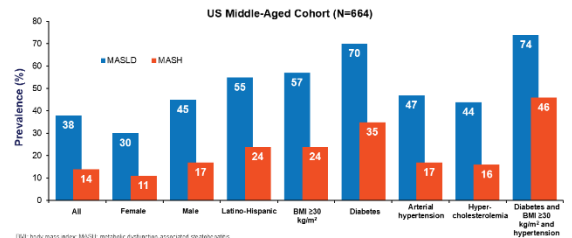
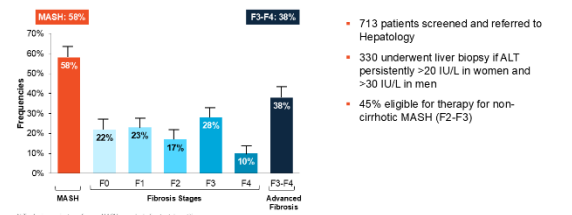


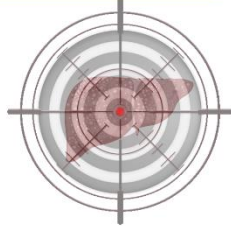
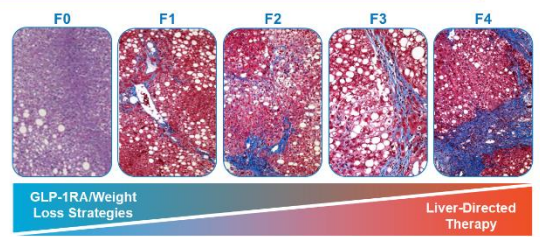

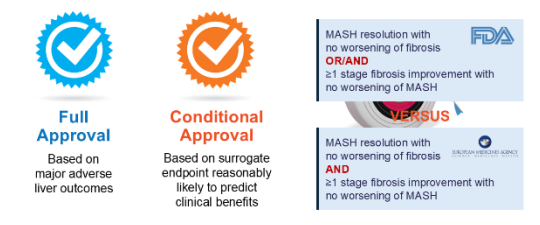
Ingresso in una nuova era della steatoepatite metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

1.		<p>Meena Bansal, MD, FAASLD È un piacere per me darvi il benvenuto in questa mattina molto piovosa, mentre entriamo in una nuova era della steatoepatite metabolica.</p>										
2.	<p>Faculty</p>  <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Course Director Professor of Medicine System Chief, Division of Liver Diseases Director, MASLD/MASH Center of Excellence Icahn School of Medicine at Mount Sinai New York, NY</p> <p>Quentin Anstee, PhD, FRCP Dean of Research & Innovation Professor of Experimental Hepatology Newcastle University Newcastle upon Tyne, England</p> <p>Professor Laurent Castera, MD, PhD Université Paris-Cité Department of Hepatology Hôpital Beaujon, Assistance Publique- Hôpitaux de Paris INSERM UMR 1148, Centre de Recherche sur l'Inflammation Paris Montmartre Clotchy, France</p>	<p>Sono Meena Bansal. Sono a capo della Divisione di malattie del fegato al Mount Sinai di New York e sono affiancata dai miei stimati colleghi, il dott. Quentin Anstee, preside della ricerca e innovazione a Newcastle, e il professor Laurent Castera dell'Università di Parigi e del Dipartimento di epatologia.</p>										
3.	<p>Honoring Stephen A. Harrison, MD, FAASLD</p>  <p>We extend our deepest condolences to Dr. Harrison's family and colleagues during this difficult time.</p>	<p>Quindi vorrei iniziare rendendo omaggio al nostro caro amico. Come molti di voi sapranno, all'inizio di quest'anno abbiamo perso il dottor Harrison. E sapete, è stato un amico davvero generoso, ci ha donato il suo tempo e il suo sostegno. E sarebbe incurante non includerlo in questo discorso. Molte delle diapositive sono una specie di classico Stephen Harrisonismo. E credo che ciò che la maggior parte delle persone sa di Stephen è che, pur essendo un agguerrito concorrente, non è mai stato competitivo, e tutti noi abbiamo apprezzato il poter collaborare con lui.</p>										
4.	<p>The Growing Burden of MASLD/MASH: A Call to Action</p>  <p>Meena B. Bansal, MD Professor of Medicine System Chief, Division of Liver Diseases Director, MASLD/MASH Center of Excellence Icahn School of Medicine at Mount Sinai New York, NY</p>	<p>Bene, inizieremo parlando del crescente peso della steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, MASLD) e della steatoepatite associata a disfunzione metabolica (Metabolic dysfunction Associated SteatoHepatitis, MASH), che credo questo pubblico conosca fin troppo bene.</p>										
