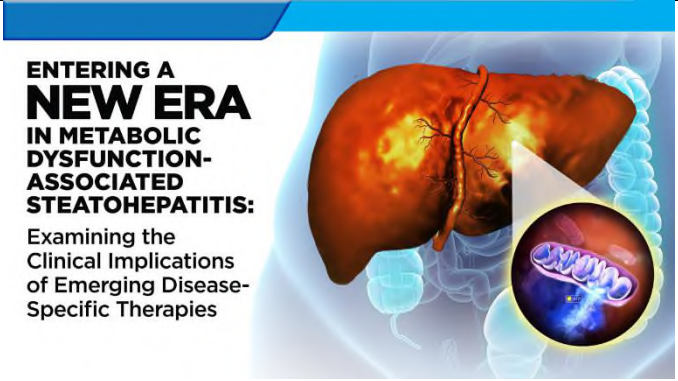

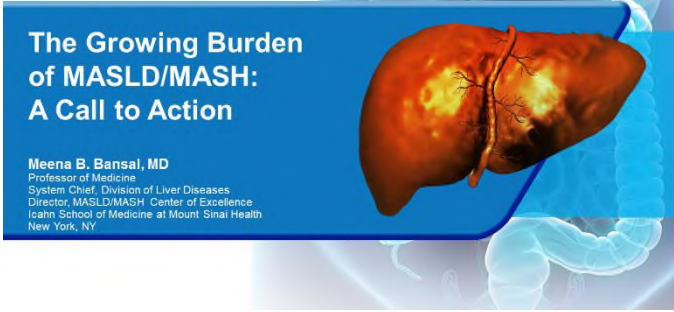
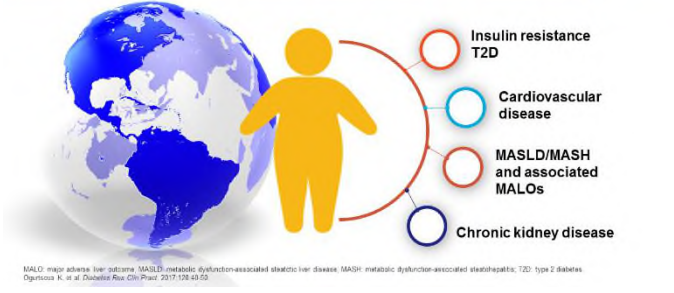
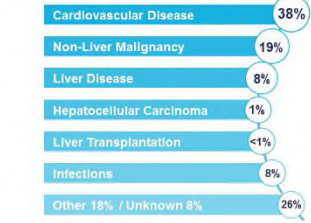
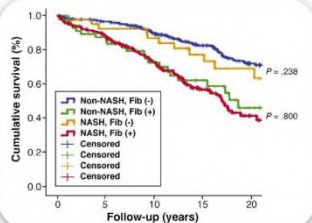


Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>1.</p>		<p><i>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</i></p> <p>Benvenuti a questa sessione dal titolo "Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia".</p>
<p>2.</p>		<p>Sono Meena Bansal. Sono professoressa di medicina e direttrice della Divisione di malattie epatiche al Mount Sinai, New York. Sono davvero felice di collaborare con il dottor Anstee, preside di facoltà di ricerca e innovazione e professore di epatologia sperimentale presso la Newcastle University. E con la dottoressa Elisabetta Bugianesi, professoressa della divisione di gastroenterologia dell'Università di Torino.</p>
<p>3.</p>		<p>Ma sono molto triste e affranta perché ci manca una parte molto importante della nostra famiglia: il dottor Stephen Harrison. Per quelli di voi che lo conoscevano, era un feroce concorrente, ma non era competitivo. Riusciva a far star bene con se stessi tutti coloro che lo circondavano ed era estremamente generoso con il suo tempo e la sua amicizia. Abbiamo volutamente inserito qui alcune diapositive classiche di Stephen Harrison solo per commemorarlo, ma ci manca moltissimo.</p>

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>4.</p>		<p>Quindi darò il via semplicemente preparando il terreno.</p>
<p>5.</p>	<p><b>Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) vs Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ The following presentation contains a discussion of an FDA-approved drug for the treatment of NASH</li> <li>▪ NASH is now known as MASH to emphasize the underlying pathophysiology of this liver condition</li> <li>▪ Presenters may use NASH and MASH interchangeably</li> </ul>	<p>Penso che molti di noi ne abbiano sentito parlare sin dalla cerimonia di apertura, e tenete solo presente che la seguente presentazione contiene una discussione su un farmaco approvato dalla FDA per il trattamento della NASH (ovvero della steatosi epatica non alcolica – Non-Alcoholic SteatoHepatitis), sebbene la nomenclatura MASH (ovvero la steatoepatite associata a disfunzione metabolica) e NASH sarà usata in modo intercambiabile in tutto il corso.</p>
<p>6.</p>	<p><b>A Worldwide Epidemic</b></p>  <p><small>MALO: major adverse liver outcome. MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. T2D: type 2 diabetes. Oguzova K, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2017;126:40-55.</small></p>	<p>Come sappiamo, l'obesità è un'epidemia mondiale associata a resistenza all'insulina, diabete di tipo 2, malattia cardiovascolare, malattia epatica associata a disfunzione metabolica (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, MASLD)/MASH, nonché a gravi eventi avversi epatici maggiori e a insufficienza renale cronica.</p>
<p>7.</p>	<p><b>Leading Causes of Mortality in MASLD</b></p> <p>PRELHIN Study: 619 MASLD Cases (median follow-up 12.6 [0.3-35.1] years)</p>   <p><small>Fig. 3. Bansal, MASH: nonalcoholic steatohepatitis. Argota P, et al. Gastroenterology. 2015;148:308-317 e18. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>È importante sottolineare che le malattie cardiovascolari sono la prima causa di decesso in questa popolazione, seguite da tumori maligni non epatici e da malattie epatiche.</p>

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia


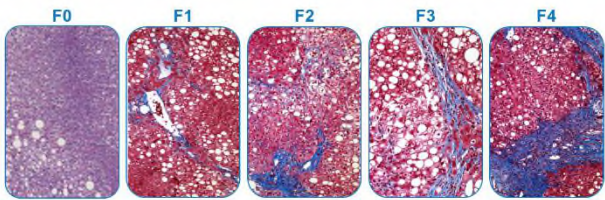

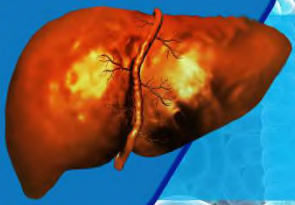
<p>8.</p>	<p><b>Etiology Trends Among Adult Liver Transplantation Waiting List</b></p> <p>Lack of effective therapies for ALD and MASH contribute to increasing disease severity, leading to cirrhosis and end-stage liver disease requiring liver transplantation</p> <p>ALD: alcoholic liver disease; HCV: hepatitis C virus Wang, R.J., Douglas, A.C., Jha, A.K., Kudo, M., Ganev, 2020, 34:1020-1034. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Negli Stati Uniti, la MASH è ora una delle principali indicazioni di trapianto, in particolare nelle donne.</p>																														
<p>9.</p>	<p><b>Obesity and Metabolic Syndrome Are Major Drivers of the Increased Prevalence of MASLD</b></p> <p>Obesity Prevalence in Adults</p> <p>World Obesity Federation <a href="https://data.worldobesity.org">https://data.worldobesity.org</a>. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>E come vi dicevo, abbiamo sentito sin dalla cerimonia di apertura che la prevalenza dell'obesità è un problema globale, e le regioni contrassegnate in blu rappresentano aree in cui la prevalenza è superiore al 30%.</p>																														
<p>10.</p>	<p><b>Global Prevalence of MASLD Worldwide</b></p> <p><b>2023 Meta-Analysis MASLD Among T2D*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>62.25% have MASLD</li> <li>37.3% have MASH</li> <li>17.0% have advanced fibrosis</li> </ul> <p>*Sun Li, Che B., et al. <i>Gut</i>. 2023;72(7):2166-2176. MTHU, Middle East, Northern Africa Younossi, Z.M. <i>et al.</i> <i>Hepatology</i>. 2016;64:73-84. Younossi, Z.M. <i>et al.</i> <i>Hepatology</i>. 2019;71:732-391. Polycos SA, et al. <i>Hepatology</i>. 2019;52:82-97. Younossi, Z.M. <i>et al.</i> <i>Hepatology</i>. 2022;77:1335-1347. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Se si considera la prevalenza globale della MASLD in tutto il mondo, anche questa non è discriminatoria. Sono riportati i numeri della MASLD, in particolare in associazione con il diabete di tipo 2. Una recente meta-analisi del 2023 ha mostrato che circa il 62% dei pazienti con diabete presentano MASLD, il 37% MASH e circa il 17% fibrosi avanzata.</p>																														
<p>11.</p>	<p><b>Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts</b></p> <p><b>US Middle-Aged Cohort (N=664)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>MASLD (%)</th> <th>MASH (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All</td> <td>38</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>30</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>45</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Latino-Hispanic</td> <td>55</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>BMI ≥30</td> <td>57</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>70</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Arterial hypertension</td> <td>47</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Hypercholesterolemia</td> <td>44</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Diabetes and BMI ≥30 and hypertension</td> <td>74</td> <td>46</td> </tr> </tbody> </table> <p>BMI: body mass index Harrison, S.A. <i>et al.</i> <i>J Hepatol</i>. 2021;75:254-261. Reproduced for educational purposes only.</p>	Category	MASLD (%)	MASH (%)	All	38	14	Female	30	11	Male	45	17	Latino-Hispanic	55	24	BMI ≥30	57	24	Diabetes	70	35	Arterial hypertension	47	17	Hypercholesterolemia	44	16	Diabetes and BMI ≥30 and hypertension	74	46	<p>Questo era uno studio condotto da Stephen Harrison che esaminava in modo prospettico la prevalenza della MASH nella popolazione generale. Si trattava di pazienti che si presentavano per lo screening con colonscopia, presentavano fattori di rischio metabolico e ai quali era stata offerta una biopsia. Si può osservare che il 38% aveva MASLD, il 14% dei quali MASH, e questo dato era più alto in coloro che erano di etnia latino-ispanica, erano obesi o soffrivano di diabete. Guardando a destra, in caso di diabete, obesità e ipertensione, la</p>
Category	MASLD (%)	MASH (%)																														
All	38	14																														
Female	30	11																														
Male	45	17																														
Latino-Hispanic	55	24																														
BMI ≥30	57	24																														
Diabetes	70	35																														
Arterial hypertension	47	17																														
Hypercholesterolemia	44	16																														
Diabetes and BMI ≥30 and hypertension	74	46																														

		<p>prevalenza della MASLD era del 74% e quella della MASH del 46%.</p>
<p>12.</p>	<p><b>Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts (cont)</b></p> <p>2 Prospective MASH Prevalence Studies</p> <p>Wilmers CD, et al. <i>Gastroenterology</i>. 2011;140:104-111. Harrison SA, et al. <i>J Hepatol</i>. 2021;75:284-291. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Confrontando questi dati con una coorte di circa dieci anni fa, si può osservare che c'è stato un aumento, non solo della MASH, ma, cosa più importante, un aumento di 2 volte nei soggetti con fibrosi di stadio da 2 a 4.</p>
<p>13.</p>	<p><b>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D</b></p> <p>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>713 patients screened and referred to Hepatology</li> <li>330 underwent liver biopsy if ALT persistently &gt;20 IU/L in women and &gt;30 IU/L in men</li> <li>45% eligible for therapy for non-cirrhotic MASH (F2-F3)</li> </ul> <p>ALT: alanine aminotransferase. Castro L, et al. <i>Diabetes Care</i>. 2023;46:1304-1309. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Ma voi potreste dire "Oh, si tratta del Texas, Stephen. Nel resto del mondo non funziona così." Esaminiamo quindi uno studio del dottor Castera e colleghi, un gruppo di ricercatori del QUID-NASH in Francia. Si trattava di uno studio prospettico che esaminava specificamente i pazienti con diabete: 713 pazienti sono stati sottoposti a screening in una clinica per diabetici e poi sono stati indirizzati al reparto di epatologia. Di questi, 330 sono stati sottoposti a biopsia epatica se il loro livello di ALT era persistentemente superiore a 20 UI/L nelle donne e superiore a 30 UI/L negli uomini. Potreste dire che sono livelli davvero bassi. E questo è un punto importante da sottolineare qui. Il livello normale di ALT non è solo l'intervallo che osserviamo nei referti di laboratorio. Con l'avanzare dell'epidemia di obesità, anche l'ALT media è aumentata. Quindi ci si deve iniziare a preoccupare a un livello inferiore a quello che potrebbe essere quell'intervallo. Nei pazienti che sono stati sottoposti a biopsia epatica, il 58% presentavano MASH, di questi il 38% avevano fibrosi avanzata, coerente con F3 e F4 e il 45% sarebbero idonei a una terapia per MASH non cirrotica.</p>

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>14.</p>	<p><b>Lifestyle Recommendations for Treating MASH</b></p>	<p>Ovviamente, parliamo di modifiche allo stile di vita, che sono assolutamente fondamentali. Una perdita di peso di circa il 10% è associata alla regressione della fibrosi. È importante sottolineare che, anche in assenza di perdita di peso, l'esercizio fisico può essere protettivo. Per ogni incremento di 1.000 passi si verifica una diminuzione del 15% di mortalità per tutte le cause. Parliamo di smettere di consumare alcol, di fumare, di consumare fruttosio, bere solo da 2 a 3 tazze di caffè al giorno e seguire la dieta mediterranea. E infine è necessaria una gestione aggressiva di ciascuna delle comorbilità: obesità, diabete, dislipidemia, ipertensione e apnea notturna.</p>
<p>15.</p>	<p><b>You Cannot Out-Exercise the Fork!</b></p>	<p>E questa è una classica diapositiva del dottor Stephen, in cui viene mostrato che l'attività fisica può compensare una dieta inadeguata.</p>
<p>16.</p>	<p><b>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH</b></p>	<p>Appare chiaro che per i pazienti affetti da NASH è necessario un approccio olistico della gestione terapeutica. Mentre come epatologi o gastroenterologi, siamo certamente concentrati sulla risoluzione della NASH e sul miglioramento della fibrosi. Non possiamo dimenticare i benefici sui lipidi di qualsiasi tipo di terapia e il miglioramento della sensibilità all'insulina.</p>

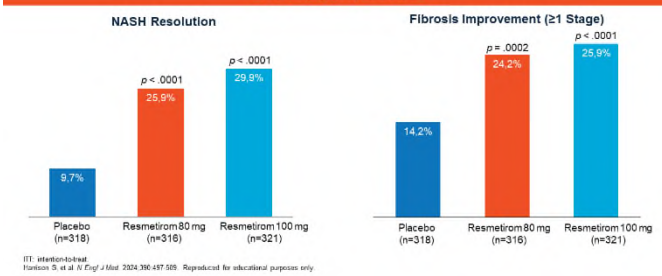
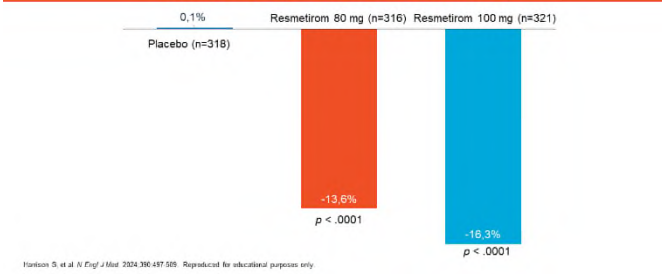
Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>17.</p>	<p><b>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH (cont)</b></p> <p><b>Liver-targeted therapies allow for a faster and stronger effect on fibrosis</b></p> 	<p>Quindi, quando pensiamo alla fibrosi, una terapia mirata al fegato consente un effetto più rapido e più forte sulla fibrosi.</p>
<p>18.</p>	<p><b>How to Manage MASLD/MASH</b></p>  <p>GLP-1RA/Weight Loss Strategies</p> <p>Liver-Directed Therapy</p>	<p>Quando si pensa ai pazienti che non presentano una fibrosi significativa, e si deve ricordare che la fibrosi è il più importante predittore di esiti correlati al fegato clinicamente significativi, occorre implementare subito strategie di perdita di peso a monte, siano esse farmacologiche o chirurgiche. Ma man mano che si progredisce verso stadi avanzati di fibrosi, c'è bisogno di una terapia più diretta al fegato.</p>
<p>19.</p>	<p><b>MASH Development</b> A Climb to the Goal</p> 	<p>E questa è forse la diapositiva più famosa di Stephen, che mostra tutti i tipi di persone che sono cadute dal dirupo e di quelle che si stanno ancora arrampicando. Ma per fortuna, ha potuto vedere la prima approvazione di resmetirom da parte della FDA il 14 marzo 2024.</p>
<p>20.</p>	<p><b>THR-β Agonists and Other Disease-Specific Therapies Poised to Change the Paradigm</b></p> <p>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD Professor, Division of Gastroenterology Department of Medical Sciences University of Torino Torino, Italy</p> 	<p>Detto questo, passo la parola alla mia collega, la dottoressa Bugianesi, che ci fornirà una panoramica sugli agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo e su altre terapie specifiche per la malattia.</p> <p><b>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</b></p> <p>Grazie. Buon pomeriggio a tutti. Grazie per questa gentile presentazione e grazie allo sponsor per avermi invitata.</p>




