



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Original Article

Hyperhomocysteinemia is linked to MASLD

Carlo De Matteis^{a,1}, Lucilla Crudele^{a,1}, Ersilia Di Buduo^a, Salvatore Cantatore^a,
Raffaella Maria Gadaleta^a, Marica Cariello^a, Patrizia Suppressa^a, Gianfranco Antonica^a,
Elsa Berardi^a, Giusi Graziano^b, Antonio Moschetta^{a,c,*}

^a Department of Interdisciplinary Medicine, University of Bari "Aldo Moro", 70124 Bari, Italy

^b Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology (CORESEARCH), 65124 Pescara, Italy

^c INBB National Institute for Biostructure and Biosystems, Viale delle Medaglie d'Oro 305, 00136 Roma, Italy



- **Esteatosis hepática:** acumulación de lípidos. Exceso de ingesta energética y estilos de vida poco saludables.
- CC o el IMC, FR cruciales para eventos cardiovasculares.
- **MASLD:** esteatosis por ecografía y al menos 1FR cardiometabólico:
 - Aumento del IMC o CC
 - Hiperglucemia en ayunas
 - Bajos niveles HDL-c, hiperTG
 - HTA
- La patogénico que vincula CVD y MASLD no ha sido completamente aclarado.
 - Aumento de niveles de homocisteína (HHcy)??
- **Aminoácido azufrado** sintetizado a partir de **metionina** eliminando grupo metilo terminal.
 - Se puede re **metilar a metionina** en presencia de **folato y B12**
 - Vía de **transulfuración a cistationina**. que requiere piridoxal-5'-fosfato
- Producción y transformación están equilibradas. Procesos hepáticos pueden provocar alteraciones en los niveles

- **Prevalencia en Europa** de HHcy (ECV, ERC y el dismetabolismo): **11%**
- HHcy en **obesidad**, se correlacionó con el peso corporal, **CC, IMC, % grasa , col. total, LDL, TG**
- **Condiciones genéticas, fisiológicas:**
 - Edad
 - Sexo masculino
 - Postmenopáusia
 - Estilo de vida (déficit de folato y vit B),
 - Tabaquismo,
 - Alcoholismo,
 - Café

Biomarcador o un factor pronóstico de MASLD???

- Patogenia multifactorial.

No se ha demostrado aún asociación entre Hcy y esteatosis hepática.

Analizamos la **rx entre HHcy y FR cardiometabólico** en una cohorte de **individuos** con disfx metabólico, con el objetivo de detectar el supuesto papel de la Hcy como factor etiológico de MASLD.

Participantes del estudio

- **1119 pacientes ambulatorios problemas metabólicos** (607 mujeres + 512 hombres), M.Interna , Hospital Bari
- **Enero de 2016 a enero de 2024.**
- Registro electrónico de salud de Enf. Metab. Departamento de Medicina Interdisciplinaria de la Universidad de Bari.
- **Los criterios de exclusión:**
 - Medicamentos para el folato y/o B12, . 19 pacientes .
 - A. cardiovasculares previos (IAM, angina inestable, revascularización coronaria, ACVA , AIT, arritmia y EAP): 29 pacientes.
- **Examen físico y bioquímico.**
- **Ecografía abdominal (n = 831) y carotídea (n = 656)** para evaluar e. hepática y el grosor IM y placa aterosclerótica,
- **Evaluación clínica**, antropométrica - procedimientos estandarizados. .
 - CC** : Patológico (FID 2006) : >94 cm hombres y >80 cm mujeres
 - IMC**
 - HHcy**: Hcy ≥ 15 $\mu\text{mol/l}$ Folato <4,4 ng/ml) y vit. B12 <37,5 OMS
- **Criterios de MASLD**
- **RCV**: Framingham y el SCORE2 > 70 años

Ecografías abdominales y carótidas : alta resolución.

- **Esteatosis hepática** :

- **ausente** : ecotextura del hígado normal

- **presente** : aumento leve, moderado o severo y difuso de la ecogenicidad, alt. de la visualización del diafragma y lesiones en la pared de la porta.

- **IMT** : Distancia entre las interfaces lumen-íntima y media-adventicia. **IMT >0,9 mm patológico** .

- **La placa arterial carótidea**: engrosamiento focal aterosclerótico e invadiendo el lumen de cualquier seg de carótida (p. protuberante) o **IMT \geq 1,5 mm** (p. tipo difuso) .

Análisis estadístico

- Resultados : media \pm desviación estándar (DE) y frecuencias (%) en función de la variable considerada.
- Comparaciones de Variables sociodemográficas y clínicas continuas entre dos grupos: prueba t de Student.
- Para la comparación de variables categóricas : prueba χ^2 de Pearson
- Análisis estadístico entre más de dos grupos : ANOVA unidireccional seguido de post hoc de Bonferroni.
- Modelo logístico univariante para estimar rx entre f. de exposición (Hcy) y el resultado de interés (MASLD).
- Variables potencialmente confusas en la evaluación del efecto causal,: análisis regresión logístico multivariable.
- La correlación entre variables continuas se evaluó utilizando Coeficiente de correlación de Spearman
- P inferiores a 0,05 fueron considerado estadísticamente significativo.

Table 1

Clinical characterization of the study population. Data are presented as mean \pm SD or absolute frequency (N). Number of subjects with available values are reported in a separate column (n). Abbreviations: Number, N; Males, M; Females, F; Standard Deviation, SD; Body Mass Index, BMI; Waist Circumference, WC; High-Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C; Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C; Triglycerides, TG; Fasting Plasma Glucose, FPG; Glycosylated Hemoglobin, HbA1c; Homocysteine, Hcy; Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR; High Sensitivity C-Reactive Protein, Hs-CRP; Aspartate Transaminase, AST; Alanine Transaminase, ALT; Gamma-Glutamyltransferase, GGT; Alkaline Phosphatase, ALP; HOMA Index Ratio, HOMA-IR.

Clinical variable	Overall
N (MF)	901 (409:492)
Age (Years)	58.0 \pm 13.4
BMI (Kg/m ²)	27.1 \pm 4.6
WC (cm)	96.6 \pm 11.0
Total Cholesterol (mg/dl)	180.6 \pm 28.6
HDL-c (mg/dl)	54.4 \pm 10.7
LDL-c (mg/dl)	106.6 \pm 24.7
TG (mg/dl)	113.1 \pm 46.6
FPG (mg/dl)	95.0 \pm 10.3
HbA1c (mmol/mol) (n = 716)	38.9 \pm 8.8
Insulin (μ UI/ml) (n = 643)	9.7 \pm 7.1
Hcy (μ mol/l)	11.9 \pm 6.6
ESR (mm/h) (n = 801)	18.4 \pm 5.7
Hs-CRP (mg/l) (n = 801)	4.8 \pm 5.1
Folate (ng/ml)	6.9 \pm 3.8
B12 Vitamin (pmol/l)	130.1 \pm 75.0
25-OH Vitamin D (ng/ml)	25.8 \pm 14.4
Iron (μ g/dl) (n = 668)	85.8 \pm 32.6
AST (U/l)	23.5 \pm 10.2
ALT (U/l)	29.6 \pm 14.5
GGT (U/l)	31.8 \pm 21.4
ALP (U/l) (n = 823)	66.2 \pm 17.8
Framingham Risk Score (%)	16.1 \pm 11.5
SCORE2/OP (%)	9.2 \pm 7.6
HOMA-IR (n = 634)	2.5 \pm 1.9

Clinical variable	MASLD + Plaque	MASLD + NO Plaque	NO MASLD + Plaque	NO MASLD + NO Plaque	
N (M/F)	245 (157:88)	222 (102:120)	51 (35:15)	138 (36:102)	
Age (Years)	59.4 ± 12.6 ^{a,c}	56.1 ± 10.4 ^{a,c}	62.4 ± 11.1 ^{a,b}	58.0 ± 12.3	
BMI (Kg/m ²)	28.0 ± 3.7 ^{c,d}	27.8 ± 3.9	26.5 ± 4.4 ^a	25.4 ± 2.1 ^a	0
WC (cm)	98.3 ± 10.8 ^{b,c,d}	94.6 ± 8.5 ^{a,d}	95.5 ± 6.7 ^{a,d}	90.8 ± 6.4 ^{a,b,c}	0.0
Total Cholesterol (mg/dl)	195.5 ± 14.2	190.4 ± 14.8	200.5 ± 23.5	188.3 ± 10.4	0.381
HDL-c (mg/dl)	46.5 ± 4.5 ^{b,c,d}	50.4 ± 5.5 ^a	53.0 ± 5.9 ^a	52.1 ± 4.8 ^a	0.0022
LDL-c (mg/dl)	103.5 ± 17.8	96.5 ± 14.5	96.4 ± 7.9	100.1 ± 11.2	0.0893
TG (mg/dl)	135.2 ± 12.1 ^{b,c,d}	122.5 ± 15.5 ^{a,d}	119.9 ± 17.7 ^a	112.3 ± 18.4 ^{a,b}	0.0111*
FPG (mg/dl)	105.5 ± 6.3	97.9 ± 7.2	99.7 ± 8.7	94.3 ± 2.4	0.0001**
HbA1c (mmol/mol) (n = 716)	39.5 ± 7.0	38.9 ± 5.2	36.9 ± 6.1	34.9 ± 7.0	0.0493*
Insulin (μIU/ml) (n = 643)	10.1 ± 6.5	9.8 ± 7.7	11.1 ± 9.7	7.7 ± 3.6	0.0688
Hcy (μmol/l)	19.8 ± 4.7 ^{c,d}	18.1 ± 5.6	15.0 ± 5.9 ^a	13.1 ± 4.2 ^a	0.0001**
ESR (mm/h) (n = 801)	22.5 ± 8.1	19.4 ± 7.5	17.5 ± 8.3	11.3 ± 5.6	0.0599
Hs-CRP (mg/l) (n = 801)	6.5 ± 3.2	5.5 ± 4.4	4.4 ± 4.1	4.4 ± 2.2	0.8931
Folate (ng/ml)	5.5 ± 2.9	4.8 ± 2.3	7.0 ± 3.9	7.9 ± 4.3	0.055
B12 Vitamin (pmol/l)	143.2 ± 88.9	119.4 ± 79.3	119.3 ± 100.3	145.3 ± 78.5	0.116
25-OH Vitamin D (ng/ml)	11.4 ± 5.3 ^{b,c,d}	13.9 ± 5.9 ^{a,d}	14.9 ± 8.6 ^a	18.1 ± 9.0 ^{a,b}	1/

Iron (μg/dl) (n = 668)	73.4 ± 39.2	79.5 ± 13.9	75.5 ± 18.3	89.4 ± 14.4	0.7472
AST (U/l)	29.4 ± 14.5	27.9 ± 13.4	25.5 ± 17.4	21.1 ± 11.4	0.4823
ALT (U/l)	38.4 ± 19.3 ^{c,d}	36.6 ± 13.6	27.4 ± 17.3 ^a	25.4 ± 13.9 ^a	0.0192*
GGT (U/l)	36.6 ± 19.9	30.4 ± 14.3	30.4 ± 15.4	26.5 ± 13.3	0.0849
ALP (U/l) (n = 823)	75.3 ± 21.1	66.6 ± 18.2	65.4 ± 19.3	62.2 ± 13.3	0.0694
Framingham Risk Score (%)	19.3 ± 9.5 ^d	17.7 ± 8.7 ^d	16.6 ± 9.4 ^d	12.1 ± 7.6 ^{a,b,c}	0.0001***

Clinical variable	MASLD + Plaque	MASLD + NO Plaque	NO MASLD + Plaque	NO MASLD + NO Plaque	ANOVA p-value
N (M/F)	245 (157:88)	222 (102:120)	51 (35:15)	138 (36:102)	
SCORE2/OP (%)	11.1 ± 6.5 ^d	9.9 ± 7.7 ^d	10.1 ± 7.9 ^d	6.6 ± 4.3 ^{a,b,c}	0.0001****
HOMA-IR (n = 634)	2.9 ± 1.0	2.5 ± 0.8	2.5 ± 0.9	2.4 ± 0.8	0.0511

HHcy boosts visceral adiposity and cardiovascular risk.

Caracterización de la población de estudio

- **901 sujetos** (492 mujeres y 409 hombres).
- Edad media fue de **58 años**.
- IMC **27,1** **Sobrepeso**
- **CC media (96,6) : obesidad visceral**
- Niveles de Hcy : rango normal (**11,9**).
- **Biomarcadores:**
 - GPA, HbA1c, CT, HDL-c y TG no se alteraron significativamente.
 - **LDL-c > 100 mg/dl (106,6)**.
- RCCV: Framingham (16,1) y SCORE2/OP (9,2). **Riesgo significativo** de ECV.