5.	<p>Global Prevalence of MASLD: On the Rise</p>  <p>The Global Prevalence of MASLD</p> <p>Pooled Prevalence of MASLD: 30.05% (95% confidence interval: 27.88 to 32.32%) (1980-2019)</p> <p>The Global Prevalence of MASLD over Time</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Survey Year (Middle Year of Data Collection)</th> <th>Prevalence (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1980-2009</td> <td>25.26% (21.59-29.33%)</td> </tr> <tr> <td>2007-2010</td> <td>28.48% (25.40-31.06%)</td> </tr> <tr> <td>2011-2015</td> <td>29.70% (23.84-32.27%)</td> </tr> <tr> <td>2016-2019</td> <td>30.20% (23.72-42.89%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>MASLD: metabolic dysfunction associated steatotic liver disease. Younossi/MZ, et al. Hepatology. 2023;77(4):1335-1347. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.</p>	Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (%)	1980-2009	25.26% (21.59-29.33%)	2007-2010	28.48% (25.40-31.06%)	2011-2015	29.70% (23.84-32.27%)	2016-2019	30.20% (23.72-42.89%)	<p>La prevalenza globale della MASLD ha continuato ad aumentare nel tempo, in modo particolare tra coloro che soffrono di diabete di tipo 2.</p>
Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (%)											
1980-2009	25.26% (21.59-29.33%)											
2007-2010	28.48% (25.40-31.06%)											
2011-2015	29.70% (23.84-32.27%)											
2016-2019	30.20% (23.72-42.89%)											

6.	<p>Prospective Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts: Compounding Risks</p>  <table border="1"> <caption>US Middle-Aged Cohort (N=664) Prevalence (%)</caption> <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 kg/m²</td> <td>57</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>76</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 kg/m² and hypertension</td> <td>74</td> <td>48</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>DOI: 10.1002/hep.3456; MASH: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; Harrison SA, et al. J Hepatol. 2021;75:1034-1041. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Category	MASLD (%)	MASH (%)	All	38	14	Female	30	11	Male	45	17	Latino-Hispanic	55	24	BMI ≥30 kg/m ²	57	24	Diabetes	76	35	Arterial hypertension	47	17	Hypercholesterolemia	44	16	Diabetes and BMI ≥30 kg/m ² and hypertension	74	48	<p>Si tratta di uno studio di coorte prospettico, condotto in realtà da Stephen Harrison, in cui sono stati esaminati pazienti indirizzati per una colonscopia diretta, che presentavano fattori di rischio metabolici e steatosi all'imaging. E hanno proposto loro una biopsia epatica. Di questi pazienti, il 14% era affetto da MASH. E se si considerano categorie specifiche, si è riscontrata una maggiore prevalenza tra i latinoamericani o ispanici, con un BMI superiore a 30 kg/m² e tra i diabetici. Chi aveva il diabete, era obeso e soffriva di ipertensione aveva il 46% di probabilità di avere la MASH. Inoltre, di tutta la coorte, circa il 35% aveva una fibrosi F2 o superiore. Si potrebbe dire: "Questo è il caso di Stephen, in Texas, ma questo è il caso di Laurent, in Francia".</p>