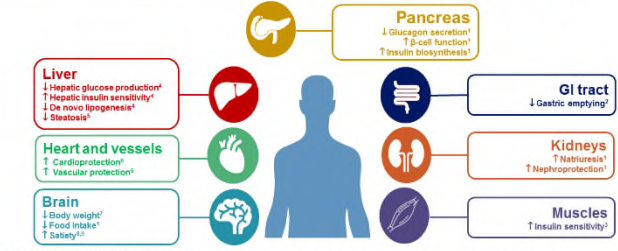
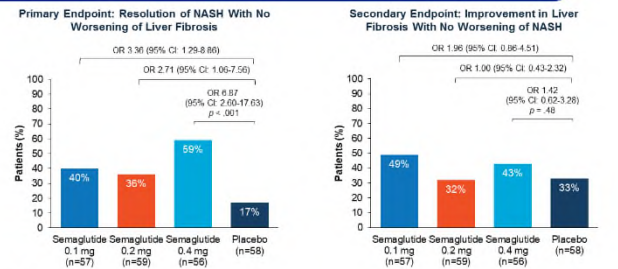
<p>24.</p>	<p><b>Resmetirom: Mechanism of Action</b></p> 	<p>Ma sarà meglio che vi mostri il meccanismo d'azione.</p> <p>Gli agonisti del recettore <math>\beta</math> dell'ormone tiroideo, o agonisti del THR-<math>\beta</math>, sono piccole molecole progettate per agire specificamente nel fegato. Questi agenti entrano nel nucleo all'interno dell'epatocita e si legano al THR-<math>\beta</math> per attivare l'espressione del gene bersaglio, che media diverse vie metaboliche. Innanzitutto, la mitofagia potenziata rimuove i mitocondri danneggiati, mentre la biogenesi mitocondriale genera nuovi organuli. Allo stesso tempo, la riduzione delle forme reattive dell'ossigeno, o ROS (Reactive Oxygen Species), limita il danno mitocondriale e l'accumulo di lipidi a catena lunga tossici. Infine, l'aumento della lipofagia genera acidi grassi liberi che vengono poi trasportati nei mitocondri per produrre ATP tramite la <math>\beta</math>-ossidazione. Il trattamento complessivo con agonisti del THR-<math>\beta</math> è efficace nel ridurre il contenuto di grasso epatico e la fibrosi.</p>
<p>25.</p>	<p><b>Resmetirom: Phase 3 Program</b></p>  <p><small>AE: adverse event; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; Hershon SA, et al. <i>Advanced Pharmacology Ther</i> 2024;09:51-63. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Questo è un meccanismo molto importante per la salute mitocondriale. Inoltre, il resmetirom ha anche un effetto anti-fibrogenico diretto. Sappiamo che il programma di fase 3 di resmetirom è un programma molto forte perché è iniziato con la sicurezza e la tollerabilità su quasi 2.000 pazienti e poi continua con MAESTRO NASH, che è lo studio che ha portato all'approvazione di questo farmaco da parte della FDA. E continueremo anche con MAESTRO NASH OUTCOMES, che è uno studio su pazienti con cirrosi da NASH ben compensata. Si tratta di uno studio sugli esiti clinici guidati dagli eventi della cirrosi compensata. Alla fine, quindi, c'erano un totale di oltre 1.500 pazienti alla dose massima di 100 mg e più di 2.000 pazienti a più di 18 mg</p>



<p>26.</p>	<p><b>Resmetirom: MAESTRO-NASH Primary Endpoints</b></p> <p>Liver biopsy (ITT) at week 52</p>  <p>ITT: intention-to-treat Horowitz S, et al. <i>N. Eng. J. Med.</i> 2024;390:487-509. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>per supportare un'approvazione accelerata.</p> <p>E questi sono i risultati dell'analisi ad interim dello studio di fase 3 che ha portato all'approvazione da parte della FDA. Resmetirom è stato, quindi, in grado di raggiungere sia la risoluzione della NASH sia il miglioramento della fibrosi di almeno 1 stadio. Come potete osservare, c'è una buona risposta dose-correlata nel 30% dei pazienti del braccio resmetirom 100 mg per la risoluzione della NASH e nel 26% allo stesso dosaggio per il miglioramento della fibrosi di almeno 1 stadio.</p>																				
<p>27.</p>	<p><b>Resmetirom: MAESTRO-NASH Secondary Endpoint</b></p> <p>Key secondary endpoint LDL cholesterol at week 24 (ITT)</p>  <p>Horowitz S, et al. <i>N. Eng. J. Med.</i> 2024;390:487-509. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Oltre a ciò, resmetirom è anche in grado di proteggere dalle malattie cardiovascolari riducendo il colesterolo LDL. Come potete osservare, rispetto a nessun cambiamento ottenuto con il placebo, c'è una diminuzione del 13,6% al dosaggio di 80 mg di resmetirom e una diminuzione del 16,3% al dosaggio più alto di 100 mg.</p>																				
<p>28.</p>	<p><b>Resmetirom: MAESTRO-NASH Safety</b></p> <table border="1" data-bbox="228 1234 659 1388"> <thead> <tr> <th>AE (%)</th> <th>Resmetirom 80 mg (n=322)</th> <th>Resmetirom 100 mg (n=323)</th> <th>Placebo (n=321)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Serious AEs</td> <td>10.9</td> <td>12.7</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td>Study discontinuation for AEs</td> <td>2.8</td> <td>7.7</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>27</td> <td>33.4</td> <td>15.6</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>22.0</td> <td>18.9</td> <td>12.5</td> </tr> </tbody> </table> <ul data-bbox="667 1209 862 1398" style="list-style-type: none"> <li>Resmetirom was well tolerated</li> <li>Consistent with previous phase 2 and phase 3 data, the most common AEs reported with greater frequency in the resmetirom groups vs placebo were             <ul style="list-style-type: none"> <li>Excess of generally mild and transient diarrhea</li> <li>Generally mild nausea at the beginning of therapy</li> </ul> </li> </ul> <p>Horowitz S, et al. <i>N. Eng. J. Med.</i> 2024;390:487-509. Reproduced for educational purposes only.</p>	AE (%)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)	Serious AEs	10.9	12.7	11.5	Study discontinuation for AEs	2.8	7.7	3.4	Diarrhea	27	33.4	15.6	Nausea	22.0	18.9	12.5	<p>Inoltre resmetirom è un farmaco molto ben tollerato. Generalmente i pazienti soffrono di diarrea lieve e transitoria che può manifestarsi all'inizio della terapia per poi scomparire.</p>
AE (%)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)																			
Serious AEs	10.9	12.7	11.5																			
Study discontinuation for AEs	2.8	7.7	3.4																			
Diarrhea	27	33.4	15.6																			
Nausea	22.0	18.9	12.5																			

<p>29.</p>	<h3>Lanifibranor: Mechanism of Action</h3> <p>Lanifibranor is a pan-PPAR (PPAR <math>\alpha/\delta/\gamma</math>) agonist</p> <p><b>Lanifibranor Mechanism of Action<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PPAR<math>\alpha</math> agonist Lanifibranor</li> <li>PPAR<math>\delta</math> agonist Lanifibranor</li> <li>PPAR<math>\gamma</math> agonist Lanifibranor</li> </ul> <p>• PPARs<sup>1</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nuclear receptors with key regulatory functions in metabolism, inflammation, and fibrogenesis</li> </ul> <p>• In clinical trial patients, lanifibranor has been found to affect<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Steatosis</li> <li>Inflammation</li> <li>Liver fibrosis</li> <li>Macrophage activation (improved in preclinical models)</li> </ul> <p><small><sup>1</sup> SMA: <math>\alpha</math>-smooth muscle actin; CPT: carnitine palmitoyltransferase; IL: interleukin; iNOS: inducible NO synthase; FOK: pyruvate dehydrogenase kinase; PLIN2: perlecan; PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor; TGF-<math>\beta</math>: transforming growth factor; TGF-<math>\beta</math>1: transforming growth factor-<math>\beta</math>1.</small></p> <p><small><sup>2</sup> Lohse S et al. <i>J Hepatol</i>. 2020;73:187-190. <sup>3</sup> Francque SM et al. <i>N Engl J Med</i>. 2021;385:1547-1558. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Passiamo allora a un altro farmaco orale, il lanifibranor. Lanifibranor è un agonista pan-PPAR (cioè del recettore attivato dal proliferatore dei perossisomi) (alfa, delta e gamma). Grazie all'azione sul recettore alfa aumenta l'ossidazione degli acidi grassi liberi. Grazie all'azione sul recettore delta è in grado di diminuire l'attività dei macrofagi infiltrati, riducendo quindi le citochine proinfiammatorie e grazie all'azione sul recettore gamma, oltre a deviare i lipidi dal fegato al tessuto adiposo è anche in grado di inibire la produzione di collagene nelle cellule stellate epatiche attivate.</p>																																																
<p>30.</p>	<h3>Lanifibranor: Phase 2b NATIVE Trial</h3> <p><b>Primary Endpoint: Reduction of <math>\geq 2</math> Points of SAF Activity Score and No Worsening of Fibrosis</b></p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Patients (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=81)</td><td>27%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 800 mg (n=83)</td><td>41%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 1200 mg (n=83)</td><td>45%</td></tr> </table> <p><math>p = 0.004</math> (vs Placebo), <math>p = 0.01</math> (800 vs 1200 mg)</p> <p><b>Secondary Endpoint: Improvement of <math>\geq 1</math> Stage of Fibrosis and No Worsening of NASH</b></p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Patients (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=81)</td><td>24%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 800 mg (n=83)</td><td>28%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 1200 mg (n=83)</td><td>42%</td></tr> </table> <p><math>p = 0.011</math> (vs Placebo), <math>p = 0.03</math> (800 vs 1200 mg)</p> <p><b>Secondary Endpoint: Resolution of NASH and No Worsening of Fibrosis</b></p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Patients (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=81)</td><td>19%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 800 mg (n=83)</td><td>33%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 1200 mg (n=83)</td><td>45%</td></tr> </table> <p><math>p &lt; 0.001</math> (vs Placebo), <math>p = 0.043</math> (800 vs 1200 mg)</p> <p><small>SAF: Steatosis, Activity, and Fibrosis. Francque SM et al. <i>CAS, International Liver Congress 2021, Abstract 05.1044</i>. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	Patients (%)	Placebo (n=81)	27%	Lanifibranor 800 mg (n=83)	41%	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	45%	Group	Patients (%)	Placebo (n=81)	24%	Lanifibranor 800 mg (n=83)	28%	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	42%	Group	Patients (%)	Placebo (n=81)	19%	Lanifibranor 800 mg (n=83)	33%	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	45%	<p>E questi sono i risultati dello studio NATIVE di fase 2b in cui ancora una volta sono stati raggiunti entrambi gli endpoint di risoluzione della NASH e miglioramento della fibrosi. In questo caso si tratta di un particolare endpoint di riduzione di almeno 2 punti del punteggio di attività SAF senza peggioramento della fibrosi, che è stato ottenuto in quasi il 50% dei pazienti. E lo stesso vale anche per la risoluzione della NASH senza peggioramento della fibrosi raggiunto dal 45% dei pazienti trattati con lanifibranor alla dose di 1.200 mg. E un endpoint secondario di miglioramento di almeno 1 stadio di fibrosi è stato raggiunto nel 42% dei pazienti. Ancora una volta al dosaggio più alto.</p>																								
Group	Patients (%)																																																	
Placebo (n=81)	27%																																																	
Lanifibranor 800 mg (n=83)	41%																																																	
Lanifibranor 1200 mg (n=83)	45%																																																	
Group	Patients (%)																																																	
Placebo (n=81)	24%																																																	
Lanifibranor 800 mg (n=83)	28%																																																	
Lanifibranor 1200 mg (n=83)	42%																																																	
Group	Patients (%)																																																	
Placebo (n=81)	19%																																																	
Lanifibranor 800 mg (n=83)	33%																																																	
Lanifibranor 1200 mg (n=83)	45%																																																	
<p>31.</p>	<h3>Lanifibranor: NATIVE Trial Safety</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Most Frequent AEs, n (%)</th> <th>Lanifibranor 1200 mg (n=83)</th> <th>Lanifibranor 800 mg (n=83)</th> <th>Placebo (n=81)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Diarrhea</td><td>10 (12)</td><td>8 (10)</td><td>1 (1)</td></tr> <tr><td>Fatigue</td><td>11 (13)</td><td>3 (4)</td><td>8 (10)</td></tr> <tr><td>Nausea</td><td>7 (8)</td><td>8 (10)</td><td>3 (4)</td></tr> <tr><td>Weight gain</td><td>7 (8)</td><td>8 (10)</td><td>0 (0)</td></tr> <tr><td>Peripheral edema</td><td>7 (8)</td><td>5 (6)</td><td>2 (2)</td></tr> <tr><td>Headache</td><td>7 (8)</td><td>4 (5)</td><td>4 (5)</td></tr> <tr><td>Abdominal pain</td><td>5 (6)</td><td>4 (5)</td><td>4 (5)</td></tr> <tr><td>Dizziness</td><td>6 (7)</td><td>2 (2)</td><td>3 (4)</td></tr> <tr><td>Anemia</td><td>6 (7)</td><td>1 (1)</td><td>0 (0)</td></tr> <tr><td>Constipation</td><td>5 (6)</td><td>3 (4)</td><td>6 (7)</td></tr> <tr><td>Increase in aminotransferase levels</td><td>3 (4)</td><td>5 (6)</td><td>1 (1)</td></tr> </tbody> </table> <p><small>Francque SM et al. <i>N Engl J Med</i>. 2021;385:1547-1558.</small></p>	Most Frequent AEs, n (%)	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	Lanifibranor 800 mg (n=83)	Placebo (n=81)	Diarrhea	10 (12)	8 (10)	1 (1)	Fatigue	11 (13)	3 (4)	8 (10)	Nausea	7 (8)	8 (10)	3 (4)	Weight gain	7 (8)	8 (10)	0 (0)	Peripheral edema	7 (8)	5 (6)	2 (2)	Headache	7 (8)	4 (5)	4 (5)	Abdominal pain	5 (6)	4 (5)	4 (5)	Dizziness	6 (7)	2 (2)	3 (4)	Anemia	6 (7)	1 (1)	0 (0)	Constipation	5 (6)	3 (4)	6 (7)	Increase in aminotransferase levels	3 (4)	5 (6)	1 (1)	<p>L'attività sul recettore gamma di solito porta a un aumento del peso corporeo. Qui l'aumento di peso corporeo è stato inferiore rispetto a quello osservato con pioglitazone, c'è ancora, ma di 2, 3 kg. Poi ci sono anche alcuni casi di diarrea, debolezza, nausea, ma nessun evento avverso grave per questo farmaco.</p>
Most Frequent AEs, n (%)	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	Lanifibranor 800 mg (n=83)	Placebo (n=81)																																															
Diarrhea	10 (12)	8 (10)	1 (1)																																															
Fatigue	11 (13)	3 (4)	8 (10)																																															
Nausea	7 (8)	8 (10)	3 (4)																																															
Weight gain	7 (8)	8 (10)	0 (0)																																															
Peripheral edema	7 (8)	5 (6)	2 (2)																																															
Headache	7 (8)	4 (5)	4 (5)																																															
Abdominal pain	5 (6)	4 (5)	4 (5)																																															
Dizziness	6 (7)	2 (2)	3 (4)																																															
Anemia	6 (7)	1 (1)	0 (0)																																															
Constipation	5 (6)	3 (4)	6 (7)																																															
Increase in aminotransferase levels	3 (4)	5 (6)	1 (1)																																															