- **Ecografía abdominal** 831 sujetos .
 - Esteatosis hepática 510 individuos (**61,4%**).
- **Prevalencia de MASLD :**
 - **91,5%** de los sujetos con esteatosis hepática cumplieron con los criterios para MASLD
- **Ecografía carotídea:**
 - 656 individuos encontrando que **45,1 %** aterosclerosis

MASLD y placas carotídeas en 245 pacientes.

MASLD sin placas carotídeas: 222 sujetos

Ni MASLD ni placas carótidas.: 138 pacientes

MASLD y placas carotídeas :

☐ Peor perfil metabólico . CC aumentada (98,3), sobrepeso, GBA (105,5) y RCV Fra- Mingham (19,3) o SCORE2/OP (11,1 , HDL-c bajo (46,5) y vitamina D (11,4).

MASLD sin placa carotídea:

☐ Más joven (56,1), aumento del IMC y CC (27,8 y 94,6 resp.), niveles bajos de HDL-C (50,4) y vitamina D (13,9 .

Sin MASLD o placas carotídeas:

☐ mejor condición metabólica ,sobrepeso (IMC $25,4 \pm 2,1$) y niveles bajos de vit D (18,1).

Los valores de Hcy aumentaron significativamente a medida que aumentaban los diagnósticos de MASLD. y arterioesclerosis carotídea

- **HHcy (Hcy>15) : 16%**; 65 mujeres, 75 varones
- **HHcy:**
 - **Esteatosis hepática 60 %**,
 - **Placas carotídeas 24,3%**.
- **Riesgo CVR**,(FRS y el SCORE2/OP) notablemente más altos en el grupo con HHcy.
- 32 sujetos (24 hombres y 8 mujeres) valores de Hcy > 30 $\mu\text{mol/l}$.

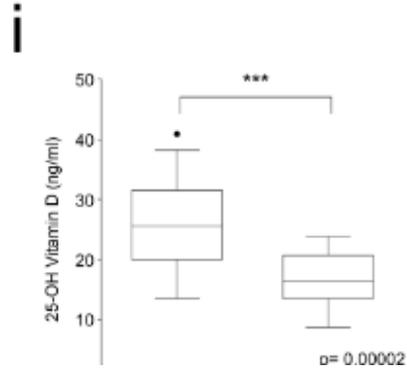
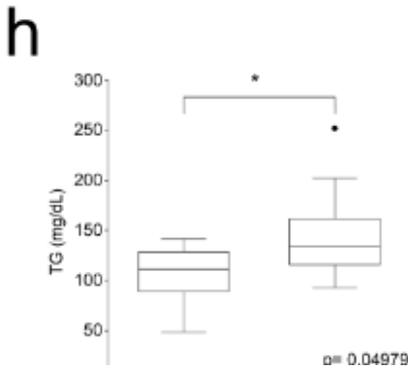
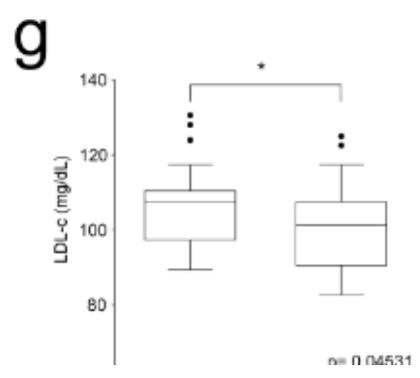
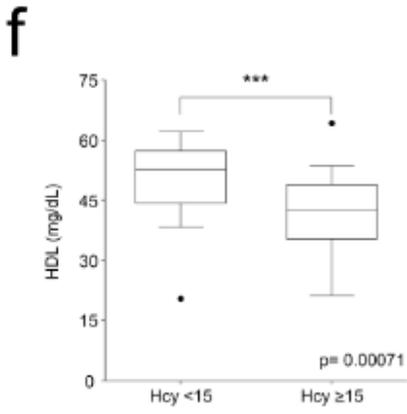
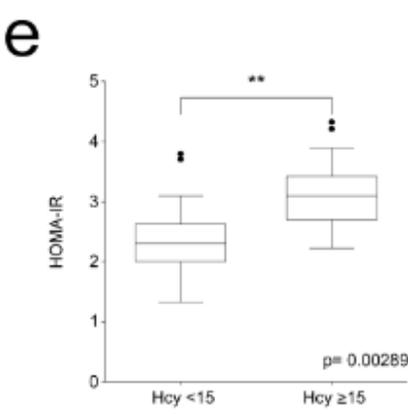
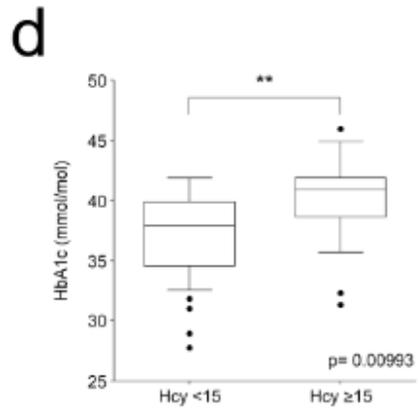
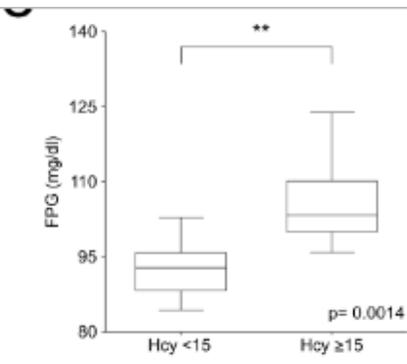
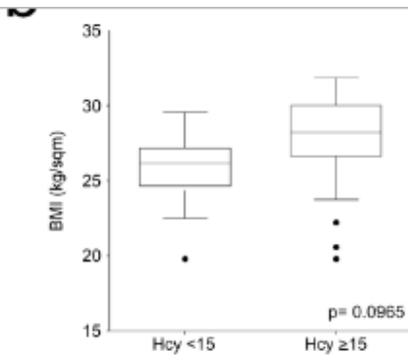
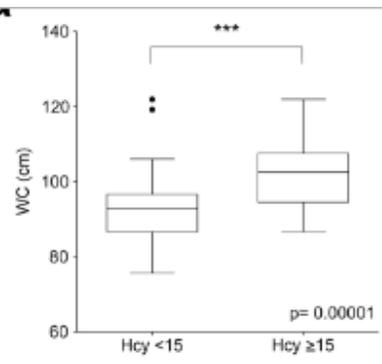


Table 3

Prevalence of MASLD diagnosis and distribution of cardiometabolic risk factors. Data are presented as proportions and percentage of subjects that met the MASLD definition. Abbreviations: Number, N; Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease, MASLD.

Diagnosis	N (%)
Liver steatosis	510 (61.4) out of performed abdominal US
MASLD (Liver steatosis + at least 1 criterion)	467 (91.5) out of patients with liver steatosis
MASLD (Liver steatosis + at least 2 criteria)	356 (69.8)
MASLD (Liver steatosis + at least 3 criteria)	254 (49.8)
MASLD (Liver steatosis + at least 4 criteria)	216 (42.4)
MASLD (Liver steatosis + 5 criteria)	119 (23.3)

Thereafter, we compared Hcy levels in subjects with and without MASLD. Results highlighted that mean levels of Hcy were significantly higher ($p < 0.00001$) in patients with MASLD ($N = 467$; $19.2 \pm 8.7 \mu\text{mol/l}$) compared to patients without MASLD ($n = 364$; $11.1 \pm 7.4 \mu\text{mol/l}$).

La relación entre Hcy y MASLD

- 91,5% de los sujetos con esteatosis hepática ($n = 467$) cumplió los criterios para MASLD.
- ¿Cuántas personas dentro del grupo MASLD tenían diferentes números de FR

- Resultados de la regresión logística univariante : **HHcy determina un mayor riesgo de MASLD**
- Después de ajustar la **edad y el sexo** como posibles factores de confusión, la relación siguió siendo significativa
- **La HHcy podría ser un factor causal en MASLD.**



Fig. 2. Risk for MASLD according to the presence of HHcy. Contingency table to assess the Odds Ratio (OR) for MASLD development according to HHcy presence and relative OR with 95 % confidence interval is shown. (***) $p < 0.0001$). Abbreviations: Metabolic-associated steatotic liver disease, MASLD; Hyperhomocysteinemia, HHcy; Odds Ratio, OR; Confidence Interval, CI.

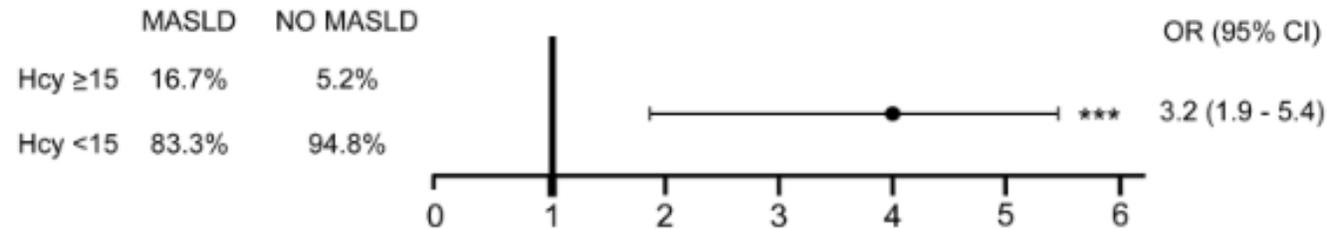
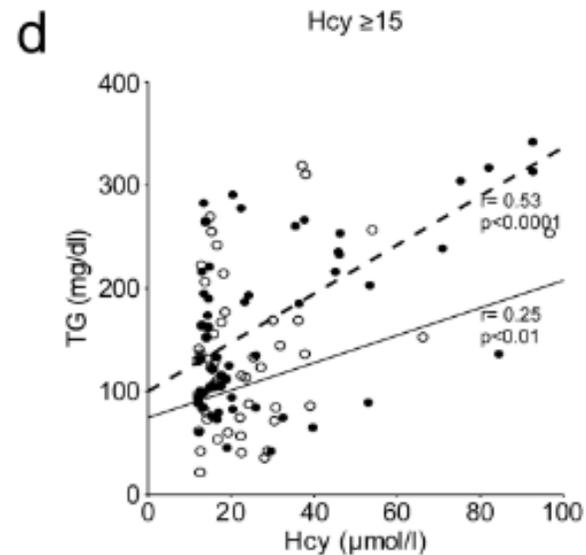
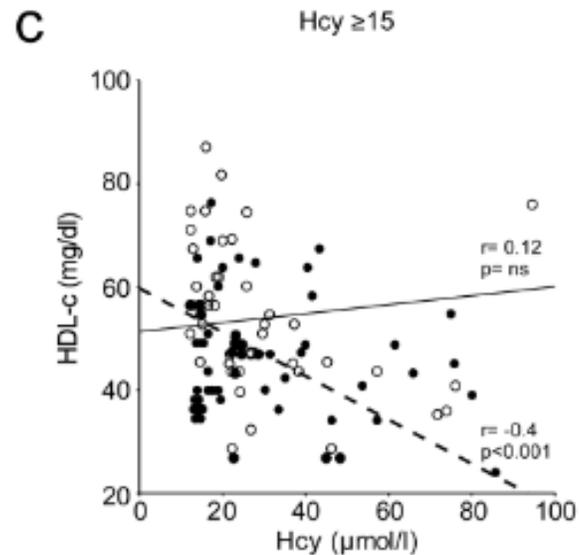
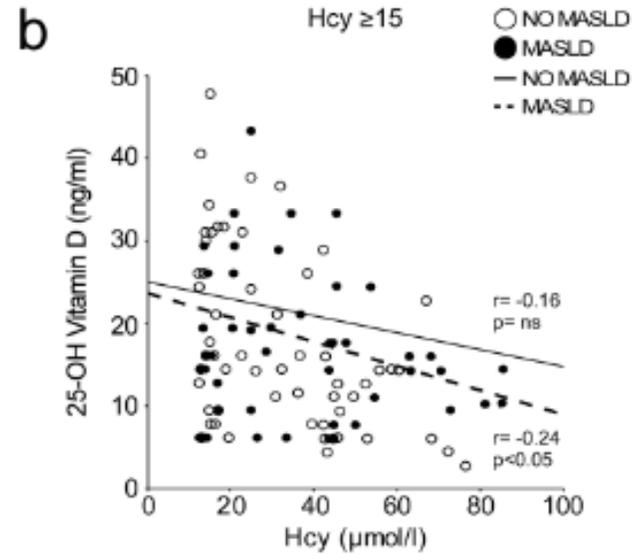
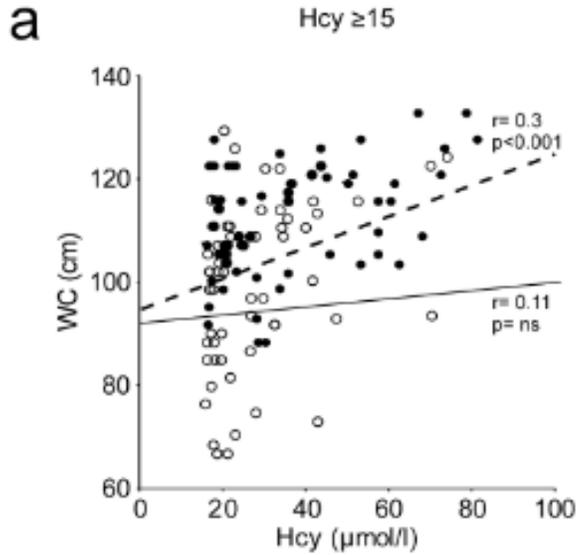