Category	MASLD (%)	MASH (%)																														
All	38	14																														
Female	30	11																														
Male	45	17																														
Latino-Hispanic	55	24																														
BMI ≥30 kg/m ²	57	24																														
Diabetes	76	35																														
Arterial hypertension	47	17																														
Hypercholesterolemia	44	16																														
Diabetes and BMI ≥30 kg/m ² and hypertension	74	48																														
7.	<p>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D</p> <p>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</p>  <table border="1"> <caption>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Frequency (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MASH</td> <td>56%</td> </tr> <tr> <td>F3-F4</td> <td>38%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 713 patients screened and referred to Hepatology 330 underwent liver biopsy if ALT persistently >20 IU/L in women and >30 IU/L in men 45% eligible for therapy for non-cirrhotic MASH (F2-F3) <p><small>DOI: 10.1002/hep.3457; MASH: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; Castéra L, et al. Hepatology. 2021;74:1334-1342. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Category	Frequency (%)	MASH	56%	F3-F4	38%	<p>E quando ha collaborato con cliniche di endocrinologia, i pazienti sono stati indirizzati a un epatologo quando venivano sottoposti a screening endocrinologico con enzimi epatici elevati o steatosi tramite imaging: Sono stati sottoposti a screening 713 pazienti e indirizzati a un epatologo; 330 sono stati sottoposti a biopsia epatica se il livello di ALT era persistentemente superiore a 20 UI/l nelle donne e superiore a 30 UI/l negli uomini. Quindi sono numeri piuttosto bassi, giusto? Se vedeste pazienti con valori pari a 20 e 30 UI/l, molti non penserebbero nemmeno che ciò sia anormale. Ma sappiamo che quando si parla di vera normalità, il valore è molto, molto più basso. Nei pazienti che sono stati sottoposti a biopsia epatica, il 45% presentavano fibrosi F2 o F3 e quindi sarebbero idonei a una terapia per MASH non cirrotica. È importante notare che il 38% presentava fibrosi F3 o F4.</p>																								
Category	Frequency (%)																															
MASH	56%																															
F3-F4	38%																															

<p>8.</p>	<h3>Leading Causes of Mortality in MASLD</h3> <p>PRELHIN Study: 619 MASLD Cases (median follow-up 12.6 [0.3-35.1] years)</p> <p><small>© 2023 AGA Angulo P, et al. Gastroenterology. 2023;165:385-397. *10. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>È importante sottolineare che la causa principale di morte in questi pazienti sono le malattie cardiovascolari, seguite dalle neoplasie extraepatiche. Quindi, quando parliamo di un approccio terapeutico, dobbiamo tenere presente che vogliamo anche assicurarci di prestare attenzione ai fattori di rischio cardiovascolare.</p>