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>32.</p>	<p><b>Drugs With Phase 2b or Phase 3 (Interim) Results</b></p> 	<p>E ora passiamo ai farmaci iniettabili.</p>																				
<p>33.</p>	<p><b>Metabolic Effects of GLP-1 Receptor Agonists</b></p>  <p><b>Liver</b>          ↓ Hepatic glucose production<sup>1</sup>          ↑ Hepatic insulin sensitivity<sup>1</sup>          ↓ De novo lipogenesis<sup>1</sup>          ↓ Steatosis<sup>1</sup></p> <p><b>Heart and vessels</b>          ↑ Cardioprotection<sup>2</sup>          ↑ Vascular protection<sup>2</sup></p> <p><b>Brain</b>          ↓ Body weight<sup>3</sup>          ↓ Food intake<sup>3</sup>          ↑ Satiety<sup>3,4</sup></p> <p><b>Pancreas</b>          ↓ Glucagon secretion<sup>5</sup>          ↑ β-cell function<sup>5</sup>          ↑ Insulin biosynthesis<sup>5</sup></p> <p><b>GI tract</b>          ↓ Gastric emptying<sup>6</sup></p> <p><b>Kidneys</b>          ↑ Natriuresis<sup>7</sup>          ↑ Nephroprotection<sup>7</sup></p> <p><b>Muscles</b>          ↑ Insulin sensitivity<sup>8</sup></p> <p><small>OR: gastroenterology; 64 P-1; glucose-like agents-1          1. Campbell SM, Decker DJ, Cal Metab. 2015;17:819-837. 2. Tang J, D'Alessio D. Diabetes. 2014;63:437-449. 3. MacDonald PE, et al. Diabetes. 2002;51(suppl 3):S434-S442. 4. Armstrong MJ, et al. J Hepatol. 2015;64:395-405. 5. Amarnung MJ, et al. Lancet. 2016;387:574-580. 6. Duckler DJ. Cal Metab. 2016;24:16-20. 7. Bagge LL, Decker DJ. J Clin Invest. 2014;124:1223-1232. 8. Pitt A, et al. J Clin Invest. 1998;101:515-520. 9. Bhushu J, et al. Diabetes Care Metab. 2017;10:1261-1271. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Naturalmente, come ormai tutti saprete, l'agonista del recettore GLP-1 è un farmaco pleiotropico che agisce innanzitutto per migliorare la sensibilità all'insulina aumentando la funzione delle cellule β, ma agisce anche sul cervello per diminuire il peso corporeo aumentando la sazietà e riducendo lo svuotamento gastrico. Oltre a ciò, il farmaco ha anche un effetto cardioprotettivo e un effetto nefroprotettivo.</p>																				
<p>34.</p>	<p><b>Semaglutide: Phase 2b Trial</b></p>  <p><b>Primary Endpoint: Resolution of NASH With No Worsening of Liver Fibrosis</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Semaglutide 0.1 mg (n=57)</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2 mg (n=59)</td> <td>38%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4 mg (n=56)</td> <td>59%</td> </tr> <tr> <td>Placebo (n=58)</td> <td>17%</td> </tr> </tbody> </table> <p>OR 3.30 (95% CI: 1.29-8.86)          OR 2.71 (95% CI: 1.06-7.56)          OR 6.97 (95% CI: 2.60-17.03)          p &lt; .001</p> <p><b>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of NASH</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Semaglutide 0.1 mg (n=57)</td> <td>49%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2 mg (n=59)</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4 mg (n=56)</td> <td>45%</td> </tr> <tr> <td>Placebo (n=58)</td> <td>33%</td> </tr> </tbody> </table> <p>OR 1.96 (95% CI: 0.86-4.51)          OR 1.00 (95% CI: 0.43-2.32)          OR 1.42 (95% CI: 0.62-3.26)          p = .48</p> <p><small>OR: odds ratio          Neumanen P, et al. N Engl J Med. 2021;384:1113-1124. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	Patients (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=57)	40%	Semaglutide 0.2 mg (n=59)	38%	Semaglutide 0.4 mg (n=56)	59%	Placebo (n=58)	17%	Group	Patients (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=57)	49%	Semaglutide 0.2 mg (n=59)	32%	Semaglutide 0.4 mg (n=56)	45%	Placebo (n=58)	33%	<p>Questi sono i risultati dello studio di fase 2 su semaglutide. L'endpoint primario era la risoluzione della NASH senza Liver peggioramento della fibrosi epatica. Ciò è stato ottenuto nel 59% dei pazienti che assumevano semaglutide 0,4 mg per via sottocutanea una volta al giorno. Ma l'endpoint secondario, ovvero il miglioramento della fibrosi epatica, era sufficientemente elevato, ma non abbastanza da essere significativamente diverso dal braccio placebo. E il tasso di risposta più alto è stato osservato con semaglutide 0,1 mg al giorno (49%) rispetto al 33% nel braccio placebo.</p>
Group	Patients (%)																					
Semaglutide 0.1 mg (n=57)	40%																					
Semaglutide 0.2 mg (n=59)	38%																					
Semaglutide 0.4 mg (n=56)	59%																					
Placebo (n=58)	17%																					
Group	Patients (%)																					
Semaglutide 0.1 mg (n=57)	49%																					
Semaglutide 0.2 mg (n=59)	32%																					
Semaglutide 0.4 mg (n=56)	45%																					
Placebo (n=58)	33%																					

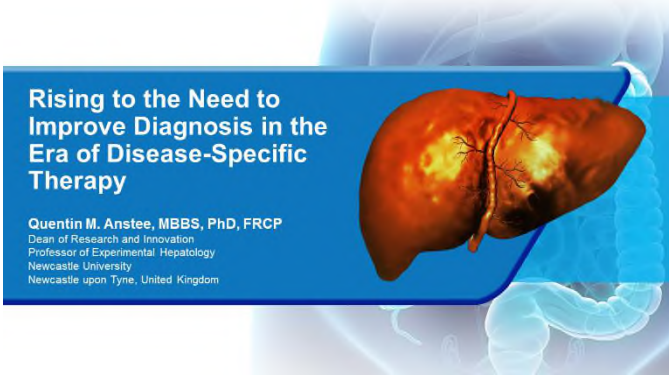
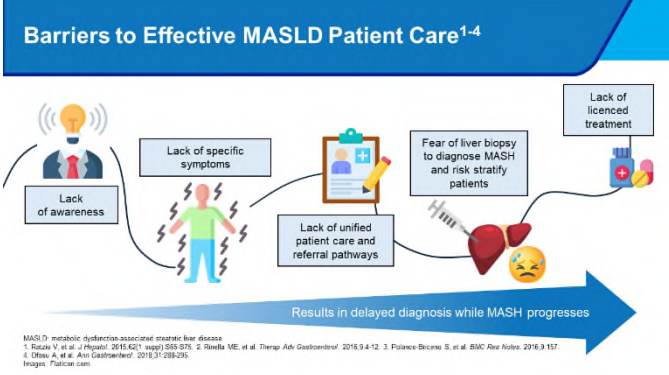
<p>35.</p>	<h3 style="background-color: #0070C0; color: white; padding: 5px;">Semaglutide: Phase 2b Trial Safety</h3> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #D9E1F2;"> <th>AEs, n (%)</th> <th>Semaglutide 0.1 mg (n=82)</th> <th>Semaglutide 0.2 mg (n=78)</th> <th>Semaglutide 0.4 mg (n=81)</th> <th>Placebo (n=80)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any AE</td> <td>72 (90)</td> <td>76 (97)</td> <td>76 (94)</td> <td>67 (84)</td> </tr> <tr> <td>CI AE</td> <td>51 (64)</td> <td>60 (77)</td> <td>55 (68)</td> <td>36 (45)</td> </tr> <tr> <td>AE from any SOC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>24 (30)</td> <td>29 (37)</td> <td>34 (42)</td> <td>9 (11)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>13 (16)</td> <td>17 (22)</td> <td>18 (22)</td> <td>10 (12)</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>16 (20)</td> <td>18 (23)</td> <td>18 (22)</td> <td>4 (5)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>23 (29)</td> <td>22 (28)</td> <td>16 (20)</td> <td>11 (14)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>14 (18)</td> <td>17 (22)</td> <td>12 (15)</td> <td>2 (2)</td> </tr> <tr> <td>Back pain</td> <td>7 (9)</td> <td>5 (6)</td> <td>10 (12)</td> <td>7 (9)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>7 (9)</td> <td>10 (13)</td> <td>10 (12)</td> <td>8 (10)</td> </tr> <tr> <td>Nasopharyngitis</td> <td>11 (14)</td> <td>15 (19)</td> <td>10 (12)</td> <td>12 (15)</td> </tr> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>0 (0)</td> <td>4 (5)</td> <td>9 (11)</td> <td>7 (9)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>7 (9)</td> <td>8 (10)</td> <td>7 (9)</td> <td>7 (9)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>9 (11)</td> <td>8 (10)</td> <td>6 (7)</td> <td>3 (4)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal distension</td> <td>1 (1)</td> <td>8 (10)</td> <td>4 (5)</td> <td>4 (5)</td> </tr> <tr> <td>Dyspepsia</td> <td>4 (5)</td> <td>9 (12)</td> <td>4 (5)</td> <td>5 (6)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">SOC, system organ class. Hawkesley RN, et al. N Engl J Med. 2021;384:1113-1124. Reproduced for educational purposes only.</p>	AEs, n (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=82)	Semaglutide 0.2 mg (n=78)	Semaglutide 0.4 mg (n=81)	Placebo (n=80)	Any AE	72 (90)	76 (97)	76 (94)	67 (84)	CI AE	51 (64)	60 (77)	55 (68)	36 (45)	AE from any SOC					Nausea	24 (30)	29 (37)	34 (42)	9 (11)	Constipation	13 (16)	17 (22)	18 (22)	10 (12)	Decreased appetite	16 (20)	18 (23)	18 (22)	4 (5)	Diarrhea	23 (29)	22 (28)	16 (20)	11 (14)	Vomiting	14 (18)	17 (22)	12 (15)	2 (2)	Back pain	7 (9)	5 (6)	10 (12)	7 (9)	Headache	7 (9)	10 (13)	10 (12)	8 (10)	Nasopharyngitis	11 (14)	15 (19)	10 (12)	12 (15)	Arthralgia	0 (0)	4 (5)	9 (11)	7 (9)	Fatigue	7 (9)	8 (10)	7 (9)	7 (9)	Abdominal pain	9 (11)	8 (10)	6 (7)	3 (4)	Abdominal distension	1 (1)	8 (10)	4 (5)	4 (5)	Dyspepsia	4 (5)	9 (12)	4 (5)	5 (6)	<p>Conoscete tutti gli effetti collaterali di questi farmaci. Molti effetti collaterali gastrointestinali, nausea, stipsi e, naturalmente, diminuzione dell'appetito sono una modalità d'azione effettiva di questo farmaco. Ma ancora una volta, nessun evento avverso grave.</p>
AEs, n (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=82)	Semaglutide 0.2 mg (n=78)	Semaglutide 0.4 mg (n=81)	Placebo (n=80)																																																																																			
Any AE	72 (90)	76 (97)	76 (94)	67 (84)																																																																																			
CI AE	51 (64)	60 (77)	55 (68)	36 (45)																																																																																			
AE from any SOC																																																																																							
Nausea	24 (30)	29 (37)	34 (42)	9 (11)																																																																																			
Constipation	13 (16)	17 (22)	18 (22)	10 (12)																																																																																			
Decreased appetite	16 (20)	18 (23)	18 (22)	4 (5)																																																																																			
Diarrhea	23 (29)	22 (28)	16 (20)	11 (14)																																																																																			
Vomiting	14 (18)	17 (22)	12 (15)	2 (2)																																																																																			
Back pain	7 (9)	5 (6)	10 (12)	7 (9)																																																																																			
Headache	7 (9)	10 (13)	10 (12)	8 (10)																																																																																			
Nasopharyngitis	11 (14)	15 (19)	10 (12)	12 (15)																																																																																			
Arthralgia	0 (0)	4 (5)	9 (11)	7 (9)																																																																																			
Fatigue	7 (9)	8 (10)	7 (9)	7 (9)																																																																																			
Abdominal pain	9 (11)	8 (10)	6 (7)	3 (4)																																																																																			
Abdominal distension	1 (1)	8 (10)	4 (5)	4 (5)																																																																																			
Dyspepsia	4 (5)	9 (12)	4 (5)	5 (6)																																																																																			
<p>36.</p>	<h3 style="background-color: #0070C0; color: white; padding: 5px;">Twincretin as a Potential Therapeutic for Management of MASLD: Dual GIP and GLP-1 RA Tirzepatide</h3> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">GLP-1/GIP Dual Agonist Tirzepatide Phase 2 RCT in patients with MASH and F2 and F3 fibrosis, 52 weeks</p> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">RCT, randomized controlled trial. Brandt, S, et al. J Endocrinol. 2018;238:R109-R119. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only. Liu A. February 5, 2024. <a href="https://www.focusspina.com/painmanagement/ibp-tirzepatide-olbitorge-mash-ate-multiple-tissue-weight-loss-effect/">https://www.focusspina.com/painmanagement/ibp-tirzepatide-olbitorge-mash-ate-multiple-tissue-weight-loss-effect/</a></p>	<p>E ora passiamo alla twincretina come potenziale terapia per la gestione della MASLD. Una delle incretine testate è la tirzepatide, che è un doppio agonista del recettore GLP-1/GIP. Rispetto all'azione singola dell'agonista del GLP-1, l'aggiunta dell'azione dell'agonista del GIP migliora l'azione di secrezione dell'insulina nel pancreas. Si tratta di un agonista più potente del recettore GLP-1 che agisce anche nel tessuto adiposo, che migliora la secrezione di adipochine, quindi la secrezione di adipochine antinfiammatorie. Questi sono i risultati preliminari degli studi di controllo, randomizzati, di fase 2b in cui la tirzepatide è stata somministrata a 5, 10 o 15 mg alla settimana. Come potete osservare, dopo 52 settimane, fino al 74% dei pazienti al dosaggio più alto sono riusciti a ottenere l'assenza della MASH senza peggioramento della fibrosi. Sappiamo che domani ci sarà un abstract sui nuovi dati e attendiamo con ansia i risultati sulla fibrosi.</p>																																																																																					

