



# KLİNİSYEN GÖZÜ İLE ALKOL DIŐI STEATOHEPATİT

**Prof Dr Murat KEKİLLİ**

SBÜ ANKARA EĐT. ARŐT. HAST. GASTROENTEROLOJİ KLN.

# TERİMLER SÖZLÜĞÜ

- **Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)**

- NAFL: hepatik steatoz , inflamasyon yok
- NASH :Hepatik steatoz + İnflamasyon

- **NAFLD activity score (NAS)**

- Steatoz (0 -3),
- Lobuler inflamasyon (0 - 2),
- Hepatoselüler balonlaşma (0 - 2),
- Fibrozis (0 – 4)

NAS <3 = NAFL

NAS 3 - 4 = NASH (sınırdaki)

NAS  $\geq$ 5 = NASH

# NAFLD/NASH

- Insulin resistance ↑
- Inflammation ↑
- Oxidative stress ↑
- Uric acid ↑
- Adiponectin ↓

- Advanced glycation end-product ↑
- Atherogenic dyslipidemia ↑
- Coagulation pathway ↑
- Lipogenesis/Gluconeogenesis ↑
- Vascular calcification ↑

- Gut microbiota alteration
- Endothelial dysfunction
- Hemodynamic dysfunction
- Impaired fibrinolysis
- Hepatokines

Pancreas/Metabolism

→ PreDM, T2DM

Liver, Fat

→ MetS, Dyslipidemia

Vessels

→ Atherosclerosis, HTN

Brain

→ Ischemic stroke

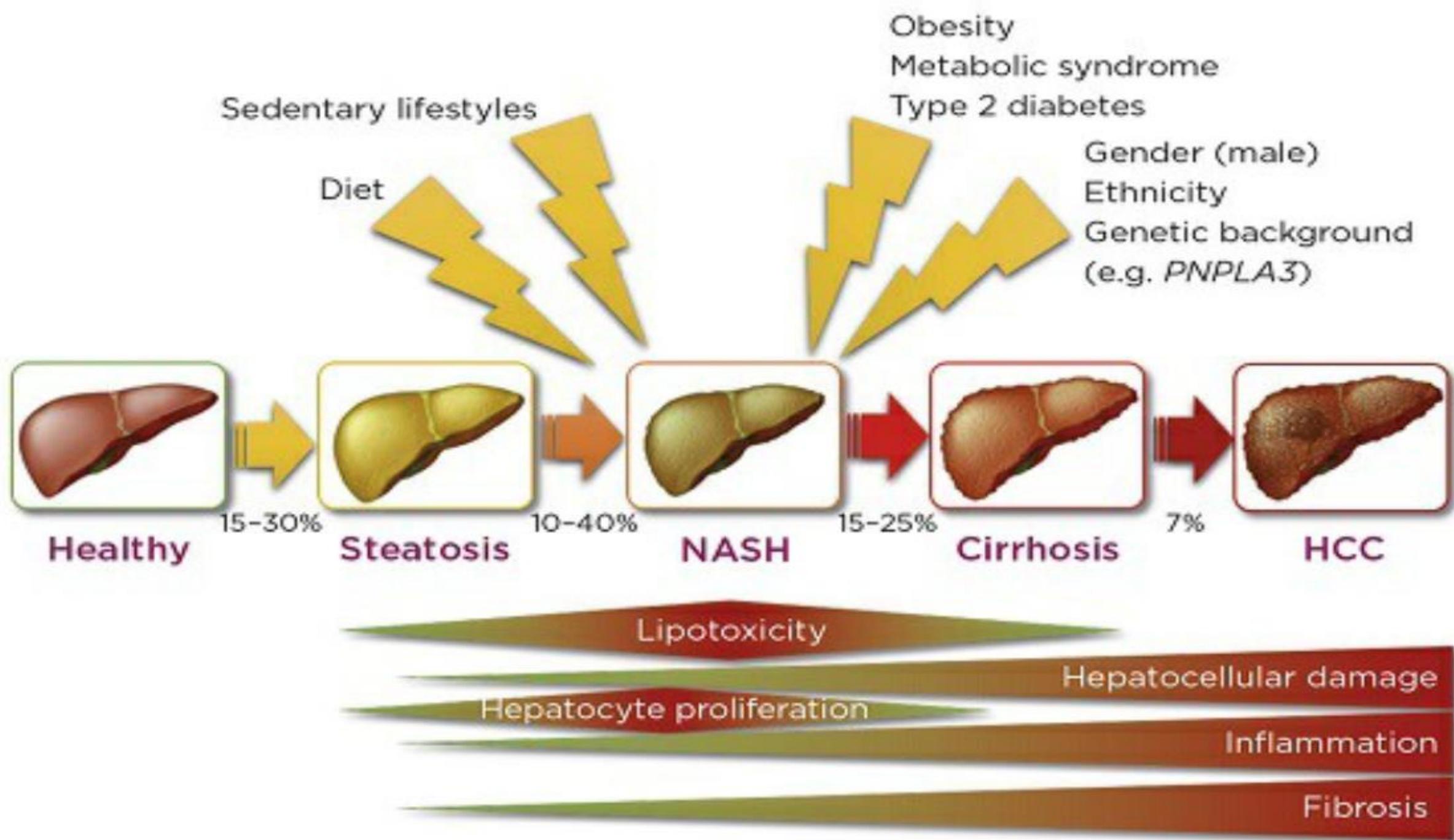
Kidney

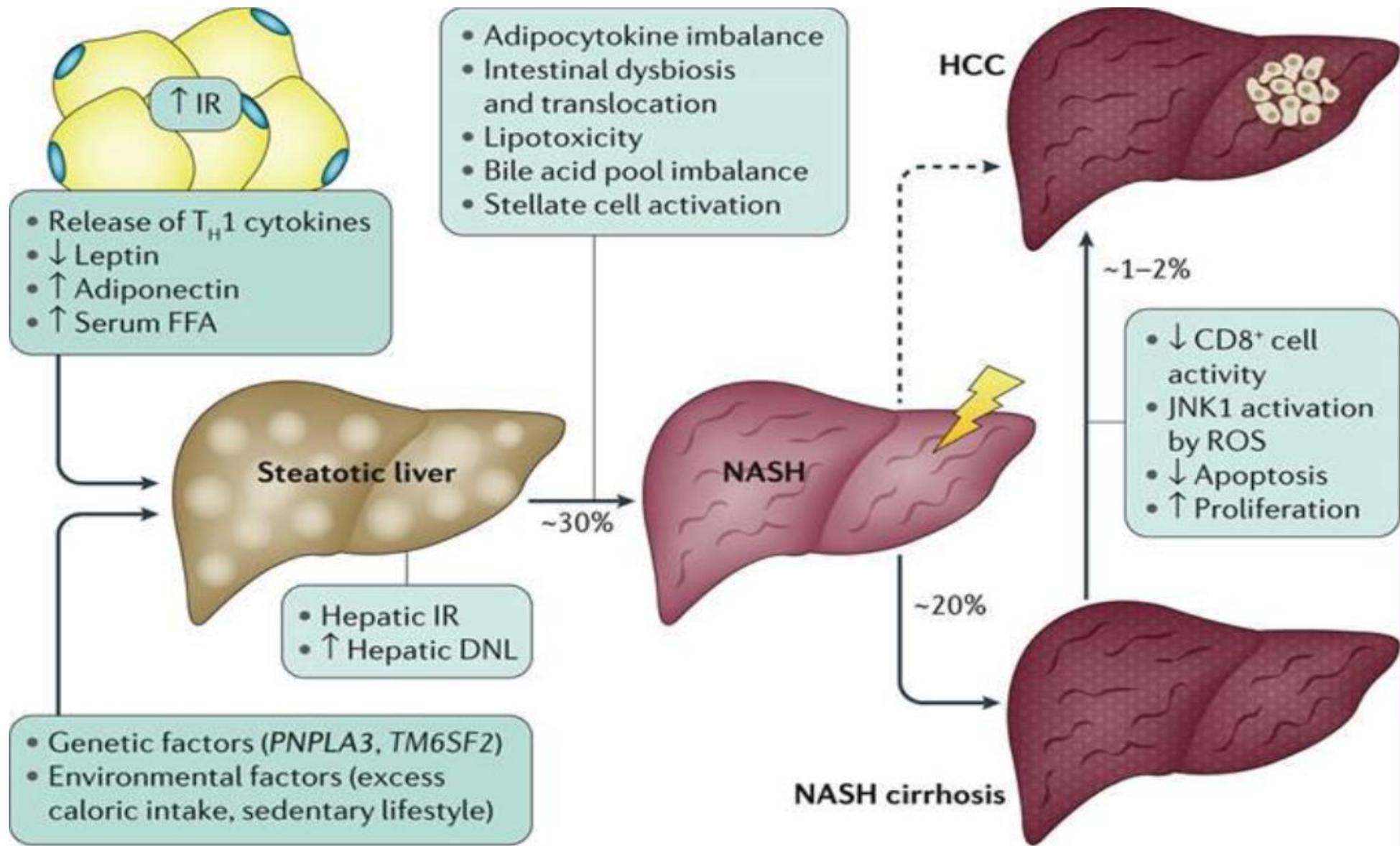
→ CKD, Albuminuria

Heart

→ CVD, Arrhythmias,  
Diastolic dysfunction

Morbidity/Mortality ↑





# "NAFLD ENDİŐE VEREN GLOBAL SALGIN "

Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes

NAFLD'ın dünyadaki prevalansı % 25.24 tür.

En fazla **Orta Dođu ve Güney Amerika** da en az da **Afrika'** da görölmektedir

Metabolik ko-morbiditeler:

Obezite:	% 51.34
Tip 2 diyabet	%22.51
Hiperlipidemi	% 69.16
Hipertansiyon	% 39.34
Metabolik sendrom	% 42.54

NASH'de Fibrosis ilerleme hızı % 40.76

Yıllık ilerleme hızı % 0.09

NAFLD da HCC insidansı :0.44 /1,000 kişi/yıl (0.29-0.66).



*Younossi Z et al.Hepatology 2016*

# WGO'NUN REHBERİNE GÖRE NAFLD PREVALANSI

- Son 20 yılda NAFLD prevalansı 2 misli artmıştır.
- Avrupa da prevalansı toplumda % 26-33 arasındadır ve en önemli KC hastalığı konumundadır
- Amerikalı 'ların % 25'inde NAFLD olabilir
- Avrupa'da NASH prevalansı yaklaşık % 5'tir.
- Çocukluk çağı NAFLD giderek artmaktadır.