<p>9.</p>	<h3>Lifestyle Recommendations for Treating MASH</h3> <p>Treat Each Comorbidity</p> <ul style="list-style-type: none"> Obesity: GLP-1RA or GLP-1RA/GIP Diabetes: Pioglitazone and/or GLP-1RA Dyslipidemia: Statin Hypertension Sleep apnea <p>Tackle Overweight/Obese Status</p> <ul style="list-style-type: none"> Weight loss Exercise Diet <p>Patient-Centered Approach</p> <p>Cofactors: Dietary Modifiers Alcohol, smoking, fructose, coffee, Mediterranean diet</p> <p><small>CV: cardiovascular; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Diack R, et al. Gastroenterology. 2023;165:385-397. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>E così questa è una delle foto classiche di Stephen con i piedi che si muovono. Dobbiamo adottare un approccio incentrato sul paziente, concentrandoci sulla lotta al sovrappeso o all'obesità attraverso l'esercizio fisico e la perdita di peso. È importante sottolineare che l'esercizio fisico, indipendentemente dalla perdita di peso, è anch'esso benefico: per ogni incremento di 1.000 passi nel conteggio dei passi, si ottiene una riduzione del 15% della mortalità per tutte le cause. Diciamo ai nostri pazienti di non bere e di non fumare. Evitare le bevande contenenti fruttosio. Bere 2 o 3 tazze di caffè al giorno e seguire una dieta mediterranea. E naturalmente dobbiamo trattare in modo aggressivo ogni comorbilità, l'obesità con GLP-1 o combinazioni, il diabete. La dislipidemia è di fondamentale importanza perché spesso vediamo che i pazienti non iniziano la terapia con statine, anche se soddisfano i criteri in base al punteggio di rischio cardiovascolare, a causa del timore di enzimi epatici anomali al basale.</p>
<p>10.</p>	<h3>You Cannot Out-Exercise the Fork!</h3>	<p>Ma questo è forse un altro classico. Ci si può allenare molto, ma la verità è che non si può compensare l'alimentazione con l'esercizio.</p>
<p>11.</p>	<h3>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH</h3>	<p>Appare chiaro che per i pazienti affetti da MASH è necessario un approccio olistico della gestione terapeutica. Come epatologi siamo certamente preoccupati per la risoluzione della MASH e per il miglioramento della fibrosi. Ma dato che le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte, dobbiamo ricercare effetti benefici sul profilo lipidico. E poiché la resistenza all'insulina è fondamentale per la lipotossicità in molti organi terminali, l'ideale</p>



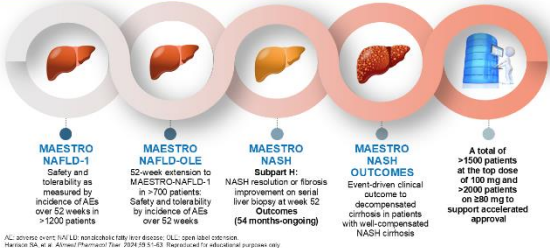
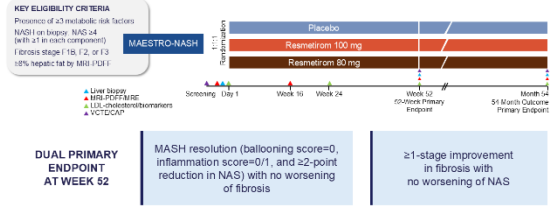
Ingresso in una nuova era della steatoepatite metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

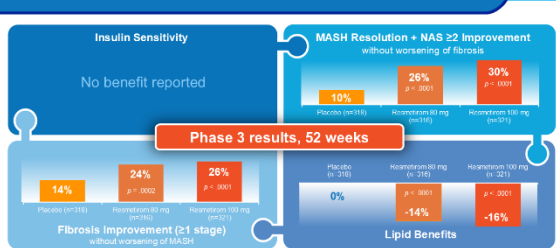