<p>37.</p>	<p><b>Twincrin: Dual GCGR/GLP-1 RA Survodutide</b></p> <p><b>GLP-1/Glucagon Receptor Dual Agonist Survodutide</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 2 RCT in patients with MASH and F1, F2, and F3</li> <li>Mean reduction in Pro-C3 level: -22.6% survodutide all doses vs 1.6% placebo</li> <li>Mean reduction of ELF: -0.64 survodutide all doses vs -0.10 placebo</li> </ul> <p><b>Biopsy-Proven Improvement in MASH Without Worsening Fibrosis Stages F1, F2, and F3 (Mild to Moderate or Advanced Scarring), at 48 Weeks</b></p> <p>Participants (%)</p> <table border="1"> <tr> <th>Group</th> <th>Participants (%)</th> </tr> <tr> <td>Survodutide</td> <td>83%</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>16.2%</td> </tr> </table> <p><b>GLP-1 effects</b> <b>Glucagon effects</b> <b>GIP effects</b></p> <p><small>RCT randomized controlled trial Brandt, S. et al. J Hepatol. 2015;238:R199-R210. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only. Campbell P. February 26, 2020. <a href="https://www.livemore.com/news/survodutide-a-glucagon-glp-1-ra-reduces-mash-in-phase-2-of-alcohol-na">https://www.livemore.com/news/survodutide-a-glucagon-glp-1-ra-reduces-mash-in-phase-2-of-alcohol-na</a> Abstract 1077e</small></p>	Group	Participants (%)	Survodutide	83%	Placebo	16.2%	<p>Ora parliamo della survodutide. La survodutide è un doppio agonista del recettore GLP-1/glucagone. L'aggiunta degli effetti dell'agonista del glucagone ha reso i farmaci molto più efficaci nel fegato perché qui aumenta l'ossidazione dei lipidi, diminuisce la sintesi dei lipidi, aumenta la produzione di acidi biliari e aumenta la termogenesi per la stessa quantità di perdita di peso. Quindi la quantità di grasso perso nel fegato è maggiore rispetto al singolo agonista del recettore GLP-1. Questa mattina all'assemblea generale sono stati presentati gli studi randomizzati e controllati, di fase 2b su pazienti con F1, F2 e F3 dai quali è emerso che il dosaggio più alto di survodutide è stato in grado di migliorare la MASH senza peggioramento della fibrosi nell'83% dei pazienti, e questa mattina hanno anche dimostrato che c'è stato un miglioramento in termini di perdita di almeno 1 stadio di fibrosi nel 65% dei pazienti.</p>
Group	Participants (%)							
Survodutide	83%							
Placebo	16.2%							
<p>38.</p>	<p><b>FGF21 Has Potential to Be Mainstay of Therapy in MASH</b></p> <p><b>FGF1-Mediated Inter-Organ Communication</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Endogenous metabolic hormone that regulates energy expenditure and glucose and lipid metabolism<sup>1</sup></li> <li>Reduces liver fat by action within liver and from periphery<sup>1</sup></li> <li>Impacts liver fibrosis via metabolic pathway and upregulation of adiponectin<sup>1</sup></li> <li>Native FGF21 has a short half-life of &lt;2 hours<sup>2</sup></li> </ul> <p><small>BAT: brown adipose tissue; CRF: corticotropin-releasing factor; HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal; HPT: hypothalamic-pituitary-thyroid; SCN/PVN: supraoptic/nucleus preopticus/paraventricular nucleus; OXN: sympathetic nerve activation; VAT: white adipose tissue. 1 Georg L, et al. Nat Rev Endocrinol. 2020;16:554-567. 2 Chou Z, et al. Front Pharmacol. 2022;13:1382014. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>FGF21 ha il potenziale per diventare un pilastro della terapia per la MASH. Si tratta di un ormone metabolico endogeno che regola il dispendio energetico, il metabolismo del glucosio e dei lipidi. Ha un'azione diretta sul fegato in quanto aumenta l'ossidazione degli acidi grassi, diminuisce l'accumulo di lipidi e riduce lo stress ossidativo e del reticolo endoplasmatico (ER). Agisce anche sul cuore dove riduce l'infiammazione, lo stress ossidativo e l'apoptosi. L'unico problema con l'FGF21 nativo è che ha un'emivita breve, inferiore a 2 ore.</p>						

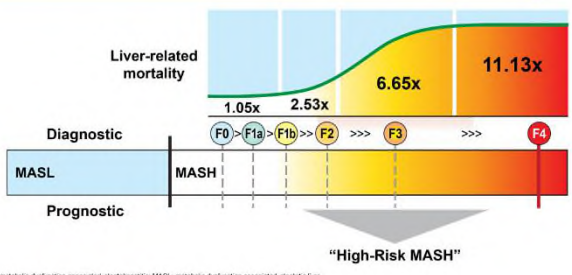
Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>39.</p>	<p><b>Efruxifermin: Phase 2b HARMONY Trial</b></p> <p>Efruxifermin is a long-acting FGF21 analog</p> <p><b>Primary Endpoint: Fibrosis Improvement</b> Both Efruxifermin Doses Achieved Statistical Significance Week 96</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Fibrosis Improvement (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=34)</td><td>24%</td></tr> <tr><td>Efruxifermin 28 mg (n=28)</td><td>46%</td></tr> <tr><td>Efruxifermin 50 mg (n=28)</td><td>75%</td></tr> </table> <p><b>Key Secondary Endpoint: NASH Resolution</b> Both Efruxifermin Doses Achieved Statistical Significance Week 96</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>NASH Resolution (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=34)</td><td>24%</td></tr> <tr><td>Efruxifermin 28 mg (n=28)</td><td>62%</td></tr> <tr><td>Efruxifermin 50 mg (n=28)</td><td>57%</td></tr> </table> <p>Phase 2b HARMONY study <a href="https://www.biogen.com/articles/press-releases/biogen-therapeutics-reports-statistically-significant-histological-improvements-at-week-96-in-phase-2b-harmony-study/">https://www.biogen.com/articles/press-releases/biogen-therapeutics-reports-statistically-significant-histological-improvements-at-week-96-in-phase-2b-harmony-study/</a></p>	Group	Fibrosis Improvement (%)	Placebo (n=34)	24%	Efruxifermin 28 mg (n=28)	46%	Efruxifermin 50 mg (n=28)	75%	Group	NASH Resolution (%)	Placebo (n=34)	24%	Efruxifermin 28 mg (n=28)	62%	Efruxifermin 50 mg (n=28)	57%	<p>Questo è il motivo per cui sono stati sintetizzati composti ad azione prolungata, come l'efruxifermina. I risultati dello studio HARMONY di fase 2b mostrano che l'endpoint primario di miglioramento della fibrosi è stato raggiunto nel 75% dei pazienti con il dosaggio sottocutaneo più elevato di 50 mg. L'endpoint secondario era la risoluzione della NASH ed è stato raggiunto anch'esso nel 62% [alla dose di 28 mg] e nel 57% [alla dose di 50 mg] dei pazienti senza alcuna differenza tra le dosi da 28 mg e 50 mg.</p>				
Group	Fibrosis Improvement (%)																					
Placebo (n=34)	24%																					
Efruxifermin 28 mg (n=28)	46%																					
Efruxifermin 50 mg (n=28)	75%																					
Group	NASH Resolution (%)																					
Placebo (n=34)	24%																					
Efruxifermin 28 mg (n=28)	62%																					
Efruxifermin 50 mg (n=28)	57%																					
<p>40.</p>	<p><b>Pegzofermin: Phase 2b ENLIVEN Trial</b></p> <p>Pegzofermin is a long-acting Fc FGF21 fusion protein</p> <p><b>≥1-Point Fibrosis Improvement</b> Week 24</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>≥1-Point Fibrosis Improvement (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=81)</td><td>7%</td></tr> <tr><td>Pegzofermin 15 mg QW (n=14)</td><td>22%</td></tr> <tr><td>Pegzofermin 30 mg QW (n=86)</td><td>26%</td></tr> <tr><td>Pegzofermin 44 mg Q2W (n=51)</td><td>27%</td></tr> </table> <p><b>NASH Resolution</b> Week 24</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>NASH Resolution (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=81)</td><td>2%</td></tr> <tr><td>Pegzofermin 15 mg QW (n=14)</td><td>37%</td></tr> <tr><td>Pegzofermin 30 mg QW (n=86)</td><td>23%</td></tr> <tr><td>Pegzofermin 44 mg Q2W (n=51)</td><td>26%</td></tr> </table> <p>Q2W: every 2 weeks Lecroix R, et al. N Engl J Med. 2023;389:1039-1039. Reproduced for educational purposes only.</p>	Group	≥1-Point Fibrosis Improvement (%)	Placebo (n=81)	7%	Pegzofermin 15 mg QW (n=14)	22%	Pegzofermin 30 mg QW (n=86)	26%	Pegzofermin 44 mg Q2W (n=51)	27%	Group	NASH Resolution (%)	Placebo (n=81)	2%	Pegzofermin 15 mg QW (n=14)	37%	Pegzofermin 30 mg QW (n=86)	23%	Pegzofermin 44 mg Q2W (n=51)	26%	<p>L'altro farmaco è la pegzofermina che è un'altra proteina di fusione di FGF21 a lunga durata d'azione. Anche in questo caso, il miglioramento della fibrosi è stato raggiunto nel 26% dei pazienti [con 30 mg una volta alla settimana] e nel 27% [con 44 mg una volta ogni 2 settimane] con la dose più alta di pegzofermina, e la risoluzione della NASH alla settimana 24. Questo risultato è stato raggiunto prima rispetto allo studio precedente in una percentuale pari al 37% dei pazienti trattati con il dosaggio più basso di 50 mg una volta alla settimana, sebbene i numeri siano ancora bassi.</p>
Group	≥1-Point Fibrosis Improvement (%)																					
Placebo (n=81)	7%																					
Pegzofermin 15 mg QW (n=14)	22%																					
Pegzofermin 30 mg QW (n=86)	26%																					
Pegzofermin 44 mg Q2W (n=51)	27%																					
Group	NASH Resolution (%)																					
Placebo (n=81)	2%																					
Pegzofermin 15 mg QW (n=14)	37%																					
Pegzofermin 30 mg QW (n=86)	23%																					
Pegzofermin 44 mg Q2W (n=51)	26%																					
<p>41.</p>	<p><b>Suggested Therapeutic Approaches for MASLD</b></p> <p>Healthy liver</p> <p>Current therapeutic approaches for MASLD or MASH (with beneficial or neutral effects on cardiovascular risk profile)</p> <p>Isolated steatosis</p> <p>Hepatic liver fat reduction Lifestyle modification/bariatric surgery, PPAR receptor agonists, incretin receptor agonists, SGLT2 inhibitors, THR-β agonists</p> <p>Steatohepatitis</p> <p>NASH improvement/resolution Lifestyle modification/bariatric surgery, PPAR receptor agonists, incretin receptor agonists, THR-β agonists</p> <p>Fibrosis/Cirrhosis</p> <p>Fibrosis improvement Lifestyle modification/bariatric surgery, PPAR receptor agonists, THR-β agonists</p> <p>SGLT2: sodium-glucose cotransporter-2 Targher G, et al. Gut. 2024;73:191-192. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Per concludere, se abbiamo un paziente con MASH, ovviamente dobbiamo personalizzare la terapia in base al grado di danno epatico. Quindi, se vogliamo ridurre solo la steatosi, dobbiamo modificare lo stile di vita ed è disponibile la chirurgia bariatrica secondo l'indicazione attuale. Abbiamo l'agonista del recettore PPAR; incretine e twincretine; inibitori di SGLT2, ma solo nel diabete di tipo 2; e ovviamente resmetirom. Se vogliamo migliorare o risolvere la NASH, ancora una volta, è necessario modificare lo stile di vita, ma è un po' più difficile mantenere almeno questo miglioramento. La chirurgia bariatrica è</p>																				

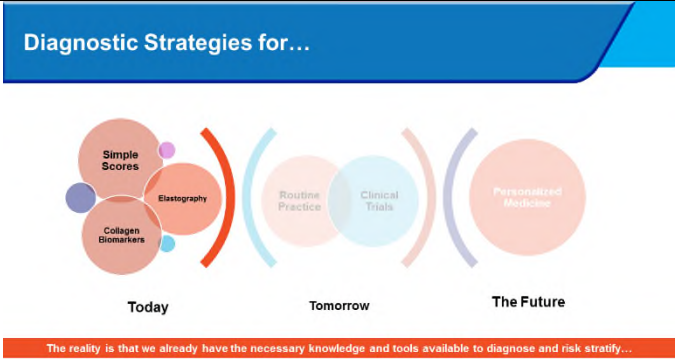

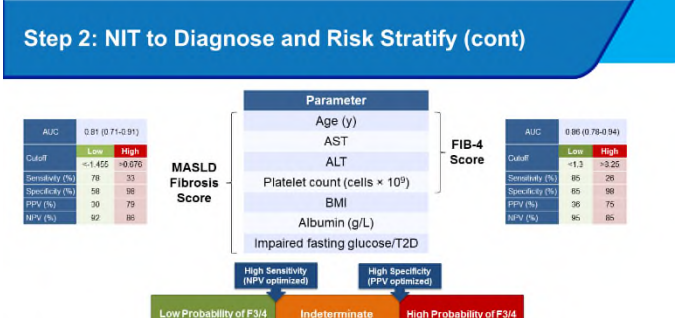
		<p>un'opzione, ma in un numero limitato di pazienti, agonisti del recettore pan-PPAR, incretine e twincretine, e ancora resmetirom. Se si desidera ottenere un miglioramento della fibrosi, e questo è l'obiettivo più ambizioso per la modifica dello stile di vita, lo si ottiene più facilmente con la chirurgia bariatrica, con l'agonista del recettore pan-PPAR, con resmetirom, e ora vediamo le twincretine. Si tratta di una questione che dovremo affrontare anche con la presentazione dei nuovi dati domani.</p> <p>Per quanto riguarda gli attuali approcci terapeutici per la MASLD o MASH con effetti benefici o neutrali sul profilo di rischio cardiovascolare, attualmente non esistono trattamenti autorizzati per MASLD o MASH. La figura riassume le evidenze derivate principalmente da studi randomizzati, controllati verso placebo, di fase 2 o fase 3 sugli attuali approcci terapeutici che si dimostrano promettenti nel trattamento di questa malattia epatica comune e gravosa, in termini di miglioramento della steatosi epatica, della steatoepatite o della fibrosi. I trattamenti autorizzati per il diabete di tipo 2 (ad esempio, agonisti del recettore GLP-1, pioglitazone o inibitori di SGLT2) sono tra le opzioni terapeutiche più promettenti per la MASLD o la MASH e riducono efficacemente anche il rischio futuro di eventi CVD fatali e non fatali.</p>
--	--	---

<p>42.</p>		<p>Grazie mille per l'attenzione. Ho il piacere di presentare il professor Quentin Anstee che parlerà della crescente necessità di migliorare la diagnosi nell'era della terapia specifica per la malattia.</p> <p><i>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</i></p> <p>Molte grazie. È un vero piacere essere qui. Non possiamo non essere tutti d'accordo che ci troviamo a un punto di svolta decisivo nel trattamento della MASLD, perché per la prima volta stiamo iniziando a vedere, come ha dimostrato la professoressa Bugianesi, un promettente accesso a nuovi farmaci emergenti che danno una speranza reale ai nostri pazienti riguardo alla disponibilità di cure in un futuro non troppo lontano in Europa, come già lo sono nel Nord America. Ma ovviamente tutto ciò è accademico se non individuiamo i pazienti che hanno bisogno di essere curati e non li identifichiamo.</p>
<p>43.</p>		<p>Le mie dichiarazioni sono state mostrate all'inizio, credo, ma sono disponibili online. Quindi dobbiamo pensare a quali sono le barriere, a cosa ci impedisce effettivamente di trattare i pazienti con la MASLD in questo momento. E ci sono una serie di checkpoint lungo il percorso che ci ostacolano. Ci sono problemi quali la mancanza di consapevolezza. Sappiamo che la MASLD non presenta molti sintomi patognomonici specifici. Sappiamo che in molti Paesi al momento non esistono percorsi di cura unificati o percorsi di riferimento per indirizzare i soggetti ad alto rischio e convincerli a consultare gli specialisti necessari. E poi ci sono altre questioni sistematiche. C'è la paura della biopsia epatica. Molti di noi qui in sala sono epatologi, noi facciamo biopsie epatiche. Penso che siamo tutti d'accordo sul</p>