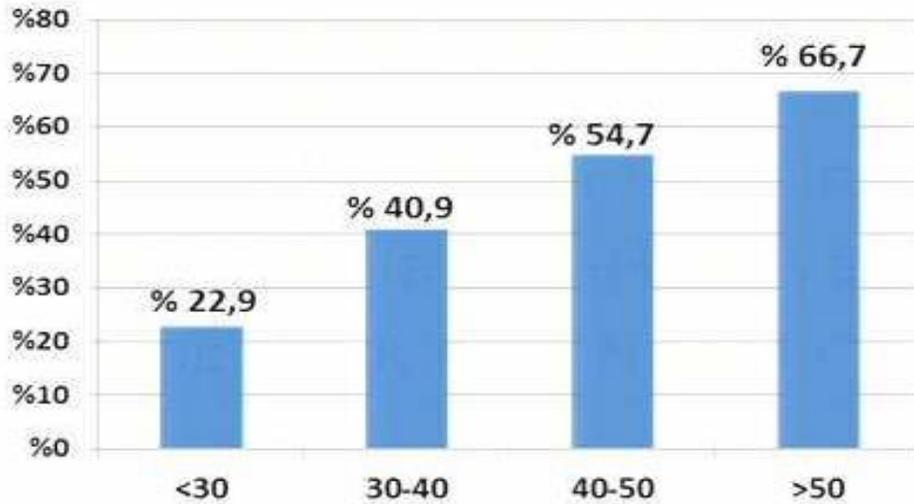
**ÇANLAR KİMİN İÇİN ÇALIYOR? KARACİĞER YAĞLANMASI  
TÜRKİYE'DE SON 10 YILDA %23 ARTIŞ GÖSTEREN VE TOPLUMUN %54,9'UNDA GÖRÜLEN  
ÖNEMLİ BİR SAĞLIK SORUNU OLMUŞTUR**

*Bülent Değertekin<sup>1</sup>, Figen Demir<sup>2</sup>, Gizem Söylemez<sup>3</sup>, Şirin Parkan<sup>4</sup>, Ezgi Gürtay<sup>3</sup>, Deniz Mutlu<sup>3</sup>,  
Meltem Toraman<sup>3</sup>, Tolga Hayrettin Seymenoğlu<sup>3</sup>, Nurdan Tözün<sup>1</sup>*

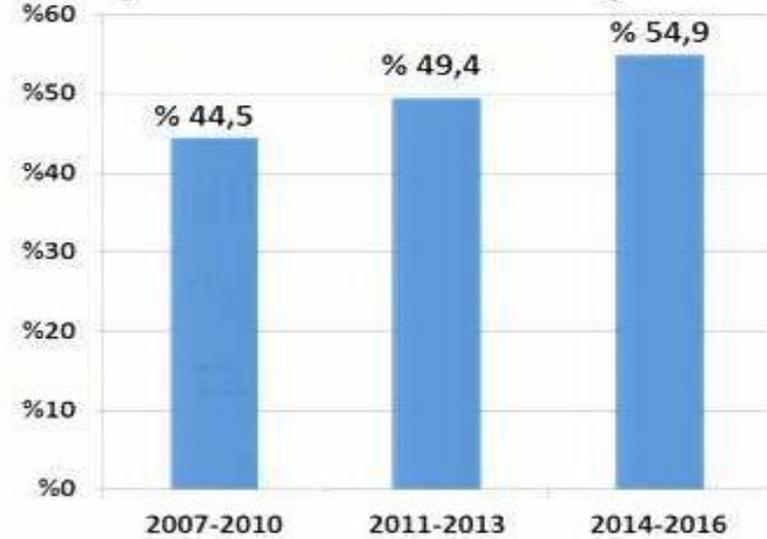
*<sup>1</sup>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, <sup>2</sup>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı BD, <sup>3</sup>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
<sup>4</sup>Acıbadem Sağlık Grubu Kadıköy Hastanesi Check-up Merkezi*

Tüm Türkiye'de karaciğerde yağlanma oranı %50,1 (n=3712) olarak bulundu

**Türkiye' de Yaş Gruplarına Göre Yağlanma Oranı**



**Türkiye' de Yıllara Göre Yağlanma Oranı**



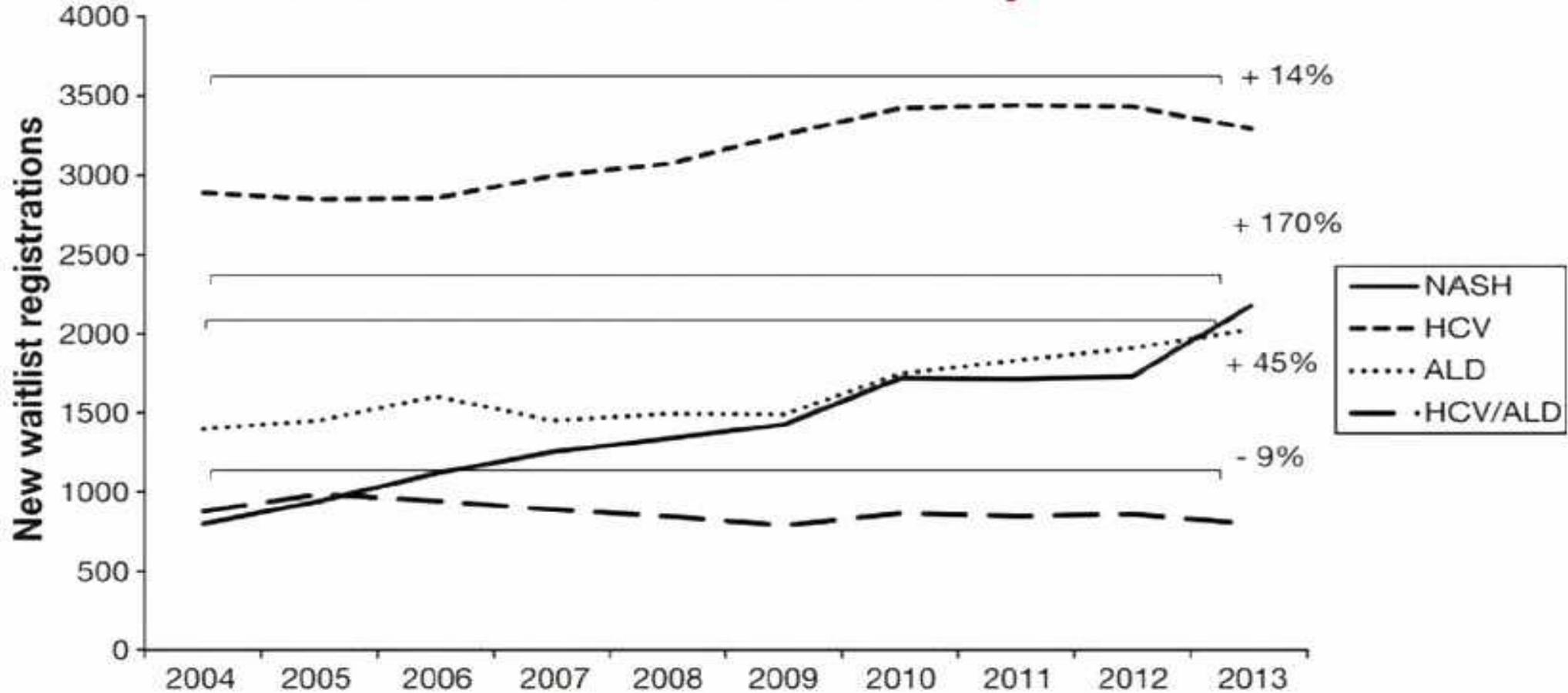
# ESAS BİLGİ NAKİL MERKEZLERİNDE

- NASH 'e bağlı siroz ABD'de KC nakli hastalarının 2 sıradaki endikasyonudur (1. si HCV)\*
- İngilterede hastaların % 12'si
- Türkiye'de % 9 'u NASH ' a bağlı sirozdan nakil olmaktadır\*\*.Ancak son yıllarda bu oran % 20 lere yaklaşmıştır

\**Wong R etal. Gastroenterology. 2015;148(3):547-555.*

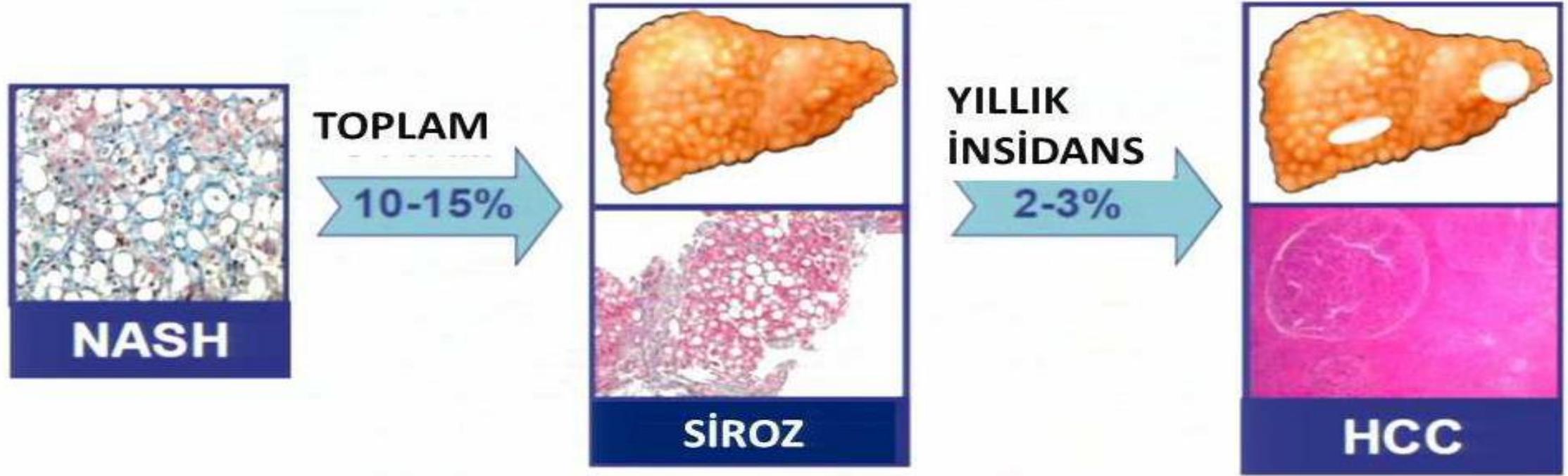
\*\**Personal communication (Dr.YT, Dr RE ve Dr MY)*

## KC Nakil hastaları listesinde yıllık trend 'ler



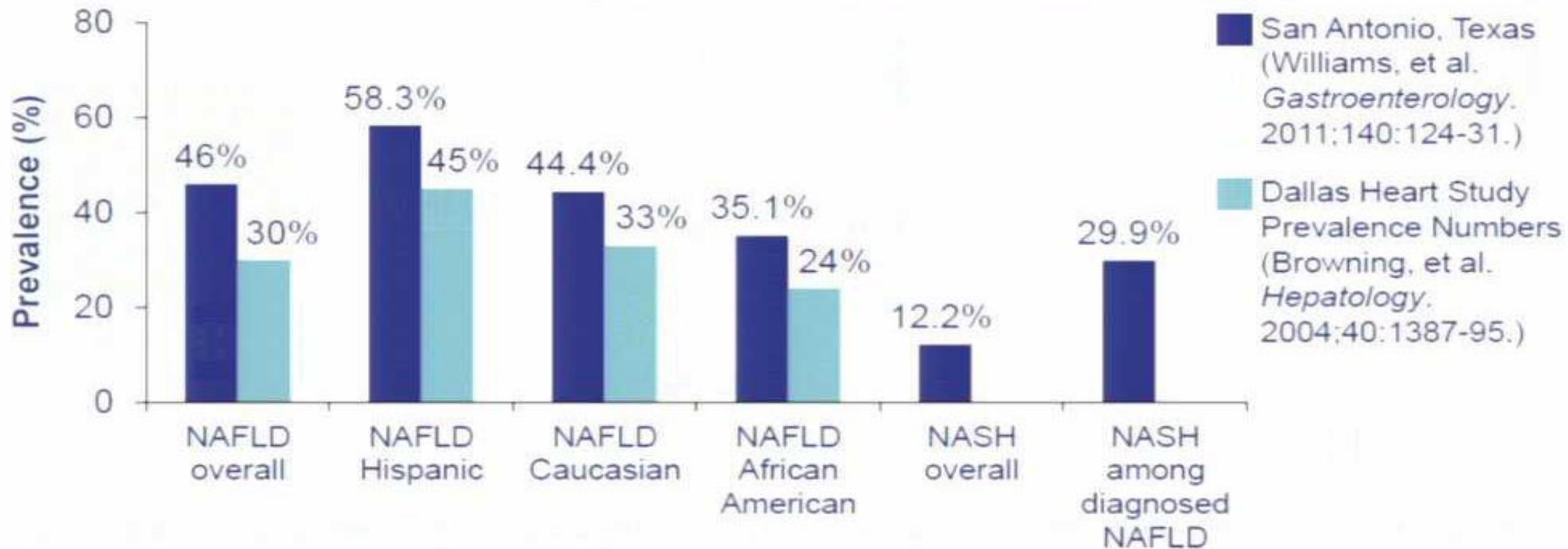
Wong R. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-555.