Fig. 3. Risk for MASLD according to the presence of HHcy after adjusting for potentially confounding variables. Contingency table to assess the Odds Ratio (OR) for MASLD development according to HHcy presence and relative OR with 95 % confidence interval is shown, following multivariable analysis to account for potential confounding variables. (***) $p < 0.0001$). Abbreviations: Metabolic-associated steatotic liver disease, MASLD; Hyperhomocysteinemia, HHcy; Odds Ratio, OR; Confidence Interval, CI.



La HHcy y principales **biomarcadores metabólicos** en sujetos MASLD .

□ Los valores fueron significativamente más altos en pacientes con MASLD en comparación con pacientes sin MASLD

Análisis de correlación entre niveles de Hcy (sólo en > 15) y CC, vitamina D, HDL-c y TG estratificado para dgco MASLD.

- Hcy se correlacionó con el CC en sujetos con MASLD pero no en sujetos sin MASLD .
- Correlación negativa con 25-OH vitamina D en sujetos con MASLD .
- Niveles de HDL-c correlación negativa con Hcy
- Fuerte correlación de Hcy con TG en ambos grupos

Discusión

- E. observacional y retrospectivo: La HHcy se asocia con un mayor riesgo de MASLD indep. de f.confusión .
 - ❑ Prediabetes y resistencia a la insulina, niveles bajos de vit. D se exacerbaban en MASLD coexistente
 - ❑ Estudios previos: Hcy se rx con los niveles de insulina en ayunas en sujetos alemanes
- **Conclusión:** HHcy y MASLD discrimina a los pacientes con mayor carga FR metabólicos.

“No sólo un marcador de otras condiciones de riesgo. Involucrada en su patogénesis”

- El **estrés oxidativo** : vínculo patogénico entre aterosclerosis y HHcy . Daño endotelial y agrava el riesgo de eventos CV en sujetos con HTA y DL
 - ❑ HHcy efecto causal para **MASLD**.
 - ❑ La MASLD : la infl. sistémica, niveles elevados de Hcy.
 - ❑ FR independiente para la ECV incluso en sujetos sin aterosclerosis .

En nuestra cohorte:

- Asociación significativa entre **Hcy,, FR cardiometabólico y marcadores de inflamación**, en pacientes con MASLD.
- Rx inversa entre **Hcy y vitamina vit.D** :

MASLD

- **El hígado es el principal órgano donde se metaboliza la homocisteína**

Hiperhomocisteinemia

- Especies reactivas de O₂
- Reduce óxido nítrico
- Activación de citoq. proinflamatorias
- Aumento de trombogenicidad
- Daño mitocondrial: apoptosis

Inflamación sistémica

- Disminución de la actividad de enzimas del metab de Hcy
- Déficit de B12 y fólico
- Aumento de citoquinas proinflamatorias
- Alteración de vías metab que eliminan Hcy

“Vínculo entre los estados infl. y la esteatosis hepática y la obesidad visceral.”

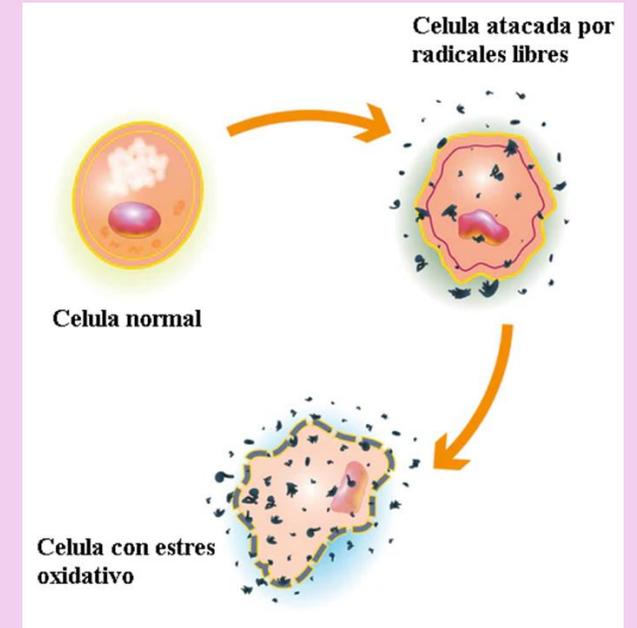
- El **estado inflamatorio** :

- Tej.adiposo visceral
- Disregulación calórica : adipogénesis (adipocinas) ,hipoxia / infl.crónica (citoquinas....)
- Resistencia a la insulina
- Alteración de la microbiota intestinal
- La grasa visceral se relaciona con **CC . IMC** no discriminó con /sin HHcy

- El **estrés oxidativo** / progresión a esteatohepatitis y fibrosis :

- **Peroxidación lipídica, c. proinflamatorias y apoptosis celular**

- **Disfx mitocondrial** en hepatocitos, cel musc. liso Ao, endoteliovascular, donde la Hcy induce estrés del RE.



- Formas **genéticas de HHcy** : aumento de esteatosis hepática.

- Incidencia de **esteatosis y la NAFLD** : Los niveles de Hcy aumentan a medida que empeora la esteatosis .

- **La esteatosis y la fibrosis hepáticas** asociadas con ECV indep. de comorbilidad.

Útil en detectar alto riesgo ECV .??

- Fibrosis hepática aumenta el RCV, incluso en mujeres premenopáusicas.
- Estudios en modelos murinos de NAFLD inducida por una dieta rica en grasas: HHcy se presenta en una etapa temprana , aumento RCV .

El perfil lipídico proaterogénico en sujetos con NAFLD:

- Niveles elevados de TG en ayunas y posprandiales
- Colesterol HDL bajo
- Aumento de partículas LDL-c pequeñas y densas .



- **Individuos con HHcy presentaron valores de LDL-c más bajos en comparación con aquellos con Hcy <15.**
 - Diferentes estudios: un aumento en La Hcy podría tener una asociación negativa pequeña pero significativa con LDL.
 - Otros en DM y otros FRCV : no asociación sig. con lípidos plasmáticos en 155 pacietes DM

LIMITACIONES

- **Naturaleza observacional y diseño de un solo centro**, difícil sacar conclusiones definitivas.
- **Esteatosis abordada mediante ecografía abdominal**, no fibroscan, RMN o biopsia hepática, (aunque no se requiera por directrices actuales)
- **La aterosclerosis se estudió únicamente por ecografías en carótidas....**(coronarias, Ao abdominal´)
- Se necesitan estudios más profundos para investigar la expresión de genes diana cruciales para este sistema

CONCLUSIÓN

- 1º estudio que subraya rx crucial entre la esteatosis hepática, MASLD, HHcy y CVD. Mecanismo incierto.
- HHcy está presente en pacientes con MASLD y se asocia con niveles más bajos de vitamina D y alt. de glucosa y lípidos.
- **Los niveles de Hcy** puede ayudar a los médicos en el manejo de pacientes con mayor riesgo de MASLD



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Internal Medicine Flashcard

A man with large periumbilical masses

Dimitrios Patoulias^{*}, Konstantinos Stavropoulos, Theocharis Koufakis

Second Propedeutic Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, General Hospital "Hippokraton", Thessaloniki, Greece



- Varón 82 años (DM2) difícil de tratar, desde hace 15 años.
- AP: enf. coronaria, ERC 3b, HTA, DL y tabaquismo.
- Tratamiento: insulina Glargina U100, 60 unidades/ día, y Metformina 850 mg dos veces al día. Insulina en el 1º año del diagnóstico DM2.
- Episodios recurrentes de **hiperglucemia excesiva, postprandial + hipoglucemia sintomáticas.**
- **HbA1c de 11,3 %** y glucosa plasmática en ayunas de 242 mg/dl, FG de 42 ml/min/1,73 m².
- Exploración: presencia de **grandes masas periumbicales palpables e indoloras**

Lipohipertrofia inducida por insulina

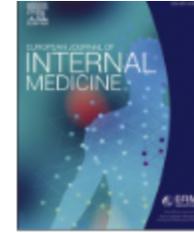
- **Complicación dermatológica** más común del tratamiento con **insulina** .
- **Principales factores de riesgo:**
 - Grandes dosis de insulina en el mismo sitio largo del tº
 - Iny. múltiples con las mismas agujas de pluma
 - Traumatismos recurrentes de piel.
- **Mayor probabilidad de hipoglucemia** inexplicable y **variabilidad glucémica** excesiva, que conlleva, control glucémico insuficiente, y dosis diarias de insulina más altas
- Recibió una **educación meticulosa** para la autoadministración de insulina
- **Se modificó su medicación** antidiabética:
 - Combinación fija de insulina degludec y liraglutida (IDegLira) una vez al día, + Dapagliflozina 10 mg/24 h.
 - En 3 meses, control glucémico mejoró (valor de HbA1c de 8,2 %), un episodio menor de hipoglucemia.



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Review Article

Dietary and pharmacological treatment in patients with metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease

Angelo Armandi^{*}, Elisabetta Bugianesi

Department of Medical Sciences, Division of Gastroenterology, University of Turin, Italy



ARTICLE INFO

Keywords:

Metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease

Non-alcoholic fatty liver disease

Clinical trials

Metabolic syndrome

Mediterranean diet

Insulin resistance

Liver fibrosis

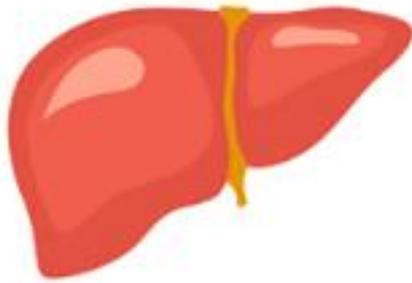
Steatohepatitis

ABSTRACT

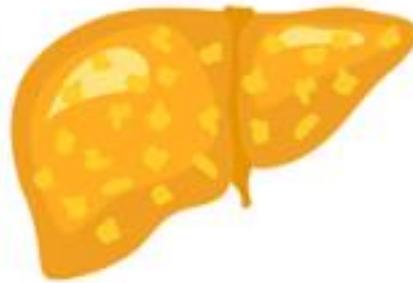
Metabolic-dysfunction Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) is a disease spectrum encompassing liver injury with progressive severity, tightly connected to the metabolic syndrome. Management of MASLD mostly relies on lifestyle change aiming at improving metabolic homeostasis and insulin resistance. A Mediterranean-like dietary pattern and individualized lifestyle interventions are the cornerstone of MASLD treatment. A careful evaluation of alcohol intake and active treatment of all metabolic co-morbidities are recommended. In the MASLD spectrum, the population with liver inflammation and enhanced fibrogenesis (MASH – Metabolic-dysfunction associated steatohepatitis) can progress to advanced liver disease and has been addressed as “at-risk MASH”, eligible to pharmacological treatment according to FDA and EMA. Currently there is a robust therapeutic pipeline across a variety of new targets to resolve MASH or reverse fibrosis, or both. Some of these therapies have beneficial effects that extend beyond the liver, such as effects on glycaemic control, lipid profile and weight loss. For “at-risk” MASH, reversal of fibrosis by one stage or resolution of MASH with no worsening in fibrosis as a surrogate end-point will need to be accompanied by overall survival benefits. In this review, we summarize the current evidence on lifestyle interventions in MASLD as well as pharmacological approaches for fibrosing MASH that have progressed to phase II and phase III clinical trials.

