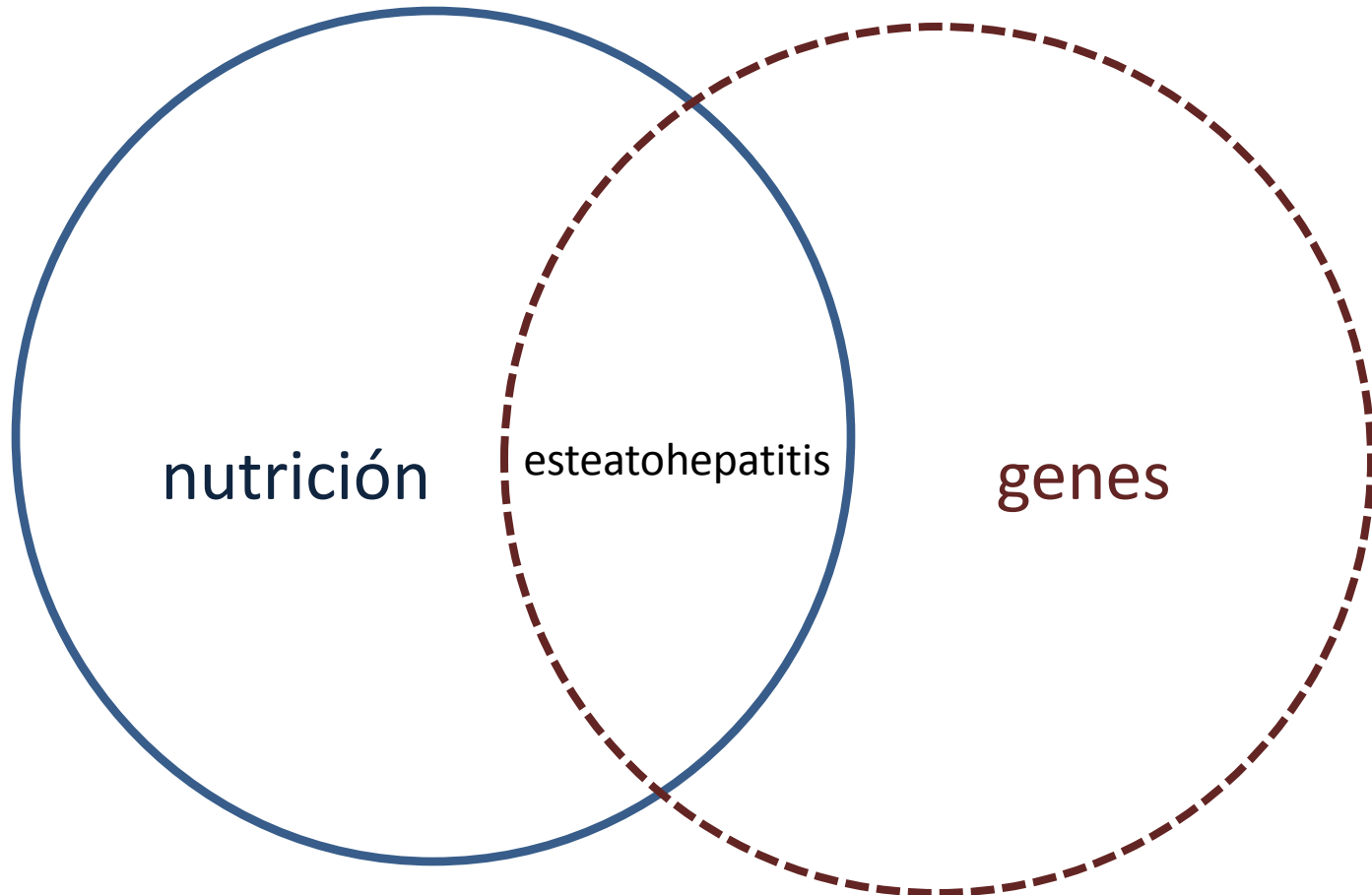
- Immune responses
- Cytokine release
- Proinflammatory cytokine release**
- Chemokine release
- Immune responses
- Endotoxin and TLR-4**
- Altered cytokine responses
- Chemokine release
- Proinflammatory Adipokines**
- Leptin, resistin
- Ischemia**
- Failure of anti-inflammatory networks**

PATOGENESIS

- Comunicación disfuncional entre la grasa corporal aumentada y el hígado
- No todas las grasas corporales son iguales
- Riesgo de hígado graso esta asociado con obesidad de tipo central, grasa visceral
- Remoción quirúrgica de la grasa corporal mejora el hígado graso