# NASH DEN SİROZA-SİROZDAN HCC' YE



Ludwig 1980, Diehl 1988, Lee 1989, Powell 1990, Bacon 1994, Matteoni 1999, Angulo 1999, Caldwell 1999, Ponawala 2000, Contos 2001, Ong 2001, Bugianesi 2002, Ratzu 2002, Harrison 2003, Marchesini 2003, Younossi 2004, Fassio 2004, Sanyal 2004, Ong 2005, Adams 2005, Ong 2006, Rafiq 2008, Stepanova 2010, Younossi 2012.

# NAFLD VE NASH PREVALANSI IRKA ÖZGÜ FARKLILIKLAR



# NASH de DOĞAL SEYİR

ÇOCUKLUK ÇAĞI

ERKEN ERİŞKİN

ORTA YAŞ

İLERİ YAŞ

NAFL

NASH -FİBROZİS

DİYABET,DAMAR HASTALIĞI SİROZ

HCC

ÖLÜM

KİLO  
ALIMI



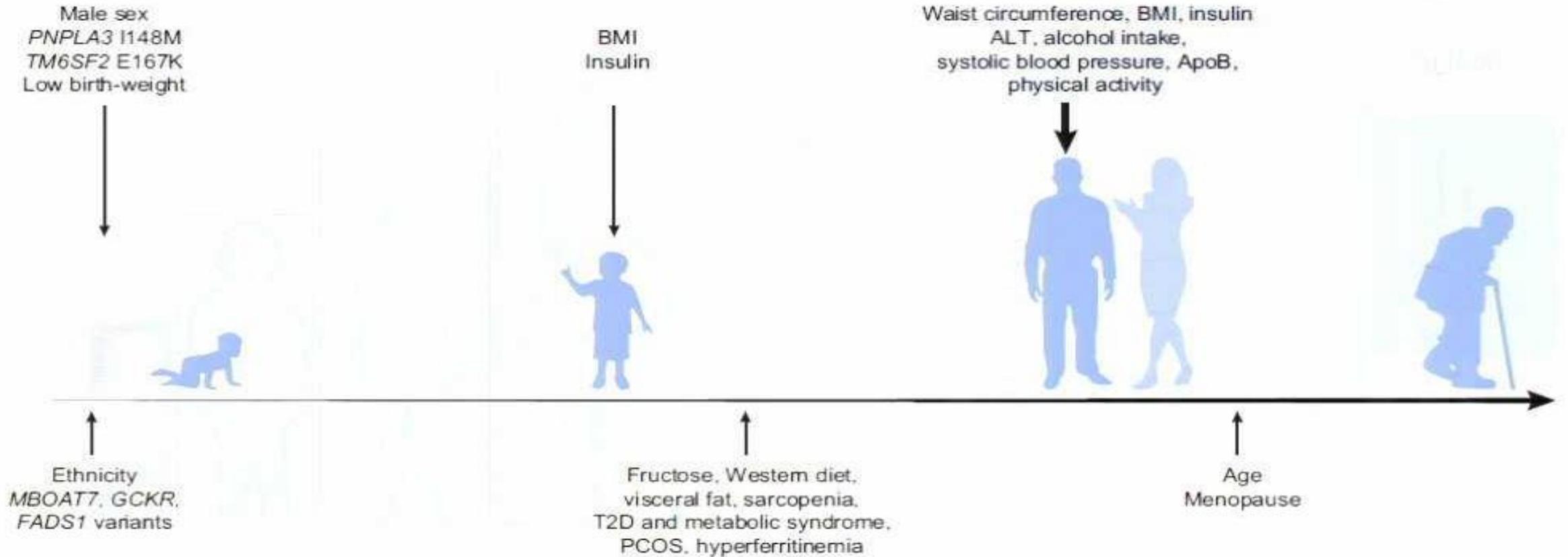
RİSK FAKTÖRLERİ

HASTALIK

MORBİDİTE

MORTALİTE

# ERİŞKİN NAFLD'İN ÖN BELİRLEYİCİLERİ



Suomela E et al. J Hepatol 2016;65:784–790.

# PATOGENEZİNDE YENİ NE VAR ???



İzole steatoz



Innate mmün  
aktivasyon



İnflamasyon

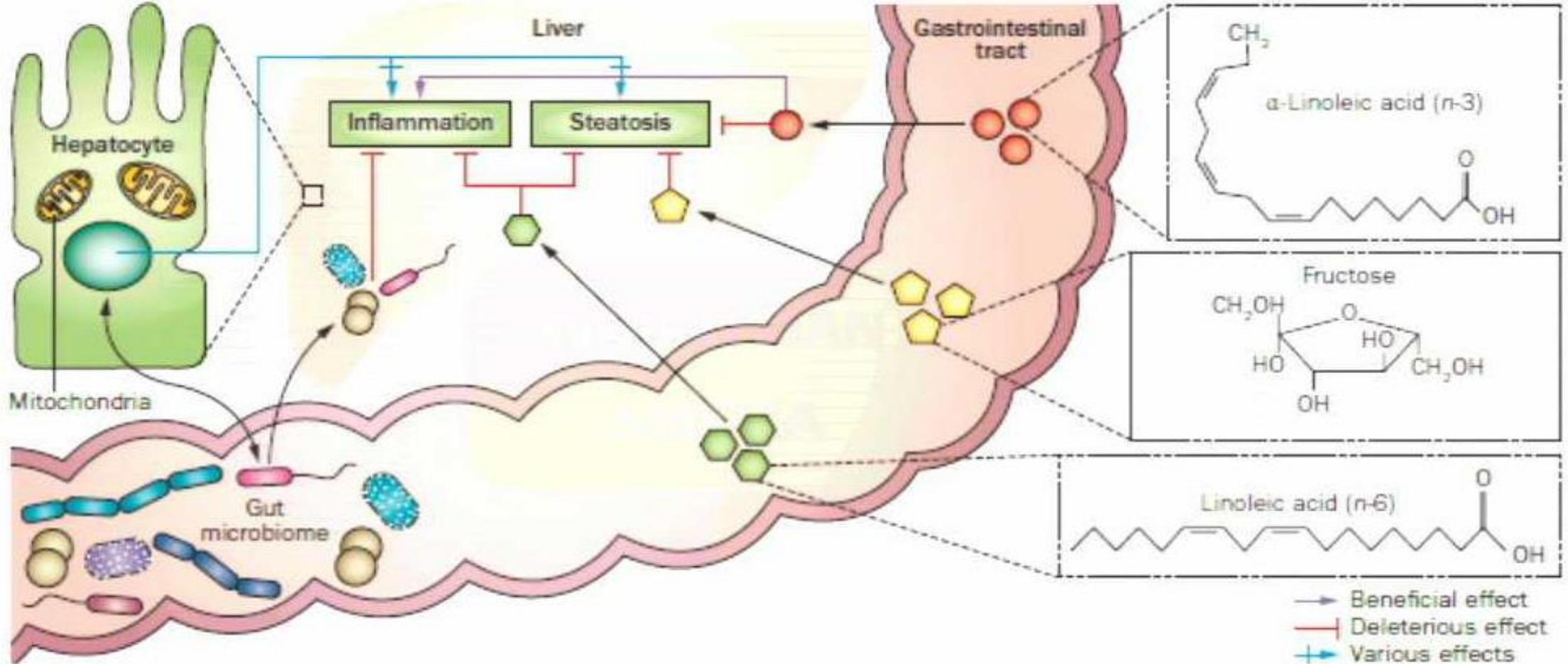


Hücre Ölümü



Progressif KC  
Hasarı

## DİYET VE MİKROBİYOTA NIN NASH IN İLERLEMESİNE ETKİSİ



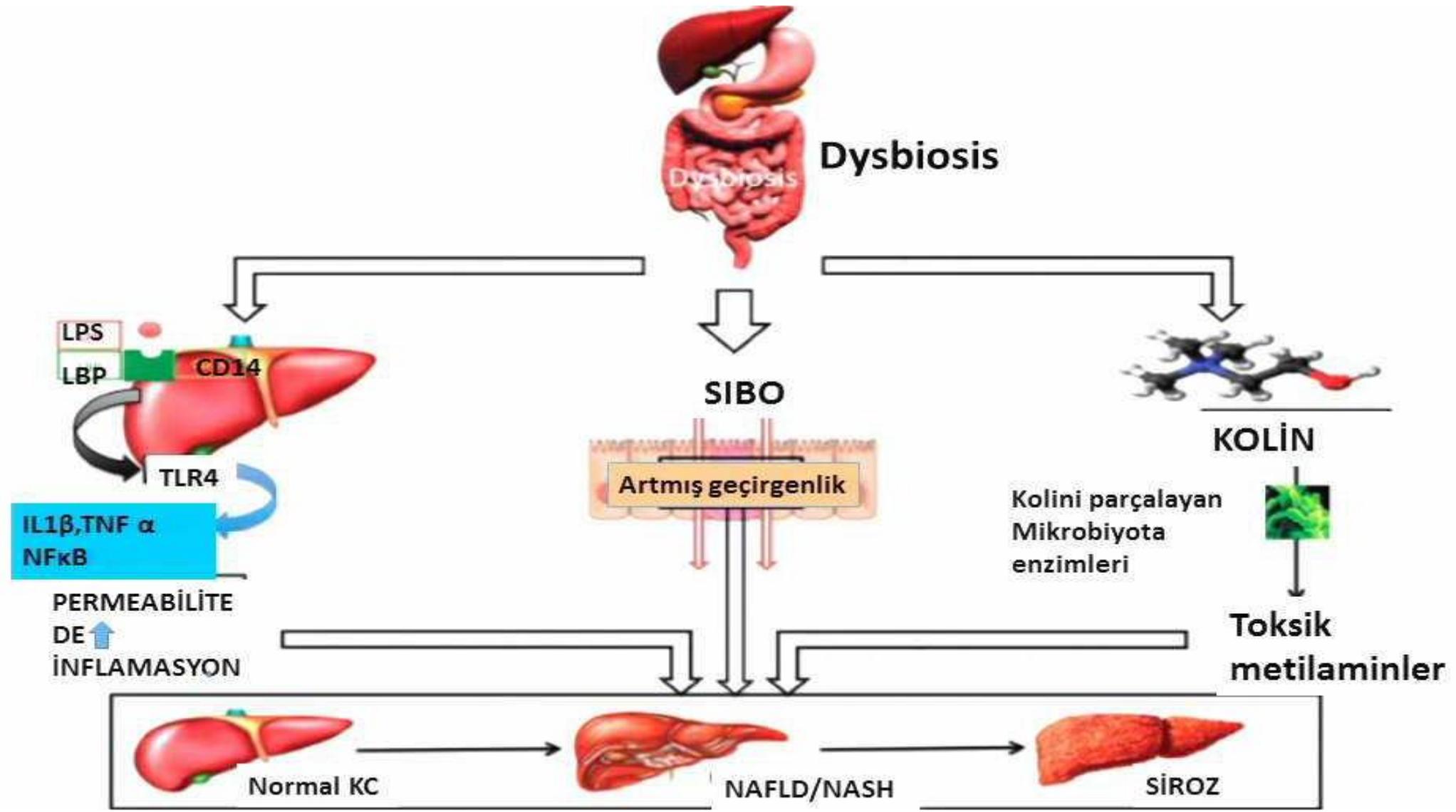
Diyetteki yağlar ( Omega-6 yağ asitleri ) ve CH'lar (Früktoz) NAFLD'dan NASH'a ve fibroza ilerlemede önemli