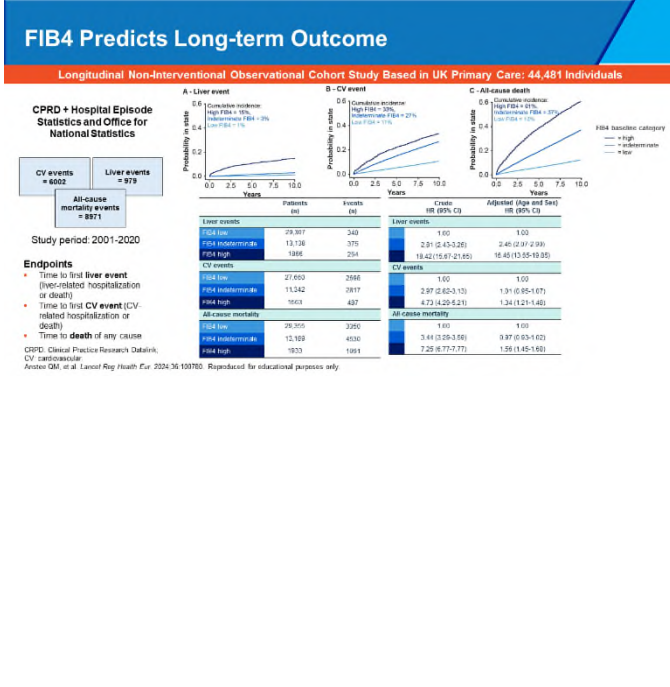
		<p>fatto che si tratta di uno strumento diagnostico molto utile e importante, ma probabilmente anche noi non vorremmo doverci sottoporre a questo esame. E penso che questo sia l'aspetto su cui dobbiamo lavorare qui. E poi, ovviamente, abbiamo bisogno di trattamenti approvati che possiamo utilizzare. Quello che dobbiamo fare è pensare a come possiamo abbattere quelle barriere e andare oltre.</p>														
<p>44.</p>	<p><b>Defining the Target Condition: High-Risk MASH</b></p>  <p>MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASL: metabolic dysfunction-associated steatotic liver. Taylor RS, et al. Gastroenterology. 2020;153:1521-1532. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Il primo passo è capire quali pazienti stiamo cercando. Qual è la nostra condizione target? In questo caso è la MASH ad alto rischio. In altre parole, pazienti che sono pre-cirrotici con fibrosi F2 o F3 e presentano steatoepatite attiva. Il motivo per cui vogliamo mirare a questi individui è riassunto molto bene qui. Infatti quando la fibrosi aumenta nel fegato da F2 a F3, è allora che cresce l'aumento del rischio di mortalità correlata al fegato. Questo è il punto debole in cui possiamo iniziare ad agire sul cambiamento. E quindi dobbiamo lavorare per trovare pazienti di questo tipo.</p>														
<p>45.</p>	<p><b>Step 1: Identify Metabolic Risk Factors and Conditions Associated With MASLD</b></p> <table border="1" data-bbox="243 1218 535 1449"> <thead> <tr> <th>Common Conditions With Established Association With MASLD</th> <th>Other Conditions Associated With MASLD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MetS</td> <td>Polycystic ovary syndrome</td> </tr> <tr> <td>Obesity</td> <td>Hypothyroidism</td> </tr> <tr> <td>T2D</td> <td>Obstructive sleep apnea</td> </tr> <tr> <td>Dyslipidemia</td> <td>Hypopituitarism</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>Hypogonadism</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Psoriasis</td> </tr> </tbody> </table> <ul data-bbox="568 1218 860 1428" style="list-style-type: none"> <li>MetS is defined by the presence of <math>\geq 3</math> of the following features or established conditions:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Obesity or waist circumference <math>&gt;102</math> cm (men) or <math>&gt;88</math> cm (women)</li> <li>Triglyceride level <math>\geq 150</math> mg/dL</li> <li>HDL-C <math>&lt;40</math> mg/dL (men) or <math>&lt;50</math> mg/dL (women)</li> <li>SBP <math>\geq 130</math> mm Hg, DBP <math>\geq 85</math> mm Hg, or on treatment for hypertension</li> <li>Fasting plasma glucose <math>\geq 110</math> mg/dL</li> </ul> </li> </ul> <p>DBP: diastolic blood pressure; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; MetS: metabolic syndrome; SBP: systolic blood pressure; T2D: type 2 diabetes. Chalasani N, et al. Hepatology. 2018;67:326-337.</p>	Common Conditions With Established Association With MASLD	Other Conditions Associated With MASLD	MetS	Polycystic ovary syndrome	Obesity	Hypothyroidism	T2D	Obstructive sleep apnea	Dyslipidemia	Hypopituitarism	Hypertension	Hypogonadism		Psoriasis	<p>Il primo passo è riconoscere i fattori di rischio che guidano la MASLD in termini di caratteristiche della sindrome metabolica. E io dico sempre "li conto sulle dita". Obesità, diabete di tipo 2, dislipidemia, ipertensione. Quando arrivo a circa 2, penso: "Questo paziente ha una probabilità molto alta di MASLD ed è anche molto probabile che abbia la MASH, la forma infiammatoria e progressiva della condizione." Ma ci sono anche una serie di altre condizioni associate che sono rilevanti.</p>
Common Conditions With Established Association With MASLD	Other Conditions Associated With MASLD															
MetS	Polycystic ovary syndrome															
Obesity	Hypothyroidism															
T2D	Obstructive sleep apnea															
Dyslipidemia	Hypopituitarism															
Hypertension	Hypogonadism															
	Psoriasis															

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>46.</p>	<p><b>Diagnostic Strategies for...</b></p>  <p>The reality is that we already have the necessary knowledge and tools available to diagnose and risk stratify...</p>	<p>L'altro aspetto è qual è il nostro approccio allo screening di questi pazienti? Come troveremo e diagnosticheremo i pazienti? E la risposta breve è che oggi disponiamo di strumenti efficaci. Certo, possiamo parlare di cosa ci sarà domani e di medicina personalizzata in futuro, ma la realtà è che in questo momento disponiamo degli strumenti e delle conoscenze necessarie. Dobbiamo solo metterli in pratica e utilizzarli. Quindi evitiamo che la perfezione ci faccia trascurare ciò che disponiamo di buono. Abbiamo gli strumenti giusti, iniziamo a usarli ora.</p>
<p>47.</p>	<p><b>Step 2: NIT to Diagnose and Risk Stratify</b></p>  <p><small>APRI aspartate aminotransferase to platelet ratio index; ELFT: enhanced liver fibrosis; ALFT: aspartate aminotransferase to platelet ratio index; FIB-4: Fibrosis-4; IRV: international normalized ratio; MRE: magnetic resonance elastography; NIT: noninvasive testing; F3/F4: fibrosis stage III/IV (severe/advanced); 2D-SWE: (2-dimensional) shear wave elastography; TE: transient elastography; TAP1: tissue stiffness of mesenteric adipose tissue; VCTE: vibration-controlled transient elastography.</small></p>	<p>E questo è solo un breve riassunto di ciò di cui disponiamo. Abbiamo l'esame del sangue, i test non invasivi basati sul sangue. Possono essere semplici come il punteggio FIB-4. E ne parlerò un po' di più tra un momento. E poi abbiamo anche test non invasivi più avanzati, come il test ELF, PRO-C3, eccetera, eccetera, FibroMeter e così via. E poi l'elastometria, che si tratti di FibroScan o di una qualsiasi delle altre tecnologie ora disponibili, fino all'MRE. Quindi abbiamo una vasta gamma di opzioni a disposizione, ma possiamo sceglierne alcune che funzionano davvero per noi.</p>
<p>48.</p>	<p><b>Step 2: NIT to Diagnose and Risk Stratify (cont)</b></p>  <p><small>ALT: alanine aminotransferase; AUC: area under the curve; BMI: body mass index; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease; NPV: non-predictive value; PPV: positive predictive value; Nofthoffen S, et al. Am J Gastroenterol. 2017;112:760-761; Sterling RK, et al. Hepatology. 2006;42:1311-1325; Angulo P, et al. Hepatology. 2007;45:845-854; McPherson S, et al. Gut. 2019;68:1266-1270; Triandafyllou G, et al. JAMA. 2018;319:1011-1020. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Vorrei iniziare con il punteggio FIB-4, e il motivo per cui ne sono un tale sostenitore è perché è economico e funziona. Ha un valore predittivo negativo molto elevato, quindi è ottimo per rassicurare i nostri pazienti che in questo momento non hanno una fibrosi avanzata. E ciò è possibile utilizzando il limite di 1,3 se il paziente ha meno di 65 anni. Ci sono dati del nostro gruppo che mostrano la validità di un limite di 2 se il paziente ha più di 65 anni.</p>

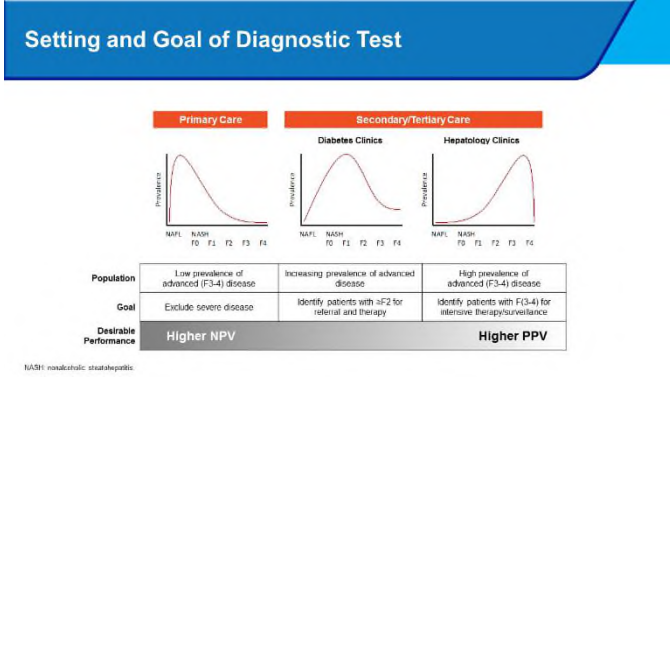
Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

49.

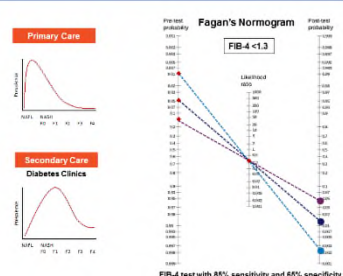
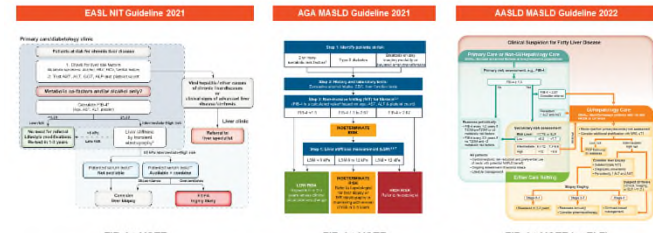


Al di là della prestazione come test diagnostico, sappiamo anche che il FIB-4 è uno strumento prognostico. Si tratta di dati provenienti dall'Europa, da un ampio database di cure primarie del Regno Unito, che dimostrano che la stratificazione del punteggio FIB-4 nelle categorie bassa, intermedia o alta è prognostica non solo per eventi correlati al fegato, ma anche per eventi cardiovascolari. E ancora meglio, e, cosa fondamentale, non si tratta di una possibilità unica. Possiamo ripetere il test 12 mesi dopo e perfezionare e adattare i rapporti di rischio per migliorare la prognosi. Quindi questo è uno strumento di monitoraggio decisamente economico. Un aspetto davvero utile da tenere a mente.

50.



La prossima questione a cui dobbiamo pensare è dove utilizzeremo il test, perché la prevalenza della malattia cambierà radicalmente se ci troviamo nel contesto dell'assistenza primaria, secondaria, terziaria o se siamo in una clinica per il diabete e così via. E dobbiamo pensarci perché ciò influenza le prestazioni del test. Cambia anche le domande a cui vogliamo rispondere. Nell'assistenza primaria, in generale, vogliamo un valore predittivo negativo. Vogliamo poter assicurare le persone. Nella pratica dell'assistenza secondaria e terziaria vogliamo selezionare le persone su cui concentrarsi specificamente. E in realtà, questa è una caratteristica chiave a cui pensare.

<p>51.</p>	<p><b>Pre-Test and Post-Test Probability</b></p>  <p>FIB-4 test with 85% sensitivity and 65% specificity</p>	<p>Lasciate che vi mostri cosa intendo. Questo è il Normogramma di Fagan che attraverso la prestazione di uno specifico biomarcatore converte la probabilità pre-test, in altre parole la prevalenza in una particolare popolazione, nella probabilità post-test, consentendo di sapere cosa ciò significa per un singolo paziente. E se guardiamo sul lato sinistro quando si sale, auspicabilmente aumenta. Infatti aumenta man mano che la prevalenza aumenta. Qui è mostrata una probabilità pre-test tra l'1% e il 15%. Si può notare che le prestazioni aumentano reciprocamente. Quindi maggiore è la prevalenza della malattia nella popolazione che si sta campionando, migliore sarà il rendimento del test come probabilità pre-test. È un po' questo il concetto. Quando portavo mio figlio a pescare molti anni fa, lo portavo in uno di quegli stagni molto riforniti dove era possibile praticamente camminare sull'acqua perché c'erano così tanti pesci dentro. E questo è quello che stiamo facendo qui. Raggiungere la popolazione interessata.</p>
<p>52.</p>	<p><b>Guidelines Consensus</b></p>  <p><b>EASL NIT Guideline 2021</b>  <b>AGA MASLD Guideline 2021</b>  <b>AASLD MASLD Guideline 2022</b></p> <p>FIB-4 + VCTE      FIB-4 + VCTE      FIB-4 + VCTE (or ELF)</p> <p><small>AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; AGA: American Gastroenterological Association; ALP: alkaline phosphatase; CBC: complete blood count; GGT: gamma-glutamyltransferase; GLI: glyco-lipid index; HCV: hepatitis C virus; HCV: hepatitis C virus; LSM: liver stiffness measurement; MRI: magnetic resonance; PCP: primary care provider; T2DM: type 2 diabetes; European Association for the Study of the Liver (EASL); J Hepatol. 2021;76:909-989; Kanwal F, et al. Gastroenterology. 2021;161:1657-1669; Rinella ME, et al. Hepatology. 2022;77:1701-1826. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>E tornerò su questo punto perché è fondamentale. Tutte le linee guida, sia in Europa sia in Nord America, usano una probabilità a 2 test, iniziando con il FIB-4, semplicemente perché predispone la riuscita del test successivo.</p>

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

**53. Imaging Techniques Can Assess Both Fibrosis and Steatosis**

Ultrasound-based imaging (VCTE, FibroScan™) can assess both steatosis and fibrosis<sup>1-4</sup>

- Designed to explore a 3-cm<sup>3</sup> volume of liver tissue
- 50-Hz shear wave induced from tip of FibroScan probe

**LSM (kPa)**

**Fibrosis:**

- Moves slowly in healthy liver, quickly in a cirrhotic liver
- Liver stiffness can be used to infer presence of fibrosis, although specific cutoffs are not able to discriminate between individual fibrosis stages<sup>4</sup>

**Steatosis:**

- Can simultaneously measure liver fat using CAP (expressed in dB/m)

**A LSM vs Fibrosis Stage<sup>4</sup>**

**B CAP vs Steatosis Grade<sup>4</sup>**

CAP: controlled attenuation parameter.  
1. Castéra L, et al. J Hepatol. 2008;48:835-847. 2. Tepper EB, Lok ASF. N Engl J Med. 2017;377:756-768. 3. Sakawa EA, et al. J Hepatol. 2021;75:770-785. 4. Eckstein PJ, et al. Gastroenterology. 2018;155:1717-1720. Reproduced for educational purposes only.

E qual è il test successivo che possiamo usare? Abbiamo alcune opzioni. Due dei più utilizzati sono la rigidità epatica. Qui vi mostro i dati del FibroScan, che ci danno, ancora una volta, informazioni diagnostiche e prognostiche.