- **MASLD** esteatosis hepática asociada a disfx metabólica/ **hígado graso no alcohólico**: aumento de grasa hepatocelular con diferentes grados histológicos de gravedad.
 - Grasa > 5 % en ausencia de daño hepático. No progresiva.
 - **Inflamación** hepática superpuesta y apoptosis **MASH**, (esteatohepatitis asociada a disfx metabólica).
 - Si asocia a **tejido cicatricial**, peor pco .
- **La MASH y la fibrosis significativa (>2) :**
 - Aumento **morbi-mortalidad hepática** .
 - **No hepática** (ECV)
- Ensayos clínicos actuales : “**MASH en riesgo**”
- El **cambio de estilo de vida** es una piedra angular de la terapia.
- **La Administración de Alimentos y Medicamentos como la Agencia Europea de Medicamentos** no reconocen la indicación de tto farmacológico en MASL, que debería centrarse en la población en riesgo "MASH ".
- La principal barrera: tto prolongado en tº, cumplimiento, la accesibilidad de los alimentos y las restricciones geográficas.

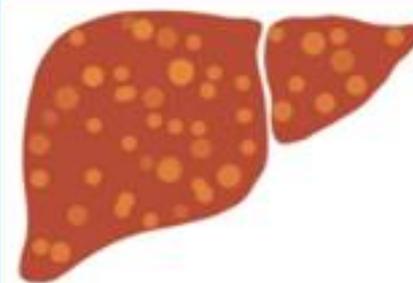
- Weight loss through individualized lifestyle intervention (Mediterranean dietary patterns; physical exercise)
- Evaluation of alcohol intake
- Management of metabolic co-factors (obesity, diabetes, dyslipidemia, hypertension)



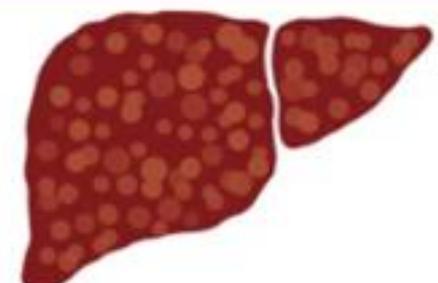
Healthy liver



Steatosis (MASL)



Steatohepatitis (MASH)
and fibrosis



Cirrhosis

«At risk» population with progressive liver disease:
eligible to pharmacological treatment to prevent
hepatic and extra-hepatic outcomes



Manga Gástrica



Bypass Gástrico



Banda Gástrica



Derivación
Biliopancreática



Balón
Intragrástrico

Cirugía bariátrica

- La **cirugía bariátrica** puede cambiar la historia natural de la MASLD.
- Los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica (**gastrectomía en manga y bypass gástrico**) lograron la resolución de la MASH en el 85 % después de 1 año y mostraron regresión de la fibrosis tras 5 años .

Un ensayo controlado aleatorio :

- **288** participantes, aleatorizados a modificación del estilo de vida o bypass gástrico en-Y de Roux:
 - Cirugía bariátrica fue más efectiva** como tto de MASH en obesidad, con o sin DM 2.
 - Más efectivo en **control glucémico, el p. lipídico, RI y pérdida de peso.**
 - Mejoría histológica** aumentó linealmente hasta un 20 % de pérdida de peso..

Intervenciones en el estilo de vida

- Factor clave de MASLD: obesidad promovido por un **patrón dietético** , independientemente de la actividad física.
- Dieta es rica en:
 - **grasas saturadas**
 - **carnes procesadas**
 - **bebidas endulcoradas**
 - **azúcares de fácil absorción**
 - **carbohidratos con alto índice glucémico.**
- Bebidas **con fructosa** aumenta el riesgo de MASLD y fibrosis , independientemente de calorías. **Fructosa** industrial se absorbe y transporta por el hígado.
- La restricción calórica / **balance energético negativo** : mejora de MASLD, independientemente de macronutrientes .
- La **reducción de peso** : mejora histológica de la esteatosis, esteatohepatitis y la fibrosis.
 - ❑ **Estudio con 293 pacientes** MASLD por **biopsia**. Intervención en el estilo de vida durante 52 semanas (dieta baja en calorías + ejercicio físico):
 - ❑ **7 % pérdida de peso: resolución de MASH** en **90 % de los pacientes**,
 - ❑ **10 % pérdida de peso: regresión de la fibrosis** en el **45 %** .

- ❑ **Metanálisis de 43 estudios** , 2809 participantes, **1 kg** de pérdida de peso se asoció con una reducción de 0,03 puntos en la esteatosis por histología o ecografía, y reducción de 0,83/0,56 puntos en ALT/AST .
- ❑ **Una revisión sistemática y metanálisis que incluyó 22 estudios** : pérdida de peso se asociaron sig. con mejoras en biomarcadores, ALT, histología o Rx

- ❑ **Guías de Práctica Clínica de la EASL-EASD-EASO** recomiendan la Dieta Mediterránea (MedDiet) .
- **Polifenoles, carotenoides de la fibra y ac. grasos poliinsaturados omega-3.**

- **Consumo de café** : riesgo reducido de sdme metabólico y fibrosis
 - ❑ E.hepatoprotector de **fx polifenólica** , que inhibe las células estrelladas hepáticas in vitro
 - ❑ Estudio epidemiológico: **> 4 tazas de café al día , reducción del 71 % de muerte por enf. hepática crónica .**



Enfoques alternativos .

- Dieta **baja en grasas vs dieta baja en carbohidratos** son las dietas más comparadas.
 - **Dieta baja carbohidratos moderada** 26–45 % de ingesta de CH sobre cal totales
 - **Reducida** <26 %.
 - **Dieta cetogénica”** <10 % .

- “**Crono-nutrición**” aplicado a MASLD. **Ayuno intermitente** como opción para reducir la esteatosis hepática y alteraciones metabólicas .
 - **Restricción en horario temprano** (de 08:00 a 16:00)., alineación con los ritmos circadianos del metab. Glu.
 - Mejora la S la insulina en preDM . Abordar la misma vía en MASLD, (resistencia a la insulina principal tno) .

- Otras formas de ayuno intermitente:
 - **Enfoque 5:2:** restricción de 500 kcal/día durante 2 días después de 5 días de ingesta regular.
 - **Ensayo controlado aleatorio:**
 - **Dieta 5:2 superior al estándar** en la reducción de esteatosis y peso corporal (6,1 % de grasa hepática en RMN y 7,4 kg peso corporal),
 - **Mejor tolerada** que la dieta baja en carbohidratos y alta en grasas

- Limitaciones: pequeño nº ensayos , falta de biopsia hepática y heterogeneidad de las cohortes .
- Evidencias:
 - **Alimentos mínimamente procesados**, bajos en azúcares y grasas saturadas.
 - **Restricción calórica a largo plazo** mejoraría MASLD
- Excepción: **población cirrótica**.
 - Riesgo de sarcopenia por el metab. alterado de aas e hipercatabolismo , ingesta de pp > **1,1–1,5 g/kg**
- **MASLD "magro"**: IMC < 25 kg/m² en caucásicos y 23 kg/m² en asiáticos. "
 - Las directrices europeas :seguimiento obligatorio riesgo progresión.
 - Evidencia contradictoria sobre el curso natural (factores adicionales):
 - ❑ **Polimorfismos en genes diana**
 - ❑ **Inflamación aumentada de la grasa visceral**
 - ❑ **Eje intestino-hígado y las vías metabólicas de los ácidos biliares.**
- Estudio poblacional EEUU: MASLD magra más propensa a la progresión y mortalidad
- Estilo de vida :impacto + en pacientes delgados , y actividad física puede reducir la grasa visceral

El ejercicio

- Actividad **planificada y estructurada obligatoria** .
- **Reducción del 20-30 % de grasa hepática**, incluso sin una pérdida de peso significativa
- **150 minutos/semana de actividad moderada durante 3-5 sesiones (ejercicios aeróbicos y de resistencia)**
- Pocos estudios controlados, ejercicio puro:
 - Poco efecto sobre la S a la insulina hepática**, pero **mejora la S a la insulina periférica** (muscular)
 - Reduce la lipogénesis hepática de novo.
 - Aumenta aclaramiento de lipoproteínas de muy baja densidad
 - Un metaanálisis de 16 ensayos** controlados aleatorios: redujo sig. la grasa hepática en rx control
 - Estudios con biopsia hepática limitados: 12 semanas con ejercicio aeróbico: **reducción de 1 etapa de la fibrosis** en biopsias en 60 % .
- Estrategias específicas: dificultad para actividad física.
- E. MASLD biopsiados,, **Programa personalizado basado en la web**, 8 s, mejora m. de inflamación (disminución del 14,3 % en ALT,) Estable a las 12 s.
- **La microbiota intestinal** : Aumento en la riqueza metagenómica(Bacteroidetes y Euryarcheota)



Terapia farmacológica

- La FDA o la EMA no han aprobado ningún fármaco para tratar el “MASH en riesgo”.
 - Desequilibrio entre aporte y eliminación de lípidos .
 - Fuente : **dieta**, lipólisis periférica y lipogénesis de novo,
 - **RI/** perpetuación de la esteatohepatitis / fibrosis..
- **Los fármacos pleiotrópicos** : terapia combinada, que aborden la enf metabólica, la necroinflamación o la fibrosis
- **El valor clínico y regulatorio** para la aprobación de fármaco en ECA: resolución histológica de MASH y/o la regresión al menos 1 estadio de fibrosis.

Table 1

Randomized controlled trials of investigational products for the treatment of pre-cirrhotic Metabolic-dysfunction Associated Steatohepatitis (MASH) with fibrosis.

Investigational product	Drug target	Clinical trial phase	Primary endpoint	Efficacy	Adverse Events (treated arms)	Reference
PPAR agonists						
Pioglitazone	PPAR- γ agonist	Phase 3 (PIVENS)	Improvement in NAS by 2 or more in at least two NAS features, and no worsening of fibrosis	Improvement in steatosis ($p < 0.001$) and lobular inflammation ($p = 0.004$). No improvement in fibrosis scores ($p = 0.12$).	Weight gain more than 20 % from baseline.	Sanyal et al. 2010 [35]
Lanifibranor*	pan-PPAR agonist	Phase 2b (NATIVE)	Decrease of at least 2 points in the SAF-A score (ballooning and inflammation) without worsening of fibrosis.	Decrease of at least 2 points in the SAF-A score without worsening of fibrosis in the 1200 mg/daily treatment arm versus placebo ($p = 0.007$).	Peripheral edema and weight gain 2.6 % from baseline.	Franque et al. 2021 [37]
Saroglitazar	PPAR α - γ agonist	Phase 2a	Percentage change of ALT at 16 weeks	Reduction in ALT levels of 25.5 %, 27.7 % and 45.8 %, with saroglitazar 1 mg, 2 mg, and 4 mg, respectively, versus 3.4 % placebo (all $p < 0.001$)	Mean weight gain of 1.5 kg.	Gawrieh et al. 2021 [39]
GLP-1 receptor agonists						
Liraglutide	GLP-1 receptor agonist	Phase 2 (LEAN)	Resolution of MASH without worsening of fibrosis at 48 weeks	Resolution of MASH in 39 % of treated patients versus 9 % of placebo ($p = 0.019$)	Diarrhea, constipation and loss of appetite in 38 %, 27 % and 31 % of cases.	Armstrong et al. 2016 [42]
Semaglutide*	GLP-1 receptor agonist	Phase 2	Resolution of MASH without worsening of fibrosis	Resolution of MASH in 40 %, 36 %, 59 % in the 0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg semaglutide versus 17 % placebo ($p < 0.001$ for semaglutide 0.4 mg versus placebo)	Diarrhea, constipation, loss of appetite, vomiting in 42 %, 22 %, 22 % and 15 % of cases. Increased amylase and lipase levels.	Newsome et al. 2021 [43]
Tirzepatide	GLP-1/GIP agonist	Phase 2b	Resolution of MASH without worsening of fibrosis	Active, not recruiting		Clinicaltrials.gov: NCT04166773