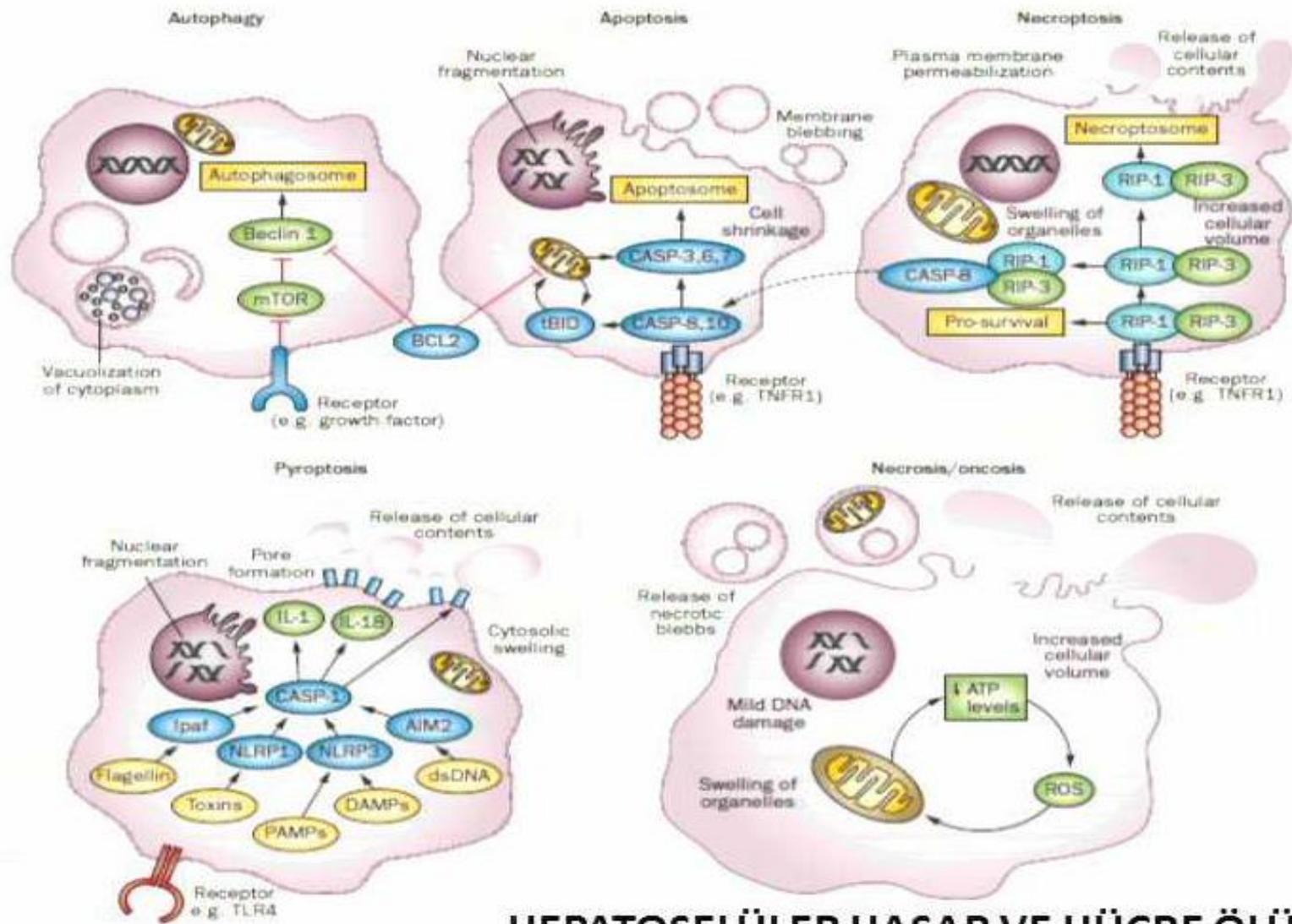
## PROTEİNDEN ZENGİN DİYET NAFLD HASTALARINDA KARACİĞER YAĞINI AZALTIR

- 37 diyabet ve NAFLD hastası 6 hafta süre ile izokalorik yüksek proteinli 2 diyet grubundan birine alınmış. 18 hasta hayvan proteini 19'u da bitkisel protein ile beslenmiş.
- 6 Hafta sonunda :
  - Hayvan Proteini alan grupta Intrahepatik lipidler (IHL) %48 azalmış
  - Bitkisel protein alanlarda ise % 35.7 azalma olmuş

**Hayvan proteini ve bitkisel protein diyetleri adipöz dokuda lipolitik ve lipojenik yolları etkileyerek karaciğer yağını %36%- % 48 oranında azaltır.**

*Markova M et al Gastroenterology in press*





## HEPATOSELÜLER HASAR VE HÜCRE ÖLÜMÜ

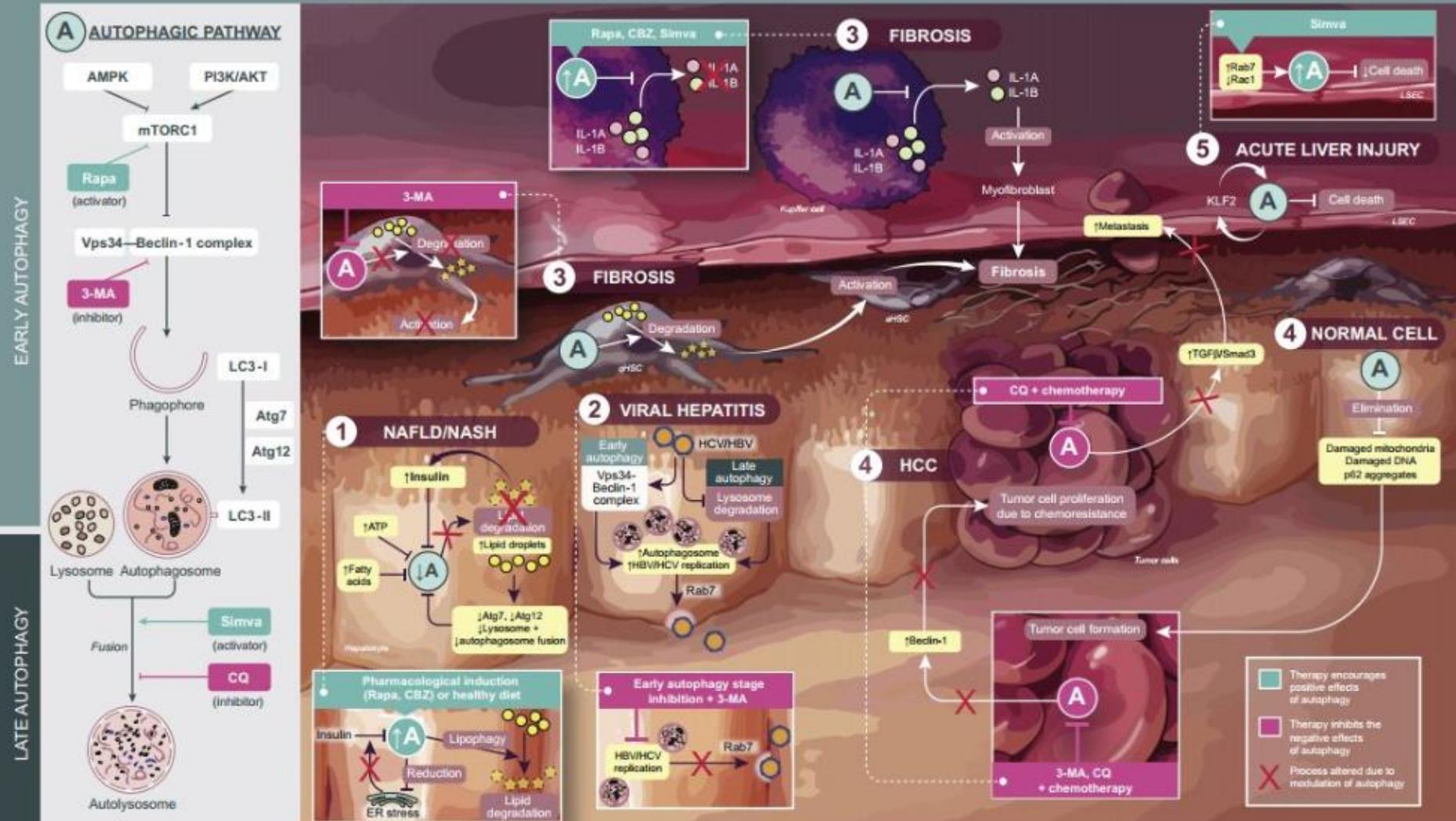
# PROGRAMLI VE PROGRAMLI OLMAYAN HÜCRE ÖLÜMLERİ

HÜCRE Ölüm yolağı	Sinyalleşme	Lizis	İnflamasyon	Yolaklar
Apoptoz	Programlı	yok	yok	İntrensek :Mitokondrial disfonksiyon Ekstrensek yolak:Ölüm reseptörü Her ikisi: Caspase 3,6,9
Otofaji	Programlı	yok	yok	Beclin1 Otofagozom
Nekroptoz	Programlı	var	var	Ölüm reseptörü RIP-1 ve RIP-3
Piroptoz	Programlı	var	var	Caspase-1 aktivasyonu
Onkoziz ya da nekrozis	Tesadüfi	var	var	Mitokondrial disfonksiyon ve ROS

# Hepatology Snapshot: The many-faced role of autophagy in liver diseases

Jordi Gracia-Sancho<sup>1,2</sup>, Sergi Guixé-Muntet<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Liver Vascular Biology Research Group, Barcelona Hepatic Hemodynamic Laboratory, IDIBAPS Biomedical Research Institute, CIBERHD, Barcelona, Spain;  
<sup>2</sup>Hepatology, Department of Biomedical Research, Inselspital, University of Bern, Switzerland

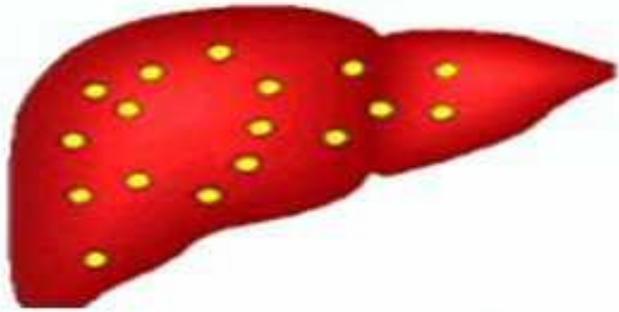


Keywords: Autophagy; Steatosis; Fibrosis; Hepatocellular carcinoma; Acute liver injury; Ischemia; Reperfusion; Liver sinusoidal endothelial cells; Hepatic stellate cells; Hepatocytes; Kupfer cells. Abbreviations: 3-MA, 3-methyladenine; CBZ, carbamazepine; CQ, chloroquine; HEP, hepatocytes; HSC, hepatic stellate cells; IL-1, interleukin-1; KC, Kupfer cells; KLF2, kruppel-like factor 2; LSEC, liver sinusoidal endothelial cells; Rapa, rapamycin; Simva, simvastatin.