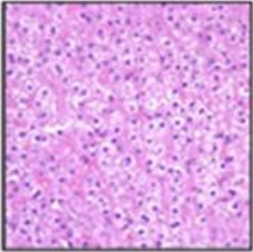
La expresión fenotípica de la esteatohepatitis depende de la interacción entre el ambiente y la genética



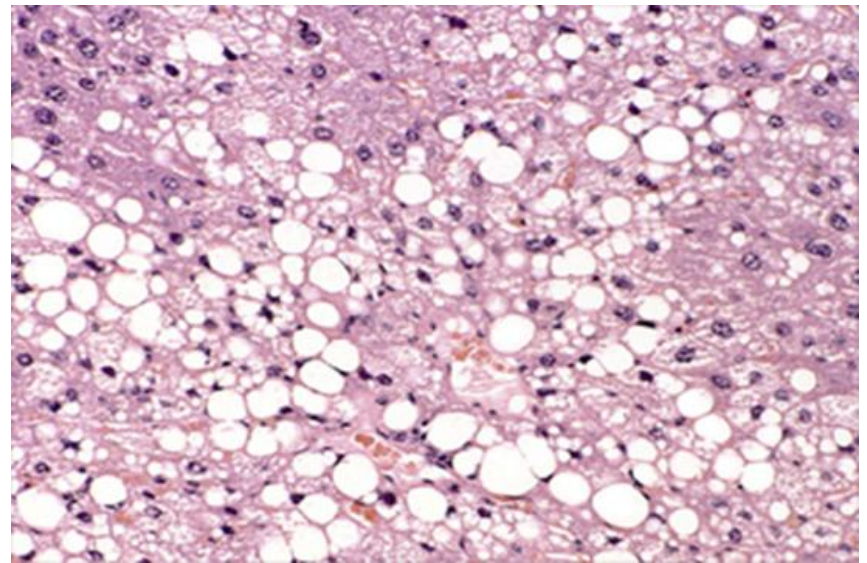
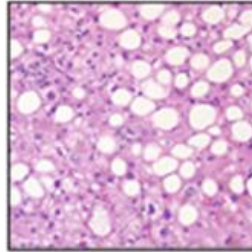
Prevalencia de esteatohepatitis es diferente en grupos raciales