Thyromimetics	~					
Resmetirom*	THR- β agonist	Phase 2 (MAESTRO)	Absolute liver fat content at PDFF-MR after 12 weeks	Reduction of hepatic fat of 32.9 % in the resmetirom arm versus 10.4 % reduction in the placebo arm ($p < 0.0001$)	Diarrhea and nausea in 33 % and 14 % of cases.	Harrison et al. 2019 [47]
FGF21 analogues						
Pegzofermin	FGF21 analogue	Phase 2b (ENLIVEN)	Improvement of ≥ 1 fibrosis stage without worsening of MASH	Improvement of ≥ 1 fibrosis stage in 26 % in pegzofermin 30 mg/weekly arm and 27 % in pegzofermin 44 mg every 2 weeks arm, versus 7 % of the placebo arm ($p = 0.009$ and $p = 0.008$, respectively).	Nausea in 19–32 % of cases, diarrhea in 14–24 % of cases, injection-site erythema in 5–15 % of cases. One case of acute pancreatitis in the 44 mg arm.	Loomba et al. 2019 [49]
FXR agonists						
OCA	FXR agonist	Phase 3 (REGENERATE)	Improvement of ≥ 1 fibrosis stage without worsening of MASH	Improvement of ≥ 1 fibrosis stage in 22.4 % in the OCA 25 mg arm versus 9.6 % of placebo ($p < 0.0001$).	Pruritus in 51 % of cases (9 % requiring discontinuation), increase in LDL cholesterol in 17 % of cases,	Younossi et al. 2019 [53]
Antioxidants						
Vitamin E	Antioxidant effect	Phase 3 (PIVENS)	Improvement in NAS by 2 or more in at least two NAS features, and no worsening of fibrosis	Improvement in MASH, steatosis ($p = 0.005$) inflammation ($p = 0.02$). No improvement in fibrosis scores ($p = 0.24$).	None reported.	Sanyal et al. 2010 [35]

Abbreviations: ALT: alanine aminotransferase; FGF21: Fibroblast Growth Factor 21; FXR: Farnesoid X Receptor; GIP: Glucose-dependent Insulinotropic Peptide; GLP-1: glucagon-like peptide-1; NAS: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Activity Score; OCA: obeticholic acid; PDFF-MR: Proton Density Fat Fraction-Magnetic Resonance; PPAR: Peroxisome Proliferator-activated Receptors; SAF: Steatosis Activity Fibrosis (score); THR: thyroid hormone receptor.

* Currently under investigation in large registrational phase 3 studies.

Agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR)

PPAR: familia de receptores nucleares reguladores de procesos metabólicos

Hay tres PPAR: α , β/δ : misma secuencia de ADN diana pero difieren en el **ligando y la acción**.

- **PPAR gamma** se expresa en el **tejido adiposo**: lipogénesis, el met. de glu y la dif. del tej. adiposo.
 - ❑ **TZD**: agonistas sintéticos del PPAR γ eficacia demostrada en DM 2.
 - ❑ **Pioglitazona**. Mejora la histología de esteatohepatitis, sin un efecto sobre la fibrosis tras 3 años
 - ❑ **Efectos beneficiosos** en DM 2: control glucémico, S a la insulina, perfil lipídico y la prevención de ECV y recomendada en MASH .
 - ❑ **Efectos 2º**: aumento de peso, la **pérdida** ósea, y el riesgo Ca. Vejiga?. Desaconsejado en MASLD.
 - ❑ En DM 2 y MASH no cirrótico parece seguro, .Ausencia de ensayos fase 3 .
- **PPAR α** en hígado, el tejido adiposo, el corazón, el músculo esquelético y el riñón
- **PPAR δ** : hígado, el músculo esquelético y los macrófagos .

- Los **agonistas pan-PPAR**, incluido el **Lanifibranor**: p. antiinflamatorias y antifibróticas en estudios preclínicos .
 - **NATIVE**: estudio de fase 2b de 24 semanas .
 - 247 participantes con MASH
 - Evaluó la eficacia de **lanifibranor 1200 mg** frente a **800 mg** frente a placebo.
 - **1200 mg** logró el objetivo 1º de mejoría en la esteatosis y necroinflamación (49 % frente al 27 % en placebo) , disminución de al menos 1 estadio de fibrosis (42 % frente al 24 %) , y aumento de HDL.
 - Buena tolerabilidad, aunque leve aumento de peso (3 %)

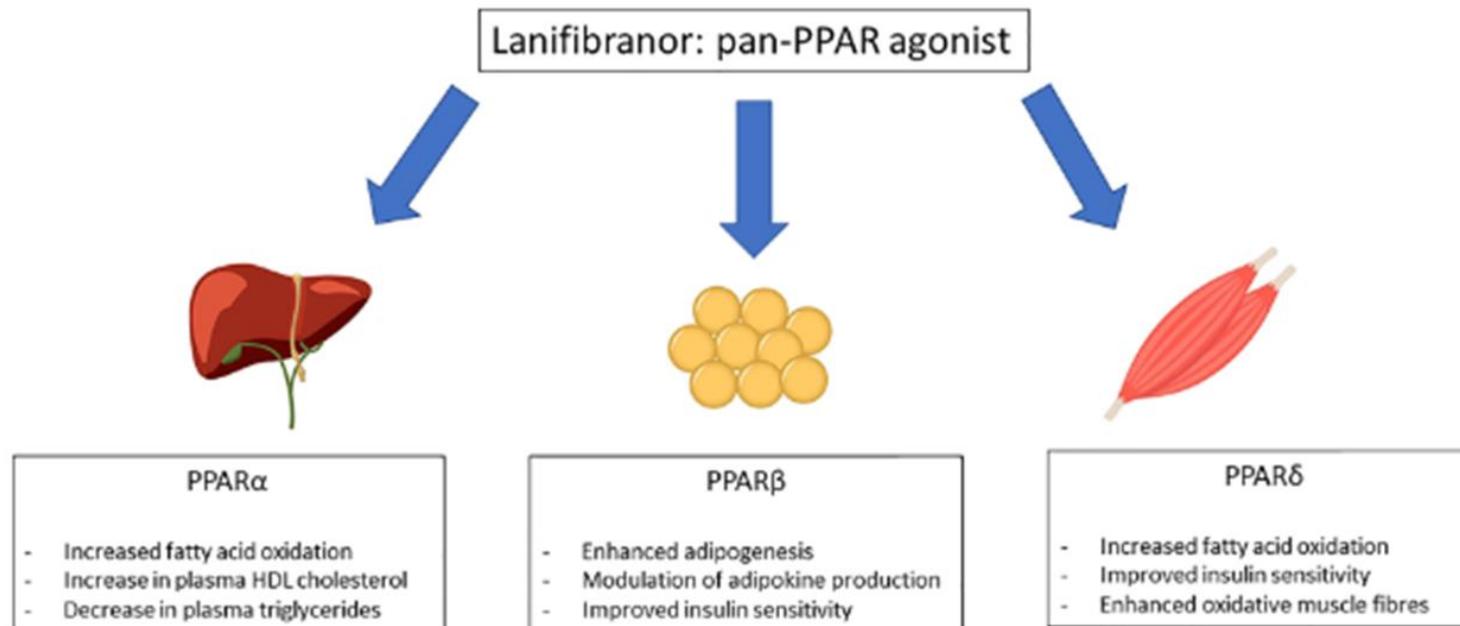


Fig. 2. Metabolic effect of Lanifibranor through modulation of Peroxisome proliferator-activator receptor (PPAR) agonism.

- **Los glitazares.:** agonistas duales de **PPAR α / γ** . Efectos beneficiosos en p. lipídicos y el control glucémico.
 - **Saroglitazar:** **único glitazar en uso clínico, aprobado en la India** para dislipidemia diabética y MASH .
 - ❑ Estudio de fase II: reducción del 45 % en ALT después de 16 s. de tto en 106 pacientes con MASLD/MASH .
 - ❑ En la India un ensayo de fase III durante 52 semanas de tto en no cirróticos con MASH por biopsia.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1

- GLP-1: incretina secretada por cél. intestinales en respuesta a los alimentos y estimular la secreción de insulina y aumentar la S periférica..
- Mejora la saciedad y retrasa el vaciamiento gástrico .

Liraglutida: aprobada por la FDA para la obesidad, redujo la ALT y tendencia a la mejora de la esteatosis en DM 2

- **Ensayo LEAN**, 52 pacientes en 4 sitios en el UK . Aleatorizados a liraglutida 1,8 mg iny. sc diario vs placebo 48 semanas
 - Seguro. **Resolución de MASH en 39 % vs 9 %** de controles.
 - Respondedores histológicos perdieron **2,1 kg** más que los no respondedores.
 - No demostró si era **era independiente de la pérdida de peso ?**

- **Semaglutida** ,
- Agonistas duales de GLP-glucagón (**Cotadutida**).
- Agonistas duales de GLP-GIP (pép. insulínotropico dep. de glucosa) (**Tirzepatida**)

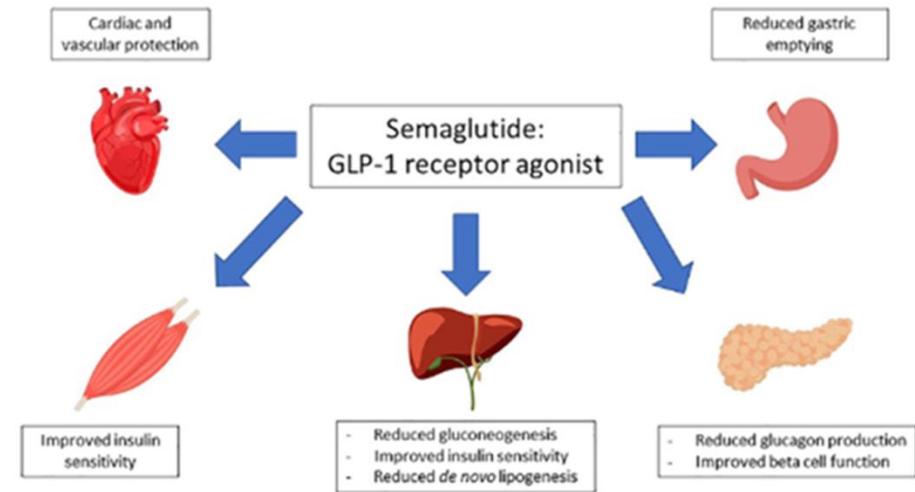


Fig. 3. Systemic modulation of Semaglutide upon key target tissues. Abbreviations: GLP-1: Glucagon-like Peptide-1.

- **Estudio de fase 2 :**
 - **72 semanas de 320 pacientes** con MASH
 - Dosis crecientes de semaglutida (de 0,1 mg diarios a **0,4 mg diarios**) frente a placebo
 - **Resolución de MASH** (mayor con **0,4 mg/día** (56,1 % frente a 20,0 %).
 - **No impacto significativo en la regresión de la fibrosis**, en rx con placebo.
- **Gran estudio actual** de fase 3 de registro con semaglutida.
- Agonistas GLP-1R es seguro en pacientes con **MASH**, incluido **cirrosis compensada**, (semaglutida menos efectiva)

Tiromiméticos

- Modulan la lipogénesis de novo, la oxidación de ác. grasos, la biogénesis mitocondrial y metabolismo del colesterol.
- Interfieren con la fibrogénesis hepática al inhibir la vía TGF- β .
- El subtipo β del receptor de la h. tiroidea (THR) se expresa en el hígado .
- Agonismo de THR- β : impacto + en el metabolismo lipídico hepático .

Resmetirom:
THR- β agonist



- Reduced *de novo* lipogenesis
- Reduced fatty acid oxidation
- Increased mitochondrial biogenesis
- Reduced plasma LDL cholesterol

Fig. 4. Metabolic effect of Resmetirom upon the liver. Abbreviations: THR: Thyroid Hormone Receptor.