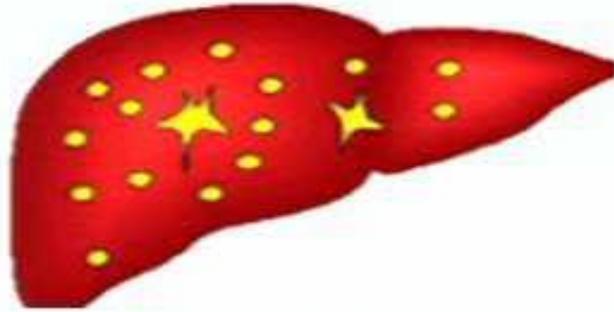
Received 24 August 2017; received in revised form 20 September 2017; accepted 23 September 2017

# SİROZA İLERLEMİYİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER

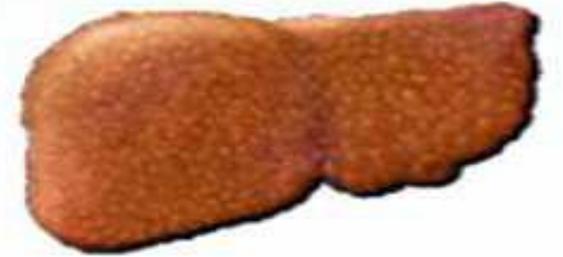
Fatty Liver



NASH



Cirrhosis

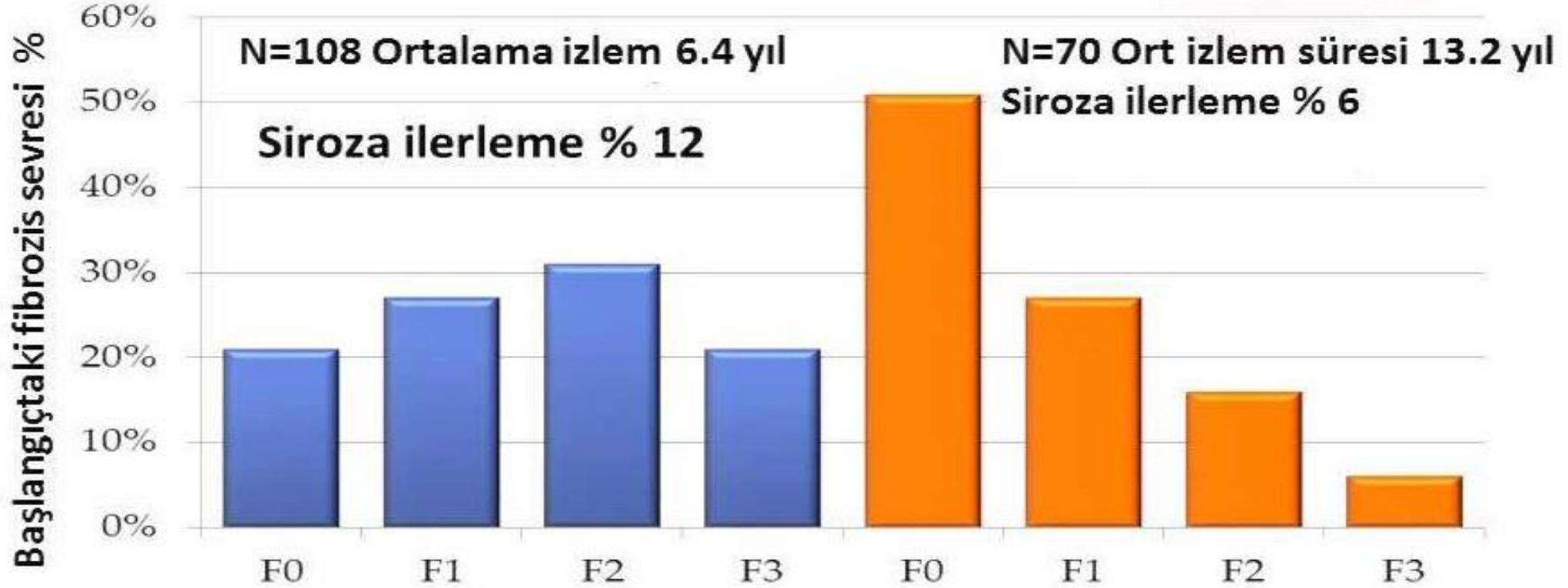


# NASH İÇİN TEHLİKE ÇANLARI

- İLERİ YAŞ
- CİNSİYET
- ETNİK GRUP
- HİPERTANSİYON
- OBEZİTE (BMI)  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  )
- VİSERAL ADİPOZİTE ENDEKSİ (BMI, Bel çevresi, TRG ,LDL düzeyi)
- DİYABET
- ALT VE AST YÜKSEKLİĞİ
- AST/ALT ORANI
- HİSTOPATOLOJİ BULGULARI (Fibrozis bulgusu, Mallory cismi balonlaşma )
- İNSÜLİN DÜZEYİ
- PNLPA3



## BAŞLANGIÇTAKİ FİBROZİS EVRESİ DAHA SONRA SİROZ GELİŞİMİNİ ETKİLER



# Fibrosis Rate in NASH

	Liver Biopsy	n	Follow-up (years)	Fibrosis Rate (stage/yr)	Time to Progress 1 stage
McPherson, 2015	NAFL	27	6.6	0.07	14.3 years
McPherson, 2015	NASH	83	6.6	0.08	12.5 years
Singh, 2014	NAFL (F0)	81	9.3	0.07	14.3 years
Singh, 2014	NASH (F0)	21	5.5	0.14	7.1 years
Argo, 2009	NASH*	221	3.7	0.03 ± 0.5	33.3 years
Adams, 2005	NAFLD	87	3.2	0.09 ± 0.7	11.1 years

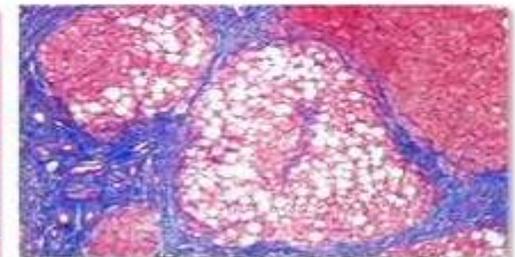
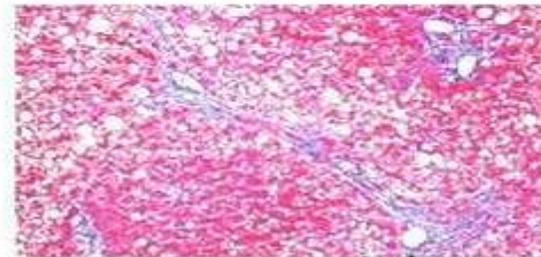
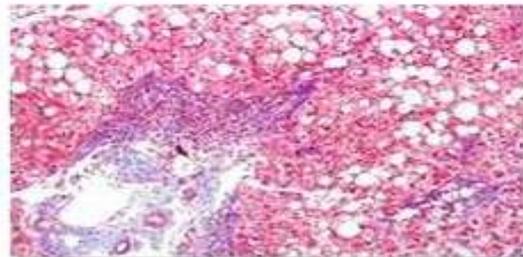
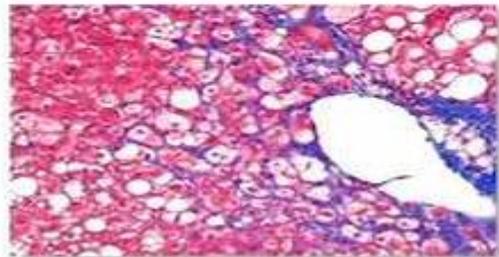
Fibrosis rate *unlikely to be constant* between fibrosis stages  
 Fibrosis rate *unlikely to be uniform* between individuals

F1

F2

F3

F4



Adams D EASL 2016

## Bx sonuçlarına göre NAFLD'da fibrozisin ilerlemesinde etkili faktörler:

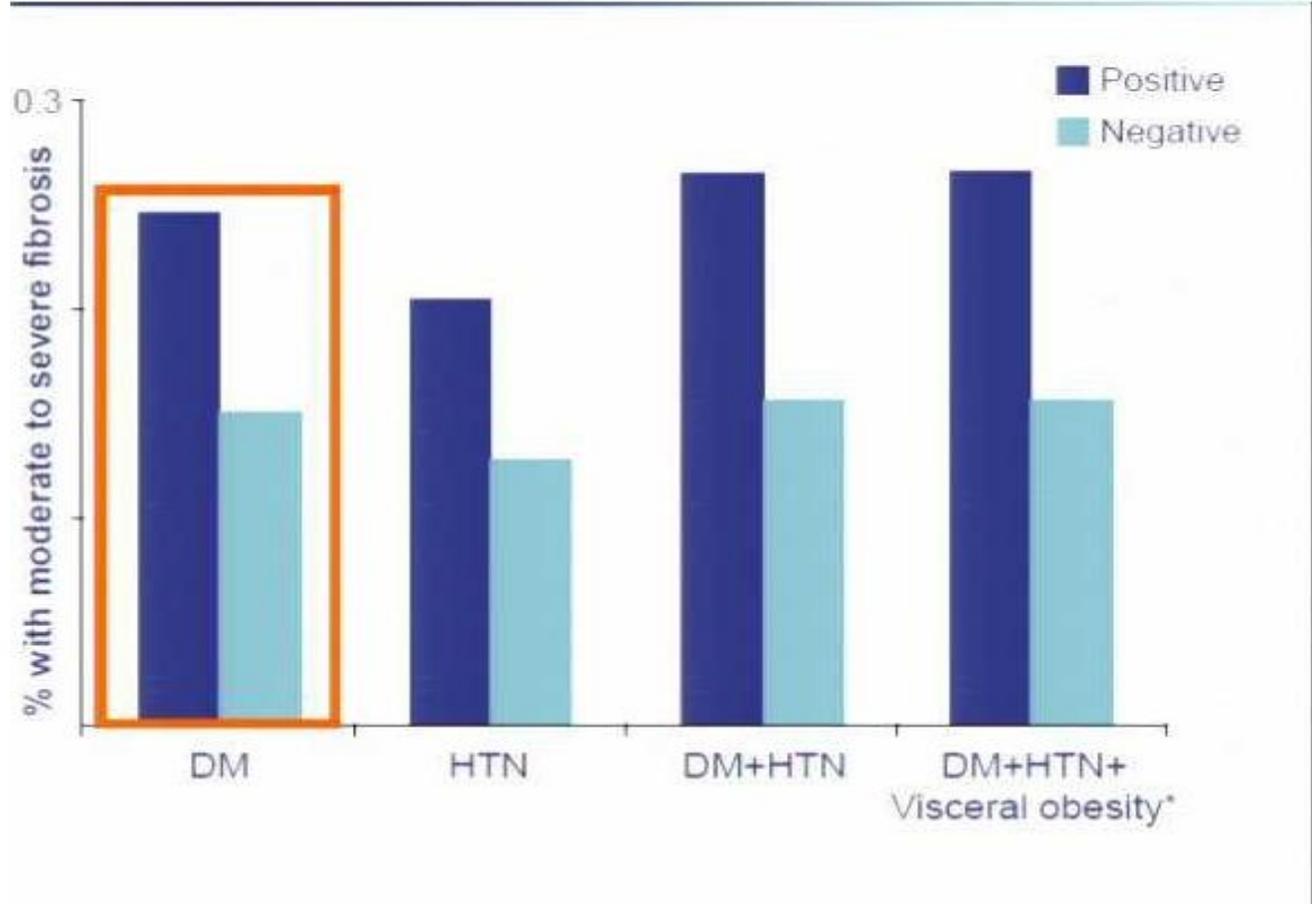
Study Author, Year	n	Mean/Median (Standard Deviation or Range) Follow up in Years	Predictors of Fibrosis Progression	Odds Ratio (95% CI)
Adams (2005)	103	3.2 (+3.0)	Diabetes Fibrosis stage BMI (per kg/ m <sup>2</sup> )	1.48 0.80 1.04
Fassio (2004)	22	4.3 (3.0–14.3)	Obesity	NR
Argo (2009) *	221	5.3 (1.0–21.3)	Age Any inflammation at initial biopsy	0.98 (0.96–0.99) 2.5 (1.4–4.3)
Wong (2010)	52	3, NR	High LDL High waist circumference	2.7 (1.2 to 6.1) 1.3 (1.1 to 1.5)
Sorrentino (2010)	149	6.4	Fibronectin immunohistochemistry Hypertension HOMA-IR > 10	14.1 (6.9–32.3) 4.8 (2.7–18.2) 1.9 (1.6–12.1)
Pais (2013)	70	3.7 (+2.1)	steatosis grade	NR
Chan (2014)	35	6.4 (+0.8)	nil	-
McPherson (2014)	108	6.6 (1.3–22.6)	At baseline biopsy FIB 4 score At follow up biopsy FIB 4 score Diabetes	2.1 (1.1–3.9) 3.1 (1.4–6.8) 6.25 (1.88–20)
Singh (2015) **	411	NR	Hypertension Low AST:ALT ratio at baseline biopsy	1.94 (1.00–3.74) 0.08 ( - 0.16–0.00)

## FİBROZİS EVRESİ KARACİĞERE BAĞLI KOMPLİKASYON , ÖLÜM VE GENEL MORTALİTEYİ ETKİLER

Study Author, Year	NAFLD Patients (n)	Mean Follow up (Years)	Histological Subgroup (N)	Cirrhosis and Liver Related Complications HR	Liver Related Mortality HR	Overall Mortality HR
Ekstedt <i>et al.</i> , 2015	229	26.4	NAS 0-8 Fibrosis stage 3-4 n = 16	10.8	3.3	3.28
Younossi <i>et al.</i> , 2011	257	12.1	Fibrosis stage 3-4 n = NR	-	5.68	-
				Fibrosis stage		
Angulo <i>et al.</i> , 2015	619	12.6	F1 n = 141	* 2.38	-	1.88
			F2 n = 85	* 7.51	11.2	2.89
			F3 n = 53	* 13.78	85.79	3.76
			F4 n = 18	* 47.46	-	10.9

\* Results derived from a multivariate model including age, sex, race, BMI, diabetes, hypertension, statin use, site, and smoking. HR (hazard ratio).