**54. Performance of ELF® Test in MASLD**

Meta-analysis of 11 studies including 4452 patients with MASLD

ELF is a combination of 3 direct markers of fibrosis:

- P3NP
- Hyaluronic acid
- TIMP1

Cutoff	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
7.70	0.83 (0.82-0.86)	0.34 (0.13-0.65)
9.80	0.65 (0.49-0.77)	0.86 (0.77-0.92)
10.51	0.51 (0.31-0.70)	0.93 (0.85-0.99)
11.30	0.39 (0.15-0.63)	0.96 (0.90-0.99)

**A** Fibrosis prevalence rates vs ELF score cut-off (7.70, 9.80)

**B** Steatosis prevalence rates vs ELF score cut-off (7.70, 9.80)

Cutoff	Sens	Spec	Prev	PPV	NPV
7.70	0.83	0.34	0.08	0.07	0.99
			0.19	0.13	0.98
			0.26	0.26	0.95
			0.30	0.37	0.92
			0.40	0.48	0.88
9.80	0.65	0.86	0.08	0.16	0.98
			0.19	0.33	0.95
			0.26	0.53	0.91
			0.30	0.66	0.85
			0.40	0.75	0.78

Prev: prevalence; Sens: sensitivity; Spec: specificity; ROC: summary receiver operating characteristic.  
Vall Y, et al. J Hepatol. 2023;77:252-262. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.

E poi l'altro strumento molto utile è il test ELF, che misura un biomarcatore circolante e fornisce dati sia per uso diagnostico che prognostico. Questi sono ottimi test di seconda linea. In questi grafici sono mostrate esattamente le stesse caratteristiche che stavo descrivendo. Man mano che la probabilità pre-test aumenta, il valore predittivo negativo inizia a ridursi e il valore predittivo positivo inizia ad aumentare. Uno degli aspetti fondamentali da evidenziare qui, se guardate sul lato destro la colonna della prevalenza in rosso, si nota che si deve arrivare a un livello di prevalenza compreso tra il 20% e il 30% prima che il valore predittivo positivo di un test, sia esso ELF o FibroScan, raggiunga davvero il picco.

**55. Comparative Analysis of Biomarkers for Advanced Fibrosis**

LITMUS Metacohort Analysis of Histologically Characterised MASLD

**LITMUS** (red dashed line)

**NIMBLE** (orange bars)

Vall Y, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;6:714-725. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.

Questo è un principio importante, perché sia che si guardino i dati di LITMUS in Europa o di NIMBLE nel Nord America, la realtà è che la maggior parte dei biomarcatori della fibrosi di cui disponiamo si comportano in modo relativamente simile rispetto all'istologia. Non è che uno sia migliore dell'altro, la prestazione dipende da come li usiamo. Dobbiamo lavorare in modo più intelligente e migliore.

56. **Sequential NIT Testing Delivers Improved Diagnostic Accuracy to Guide Patient Management**

The figure illustrates the sequential use of FIB-4 and ELF tests. It shows two Fagan's Normogram charts. The first chart, labeled 'FIB-4 >1.3', shows a post-test probability of approximately 30%. The second chart, labeled 'ELF >0.51', shows a post-test probability of approximately 80%. A graph on the left shows the T2D population prevalence for NASH and F1-F4 stages.

Ed è per questo che un processo in 2 fasi funziona così bene, come è dimostrato qui, perché stiamo analizzando cosa accadrebbe se applicassimo il FIB-4, seguito dal test ELF, iniziando forse, in una popolazione clinica di diabetici di tipo 2, dove, diciamo prudentemente che il 15% di loro avevano una malattia epatica avanzata. Il FIB-4 ci porterà a una probabilità post-test di circa il 30% che, come vi ho dimostrato, è il punto di deviazione chiave in cui funziona così bene il test successivo. E procedendo con il test ELF si arriva a una probabilità post-test di quasi l'80%. In questo modo si sfruttano le statistiche e si rende questo principio diagnostico più efficace, che è la base qui.

57. **EASL Screening Algorithm for Advanced Fibrosis Related to Liver Diseases, Including NAFLD**

- Proposed use of screening algorithm in patients observed in primary care or outside the liver clinic
- As shown, FIB-4 can be used in patients with metabolic co-factors to identify patients requiring referral to the specialist liver clinic

The flowchart details the screening process. For patients with metabolic co-factors or alcohol, FIB-4 is calculated. If FIB-4 is <1.3, it's low risk (no referral, re-test in 1-3 years). If FIB-4 is >1.3, it's intermediate-high risk (liver stiffness by transient elastography). If FIB-4 is >2.5, it's high risk (liver stiffness by transient elastography). For viral hepatitis or other causes, clinical signs of advanced liver disease or contrast lead to referral to a liver specialist.

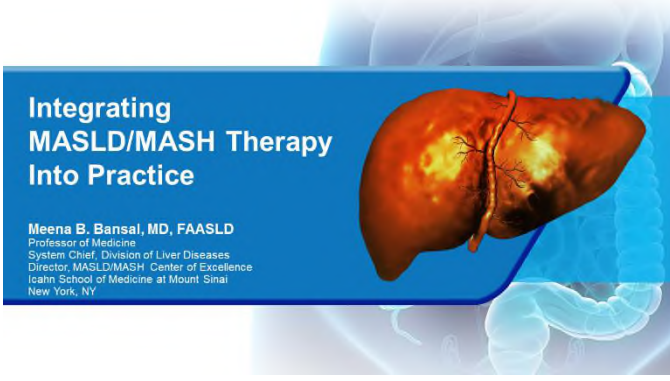
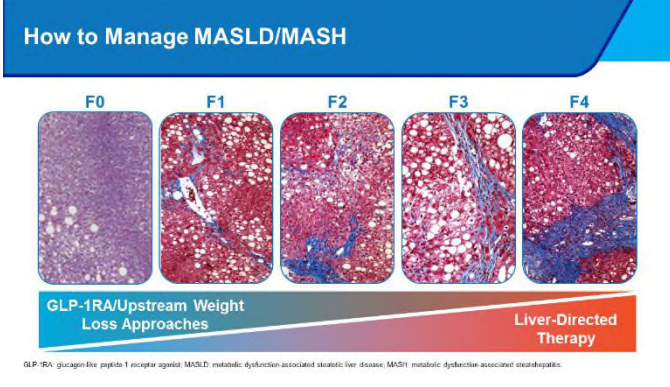
Queste sono le linee guida EASL che accettano il rischio metabolico, per poi passare al FIB-4 e utilizzarlo in vista di un test di seconda linea ad alte prestazioni per stratificare il rischio degli individui.

58. **Identifying Patients With At-Risk NASH: Are We Doing Enough?**

The world map shows NAFLD Preparedness Index Scores for 102 countries. The bar chart shows the percentage of referred patients who already had a non-invasive fibrosis test for risk stratification of liver disease, categorized by score ranges: <5 (49%), 6-25 (28%), 26-50 (13%), 51-75 (8%), and 76-100 (3%).

- Lack of local guidelines
  - Data from over 102 countries revealed that only 32 countries had national NAFLD clinical guidelines<sup>2</sup>
  - NAFLD was rarely mentioned in the strategies of related conditions such as diabetes<sup>2</sup>
- Disconnect between EASL-EASD-EASO guidelines and real-world clinical practice across multiple regions/specialties<sup>1,3</sup>
  - Suboptimal use of liver function tests, NITs (eg. ultrasound and TE), and tests to exclude other conditions<sup>1</sup>
  - Use of NITs for patients with NAFLD in primary care is infrequent<sup>1</sup>

L'ultimo punto che voglio sottolineare negli ultimi secondi è, ovviamente, che non solo abbiamo bisogno degli strumenti giusti, ma abbiamo bisogno del giusto ecosistema, della giusta infrastruttura in grado di supportarci. Questo è il lavoro che abbiamo svolto con Jeff Lazarus alcuni anni fa, durante il quale abbiamo esaminato innanzitutto la disponibilità dei Paesi europei ad affrontare le sfide della MASLD, per poi passare a un sondaggio mondiale. Una delle cose fondamentali, e dobbiamo tutti tornare a casa da questo incontro e sostenere la causa con i nostri colleghi, è garantire di avere i giusti percorsi di assistenza in atto, la giusta

		<p>infrastruttura regionale e nazionale che ci permetta di fornire la migliore assistenza ai nostri pazienti.</p>
<p>59.</p>	<p><b>Conclusions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MASLD is a highly prevalent, largely asymptomatic disease characterized by substantial inter-patient variability in disease severity and outcome</li> <li>Biomarkers may be considered as:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Indirect and direct serum biomarkers</li> <li>Imaging biomarkers</li> </ul> </li> <li>At present, the staged application of available "simple panel" biomarkers (NFS, FIB-4) followed by a second NIT (eg, FibroScan, ELF, or MRE) helps to rule out patients who are unlikely to have significant disease</li> <li>The biomarker field is developing rapidly; thus, the objective assessment of biomarker performance for specific predefined contexts of use is important to understanding their utility</li> <li>Whilst the current NITs are imperfect, they are readily available and, if used correctly, are highly effective for identifying patients for treatment</li> </ul>	<p>Concludo dicendo soltanto che abbiamo gli strumenti giusti. Dobbiamo solo usarli bene. Vi ringrazio tutti davvero molto per la vostra attenzione.</p>
<p>60.</p>		<p><i>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</i></p> <p>Ora vi coinvolgeremo un po'. So che tutti hanno mangiato, probabilmente si stanno rilassando, ma vogliamo che vi impegniate con noi adesso. Avremo alcuni casi, di cui dovrete scansionare il codice QR e votare e così avremo una discussione approfondita sulla gestione dei pazienti.</p>
<p>61.</p>	<p><b>How to Manage MASLD/MASH</b></p> 	<p>Alcuni dei concetti chiave erano che fin dall'inizio abbiamo bisogno di interventi a monte incentrati su approcci mirati alla perdita di peso, siano essi farmacologici o chirurgici. Ma mentre riduciamo la progressione della fibrosi, dobbiamo pensare alla terapia diretta al fegato, poiché la fibrosi epatica è il più importante predittore degli esiti correlati al fegato.</p>

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia


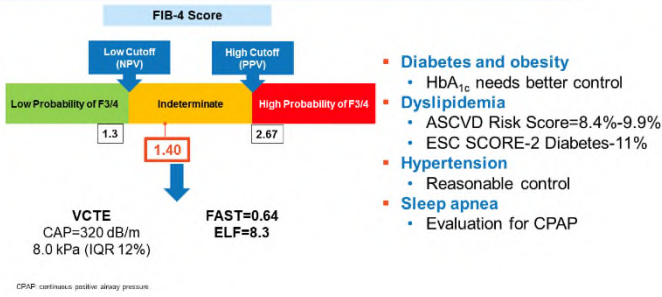
<p>62.</p>	<p><b>NITs: Context of Use Critical</b></p> <p>The diagram illustrates the context of use for NITs across three care settings: Primary Care, Secondary/Tertiary Care, and Hepatology Clinics. It shows probability curves for F3/4 disease and a table of population goals and performance metrics.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Low prevalence of advanced (F3/4) disease</th> <th>Increasing prevalence of advanced disease</th> <th>High prevalence of advanced (F3/4) disease</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Goal</td> <td>Exclude severe disease</td> <td>Identify patients with <math>\geq</math>F2 for referral and therapy</td> <td>Identify patients with F3/4 for intensive therapy/surveillance</td> </tr> <tr> <td>Desirable Performance</td> <td>Higher NPV</td> <td></td> <td>Higher PPV</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>NAF, nonalcoholic fatty acid liver; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; NP, noninvasive test; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value</small></p>	Population	Low prevalence of advanced (F3/4) disease	Increasing prevalence of advanced disease	High prevalence of advanced (F3/4) disease	Goal	Exclude severe disease	Identify patients with $\geq$ F2 for referral and therapy	Identify patients with F3/4 for intensive therapy/surveillance	Desirable Performance	Higher NPV		Higher PPV	<p>E come ha appena sottolineato il dottor Anstee, il contesto d'uso è assolutamente fondamentale. È necessario sapere qual è la popolazione che si sta osservando quando si applica un test. E penso che l'altro messaggio più importante sia che i test sequenziali sono il modo migliore per identificare con un valore predittivo positivo più elevato coloro che probabilmente presentano una malattia avanzata.</p>								
Population	Low prevalence of advanced (F3/4) disease	Increasing prevalence of advanced disease	High prevalence of advanced (F3/4) disease																			
Goal	Exclude severe disease	Identify patients with $\geq$ F2 for referral and therapy	Identify patients with F3/4 for intensive therapy/surveillance																			
Desirable Performance	Higher NPV		Higher PPV																			
<p>63.</p>	<p><b>Case 1: Mrs. Rezy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>55-year-old Hispanic woman referred by her PCP for assessment of her liver</li> <li><b>Medical history:</b> T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years</li> <li><b>Family history:</b> Mother had diabetes, and father had hypertension</li> <li><b>Social history:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>She exercises occasionally</li> <li>Mainly sedentary job</li> <li>Drinks 1 glass of wine every other night</li> </ul> </li> <li><b>Prior examination:</b> Normal BMI 24 kg/m<sup>2</sup>, BP 130/80 mm Hg</li> <li><b>Symptoms:</b> Has some right upper quadrant discomfort</li> <li><b>Medications:</b> Metformin 500 mg by mouth twice daily and fish oil</li> </ul> <p><small>BMI, body mass index; BP, blood pressure; PCP, primary care physician; T2D, type 2 diabetes</small></p>	<p>Partiamo quindi dal primo caso. La signora Rezy è una donna ispanica di 55 anni indirizzata dal suo medico di base per una valutazione epatica. Ha il diabete di tipo 2 da 15 anni, dislipidemia da 2 anni, la madre aveva il diabete, il padre l'ipertensione. Fa attività fisica occasionalmente, beve occasionalmente, svolge prevalentemente un lavoro sedentario, BMI normale, pressione arteriosa 130 su 80, ha qualche lieve fastidio al quadrante superiore. Assume metformina, 500 mg, due volte al giorno, e olio di pesce.</p>																				
<p>64.</p>	<p><b>Case 1: Mrs. Rezy (cont)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Laboratory Values</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT</td> <td>99 IU/L</td> </tr> <tr> <td>AST</td> <td>72 IU/L</td> </tr> <tr> <td>Total bilirubin</td> <td>13.7 <math>\mu</math>mol/L (0.8 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Albumin</td> <td>40g/L (4.0 g/dL)</td> </tr> <tr> <td>Platelets</td> <td>170,000/<math>\mu</math>L</td> </tr> <tr> <td>LDL</td> <td>4.75 mmol/L (184 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>HDL</td> <td>0.93 mmol/L (36 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Triglyceride</td> <td>2.71 mmol/L (240 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>HbA<sub>1c</sub></td> <td>39.9 mmol/mol (5.8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>A<sub>1c</sub>, glycosylated hemoglobin; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate aminotransferase; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein</small></p>	Laboratory Values		ALT	99 IU/L	AST	72 IU/L	Total bilirubin	13.7 $\mu$ mol/L (0.8 mg/dL)	Albumin	40g/L (4.0 g/dL)	Platelets	170,000/ $\mu$ L	LDL	4.75 mmol/L (184 mg/dL)	HDL	0.93 mmol/L (36 mg/dL)	Triglyceride	2.71 mmol/L (240 mg/dL)	HbA <sub>1c</sub>	39.9 mmol/mol (5.8%)	<p>Esaminando i suoi enzimi epatici, vediamo che sia l'AST sia l'ALT sono elevati. La sua funzione sintetica è abbastanza ben conservata. Ha livelli elevati di LDL e trigliceridi, basso HDL e l'emoglobina A<sub>1c</sub> è ragionevolmente ben controllata.</p>
Laboratory Values																						
ALT	99 IU/L																					
AST	72 IU/L																					
Total bilirubin	13.7 $\mu$ mol/L (0.8 mg/dL)																					
Albumin	40g/L (4.0 g/dL)																					
Platelets	170,000/ $\mu$ L																					
LDL	4.75 mmol/L (184 mg/dL)																					
HDL	0.93 mmol/L (36 mg/dL)																					
Triglyceride	2.71 mmol/L (240 mg/dL)																					
HbA <sub>1c</sub>	39.9 mmol/mol (5.8%)																					