- **Estudio MAESTRO : Resmetirom** agonista de THR- β vo. Efectos + . **Fase 3** en curso sobre la fibrosis (etapas 2 y 3 MASH):
 - Tanto **100 mg diarios** como **80 mg diarios** resolución de MASH (26-30 % vs 10 %) y la mejora de fibrosis (24-26 % vs a 14 %) en comparación con placebo.
 - **Reducción del 16 % del LDL** después de 24 semanas .
 - No impacto significativo en el peso y el perfil glucémico.
 - Efectos 2º leves, (G-I)
- Valorando el impacto en los resultados clínicos, progresión a cirrosis , efectos en cirróticos compensados.
- Podría ser el **1º medicamento aprobado para tratar la MASH fibrosante y precirrótica.**

Análogos del factor de crecimiento de fibroblastos

- **FGF21:** hormona inducible por el estrés y el ejercicio. Regulación del equilibrio energético, homeostasis de la glucosa y los lípidos.
- Efectos pleiotrópicos en **tej. adiposo** (mejora de la termogénesis y la captación de glucosa) y el **hígado**, (oxidación de ác. grasos y S a la insulina, a reducción de lípidos y el estrés oxidativo)
- **Pegozafermina:** análogo de acción prolongada. E. preliminares sugirieron mejora en la infl.hepática y perfil de lípidos y glucosa
 - ECA fase 2b, doble ciego:
 - **24 semanas de tto** . Pacientes con fibrosis en estadios 2 y 3 de MASH
 - Pegozafermina **30 mg/semanal y 44 mg cada 2 semanas:** mejoría de la fibrosis en el 26 % y 27 % frente al 7 % del grupo placebo..
 - Bien tolerada y segura. Un un caso de pancreatitis aguda .

Vitamina E., Antioxidante :

- **Ensayo de fase 3 PIVENS:** 800 UI/día , 96 semanas. .
 - **Resolución de MASH en 36 %.** No efecto sobre la fibrosis.
 - No efecto 2º importante. A largo plazo : aumento riesgo de ACVA hemorrágico y Ca próstata en hombres .

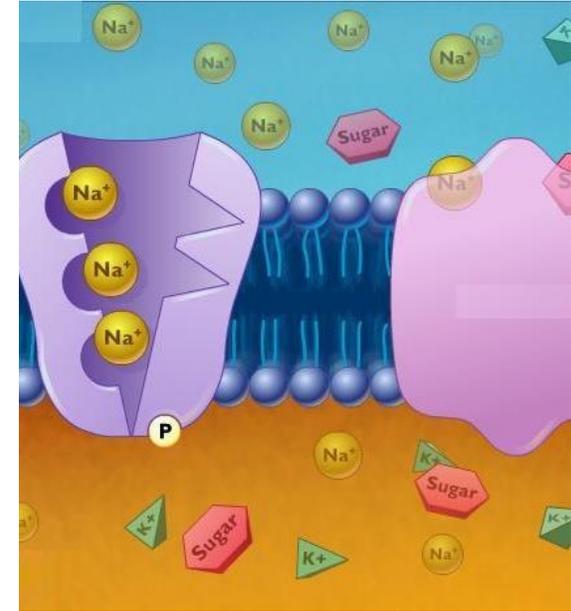
Los ácidos biliares

- Acción mediada por receptores nucleares de hormonas como el **receptor farnesoide X (FXR)** y el **TGR5** (receptor 5 acoplado a proteína G de Takeda).
 - La activación del FXR mejora metab. la glucosa, S periférica a la insulina, reduce lipogénesis y mejora la β -oxidación ac. grasos. A antiinflamatorias y antifibróticas
- **Ensayo de fase IIb FLINT:**
 - **Ac obeticólico** ac. biliar sintético , agonista de FXR. **25 mg una vez al día durante 72 semanas.**
 - El ensayo se detuvo : **mejoría de esteatohepatitis. Reducción de I etapa en fibrosis** en el 35 % , frente al 19 % en placebo.
 - Los efectos 2º: prurito y un aumento LDL .
 - **REGENERATE** : gran estudio de fase 3. **OCA a 25 mg** : Hepatotoxicidad ?: se ha interrumpido.

Medicamentos sin beneficio histológico comprobado en pacientes con MASH fibrosante

Transportador de sodio-glucosa (SGLT).

- Inhibición de la reab. renal de Na y Glu
 - Mejora el control glu, pérdida de peso y protección ECV mayores e ICC.
 - Indicación DM tipo 2 , ICC o ERC.
 - Movilización de líp. intrahepáticos a glucosa que luego es excretada .
-
- **Estudios preclínicos:** impacto + de ISGLT2 en la esteatosis, la resistencia a la insulina, la lipogénesis y la oxidación de ácidos grasos.
 - **No ensayos MASLD confirmado histológicamente:** no se puede recomendar su uso.



La metformina

- Ensayos no controlados en MASLD, (1 ensayo con MASLD confirmado histológicamente): **mejora en la necroinflamación en la población pediátrica .**
- **Mejora la supervivencia libre de trasplante** en pacientes con DM 2 y MASLD con fibrosis avanzada o cirrosis

UDCA: ac biliar natural , efectos hepatoprotectores, disminución estrés oxidativo y modulación del sist. inmunológico.

- **2 grandes ECA:** en pacientes con MASH con criterios de valoración histológicos .
- **Reducción de ALT,** sin impacto en histológicas.

El tratamiento de las comorbilidades es obligatorio. **Estatinas**

- Estatinas segura y no riesgo de hepatotoxicidad
- E. casos y controles: riesgo reducido de MASH y fibrosis en la población MASLD , y efecto protector de descompensación hepática y la mortalidad en cirróticos .
- No ensayos con histología..

Conclusiones

Conexión entre MASLD y el sdme metabólico, se requiere un enfoque multidimensional

Intervenciones en estilo de vida , tto de comorbilidades y una evaluación estricta de la ingesta OH.

Cualquier dieta saludable que reduzca peso, efecto beneficiosos en la salud hepática.

Enfoque personalizado con dieta y ejercicio físico, con compromiso a largo plazo

“MASH de riesgo” tienen un fenotipo más agresivo de MASLD que puede progresar a cirrosis y sus complicaciones, (Ca hepatocelular).

Población candidata al tto farmacológico . Nuevas moléculas en investigación.

Algunos medicamentos ensayos de registro de fase3 (**Lanifibranor**, **Semaglutida** y **Resmitemerom**) son los mejores candidatos para recibir la aprobación para tto de MASH

Internal Medicine Flashcard

Blue-gray pigmentation on the lower legs

Hiroaki Nakagawa^{*}, Sugihiro Hamaguchi

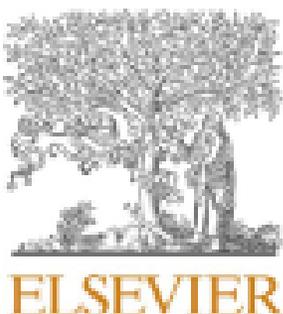
Department of General Internal Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima City, Fukushima, Japan



- Mujer de 81 años con manchas hiperpigmentadas indoloras de color gris azulado en ambas piernas , sin prurito asociado.
- **Osteomielitis vertebral 8 meses** antes que trató con Minociclina a largo plazo (100 mg/12). Amlodipino , Zolpidem, y Donepezilo..
- El examen físico: hiperpigmentación confinada a la parte inferior de las piernas .
- Laboratorio: Normal

Hiperpigmentación inducida por minociclina (HIM) tipo II.

- Se suspendió la minociclina. En un año no hubo cambios.
- 15 % de los pacientes
- FR: tto prolongado , dosis acumuladas > 50 g, lesiones cutáneas preexistentes y otros Fármacos. Uñas, mucosas, dientes, huesos, conjuntiva, escleróticas, tiroides y válvulas cardíacas
- La MIH se clasifica en **cuatro tipos** según histopatología y clínica, como el color, la distribución y la respuesta tras suspensión:
 1. **El tipo I** se presenta en áreas de inflamación o **cicatrices previas en la cara**
 2. **El tipo II** afecta la **parte inferior de las piernas o los antebrazos,**
 3. **El tipo III** se presenta en áreas de piel **expuesta al sol**
 4. **El tipo IV** se presenta en áreas de **cicatrices en la espalda**
- Tto: suspensión de la minociclina. El tratamiento con láser Q-switched .
- Se resuelve gradualmente en meses o años en los tipos I y II, pero tiende a ser permanente en el tipo III
- Importante el reconocimiento temprano.



Original Article

Neurological hypertensive emergencies: Correlation of blood pressure values with in-hospital outcomes in ischemic stroke

Valentina Giani^a, Tommaso Valobra^b, Nicolò Capsoni^c, Michele Galasso^a, Lorenzo De Censi^a, Cecilia Ferretti^a, Andrea Sultana^a, Annalisa Giacalone^a, Ilaria Garofani^a, Michele Bombelli^b, Chiara Ceresa^d, Silvia Gheda^c, Elio Clemente Agostoni^d, Filippo Galbiati^c, Cristina Giannattasio^{a,e}, Alessandro Maloberti^{a,e,*}

^a School of Medicine and Surgery, Milan-Bicocca University, Milan, Italy

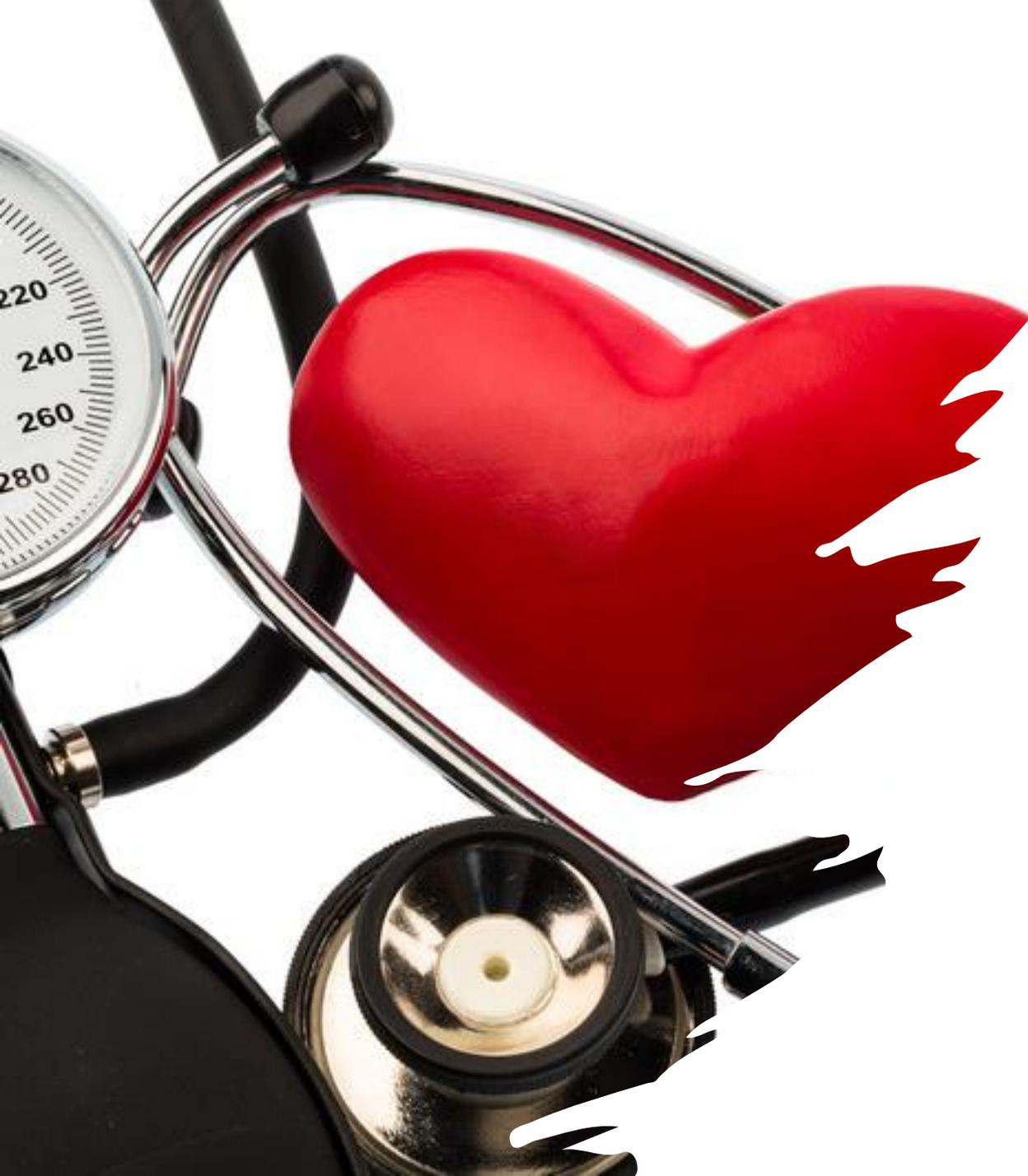
^b Pio XI Hospital of Desio, Desio, Italy

^c Emergency Department, Milan, Italy

^d Milan, Italy

^e Milan, Italy

* Corresponding author.