## METABOLİK SENDROMLU HASTALAR SİROZA İLERLEME AÇISINDAN EN YÜKSEK RİSKİ TAŞIR



**Biyopsili NAFLD hastası  
(n=432)**

**Yüksek risk :**

**AST/ALT YÜKSEKLİĞİ**

**DİYABET**

**HİPERTANSİYON**

**CİNSİYET (ERKEK OLMA)**

**BEYAZ IRK**

**Orta-ileri fibrozise yol açıyor**

**(p<0.0001)**

## CİNSİYET FİBROZİSİN İLERLEMESİ İÇİN RİSK FAKTÖRÜ MÜDÜR ?

	Group	n	Sex Association	Odds Ratio (Fibrosis or Fibrosis Progression)
<b>Cross-sectional Studies</b>				
Harrison, 2008	NAFLD	827	Female	1.9
Tetri, 2010	NAFLD	1101	nil	-
Hossain, 2009	NAFLD	432	Male	1.9
<b>Longitudinal Meta-analyses</b>				
Argo, 2009	NASH	221	nil	-
Singh, 2014	NAFLD	411	nil	-

**Kadınlarda menapoz sonrası fibrozis hızlanır (OR 1.9)**

*Klair et al Hepatol 2016*

# ZAMAN İÇİNDE FİBROZİSİN İLERLEMESİ

## FİBROZİSİ İLERLEYENLER

- KİLO ALIM (> 5 KG)
- Bel çevresinde artma
- **INSULİN DİRENCİ**
  - HOMA ENDEKSİNDE ARTMA
  - TAKİPTE DİYABET GELİŞİMİ

## FİBROZİSİ GERİLEYENLER

Hb A1 C de daha fazla düşme

# KARACİĞERE BAĞLI ÖLÜMLERİN ÖN BELİRLEYİCİLERİ

- 209 KC Bx si olan NAFLD hastası , klinik bulgulara ve mortalite verileri
  - Ort. İzlem =146 ay (max 342 ay)
  - Takip sırasında hastaların % 31 'i ölmüş ( % 9û KC e bağlı ölümler)
  - Patoloji kriterleri bir yana NASH hastalarında non NASH hastalarına göre KC hastalığına bağlı ölümler daha fazla ( % 13 vs 1.3)
  - **Multivariate analizde sadece ileri fibrozis KC hastalığından ölümün öncü, göstergesi bulunmuş**

# GENETİK POLİMORFİZM'LER FİBROZİS İÇİN ÖNEMLİ RİSK FAKTÖRÜDÜR



## **PNPLA3** (rs738409) *Minor Allele Frequency* **0.26**

- ↑ NAFLD OR 3.3
- ↑ NASH OR 3.3
- ↑ fibrosis OR 3.3
- ↑ HCC OR 2.3

## **TM6SF2** (rs58542926) *Minor Allele Frequency* **0.07**

- ↑ F2-4 fibrosis OR 1.9
- ↓ lipids, ↓ carotid plaques OR 0.5
- ↓ cardiovascular events OR 0.6

## **MBOAT7-TMC4** (rs641738) *Minor Allele Frequency* **0.37**

- ↑ NAFLD OR 1.4
- ↑ NASH OR 1.2
- ↑ F2-4 fibrosis OR 1.3

## • **IFNL4** (rs12979860) *Minor Allele Frequency* **0.36**

- ↑ F2-4 fibrosis OR 1.7

- Carriers of the *PNPLA3* I148M and the *TM6SF2* E167K variants have a higher liver fat content and increased risk of NASH. NAFLD due to these variants is not systematically associated with features of insulin resistance. Genotyping may be considered in selected patients and clinical studies but is not recommended routinely (**B2**)

## RİSKİ NASIL SINIFLAYALIM ?

- Risk Sınıflamasında Mevcut Risk Sınıflama Modellerinden Biri Kullanılmalıdır (FIB-4,APRI,NAFLD FİBROZİS SKORU, TRANSİENT ELASTOGRAFI)
- 2 adet Serum testi (FIB-4 ve BARD)
- FİBROSCAN + SERUM TESTİ (FIB-4,NFS)

NAFLD hastalarının % 30-40'ında sonuçlar belirsiz (indetermine) olabilir

- YÜKSEK RİSKLİ HASTALARDA KARACİĞER BX YAPILMALIDIR

# NON İNVAZİF FİBROZİS TESTLERİNE NE KADAR GÜVENELİM

- İleri fibrozisi belirlemede Fibroscan mükemmel (1/4 vakada yetersiz)
- NFS (NAFLD Fibrosis skoru) ve FIB-4 algoritması köprüleşen fibrozisi ve sirozu dışlamada çok iyi  
¼ vakada belirsiz sonuç var
- Serum testleri (NFS,FIB-4 ve Fibrotest ) mortaliteyi öngörmede yararlı
- Tüm bunlar klinik ortamda test edilmiş, topluma dayalı doğrulamaları yok , tarama testi olarak kullanımları yok

Adams L.EASL 2015

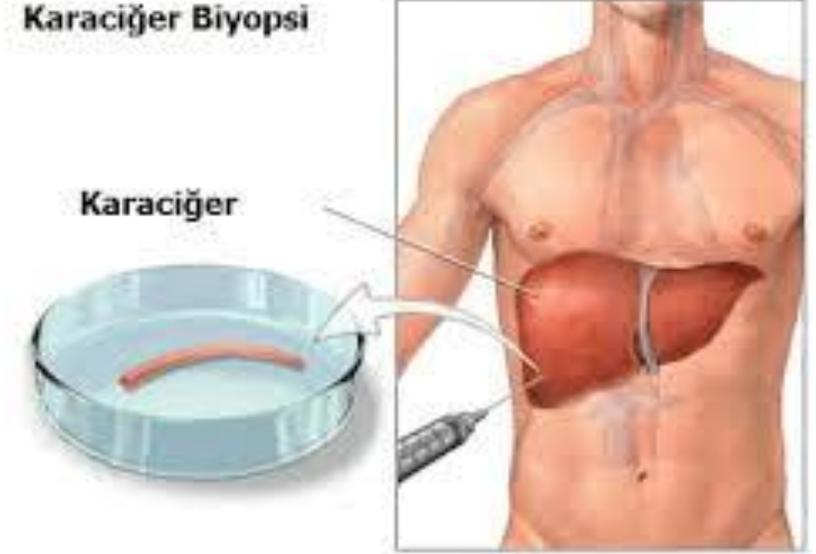
# FIBROSCAN'IN CUT OFF DEĞERLERİ



## Kimlere bx yapmalı

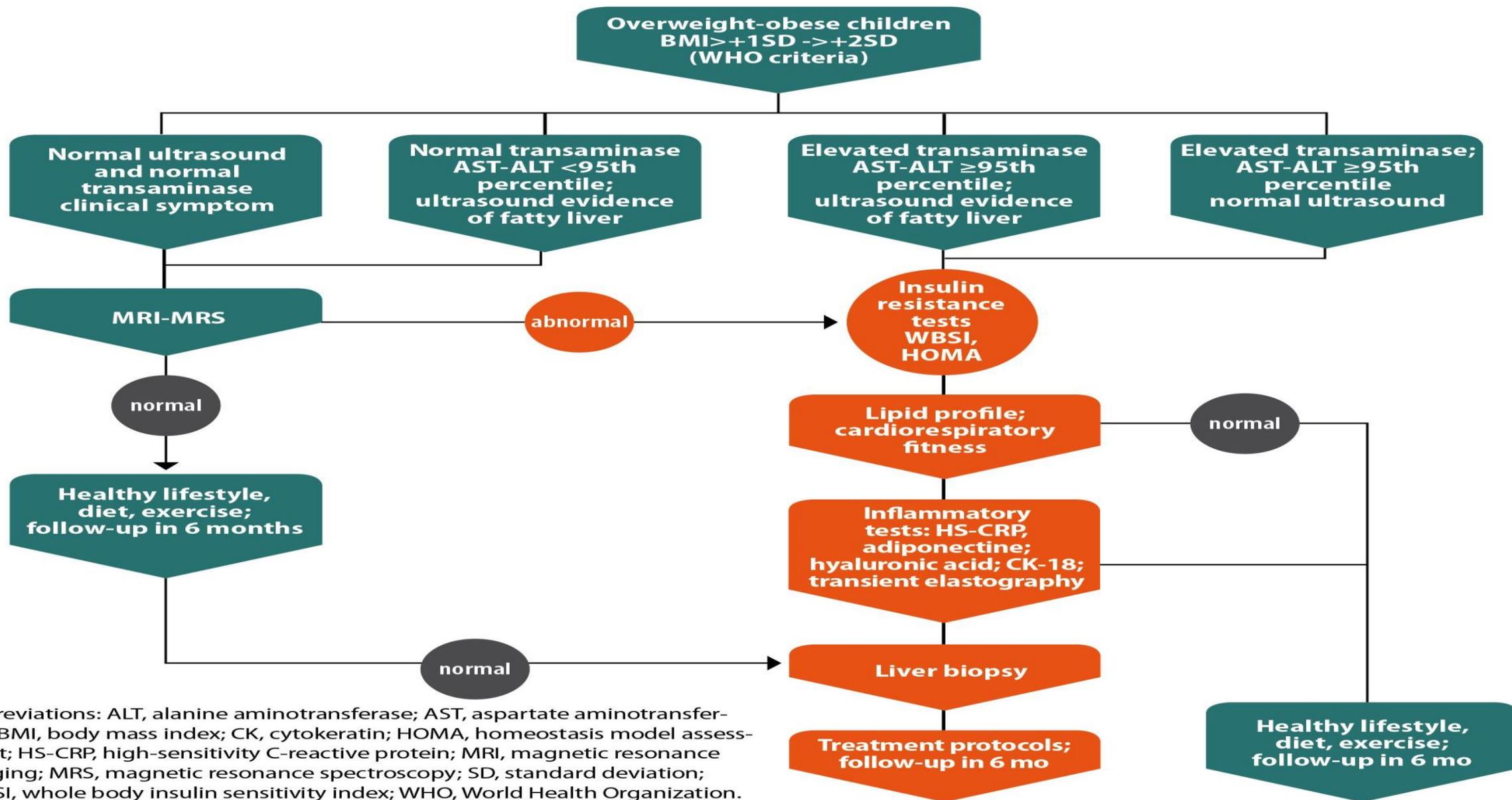
- Fibroscan değeri LSM  $>9.6$  kPa (M probe) ve  $>9.3$  kPa (XL probe) olanlar
- Hastalığı hakkında ciddi endişesi olanlar
- Kilo verme ve egzersize rağmen ALT si yüksek olanlar
- Ağrılı hepatomegalisi olanlar
- Açıklanamayan ciddi yorgunluğu olanlara KC Bx yapılmalıdır

Karaciğer Biyopsi



## FİBROZİSİ NASIL İZLEYELİM

- **Biomarker lar /skorlar ve Transient Elastografi ile (C2)**
- **İleri fibrozis de 5 yılda bir KC biyopsisi (C2)**
- **DM olanları mutlaka NAFLD yönünden değerlendirmeli (A2)**
- **NASH olanlarda kardiyovasküler sistemi evaluate etmeli (A1)**

**FIGURE****Algorithm for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease**

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CK, cytokeratin; HOMA, homeostasis model assessment; HS-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; MRI, magnetic resonance imaging; MRS, magnetic resonance spectroscopy; SD, standard deviation; WBSI, whole body insulin sensitivity index; WHO, World Health Organization. Adapted from Widhalm K, et al.<sup>1</sup>

TEDAVİDE YENİ BİR ŞEY VAR MI ?