HISTOPATOLOGIA

Normal liver

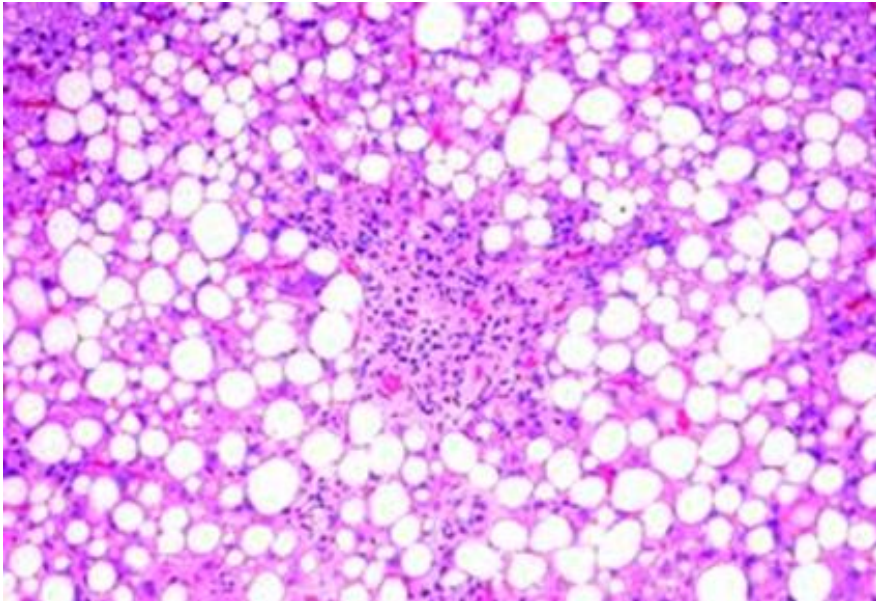


Fatty liver

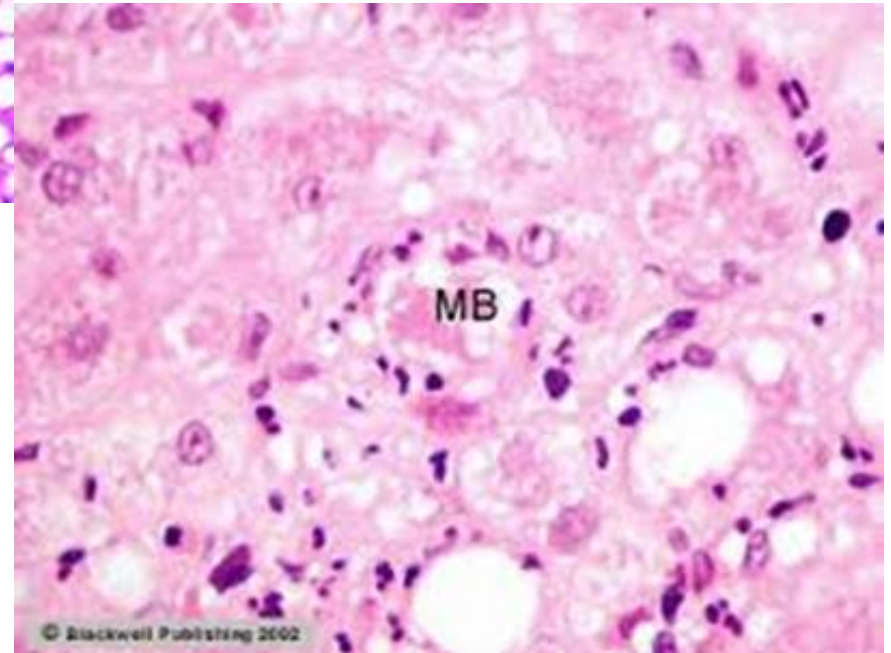


Hígado graso

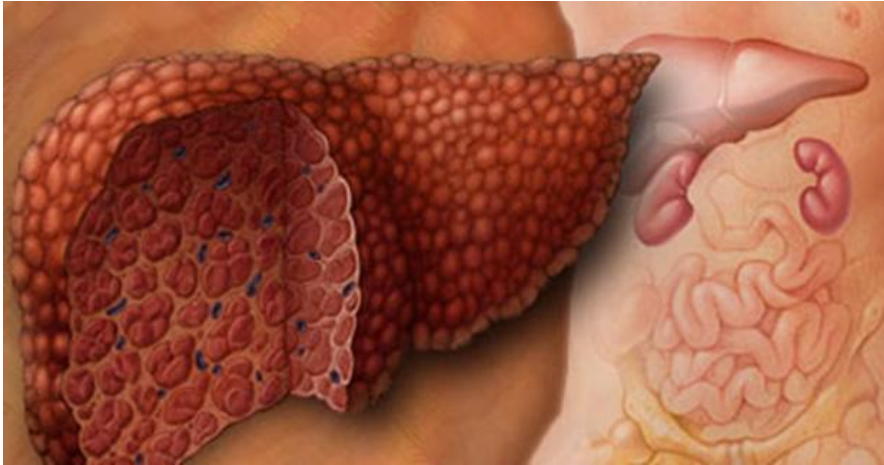
HISTOPATOLOGIA



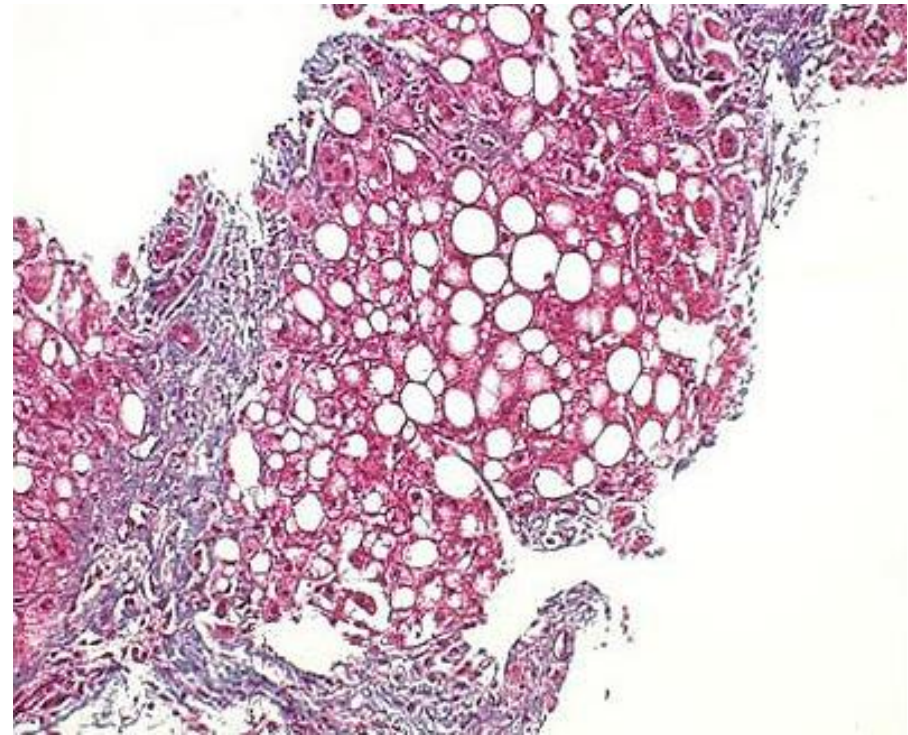
ESTEATOHEPATITIS



HISTOPATHOLOGY



Cirrosis

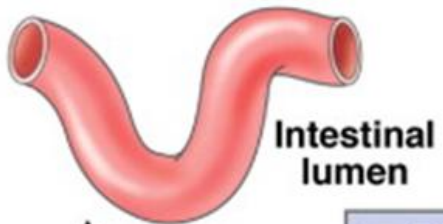


Tratamiento

Pathology mechanisms	Treatment
A. Nonhepatic causes	
1. Obesity	Moderate weight loss/exercise ^a Bariatric surgery ^b Orlistat ^b
2. Western diet	Vitamins, fiber, type of fat
3. Abnormal cytokines/adipokines	Anticytokine therapy Inhibitors Blockade Replacement ^c
4. Increased visceral fat	Weight loss Omental resection ^e
5. Bacterial overgrowth	Nonabsorbable antibiotics ^f Probiotics ^e
6. Insulin resistance	Thiazolidinedione ^b Metformin ^b Exercise
7. Hypertriglyceridemia	Hypolipidemics Clofibrate ^{b and d} Gemfibrozil ^b Probucol ^b
B. Hepatic causes	
1. Oxidative stress	Antioxidant ^{a and d}
Lipid peroxidation	PPAR- α ^c