- Enfermedades cerebrovasculares: **2ª causa de mortalidad y 3ª de discapacidad** a nivel mundial, después de ECV
- Ictus isquémico : 80% de las enf. cerebrovasculares y 60-80% desarrollan una **Respuesta Hipertensiva Aguda** (PA > 140/90 mmHg) en las 1º 24 horas.
- Respuesta **aguda y transitoria**: podría tener valor pco, en pacientes con Emergencias HTA (PA ≥ 180 /120 mmHg).
- Pocas certezas sobre gestión óptima de la PA en 1ª horas después de un ictus isquémico .
- Disminuye espontáneamente. en los días siguientes

¿Cómo debe ser tratado?

RHA. Mecanismos patogénicos ??

- Más común **HTA crónica y DM** , (manifestación aguda de una hipertensión no controlada)
- Actividad descontrolada del SNS, pérdida de la autorregulación cerebral.
- Complicaciones neurológicas (edema y transformación hemorrágica) y peor pco .
- Efecto **fisiológico y protector**: mantiene flujo sanguíneo en área de penumbra.

Las directrices europeas :

- Tratar TA si **> 220/120 mmHg** . Disminución PA (15% en el primer 24 h) con fármacos iv y según criterio clínico.
- Si **trombólisis farmacológica o trombectomía mecánica** : si **> 185/105 mmHg**. (Case II , n. evidencia B).

Objetivo:

- Evaluar los niveles de PA como determinantes :
 - Mortalidad hospitalaria** (resultado 1º)
 - Discapacidades al alta y duración de la hospitalización** (2º)
- **E. retrospectivo**: pacientes con ACVA con PA **≥180/120 mmHg** .
- TA en Urgencias y su gestión hasta el ingreso en la unidad de ictus.
- Análisis de subgrupos de pacientes según la admon **de terapias antihipertensivas y trombolítico**

Población de estudio

- Estudio retrospectivo unicéntrico realizado en el Centro Niguarda. Hospital, Milán, Italia.
- **311 pacientes** adultos , Urgencias desde **1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2017**
- **PA >180/120 mmHg** y con dgco al alta de ACVA.(1º medición)
- **Excluidos :**
 - ❑ **44 sujetos con AIT o ACVA hemorrágico** (muestra final 267 pacientes).
 - ❑ **El embarazo .**
- **Los datos de interés :**
 - ❑ Demografía (edad, sexo), AP , farmacos , discapacidad previa (Escala de Rankin Modificada).
- En cuanto a las **enfermedades neurológicas** agudas:
 - ❑ Síntomas de inicio, tto (trombolisis sistémica y/o trombectomía mecánica) y daño neurológico.
 - ❑ Escala de ACVA del Instituto Nacional de Salud (**NIHSS**) y Escala de Coma de **Glasgow** (GCS).
- Terapia anti HTA, fármaco, dosis.
- TA en Urgencias **TO, T1 , unidad de Ictus T2**
- Todas las causas mortalidad hospitalaria (resultado primario), discapacidad al alta y días de hospitalización (secundario) .
- La discapacidad al alta se evaluó con **MRS** y Δ MRS (diferencia entre el ingreso y el alta).

Escala MRS, NIHSS y GCS

MRS

- Medida de independencia funcional y discapacidad después de un ACVA
- **Siete grados** de 0 (sin discapacidad) a 6 (muerte).
- Evaluación práctica y rápida es fácil, reproducible. No específica.
- Actividades habituales del paciente.
- La **cognición, la visión, lenguaje y las deficiencias emocionales** no son medidas directamente.
- Influenciada por otras causas de discapacidad :fract. cadera, demencia, ceguera y sordera.

El NIHSS :

- **15 ítems.** Puntuación de 0 a 42
- Nivel de conciencia, movimiento extraocular. campo visual, fx músculos faciales, fuerza de las EE, ataxia, afasia, disartria
- Es fácil, reproducible. y valor pco.
- No incluye valoración p. craneales, y puntuación baja en infartos de TE o cerebelo, S reducida en ACVA agudo post.

GCS

- Para definir los niveles de conciencia .
 - Apertura de ojos (máx. 4 puntos),
 - Respuesta verbal (máximo 5 puntos) y
 - Respuesta motora (máximo 6 agujas). Puntuación final oscila entre 3 y 15,

Análisis estadístico

- Datos individuales se expresaron como medias \pm desviación estándar.
- **Subgrupos** : tratados y no tratados con antihipertensivos, así como con/sin trombólisis sistémica.
- Las **diferencias entre grupos** :+ Prueba t de Student, prueba de Mann-Whitney y pruebas de χ^2 (o prueba exacta de Fisher cuando necesario) para distribución normal, distribución no normal y variables verticales, respectivamente.
- La correlación de Pearson o Spearman coeficientes: para probar la **asociación entre variables**.

- **Resultados 1º** (mortalidad hospitalaria) **y resultados 2º** (duración de la hospitalización), alta MRS y Δ MRS) fueron las variables dependientes con la edad, sexo, ACVA previo, enfermedad arterial periférica, tabaquismo, DM, tratamiento previo con BB, valores iniciales de MRS y BP como covariables
- Diferentes modelos con T0, T1 y T2 PAS y PAD y el Δ relativo (con un total de 8 modelos para cada variable dependiente).
- A. de regresión de Cox para las muertes hospitalarias. A. regresión lineal para los resultados 2º
- Para las estadísticas se utilizó SPSS 13.0 (SPSS, IBM, Estados Unidos). $P < 0,05$ sig. Estadística.

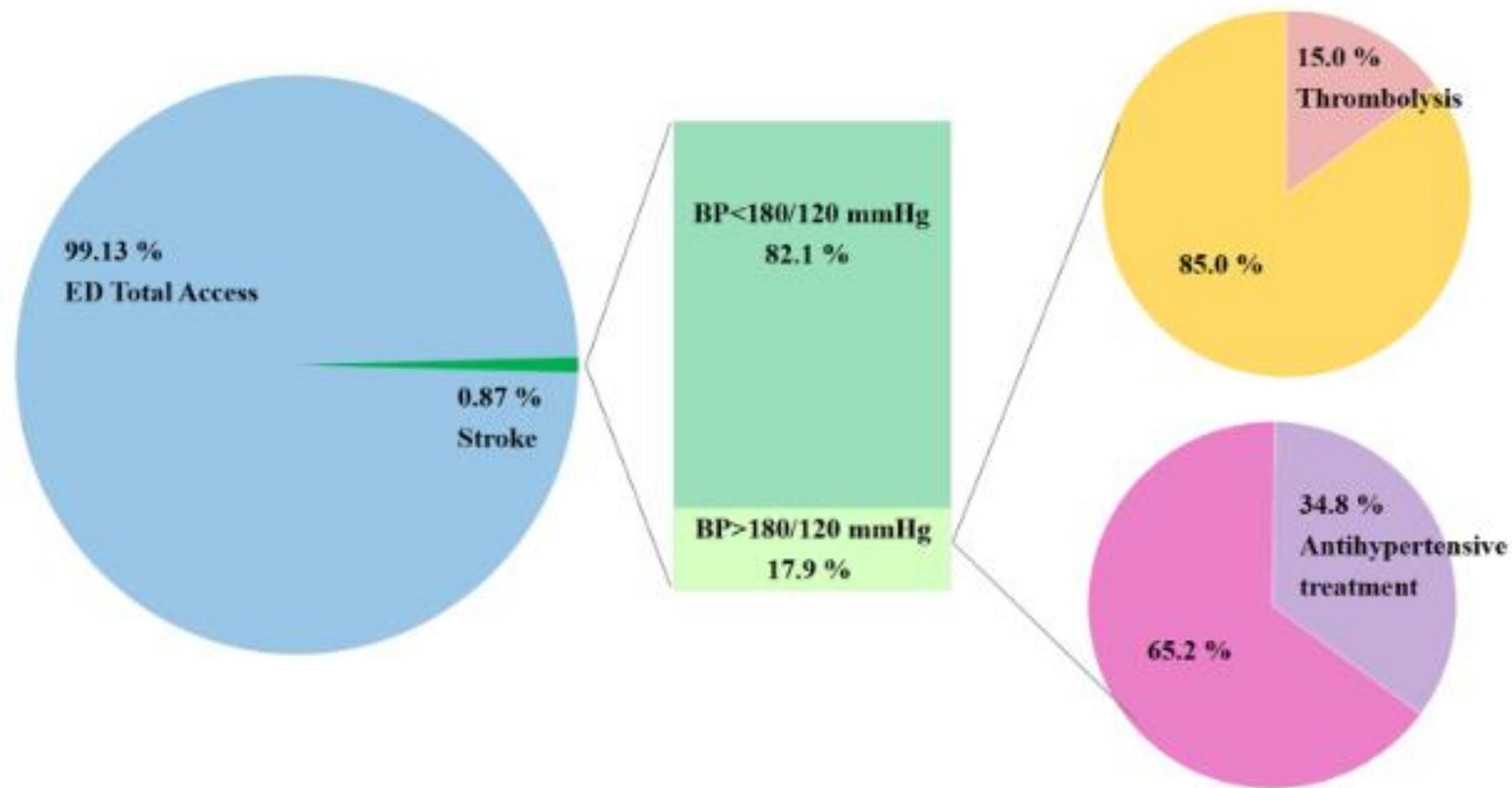


Fig. 1. prevalence of ischemic stroke and its subtype depending on BP values.

Table 1
Population characteristics.

Demography	
Number	267
Age (years)	75.7 ± 11.7
Male sex (%)	52.8
Previous MRS	0.9 ± 1.3
Previous Diseases	
Active smoking (%)	14.2
Active drinking (%)	2.6
Chronic Kidney Disease (%)	6.4
Diabetes Mellitus (%)	26.6
Arterial Hypertension (%)	74.2
Peripheral Arterial Disease (%)	17.4
Ischemic Heart Disease (%)	14.6
Heart Failure (%)	3.8
COPD (%)	4.9
Previous Ischemic Stroke (%)	18.9
Previous Haemorrhagic Stroke (%)	1.9
Neoplasia (%)	16.1
Previous Therapies	
Antihypertensive (%)	62.5
- Three or more drugs (%)	13.2
- ACE-I/ARB (%)	37.9
- Calcium Chanel Blockers (%)	16.7
- Diuretics (%)	23.7
- Beta-Blockers (%)	27.7
Antiplatelet (%)	33.0
Anticoagulant (%)	8.6

Los síntomas más comunes :

- Lenguaje y tnos motores (ambos 55,6%) y el 61,2% de los pacientes presentaron dentro de las 6 h desde su inicio

RESULTADOS

- 40 personas (**15,0%**) trombólisis sistémica y 20 (**7,5%**) trombectomía mecánica.
 - 13 pacientes ambos tratamientos.
- Pacientes tratados con trombólisis : tto antiHTA con TA > 180/105 mmHg:** . Sólo en 3 casos (7,5%) TA > 190/85
- Para los pacientes no sometidos a trombólisis,**
- **54,1%** fueron tratados con **PA < 220/120 mmHg** y sólo 34 fueron tratados según directrices .
- Tras tto la reducción medio TA en Urg fue del **18,7%**. (3 pacientes no tds con TA > 220/120 mmHg).
- Tasa de mortalidad por todas las causas:** 9,4%
- Duración de la hospitalización** 11,9 ± 7,5 días.
- La incapacidad al alta calculada con MRS :** *moderada*, puntuación media de 2,8 ± 1,9 con un ΔMRS de 1,9 ± 1,8.

Blood Pressure Values

SBP T0 (mmHg)	194.9 ± 14.9
SBP T1 (mmHg)	162.9 ± 22.8
SBP T2 (mmHg)	166.9 ± 25.8
ΔSBP T1-T0 (mmHg)	33.7 ± 23.8
DBP T0 (mmHg)	95.0 ± 14.2
DBP T1 (mmHg)	81.4 ± 15.1
DBP T2 (mmHg)	88.5 ± 13.2
ΔDBP T1-T0 (mmHg)	14.7 ± 16.3

Table 2

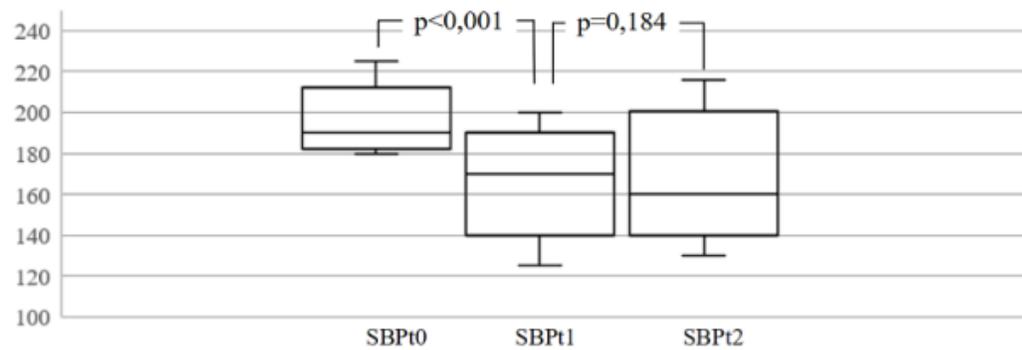
therapies administrated in the emergency department.