*Tohumunu ezin, taze limon suyu ile karıştırın ve...*

**KARACİĞER YAĞLANMASI İÇİN TAM BİR ŞİFA DEPOSU!**

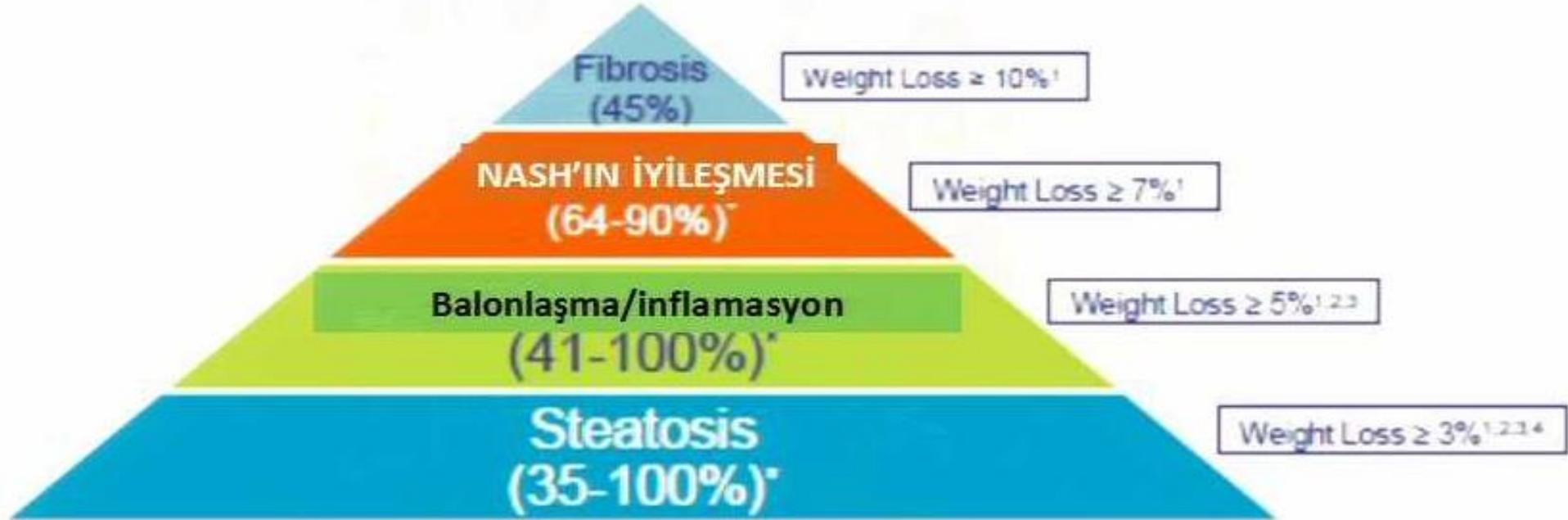




**Buharda pişirilince**

**karaciğer hastalıklarını bitiriyor!**

# KİLO VERME PİRAMİDİ VE YARARLARI



1. Vilar-Gomez. *Gastroenterology* 2015; 2. Promrat. *Hepatology* 2010; 3. Harrison. *Hepatology* 2009; 4. Wong. *J Hepatol* 2013

\*Depending on degree of weight loss

## KILAVUZLAR NE DİYORDU

- Kilo verme (diyet ile ya da egzersiz ile birlikte) steatozu düzeltir.
- % 3- 5 kilo verme steatozu düzeltse de inflamasyon için % 10 u hedeflemek gerekir
- Yalnızca egzersiz, steatozu azaltır ama diğer komplikasyonlara etkisi bilinmiyor
- Haftada 5 gün egzersiz ve diyetle NAFLD vakalarının % 40'ı düzelmiş

Journal of Hepatology 2016 vol. 65: 671–673



**O son dilim ekmeği  
yemeyecektin evlat**

[incicaps.com/e/967971/](http://incicaps.com/e/967971/)



**Canan Karatay**  
**71 yaşında**

***ben olsam***  
**Nebahat'i dinlerdim**



**Nebahat Çehre**  
**70 yaşında**



**30-60 DAK. ORTA DERECEDE  
YA DA CİDDİ EGZERSİZ  
/HAFTADA 3-5 GÜN İH  
LİPİDLERDE % 10-44 DÜŞMEYİ  
SAĞLAMISIZ  
(MR-SPEKTROSKOPİ)  
J Hepatol 2016**



Zıplıyor  
8 Yıl Yaşıyor



Koşuyor  
12 Yıl Yaşıyor.



Durduğu Yerde  
200 Yıl Yaşıyor.

Spora Ne Gerek Var  
Oturun Oturduğunuz Yerde...!

# KAHVENİN OLUMLU ETKİSİ

Bir fincan kahvenin hatırını Türkler bilir !!!



**Journal of Hepatology 46 (2007) 980–982**

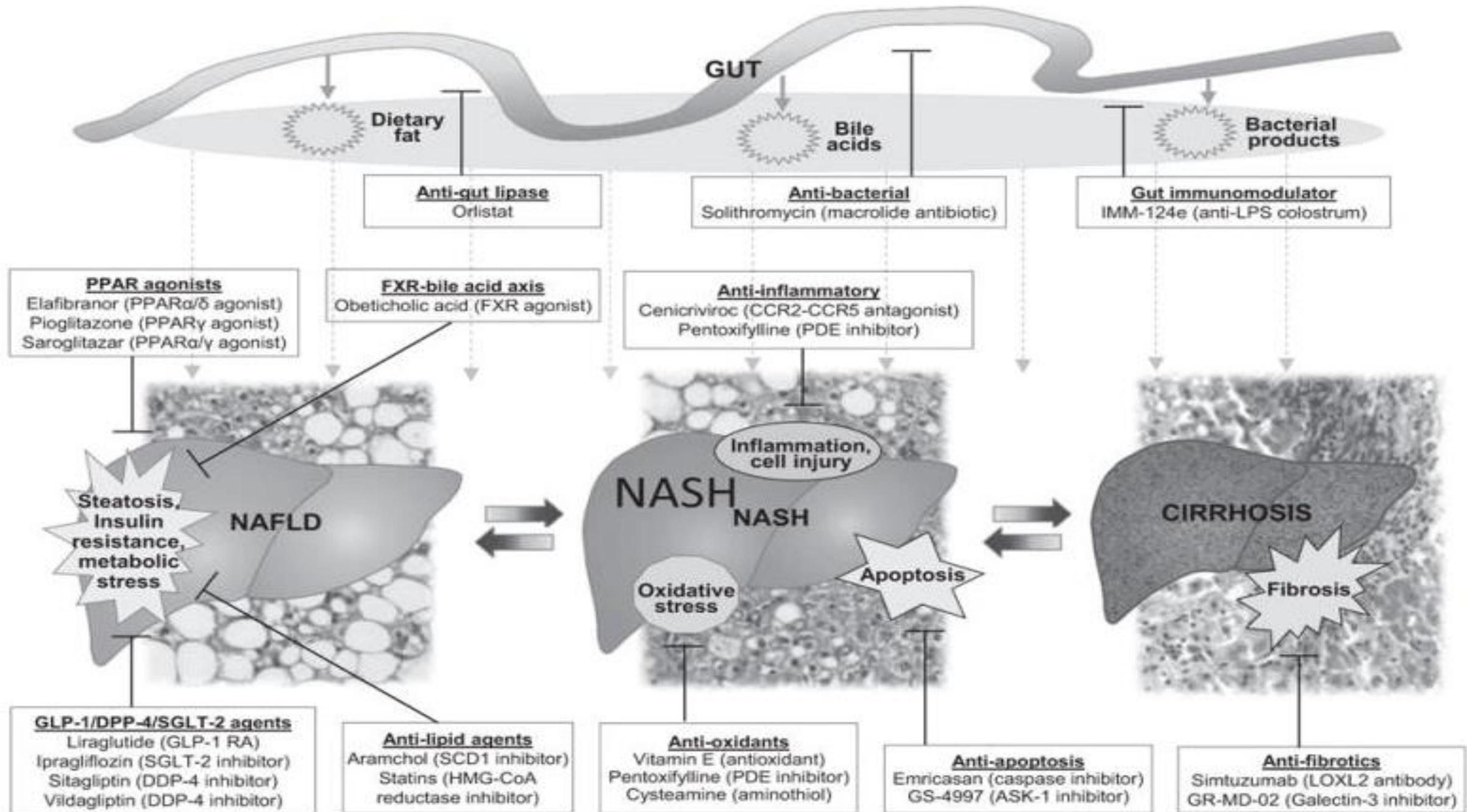
**Ann Hepatol 2012; 11: 350–5.**

**Aliment Pharmacol Ther 2012;  
35: 76–82**

**J Gastroenterol  
Hepatol 2013; doi: 10.1111/jgh.12317**

**Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 1–8.**

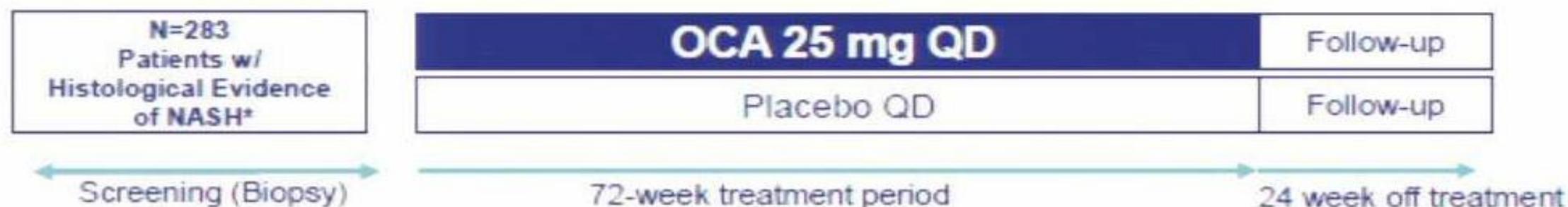
**Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 1038–1044**



## İLAÇLARI GÖZDEN GEÇİRELİM

- **YÜKSEK DOZ VİTAMİN E**, (non DM hastalarda) NASH varsa )
- **PIOGLITAZONE** (peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR]-gamma agonist)**ROSİGLİTAZONE** veya vit E ile birlikte
- **OBETİCHOLIC acid** ( Farnesoid X receptor agonisti)
- **ELAFİBRANOR** (önceki adı GFT505, bir peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/delta agonisti )
- **Pioglitazone, obeticholic acid ve elafibranor' un insulin direncini düzelttiği ve /ya da antifibrotik etkisi olduğu hayvan deneylerinde gösterildi.Faz II çalışma sürüyor**