Iron	Phlebotomy
Cytoprotection	Ursodeoxycholic acid ^{a and d}
2. Glutathione deficiency	Betaine ^b /SAME ^c
3. Apoptosis	Caspase inhibition α -adrenergic agonists ^c



- Dietary weight loss
- Medications associated with weight loss
 - Exendin-4
 - Orlistat
 - Rimonabant*
- Exercise

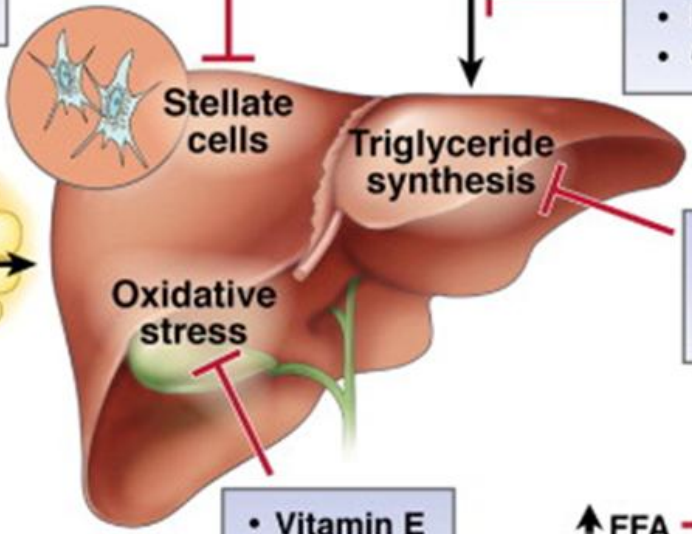


Intestinal lumen

- ARBs?

- Dietary modifications
 - ↓ Fructose
 - Altered lipid profiles
- Ezetimibe
- Orlistat

↑ Triglycerides



Stellate cells

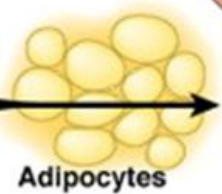
Triglyceride synthesis

Oxidative stress

- Pentoxifylline

↑ FFA

↑ TNF- α



Adipocytes

↓ Adiponectin

- TZDs

- TZDs
- Metformin
- Exercise

- Vitamin E
- Betaine
- TZDs?

↑ Glucose

↑ FFA



Myocytes



Let's move

Michelle Obama, en campaña contra la obesidad

La primera dama de los Estados Unidos encabeza una iniciativa para prevenir esta enfermedad; dos tercios de los adultos en ese país tienen sobrepeso

<http://www.youtube.com/watch?v=Hq-URI9F17Y>