<p>68.</p>	<p><b>PI: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Assessment of Baseline Disease Severity</th> <th>Overall (N=888)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Liver biopsy</td> <td>F2</td> <td>328 (37)</td> </tr> <tr> <td>F3</td> <td>560 (63)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Other assessments</td> <td>VCTE, kPa, median (Q1, Q3)<sup>a</sup></td> <td>12 (10, 15)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dB/m, median (Q1, Q3)<sup>a</sup></td> <td>349 (320, 378)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4, median (Q1, Q3)<sup>a</sup></td> <td>1.3 (1.0, 1.8)</td> </tr> <tr> <td>ELF, median (Q1, Q3)<sup>a</sup></td> <td>9.7 (9.2, 10.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small><sup>a</sup>Less than 5% missingness in these variables is omitted. PI: package insert. Resmetirom (package insert) West Coast/Chocken, PA: Mallipal Pharmaceuticals; 2024</small></p>	Assessment of Baseline Disease Severity		Overall (N=888)	Liver biopsy	F2	328 (37)	F3	560 (63)	Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	12 (10, 15)	CAP, dB/m, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	349 (320, 378)	FIB-4, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	1.3 (1.0, 1.8)	ELF, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	9.7 (9.2, 10.4)	<p>E ora diamo un'occhiata alle caratteristiche basali dei pazienti che erano nello studio registrativo o nello studio MASH, MAESTRO NASH. Sì, scusate. Il 63% di loro aveva fibrosi F3. Il kPa mediano era 12 con un intervallo compreso tra 10 e 15 kPa. Quindi la paziente rientra in quell'intervallo. Questo è l'intervallo interquartile, CAP elevato. E poi il suo punteggio ELF era 9,9. L'ELF mediano nello studio era 9,7.</p>
Assessment of Baseline Disease Severity		Overall (N=888)																	
Liver biopsy	F2	328 (37)																	
	F3	560 (63)																	
Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	12 (10, 15)																	
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	349 (320, 378)																	
	FIB-4, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	1.3 (1.0, 1.8)																	
	ELF, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	9.7 (9.2, 10.4)																	
<p>69.</p>	<p><b>Question</b></p> <p>Should we consider adding any additional therapy at this time?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. GLP-1RA</li> <li>B. Statin</li> <li>C. SGLT2 inhibitor</li> <li>D. No</li> </ul> <p><small>SGLT2 sodium glucose cotransporter 2</small></p>	<p>Dovremmo prendere in considerazione qualche terapia aggiuntiva in questo momento? Il 27% inizierebbe con un agonista del recettore del GLP-1. Ma cosa stiamo trattando? Di cosa parliamo. Non è obesa. Il suo diabete è ben controllato. Quindi cosa stiamo trattando con questo? Certamente si deve prendere in considerazione la statina, abbiamo parlato di come sia davvero importante considerare la dislipidemia in questi pazienti, e uno dei motivi è che non si devono temere gli enzimi epatici, e ciò vale anche per questa paziente per la quale non era stato avviato il trattamento con una statina a causa degli elevati enzimi epatici al basale. Questi pazienti stanno bene con una statina e devono assumerla. La decisione di iniziare una statina deve basarsi sul punteggio di rischio cardiovascolare. Ci sono un certo numero di calcolatori disponibili. Negli Stati Uniti c'è il punteggio di rischio ASCVD, e in Europa c'è la Società Europea di Cardiologia, che in realtà è specifica per regione, come forse saprete. Quindi occorre calcolare il rischio di avere un evento cardiovascolare nei prossimi 10 anni e quindi determinare la necessità di una terapia con statine basata su quell'inibitore di SGL2. Ancora una volta, il suo diabete è controllato bene e alla fine potremo anche discuterne.</p>																	

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>70.</p>	<p><b>Case 2: Mr. Semastat</b></p>  <p>Aged 48 years BMI=35 kg/m<sup>2</sup> WC=100 cm BP=130/80 mm Hg</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Laboratory Test</th> <th>Values</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liver function tests</td> <td>ALT 110 IU/L; AST 74 IU/L ALP 60 IU/L; albumin 44 g/L (4.4 g/dL); bilirubin 8.55 µmol/L (0.5 mg/dL); BUN 3.57 mmol/L (10 mg/dL); creatinine 0.057 µmol/L (0.65 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Lipids</td> <td>Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL); HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL); LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL); triglycerides 3.05 mmol/L (270 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Blood sugar</td> <td>Glucose 5.1 mmol/L (91 mg/dL); HbA<sub>1c</sub> 58.5 mmol/mol (7.5%)</td> </tr> <tr> <td>CBC</td> <td>WBC 5.5 × 10<sup>9</sup>/L; hematocrit 37.8%; platelets 241 G/L</td> </tr> <tr> <td>Medications</td> <td>Albuterol, metformin, spironolactone (50 mg)</td> </tr> <tr> <td>Viral hepatitis</td> <td>HCV-; HBcAb+; HBsAg-; HBsAb+</td> </tr> <tr> <td>Medical history</td> <td>T2D; sleep apnea</td> </tr> <tr> <td>Social history</td> <td>Denies alcohol use and smoking</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ALP: alkaline phosphatase; BUN: blood urea nitrogen; CBC: complete blood count; CRP: C-reactive protein; HBsAb: hepatitis B surface antibody; HBsAg: hepatitis B surface antigen; HCV: hepatitis C virus; WBC: white blood cell; WC: waist circumference.</small></p>	Laboratory Test	Values	Liver function tests	ALT 110 IU/L; AST 74 IU/L ALP 60 IU/L; albumin 44 g/L (4.4 g/dL); bilirubin 8.55 µmol/L (0.5 mg/dL); BUN 3.57 mmol/L (10 mg/dL); creatinine 0.057 µmol/L (0.65 mg/dL)	Lipids	Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL); HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL); LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL); triglycerides 3.05 mmol/L (270 mg/dL)	Blood sugar	Glucose 5.1 mmol/L (91 mg/dL); HbA <sub>1c</sub> 58.5 mmol/mol (7.5%)	CBC	WBC 5.5 × 10 <sup>9</sup> /L; hematocrit 37.8%; platelets 241 G/L	Medications	Albuterol, metformin, spironolactone (50 mg)	Viral hepatitis	HCV-; HBcAb+; HBsAg-; HBsAb+	Medical history	T2D; sleep apnea	Social history	Denies alcohol use and smoking	<p>Ok, passiamo al secondo caso, il signor Semastat. Ha 48 anni, BMI di 35 kg/m<sup>2</sup>, con enzimi epatici elevati. Ha una certa dislipidemia. La sua emoglobina A<sub>1c</sub> non è adeguatamente controllata. Sta prendendo metformina. Altre comorbidità includono l'apnea notturna.</p>
Laboratory Test	Values																			
Liver function tests	ALT 110 IU/L; AST 74 IU/L ALP 60 IU/L; albumin 44 g/L (4.4 g/dL); bilirubin 8.55 µmol/L (0.5 mg/dL); BUN 3.57 mmol/L (10 mg/dL); creatinine 0.057 µmol/L (0.65 mg/dL)																			
Lipids	Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL); HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL); LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL); triglycerides 3.05 mmol/L (270 mg/dL)																			
Blood sugar	Glucose 5.1 mmol/L (91 mg/dL); HbA <sub>1c</sub> 58.5 mmol/mol (7.5%)																			
CBC	WBC 5.5 × 10 <sup>9</sup> /L; hematocrit 37.8%; platelets 241 G/L																			
Medications	Albuterol, metformin, spironolactone (50 mg)																			
Viral hepatitis	HCV-; HBcAb+; HBsAg-; HBsAb+																			
Medical history	T2D; sleep apnea																			
Social history	Denies alcohol use and smoking																			
<p>71.</p>	<p><b>Fibrosis Risk Stratification and Comorbidity Assessment</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diabetes and obesity</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub> needs better control</li> </ul> </li> <li>• <b>Dyslipidemia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASCVD Risk Score=8.4%-9.9%</li> <li>• ESC SCORE-2 Diabetes=11%</li> </ul> </li> <li>• <b>Hypertension</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reasonable control</li> </ul> </li> <li>• <b>Sleep apnea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation for CPAP</li> </ul> </li> </ul> <p><small>CPAP: continuous positive airway pressure.</small></p>	<p>Quindi diciamo innanzitutto fibrosi, valutazione del rischio di fibrosi epatica. Il suo punteggio FIB-4 è 1,4, che rientra nell'intervallo indeterminato. Test sequenziali, VCTE di 8 kPa, coerente con F0/F1. Il punteggio FAST è al di sotto del limite stabilito e l'ELF è al di sotto del valore predittivo positivo elevato. Dal punto di vista del fegato, rientra nel lato sinistro dello spettro, giusto? Quali sono le altre comorbidità? Abbiamo sia il diabete che l'obesità. La sua emoglobina A<sub>1c</sub> necessita di un controllo migliore. Nel calcolare il suo punteggio di rischio cardiovascolare, che è compreso tra l'8,5% e il 10% sul punteggio di rischio ASCVD per il punteggio europeo, ho usato l'Italia come rischio di prevalenza. Presenta l'11% di probabilità di avere un evento cardiovascolare nei prossimi 10 anni, un ragionevole controllo dell'ipertensione e poi l'apnea notturna da considerare per la CPAP, anche se una sostanziale perdita di peso potrebbe contribuire a un miglioramento.</p>																		

<p>72.</p>	<p><b>Question</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Should we consider adding any additional therapy at this time?             <ul style="list-style-type: none"> <li>A. GLP-1RA</li> <li>B. Statin</li> <li>C. GLP-1RA + statin</li> <li>D. SGLT2 inhibitor</li> <li>E. SGLT2 inhibitor + statin</li> <li>F. Resmetirrom (if available)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Iniziamo a votare. Dovremmo prendere in considerazione qualche terapia aggiuntiva in questo momento? Sì. Per il 70% un agonista del recettore GLP e statina. È quasi come un archetipo, giusto? È obeso, necessita di un migliore controllo glicemico, non ha fibrosi avanzata, quindi trarrebbe beneficio da un agonista del recettore GLP-1; soffre anche di apnea notturna. Ancora una volta, il GLP-1 è la scelta giusta. Inoltre, ha un alto rischio di malattie cardiovascolari e quindi sarebbe opportuno sottoporlo a una terapia con statine.</p>
<p>73.</p>	<p><b>Case 3: Mr. O'Liver Hardy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 63-year-old Hispanic man with history of diabetes for 20 years, dyslipidemia, and CAD</li> <li>▪ He presents for elevated FIB-4 that was calculated by his PCP             <ul style="list-style-type: none"> <li>• AST 54 IU/L</li> <li>• ALT 47 IU/L</li> <li>• Platelets 134 k/<math>\mu</math>L</li> </ul> </li> </ul> <div style="background-color: black; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> <p>FIB-4 = 3.70 (risk for cirrhosis &gt;3.48)              FibroScan LSM 22 kPa (risk for cirrhosis &gt;20)              Ultrasound with splenomegaly (14 cm)</p> </div> <p><small>CAD: coronary artery disease</small></p>	<p>Il signor O'Liver Hardy, un uomo ispanico di 63 anni con una storia di diabete da 20 anni, dislipidemia e CAD. Presenta un livello elevato di FIB-4 calcolato con PCP, AST 54 UI/L, ALT 47 UI/L e piastrine di 134 k/<math>\mu</math>L. Quindi è un po' come una prova del nove per FIB-4, giusto? Basta guardare questo paziente. Il dato chiave è che nel calcolo di FIB-4, AST ha un peso maggiore di ALT. In questi casi il FIB-4 di questa persona sarà probabilmente più alto. In secondo luogo, il valore delle piastrine di 134 k/<math>\mu</math>L è un dato molto preoccupante.</p> <p>Sembra essere candidato per la cirrosi. Il suo calcolo FIB-4 è 3,7 e il rischio di fibrosi pari a 3,48 ha un alto valore predittivo positivo. Il suo FibroScan è 22 kPa. Un valore superiore a 20 è altamente predittivo di cirrosi. Già le sue piastrine basse sono un indicatore, giusto? Quindi siete preoccupati per l'ipertensione portale. Ne consegue la necessità di ecografia da cui emerge che il paziente ha la splenomegalia. E tutto questo è preoccupante per l'ipertensione portale.</p>

Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

74.	<p><b>Question</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Is this patient a good candidate for resmetirom if available?           <ul style="list-style-type: none"> <li>A. No</li> <li>B. Yes</li> <li>C. Unsure</li> </ul> </li> </ul>	<p>Questo paziente è un buon candidato per il trattamento con resmetirom, se fosse disponibile? Le risposte sono: No. Sì e Non sono sicuro.</p>
75.	<p><b>Question</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Is this patient a good candidate for resmetirom if available?           <ul style="list-style-type: none"> <li>A. No</li> <li>B. Yes</li> <li>C. Unsure</li> </ul> </li> </ul> <p><b>NO, this patient has cirrhosis and will not be a candidate for resmetirom until the results of MAESTRO-NASH demonstrate good safety and efficacy</b></p>	<p>No, questo paziente ha la cirrosi e non sarà candidato per il resmetirom finché i risultati del MAESTRO NASH non dimostreranno una buona sicurezza ed efficacia. Quindi ricordate, questo medicinale è adatto per il trattamento della MASH non cirrotica coerente con F2, F3 ma non è indicato in pazienti con cirrosi in questo momento.</p>
76.	<p><b>Proposed Algorithm for Patient Selection using NITs for Liver-Directed Therapy</b></p> <p><small>*If history is performed and liver histology demonstrates Stage 2 or 3 disease, can hold as long as there is no clinical or imaging evidence of PHTN (eg, ascites apparent on imaging, gastroesophageal varices, or history of hepatic encephalopathy).      MAST: magnetic resonance imaging AST; VCTEB: MRE combined with FIB-4; MRE: magnetic resonance elastography; PHTN: portal hypertension.</small></p>	<p>Detto questo, c'è un gruppo che sta cercando di sviluppare una guida per le terapie dirette al fegato e i test non invasivi (NIT). È ancora una bozza, ma lo condivido con voi oggi. Se si guarda il riquadro verde, qual è il punto debole? Quella zona ideale per il trattamento della MASH non cirrotica, che non va trattata troppo presto. Occorrono terapie a monte in questi casi. Quindi VCTE tra 10 e 15 kPa se c'è disponibilità per MRE, e negli Stati Uniti c'è. Mi è stato detto che qui si tratta principalmente di studi clinici e ricerche, ma nel caso di un valore compreso tra 3,3 e 4,2 kPa e un punteggio ELF tra 9,2 e 10,4. C'è qualche combinazione disponibile. Ho menzionato FAST, ma ci sono alcuni test combinati che possono essere eseguiti se disponibili. E nessuna evidenza di ipertensione portale. Quindi piastrine superiori a 140 k/μL e assenza di segni clinici di ipertensione portale, splenomegalia, ecc. Ora passiamo alla casella centrale. Ci sono</p>

		<p>alcuni pazienti su cui è meglio spingersi un po' oltre. Sappiamo che anche nei pazienti obesi il VCTE può essere più elevato. Quindi si potrebbe considerare il trattamento con una terapia diretta al fegato tra 15 e 20 kPa o un MRE tra 4,3 e 4,9 kPa. Punteggio ELF compreso tra 10,5 e 11,3. Di nuovo, nessuna evidenza di ipertensione portale. E non trattare nessuno con cirrosi o con sospetta ipertensione portale.</p> <p>Nei pazienti con MASLD (steatosi confermata all'imaging o sospettata dalla presenza di fattori di rischio cardiometabolico ed esclusione di altre cause di malattia epatica) il carico di fibrosi dovrebbe essere approssimato utilizzando i NIT, con l'obiettivo di prendere di mira quelli con fibrosi clinicamente significativa (F2 o F3) escludendo quelli che potrebbero avere cirrosi o ipertensione portale. Si dovrebbe prendere in considerazione la misurazione del fosfatidiletanolo (PEth) per identificare coloro che potrebbero avere MetALD o ALD. Se la biopsia epatica è disponibile e dimostra fibrosi di stadio 2 o 3, i parametri basati sui NIT possono essere ignorati, a condizione che non vi siano evidenze cliniche o di imaging di ipertensione portale.</p>
77.	<p><b>Case 4 Panel Discussion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 56-year-old patient with history of T2D for 12 years, who has been on dulaglutide for the past 5 years             <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI 29.1 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 46 mmol/mol (6.4%)</li> </ul> </li> <li>▪ FibroScan:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• LSM 11.3 kPa c/w F3 fibrosis</li> <li>• CAP 362 dB/m c/w S3 steatosis</li> </ul> </li> </ul> <p><small>c/w continuous with</small></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ How would you treat this patient?             <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Resmetirom (if available)</li> <li>B. Semaglutide</li> <li>C. Change dulaglutide to semaglutide and consider resmetirom (if available)</li> <li>D. No change</li> </ul> </li> </ul>	<p>Ok, ora mi rivolgerò al mio gruppo di esperti chiedendogli di dare il loro contributo. Quindi voi per il momento potete riposare. Niente più codici QR. Saranno presentati casi a raffica che dovrebbero stimolare la discussione. Invitiamo anche chiunque nel pubblico voglia darci qualche input o rivolgere domande in tal senso. Abbiamo un paziente di 56 anni con una storia di diabete di tipo 2 da 12 anni. Prende dulaglutide da 5 anni. Ancora nel gruppo sovrappeso. BMI di 29 kg/m<sup>2</sup>, controllo glicemico ragionevole. FibroScan, la rigidità</p>