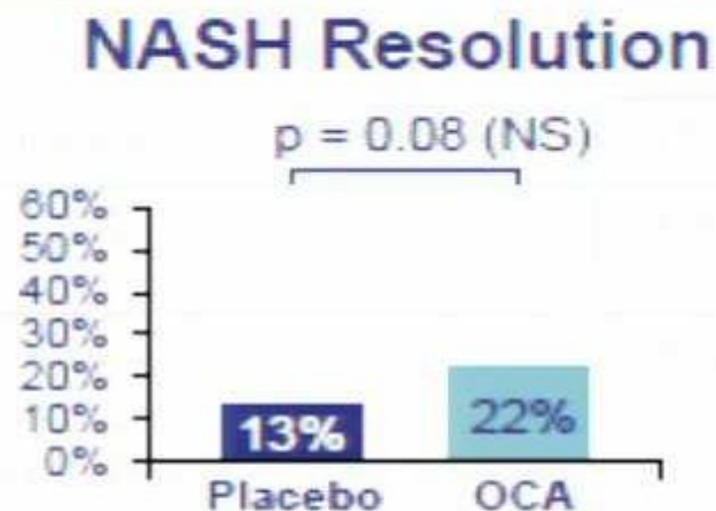
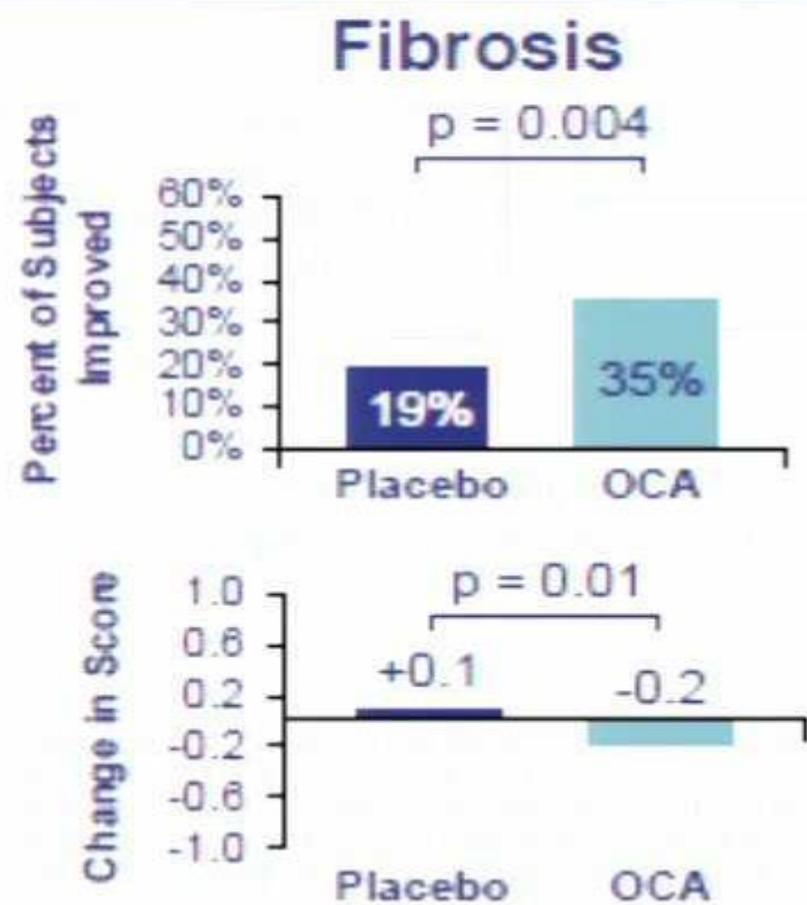
# FLINT Trial Design- Obeticholic Acid (OCA)



**Primary endpoint: liver histological improvement defined as decrease in NAFLD Activity Score (NAS) of  $\geq 2$  points with no worsening in fibrosis**

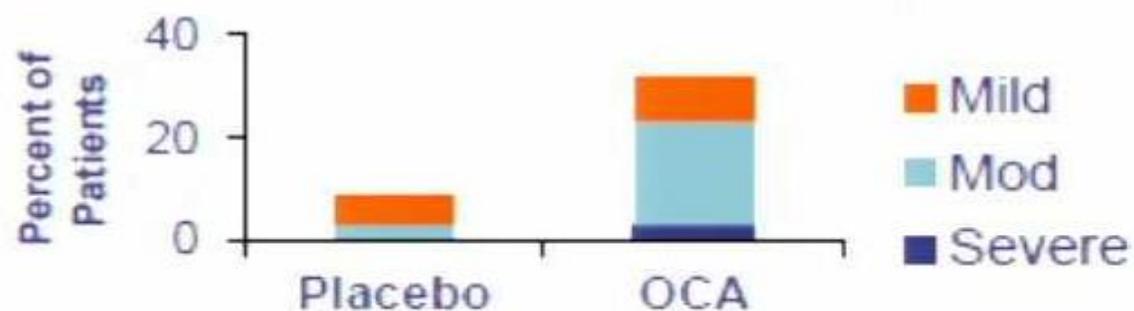
\*Entry was based upon histologic diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) based on local CRN site pathologist's read (end-of-study blinded central read of baseline biopsies revealed 80% of patients enrolled had definite NASH); interim analysis was conducted when  $\geq 50\%$  of patients completed treatment and had repeat liver biopsy; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease; Neuschwander-Tetri B, et al. *Lancet*. 2014;S0140-6736(14)61933-4. Neuschwander-Tetri B, et al. Presented at EASL, 50th annual meeting; 2015; Vienna, Austria (Poster LB18).

# Improvement in Fibrosis and NASH Resolution



# Adverse Events

- 6 severe adverse events in obeticholic acid group
  - 4 severe pruritus (1 stopped treatment)
  - 1 hypoglycemia
  - 1 possible cerebral ischemia (dysarthria and dizziness)
- Moderate or severe pruritus
  - 23% in obeticholic acid }  $P < 0.0001$
  - 6% in placebo



## **OBETICHOLIC ACID FOR NASH: BENEFITS IN A HIGH RISK SUBGROUP AND THE EFFECTS OF CONCOMITANT STATIN USE**

**B. Neuschwander-Tetri<sup>1</sup>, A. Sanyal<sup>2</sup>, R. Loomba<sup>3</sup>, N. Chalasani<sup>4</sup>,  
K. Kowdley<sup>5</sup>, M. Abdelmalek<sup>6</sup>, E. Brunt<sup>7</sup>, D. Shapiro<sup>8</sup>. *Sai***

Introduction: The Farnesoid X Receptor Ligand Obeticholic Acid in NASH Treatment (FLINT) Trial was a 72 week placebocontrolled, double-blind trial in patients (N= 283) with noncirrhotic, nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Obeticholic acid (OCA) improved liver histology including fibrosis but was associated with pruritus and elevations of serum total and LDL cholesterol (Neuschwander-Tetri, Lancet 2014). The aims of these secondary analyses were to determine the effect of OCA versus Placebo in the subgroup of patients with more severe NASH and to assess the effects of concomitant statin use on serum LDL cholesterol levels.

**Statin initiation during OCA treatment reversed LDL to below pre-OCA baseline levels**

**LIRAGLUTIDE IS EFFECTIVE IN THE HISTOLOGICAL CLEARANCE OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN A MULTICENTRE, DOUBLEBLINDED,RANDOMISED, PLACEBO-nONTROLLED PHASE II TRIAL**

*M.J. Armstrong., P. Gaunt., G.P. Aithal., R. Parker., D. Barton., D. Hull., K. Guo., G. Abouda., M. Aldersley., S.C. Gough., J.W. Tomlinson., R.M. Brown., S.G. Hubscher., P.N. Newsome..*

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)analogu LIRAGLUTIDE histolojik olarak NASH'ın klirensini sağlamış ve fibrozisin ilerlemesini geriletmiş İyi tolere edilmiş ve emniyetli bulunmuş NASH hastalarında GLP-1'in Faz III registration çalışmalarına ihtiyaç var.

## DİĞER TEDAVİLER

- **METFORMİN**: Karaciğer histolojisi üzerine etkisi yok. NASH lı hastalarda kullanımı önerilmiyor
- **STATİNLER** : CV hastalık varsa iyi KC e ne fazyda ne zarar (B2)
- **N-3 PUFA** lipidleri düşürür ama özel indikasyonu yok
- **Bariatrik cerrahi** Etkili
- **Karaciğer nakli (A1)** Etkili

## Novel ASK1 inhibitor Selonsertib in patients with NASH and F2/F3 fibrosis

- Multicenter, randomized, open-label phase II trial<sup>1</sup>
- ASK1, a serine/threonine kinase, stimulates apoptotic, fibrinogenic, and inflammatory pathways through activation of p38 and JUN
- In patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and F2/F3 fibrosis, treatment with the novel ASK1 inhibitor selonsertib with or without simtuzumab for 24 weeks was associated with improved fibrosis and reduced progression to cirrhosis vs simtuzumab alone

Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, et al. AASLD2016 Abs LB3

# Antifibrotic Effects of the Dual CCR2/CCR5 Antagonist Cenicriviroc in Animal Models of Liver and Kidney Fibrosis

Eric Lefebvre<sup>1</sup>, Graeme Moyle<sup>2</sup>, Ran Reshef<sup>3</sup>, Lee P. Richman<sup>4</sup>, Melanie Thompson<sup>5</sup>, Feng Hong<sup>6</sup>, Hsin-I Chou<sup>6</sup>, Taishi Hashiguchi<sup>7</sup>, Craig Plato<sup>8</sup>, Dominic Poulin<sup>9</sup>, Toni Richards<sup>8</sup>, Hiroyuki Yoneyama<sup>7</sup>, Helen Jenkins<sup>1</sup>, Grushenka Wolfgang<sup>10</sup>, Scott L. Friedman<sup>6\*</sup>

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0158156 June 27, 2016

- **Cenicriviroc (CVC)** yeni ,oral ,g.de 1 kez alınan dual CCR2/CCR5 (Chemokine receptor type 2 and 5 ) antagonisti ve nanomolar etkiye sahip , uzun plazma yarılanma ömrü var
- Hayvan fibrozis modellerinde CVC güçlü potent anti-inflamatuvar ve antifibrotik aktivite göstermiş
- CVC'nin NASH ve KC fibrozisine olan etkileri halen 289 erişkinde yapılan FAZ 2b çalışmasında inceleniyor (CENTAUR STUDY)

## GELECEKTE

- **Metabolomik ve Lipidomik** alışmaları kimlerde hastalığın ilerleyebileceği konusunda bilgi verebilecek biyomarker ların geliştirilmesinde yarar sağlayabilir ve hastalığın ilerlemesi nlenebilir

## SÖZÜN KISASI

- NASH toplumun % 5-10 unda gözüken bir hastalıktır
- Bazal fibrozis ve zaman içinde gelişen fibrozis prognozu belirler
- Basit yağlanmada yıllar içinde fibroz gelişimi % 0-20 NASH de % 30-50'dir
- Fibrozis gelişimi yavaştır ancak çok değişkenlik gösterir
  - % 20'si 5 yıl içinde F3/F4 olur
  - % 6-12'si 3-13 yılda siroza ilerler

## SON NOKTA

- **Fibrozise ilerleme mültifaktoriyel dir**
- **Metabolik, genetik, çevresel faktörler işbirliği yaparlar**
- **Tedavisi kişiselleştirilmelidir.**
- **Fibrosis gerileyebilir**
- **Fibrosis olmadan da sadece steatosis de HCC gelişebilir.**
- **İdeal tedavisi yoktur**
- **NAFLD taraması gereklidir.Yakın gelecekte HCC taraması kılavuzlara girecek gibi görünmektedir.**



TESEKKÜRLER