Drugs	Route of administration	Prevalence (%)	Mean Dosage Used (mg)
Anthypertensive			
Labetalol	Intravenous	10.5	38.3 ± 41.1
Clonidine	Intravenous	5.2	0.1 ± 0.03
Nifedipine Short-Acting	Oral	4.9	10.7 ± 2.8
Urapidil	Intravenous	4.9	27.2 ± 29.9
Amlodipine	Oral	4.5	7.9 ± 2.5
Nitrates	Intravenous	1.5	9.6 ± 2.5
Ramipril	Oral	1.5	5.0 ± 0.0
Captopril	Oral	1.5	37.5 ± 14.4
Enalapril	Oral	1.5	11.5 ± 7.5
Furosemide	Intravenous	1.1	46.7 ± 11.5
Nifedipine Long-Acting	Oral	0.7	10.0 ± 0.0
Metoprolol	Intravenous	0.4	5.0 ± 0.0
Nebivolol	Oral	0.4	2.5 ± 0.0
Antiplatelet			
Acetylsalicylic Acid	Intravenous	27.0	257.6 ± 41.7
Acetylsalicylic Acid	Oral	19.5	272.1 ± 69.7
Clopidogrel	Oral	4.5	75.0 ± 0.0

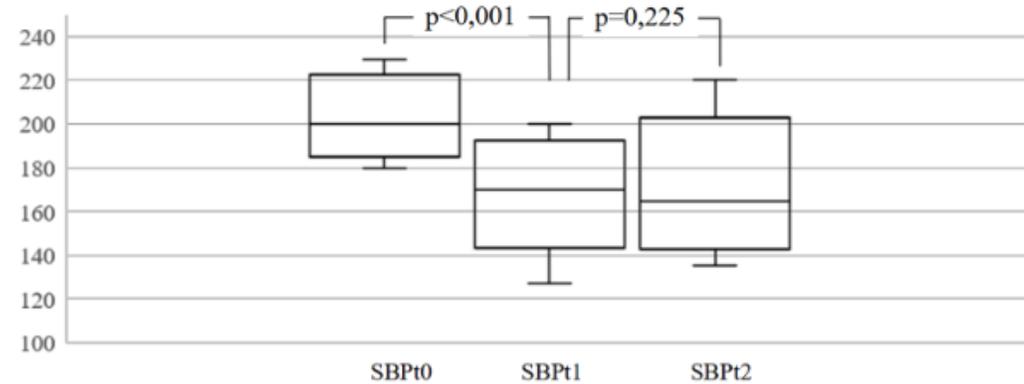
- El **34,8%** tto antihipertensivo en urgencias: (Labetalol iv) (10,5%) ,Clonidina iv (5,2%), Nifedipina y Urapidil intravenoso (ambos 4,9%).
- **Nº de medicamentos:** $1,24 \pm 0,49$:
 - 10 pacientes (15,8%) 2 fármacos
 - 2 pacientes (3,2%) 3 fármacos.
- **50,9% terapias antiplaquetarias en urgencias.**
- **No administrados en ttos** antiplaquetarios crónicos (33%) o a trombólisis sistémica (15 %).
- 1 caso no antiagregantes MTT cerebral
- 2 casos las hemorragias en otros órganos (urinaria y muscular)

Emergency Department	
NIHSS	6.8 ± 6.2
GCS	14.4 ± 1.6
Heart Rate (bpm)	81.2 ± 16.1
Oxygen Saturation (%)	97.3 ± 1.9
Glycemia (mg/dl)	142.3 ± 58.3
Hemoglobin (g/dl)	13.6 ± 1.8
Creatinine (mg/dl)	1.05 ± 0.65
Antihypertensive Therapy (%)	34.8
Systemic Thrombolysis (%)	15.0
Mechanical trombectomy (%)	7.5
Antiplatelet Therapy (%)	50.9
Antiplatelet therapies not administered (and reasons) (%)	49.1
-Already on chronic antiplatelet therapies (%)	33.0
-Systemic thrombolysis (%)	15.0
-Evidence of cerebral metastasis together with ischemic stroke (%)	0.4
-Coexistence of hemorrhages in other organs (1 urinary, 1 muscle hematoma) (%)	0.7
Outcomes	
All Cause In-hospital Mortality (n,%)	25 (9.4 %)
mRS at Discharge	2.8 ± 1.9
AMRS	1.9 ± 1.8
Hospitalization lenght (days)	11.9 ± 7.5

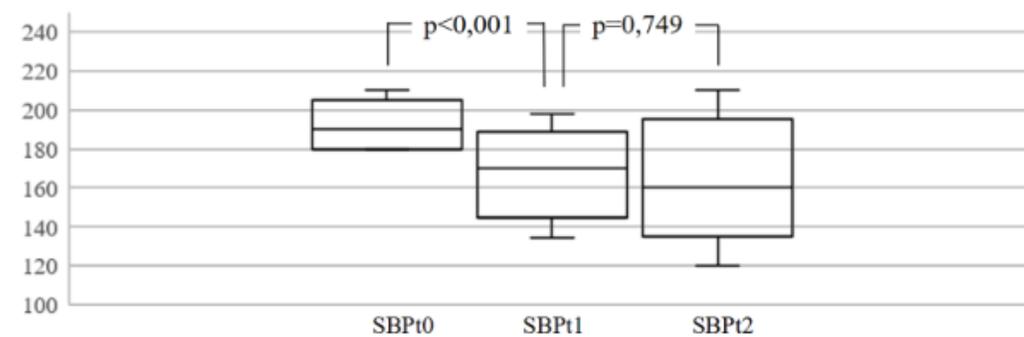
A) Whole population (n = 267)



B) Treated with antihypertensive therapies (n = 93)



C) Not treated with antihypertensive therapies (n = 174)



Análisis de subgrupos

- Grupos: **tto antihipertensivos**. (93 frente a 174 pacientes, **y trombolisis sistémica** (40 frente a 227 pacientes,
- No subgrupo para **trombectomía mecánica**. Bajo nº y la mayoría (13 de 20 pacientes) también trombólisis sist.

- **Tratamiento antihipertensivo** en Urg:,
 - No diferencias significativas respecto a **datos demográficos, enfermedades previas, discapacidades en la presentación y terapias previas**.
 - PAS T0** fue mayor en pacientes tratados y mostraron **mayor disminución en Urgencias**. Similar con la PAD.
 - No diferencias significativas en mortalidad a corto plazo, (una tendencia a una mayor mortalidad)**.

- **Trombólisis sistémica** ,
 - No diferencias significativas en cuanto a datos demográficos, enfermedades previas y terapias**.
 - Mayor Puntuación NIHSS y una GCS más baja.
 - No diferencias respecto a los valores de PA en cada momento.
 - Diferencia significativa el Δ MRS pero **significativa MRS previa más baja** , con tendencia casi significativa para una mayor mortalidad .

Análisis multivariado

Mortalidad hospitalaria, sólo la PAD T2 tuvo una **asociación límite** en pacientes no tratados con trombólisis

Discapacidad al alta (MRS) se asoció significativamente con **T0 PAS** en la población general , también en **pacientes no tratados con antihipertensivos y con trombólisis** .

No tratados con trombólisis PAS T2 y la PAD T0 fueron significativamente relacionado con la MRS de alta

PAS T0 se relacionó significativamente con la **duración de la hospitalización**. la población general y en el grupo de pacientes no tratados con trombólisis

PAS T0 se asoció significativamente con la **MRS al alta, Δ MRS** y la **duración de la hospitalización**, mientras que La **PAS T2** se relacionó solo con Δ MRS.

En no tratados, **PAS T0** se relacionó con **discapacidad y duración de hospitalización** , mientras que la **PAS T2** se asoció con discapacidad solo en los no todos con trombolisis.

Finalmente, no se puede encontrar una relación significativa entre los valores de PA y cualquier resultado en pacientes tratados con antihipertensivos y trombolíticos.

Discusión

Resultado primario:

“Ausencia de una rx entre entre los valores de PA y la mortalidad hospitalaria”



Las publicaciones / resultados heterogéneos.

- **E. Bangalore** et al. (> 300.000 pacientes con ACVA isquémico): rx significativa entre PA hospitalaria
- Grandes diferencias en la inclusión criterios. Valores muy elevados al inicio. Mayor riesgo de mortalidad,
- Ausencia de rx también en pacientes todos con **antihipertensivos y trombolíticos**.
- Los pacientes tratados tuvieron mayor mortalidad,(diferencia no significativa).
- Presentan factores comunes que podrían determinar una mayor mortalidad.

.

Resultados secundario:

“Los valores de PA en el servicio de urgencias antes de ingreso al inicio del ACVA,: implicaciones significativas en posterior discapacidad, y duración de la hospitalización, especialmente si no iniciaron ttos antihipertensivo o trombólisis” .

- Los valores más bajos de PA alcanzados durante la estancia en urgencias (T1) : no rx con los resultados.
- T1 y T2 no fueron estadísticamente diferentes , pero, estos últimos son ligeramente más bajos.

Manejo de la PA en el servicio de urgencias.

- La PAS al ingreso fue 10 mmHg mayor en pacientes con antihipertensivos
- Valor similar se alcanzó durante el observación en urgencias.
- **Fuerte reducción espontánea** de la PA en ausencia de tratamiento específico.



- Se necesitan otros estudios para comprender mejor qué pacientes se benefician de fármacos antihipertensivos y en cuál podríamos esperar una reducción espontánea.
- Las mediciones de PA en el servicio de urgencias son inexactos debido a limitaciones:
 - Sólo una medición
 - Aumento de la PA rx con la ansiedad determinado por el entorno y la enfermedad.
 - Información pco
- **Las terapias más utilizadas:** labetalol iv, el 2º y 3º son clonidina y nifedipina de acción corta y orales
 - Directrices : **evitar la nifedipina de acción corta** por el grado de disminución de la PA, y duración de su efectos (impredecible y variable).
 - Hipotensión excesiva y taquicardia refleja (enrojecimiento, dolor de cabeza, palpitaciones y náuseas).

- **En nuestro estudio :**
 - Trombolisis: Tdos correctamente** .Sólo en 3 casos (7,5%) trombólisis con un valor de PA por encima del umbral.
 - Sin trombólisis:** 54,1% antiHTA con TA < 220/120 mmHg y sólo 34 según directrices. 3 no tratados con > 220/120
- **Reducción media de la PA en el servicio de urgencias** fue del 18,7%, (pautas indicaban 15% en 24 horas).
- Los pacientes con ACVA y HE necesitan un **seguimiento intensivo y fármacos iv.**
 - Creencia que terapia oral es** menos invasiva y efectos adversos.
- **FO en todos los pacientes que presentan valores elevados de PA sospechosos.** Ninguno.
 - Estudio sólo el 27,2% de los médicos en urgencias realizan fondos ojo
- Se necesitan iniciativas para estandarizar los protocolos de tto y mejorar el cumplimiento .

Limitaciones

- **Carácter retrospectivo.**
 - Factores de confusión , selección (ACVA con TA más baja no se incluyeron) ,falta de datos...
 - No puede determinar la causalidad pero sólo la asociación y las rx temporales suelen ser difíciles de evaluar.
- Sólo se evaluaron los **resultados intrahospitalarios.**
- **La definición de EH no es universal..**
- **Tamaño de la muestra .**

Fortaleza.

- Primer estudio que evalúa el pronóstico a corto plazo del papel de la PA en pacientes con ACVA y HTA.
- PA todavía tienen importancia pco.

Conclusiones

- Los valores de BP y su gestión no estaban relacionados con mortalidad hospitalaria** en pacientes con ictus y EH.
- Valores de BP están rx con la gravedad de la discapacidad al alta y duración de la hospitalización,** st si no fueron tratados con antiHTA o trombólisis.
- Eficacia del tto influyen en resultados: Gravedad y complicaciones