		<p>epatica è 11,3 kPa, compatibile con fibrosi F3, steatosi significativa. Come trattereste questo paziente? Va bene, dottor Anstee, ci dica cosa ne pensa.</p> <p><b>[<i>Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP</i>]</b></p> <p>La tensione è alta adesso. Molte grazie.</p> <p>Abbiamo un uomo di mezza età, ha il diabete, è in sovrappeso e il suo diabete in realtà non è controllato in modo ottimale. I metodi non invasivi con FibroScan suggeriscono la presenza di fibrosi moderata o avanzata. Non sappiamo se è in cura con statine, se i suoi lipidi sono controllati, ma suggerirei sicuramente la terapia con statine. Penso che sia un messaggio davvero importante. La maggior parte dei nostri pazienti moriranno di malattie cardiovascolari e quindi dobbiamo essere bravi in questo. Questa è la prima cosa a cui penserei in termini di opzioni. Passerei dal dulaglutide al semaglutide sulla base delle evidenze attuali, anche se è davvero importante ricordare che non esistono farmaci autorizzati per la malattia del fegato grasso in Europa, quindi faremmo un uso off-label. Se faremo questo cambiamento l'obiettivo sarà quello di curare il suo diabete. E quindi vorrei ottimizzare il controllo del diabete per questi motivi. Se avessi a disposizione una terapia mirata al fegato come il resmetirom, prenderei in considerazione anche quella. Probabilmente mi troverò davanti a qualcosa del genere. Ma le mie ragioni per il passaggio al semaglutide sarebbero quelle di migliorare il diabete, anche se ha un ulteriore vantaggio.</p> <p><b>[<i>Meena B. Bansal, MD, FAASLD</i>]</b></p> <p>E forse è ancora possibile perdere un po' più di peso. Elisabetta, vorrebbe aggiungere qualcosa? E se qualcuno tra il pubblico ha un commento,</p>
--	--	---

		<p>per favore si avvicini al microfono.</p> <p><b>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</b></p> <p>Avrei una domanda per lei. Prenderebbe in considerazione la chirurgia bariatrica?</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>BMC di 29 kg/m<sup>2</sup>? Non ho evidenze in questo caso. Ad esempio, se avesse l'apnea notturna, e il numero di comorbidità fosse limitato, l'ipotesi della chirurgia bariatrica dovrebbe essere considerata e discussa con il paziente, ma direi che ci troviamo all'estremità inferiore dello spettro per la chirurgia bariatrica.</p> <p><b>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</b></p> <p>In effetti sì, se è in sovrappeso, ma con 2 comorbidità almeno, perché ha la MASH e soffre di diabete di tipo 2 e dulaglutide non è sufficiente a fargli perdere peso. Il problema è quanti segni di ipertensione portale può avere quest'uomo? A ogni modo, si dovrebbe fare un'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore prima dell'intervento bariatrico per essere sicuri che non ci siano segni di ipertensione portale, una sottovalutazione della fibrosi con elastografia epatica, perché a volte può succedere. Sì, è qualcosa di cui si potrebbe discutere.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Va bene. Va bene. Altre domande o commenti sulla risposta? In conclusione penso che certamente stiamo parlando di gestione delle comorbidità, e vedremo fino a che punto si ottiene un'inversione della fibrosi con una terapia mirata al fegato e se non si ottiene l'effetto desiderato per la fibrosi epatica,</p>
--	--	---



		<p>diciamo, dopo 1 anno, si potrebbe prendere in considerazione una terapia aggiuntiva. Va bene.</p>
<p>78.</p>	<p><b>Case 5 Panel Discussion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 58-year-old man with history of hypertension, OSA, and obesity (BMI 45.2 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>▪ Presents with incidental finding of hepatosplenomegaly on ultrasound</li> <li>▪ FibroScan:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• LSM 7.8 kPa c/w F1 fibrosis</li> <li>• CAP 371 dB/m c/w S3 steatosis</li> </ul> </li> </ul> <p>OSA obstructive sleep apnea</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ How would you treat this patient?             <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Resmetirom (if available)</li> <li>B. Semaglutide</li> <li>C. Semaglutide + resmetirom (if available)</li> <li>D. Neither treatment</li> </ul> </li> </ul>	<p>Passiamo al prossimo caso: un uomo di 58 anni con una storia di ipertensione, apnea notturna, obesità, BMI di 45 kg/m<sup>2</sup>, si presenta con un riscontro incidentale di epatosplenomegalia all'ecografia. Il FibroScan è coerente con fibrosi F0, F1 e steatosi significativa. Questa persona sembra perfetta per un intervento di chirurgia bariatrica. Quindi la chirurgia bariatrica è un'opzione. Ma molte persone non vogliono sottoporsi alla chirurgia bariatrica, non è vero? Si tratta di una scelta del paziente. Quindi la chirurgia bariatrica sarebbe un'opzione. Quando ne parliamo, il paziente non ha una fibrosi significativa. Con una fibrosi F1, vogliamo in realtà concentrarci sulla gestione dell'apnea notturna, dell'ipertensione, dell'obesità. Quindi questa è una persona perfetta per una strategia di perdita di peso. Agonista farmacologico del recettore GLP-1. Quentin, vuole aggiungere qualcosa?</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>Sì, solo un pensiero. Come Lei ha giustamente detto, questo paziente ha molteplici fattori di rischio metabolico. È anche notevolmente sovrappeso. Sappiamo che l'elastografia può esserne influenzata negativamente. E sarei preoccupato, soprattutto data l'evidenza di epatosplenomegalia, che quella rigidità epatica sia falsamente rassicurante. Quindi probabilmente...</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Quale sarebbe il test successivo in questo caso?</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>Occorre avere una visione olistica di un</p>

		<p>paziente, ma prenderei fortemente in considerazione una biopsia epatica o qualcosa di aggiuntivo a questo punto. Non ho MRE a mia disposizione. L'MRE è meno soggettiva o soggetta all'influenza del BMI. Quindi, l'altra opzione sarebbe quella di utilizzare un biomarcatore circolante come l'ELF e poi ottenere una triangolazione. Ma vorrei maggiori informazioni prima di sentirmi completamente rassicurato sulla rigidità epatica di questo paziente.</p> <p><b>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</b></p> <p>Sono d'accordo con Quentin perché la splenomegalia non c'entra moltissimo con un valore dell'elastografia epatica di 7,8 kPa.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>A volte, si osserva una milza ingrossata nelle persone di grossa corporatura e questo paziente è piuttosto obeso. Ma assolutamente, penserei a qualche altra valutazione e forse anche a una valutazione longitudinale nel tempo. Penso che Quentin abbia sottolineato giustamente che per valutare un paziente userebbe test che si possono ripetere e diverse modalità di test che potrebbero non essere sensibili al suo stato di peso corporeo sarebbero tutte ottime opzioni. Passiamo al prossimo caso.</p>
79.	<p><b>Case 6 Panel Discussion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 55-year-old Asian woman with history of dyslipidemia and BMI of 21 kg/m<sup>2</sup></li> <li>▪ Presents with mild elevation in AST and ALT</li> <li>▪ FibroScan:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• LSM 10.8 kPa c/w F2 fibrosis</li> <li>• CAP 325 dB/m c/w S2 steatosis</li> </ul> </li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ How would you treat this patient?             <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Resmetirom (if available)</li> <li>B. Semaglutide</li> <li>C. Semaglutide + resmetirom (if available)</li> <li>D. Neither treatment</li> </ul> </li> </ul>	<p>Una donna asiatica di 55 anni con una storia di dislipidemia e un BMI di 21 kg/m<sup>2</sup> e che presenta un lieve aumento di AST e ALT. FibroScan con una rigidità epatica di 10,8 kPa compatibile con F2 e steatosi moderata. Dottor Anstee, cosa farebbe in questo caso?</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>Continuiamo in ordine alfabetico. Questo è</p>

		<p>molto difficile.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Lo conserverò per la fine.</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>È un caso interessante perché ovviamente questa paziente è asiatica. Anche se il suo indice di massa corporea è 21 kg/m<sup>2</sup>, e nel Regno Unito siamo addestrati ad aggiungere 3 a questo valore per dare un leggero aggiustamento etnico, rientrerebbe comunque in quello che sarebbe considerato un intervallo di peso sano. Ciò detto, dobbiamo considerare altri dettagli. Esiste questo fantastico concetto della soglia di grasso personale, che credo sia molto importante. Una persona può avere quello che si potrebbe considerare il peso appropriato, ma che può essere troppo in base al suo corredo genetico e così via. Non sono particolarmente preoccupato, ci sono solo lievi cambiamenti nella biochimica. Non credo che sia particolarmente pertinente qui. Non sembra essere una buona pista. La rigidità epatica è elevata e c'è sicuramente un aumento dell'accumulo di grasso nel fegato, quindi abbiamo a che fare con un certo grado di fibrosi. Vorrei sapere che lo screening del fegato è completamente a posto, che la paziente è adeguatamente trattata per la sua dislipidemia. La situazione si complica.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Quindi se avesse una terapia diretta al fegato?</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>Se avessi una terapia diretta al fegato, la prenderei sicuramente in considerazione, ma forse vorrei sapere come cercare di ridurre il</p>
--	--	--

		<p>peso di questa paziente a un peso appropriato per lei. Quindi potrebbe esserci una combinazione di approcci, gradualità.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Va bene.</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>Elisabetta?</p> <p><b>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</b></p> <p>In realtà, vorrei sapere qualcosa in più sui fattori di rischio di questa donna perché, sappiamo che ha una storia di dislipidemia, ma di che tipo, da quanto tempo, è stata curata o no? Poi farei l'alcol test, tanto per essere sicura, perché non si sa mai.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Cosa ha detto? Il test dell'ALT? Ha detto test dell'ALT?</p> <p><b>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</b></p> <p>Alcol.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Oh, alcol.</p> <p><b>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</b></p> <p>Questionario sull'alcol.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Va bene.</p> <p><b>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</b></p>
--	--	---

		<p>E per terzo farei un test genetico per <i>PNPLA3</i>.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Interessante. Grazie. Sta riscontrando un'elevata prevalenza di <i>PNPLA3</i> nei pazienti asiatici.</p> <p><b>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</b></p> <p>In effetti, c'è una prevalenza significativa, del 30%.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Un dato interessante. Va bene. Quindi vorrebbe sapere qualcosa in più sulla paziente, possibilmente una terapia diretta al fegato, perché supponiamo che le sue comorbidità siano controllate in termini di dislipidemia. Ma, Quentin, Lei ritiene comunque che una perdita ulteriore di peso potrebbe essere importante con un BMI di 21 kg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>Dobbiamo riconoscere che si tratterebbe di un soggetto ad alto rischio di malattie cardiovascolari, e quindi vorremmo ottimizzare la gestione anche sotto questo punto di vista.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Assolutamente.</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>Non c'è giusto o sbagliato qui, vero?</p>
--	--	--

80.

### Case 7 Panel Discussion

- 53-year-old man with history of:
  - Hypertension
  - T2D (HbA<sub>1c</sub> 70.5 mmol/mol; 8.6%)
  - Obesity (BMI 39.2 kg/m<sup>2</sup>)
- Presents with incidental finding of hepatosplenomegaly on ultrasound
- FibroScan:
  - LSM 13.6 kPa c/w F3 fibrosis
  - CAP 371 dB/m c/w S3 steatosis
- How would you treat this patient?
  - A. Resmetirom (if available)
  - B. Semaglutide
  - C. Semaglutide + resmetirom (if available)
  - D. Neither treatment

**[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]**

Sì. No, no, no. Ci stiamo solo divertendo. Ok, eccellente. Bene. Infine l'ultimo caso, e poi vedremo se ci sono domande scottanti. Abbiamo un uomo di 53 anni con una storia di ipertensione, diabete di tipo 2, 8,6% di obesità non ben controllata, si presenta con riscontro incidentale di epatosplenomegalia all'ecografia. Succede sempre. Davvero tanti pazienti presentano epatosplenomegalia. Non so se sia solo una sovralettura da parte del radiologo, e poi un FibroScan di 13,6 kPa compatibile con fibrosi F3 e steatosi significativa. Elisabetta, cosa ne pensa?

**[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]**

Beh, prima di tutto, sembrerebbe che quest'uomo non ha mai visto un medico in vita sua perché ha l'8,6% di diabete di tipo 2, quasi 40 kg/m<sup>2</sup> di BMI e si presenta con un riscontro incidentale di epatosplenomegalia. Quindi la prima ecografia che ha fatto era troppo tardi. Penso inoltre, che sia già cirrotico o molto vicino a esserlo. Come lo tratterei? Per tenere sotto controllo il diabete di tipo 2 e l'obesità, ovviamente, userei semaglutide, resmetirom. Sì. Devo essere sicura che non sia cirrotico. Quante saranno le sue piastrine? Voglio dire, ...

**[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]**

Da un lato. Nessuna evidenza di ipertensione portale.

**[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]**

Va bene. Nessuna evidenza di ipertensione portale.

		<p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Nessuna evidenza di ipertensione portale.</p> <p><b>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</b></p> <p>Nessuna evidenza di ipertensione portale, quindi resmetirom.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Ok, fantastico. Vuole aggiungere qualcosa Quentin? Questo è un paziente che ha chiaramente bisogno di un migliore controllo glicemico, ha bisogno di perdere peso e trarrebbe beneficio da un GLP-1. Semaglutide è una scelta obbligata. Forse dal momento che ha una fibrosi avanzata, F3, tanto più se non otteniamo una buona risoluzione o un miglioramento della fibrosi, aggiungerei un'altra terapia.</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>Sono completamente d'accordo con Elisabetta. Dobbiamo iniziare da zero. Abbiamo molto lavoro correttivo in termini di cura di questo paziente, nel cambiamento dello stile di vita, di cui non abbiamo nemmeno parlato ancora. Ne parleremo. Lo indirizzerei a un dietista, a un fisioterapista, ottimizzerei il controllo dei suoi lipidi, sicuramente terrei ben controllato il diabete, seguendo le linee guida. La cosa da ricordare è che non dobbiamo fare tutto in un giorno. Quindi, inizieremo con alcune cose. Ci baseremo su questo. Poi valuteremmo che questo paziente è un potenziale pre-cirrotico. Quindi, se disponibile, resmetirom potrebbe essere una buona soluzione. Ma ci sono diversi passaggi che vorrei fare per raggiungere questo obiettivo.</p>
--	--	---

81.

### Shared Decision-making for Long-term Disease Management

**The SHARE Approach: 5 Essential Steps of Shared Decision-Making**

- 1 **S**EEK your patient's participation.
- 2 **H**ELP your patient explore & compare treatment options.
- 3 **A**SSESS your patient's values & preferences.
- 4 **R**EACH a decision with your patient.
- 5 **E**VALUATE your patient's decision.

Agency for Healthcare Quality and Research. <https://www.aHRQ.gov/health-literacy/professional-training/shared-decision/index.html> Reproduced for educational purposes only.

*[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]*

Grazie. Siamo perfettamente in orario. Quindi, se non ci sono altre domande scottanti, vi ringraziamo per il vostro impegno e per la partecipazione.