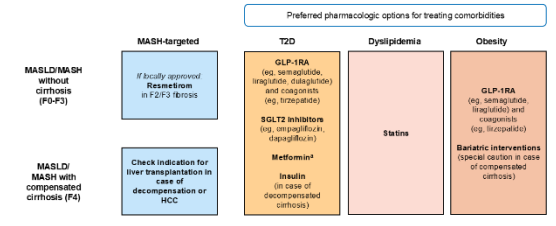
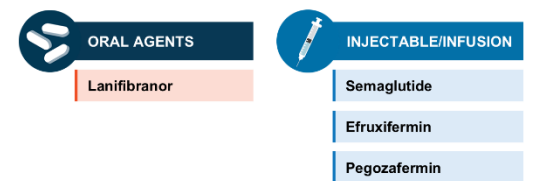
12.	<p>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH (cont)</p> <p>Liver-targeted therapies allow for a faster and stronger effect on fibrosis</p> 	<p>sarebbe trovare terapie che possano anche affrontare la sensibilità all'insulina.</p> <p>Tuttavia, le terapie mirate al fegato consentono di ottenere l'effetto più rapido e più forte sulla fibrosi.</p>															
13.	<p>How to Manage MASLD/MASH</p> 	<p>Quindi bisogna davvero pensare a questo come a un continuum. Per coloro che presentano fibrosi minima F0, F1 la strategia può essere più a monte, utilizzando agonisti del recettore GLP-1, altre strategie di perdita di peso e chirurgia bariatrica. Tuttavia, man mano che la fibrosi si accumula e si sviluppa una malattia più avanzata, F3, F4, è il momento di una terapia più mirata al fegato.</p>															
14.	<p>THR-β Agonists and Other Disease-Specific Therapies Poised to Change the Paradigm</p> <p>Meena Bansal, MD Professor of Medicine System Chief, Division of Liver Diseases Director, MASLD/MASH Center of Excellence Icahn School of Medicine at Mount Sinai Health</p> 	<p>E quindi parliamo un po' degli agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo e di altre nuove terapie in fase di sperimentazione.</p>															
15.	<p>Regulatory Framework for Drug Approval</p>  <p>Full Approval Based on major adverse liver outcomes</p> <p>Conditional Approval Based on surrogate endpoint reasonably likely to predict clinical benefits</p> <table border="1" data-bbox="606 1310 821 1512"> <tr> <td>MASH resolution with no worsening of fibrosis</td> <td>OR</td> <td>FDA</td> </tr> <tr> <td>≥ 1 stage fibrosis improvement with no worsening of MASH</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">VERSUS</td> </tr> <tr> <td>MASH resolution with no worsening of fibrosis</td> <td>AND</td> <td>EMA</td> </tr> <tr> <td>≥ 1 stage fibrosis improvement with no worsening of MASH</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p><small>US Food and Drug Administration (FDA). MASH (a) & (b) (c) (d) (e) (f) (g) (h) (i) (j) (k) (l) (m) (n) (o) (p) (q) (r) (s) (t) (u) (v) (w) (x) (y) (z) (aa) (ab) (ac) (ad) (ae) (af) (ag) (ah) (ai) (aj) (ak) (al) (am) (an) (ao) (ap) (aq) (ar) (as) (at) (au) (av) (aw) (ax) (ay) (az) (ba) (bb) (bc) (bd) (be) (bf) (bg) (bh) (bi) (bj) (bk) (bl) (bm) (bn) (bo) (bp) (bq) (br) (bs) (bt) (bu) (bv) (bw) (bx) (by) (bz) (ca) (cb) (cc) (cd) (ce) (cf) (cg) (ch) (ci) (cj) (ck) (cl) (cm) (cn) (co) (cp) (cq) (cr) (cs) (ct) (cu) (cv) (cw) (cx) (cy) (cz) (da) (db) (dc) (dd) (de) (df) (dg) (dh) (di) (dj) (dk) (dl) (dm) (dn) (do) (dp) (dq) (dr) (ds) (dt) (du) (dv) (dw) (dx) (dy) (dz) (ea) (eb) (ec) (ed) (ee) (ef) (eg) (eh) (ei) (ej) (ek) (el) (em) (en) (eo) (ep) (eq) (er) (es) (et) (eu) (ev) (ew) (ex) (ey) (ez) (fa) (fb) (fc) (fd) (fe) (ff) (fg) (fh) (fi) (fj) (fk) (fl) (fm) (fn) (fo) (fp) (fq) (fr) (fs) (ft) (fu) (fv) (fw) (fx) (fy) (fz) (ga) (gb) (gc) (gd) (ge) (gf) (gg) (gh) (gi) (gj) (gk) (gl) (gm) (gn) (go) (gp) (gq) (gr) (gs) (gt) (gu) (gv) (gw) (gx) (gy) (gz) (ha) (hb) (hc) (hd) (he) (hf) (hg) (hh) (hi) (hj) (hk) (hl) (hm) (hn) (ho) (hp) (hq) (hr) (hs) (ht) (hu) (hv) (hw) (hx) (hy) (hz) (ia) (ib) (ic) (id) (ie) (if) (ig) (ih) (ii) (ij) (ik) (il) (im) (in) (io) (ip) (iq) (ir) (is) (it) (iu) (iv) (iw) (ix) (iy) (iz) (ja) (jb) (jc) (jd) (je) (jf) (jg) (jh) (ji) (jj) (jk) (jl) (jm) (jn) (jo) (jp) (jq) (jr) (js) (jt) (ju) (jv) (jw) (jx) (jy) (jz) (ka) (kb) (kc) (kd) (ke) (kf) (kg) (kh) (ki) (kj) (kk) (kl) (km) (kn) (ko) (kp) (kq) (kr) (ks) (kt) (ku) (kv) (kw) (kx) (ky) (kz) (la) (lb) (lc) (ld) (le) (lf) (lg) (lh) (li) (lj) (lk) (ll) (lm) (ln) (lo) (lp) (lq) (lr) (ls) (lt) (lu) (lv) (lw) (lx) (ly) (lz) (ma) (mb) (mc) (md) (me) (mf) (mg) (mh) (mi) (mj) (mk) (ml) (mm) (mn) (mo) (mp) (mq) (mr) (ms) (mt) (mu) (mv) (mw) (mx) (my) (mz) (na) (nb) (nc) (nd) (ne) (nf) (ng) (nh) (ni) (nj) (nk) (nl) (nm) (nn) (no) (np) (nq) (nr) (ns) (nt) (nu) (nv) (nw) (nx) (ny) (nz) (oa) (ob) (oc) (od) (oe) (of) (og) (oh) (oi) (oj) (ok) (ol) (om) (on) (oo) (op) (oq) (or) (os) (ot) (ou) (ov) (ow) (ox) (oy) (oz) (pa) (pb) (pc) (pd) (pe) (pf) (pg) (ph) (pi) (pj) (pk) (pl) (pm) (pn) (po) (pp) (pq) (pr) (ps) (pt) (pu) (pv) (pw) (px) (py) (pz) (qa) (qb) (qc) (qd) (qe) (qf) (qg) (qh) (qi) (qj) (qk) (ql) (qm) (qn) (qo) (qp) (qq) (qr) (qs) (qt) (qu) (qv) (qw) (qx) (qy) (qz) (ra) (rb) (rc) (rd) (re) (rf) (rg) (rh) (ri) (rj) (rk) (rl) (rm) (rn) (ro) (rp) (rq) (rr) (rs) (rt) (ru) (rv) (rw) (rx) (ry) (rz) (sa) (sb) (sc) (sd) (se) (sf) (sg) (sh) (si) (sj) (sk) (sl) (sm) (sn) (so) (sp) (sq) (sr) (ss) (st) (su) (sv) (sw) (sx) (sy) (sz) (ta) (tb) (tc) (td) (te) (tf) (tg) (th) (ti) (tj) (tk) (tl) (tm) (tn) (to) (tp) (tq) (tr) (ts) (tt) (tu) (tv) (tw) (tx) (ty) (tz) (ua) (ub) (uc) (ud) (ue) (uf) (ug) (uh) (ui) (uj) (uk) (ul) (um) (un) (uo) (up) (uq) (ur) (us) (ut) (uu) (uv) (uw) (ux) (uy) (uz) (va) (vb) (vc) (vd) (ve) (vf) (vg) (vh) (vi) (vj) (vk) (vl) (vm) (vn) (vo) (vp) (vq) (vr) (vs) (vt) (vu) (vv) (vw) (vx) (vy) (vz) (wa) (wb) (wc) (wd) (we) (wf) (wg) (wh) (wi) (wj) (wk) (wl) (wm) (wn) (wo) (wp) (wq) (wr) (ws) (wt) (wu) (wv) (ww) (wx) (wy) (wz) (xa) (xb) (xc) (xd) (xe) (xf) (xg) (xh) (xi) (xj) (xk) (xl) (xm) (xn) (xo) (xp) (xq) (xr) (xs) (xt) (xu) (xv) (xw) (xx) (xy) (xz) (ya) (yb) (yc) (yd) (ye) (yf) (yg) (yh) (yi) (yj) (yk) (yl) (ym) (yn) (yo) (yp) (yq) (yr) (ys) (yt) (yu) (yv) (yw) (yx) (yy) (yz) (za) (zb) (zc) (zd) (ze) (zf) (zg) (zh) (zi) (zj) (zk) (zl) (zm) (zn) (zo) (zp) (zq) (zr) (zs) (zt) (zu) (zv) (zw) (zx) (zy) (zz)</small></p>	MASH resolution with no worsening of fibrosis	OR	FDA	≥ 1 stage fibrosis improvement with no worsening of MASH			VERSUS			MASH resolution with no worsening of fibrosis	AND	EMA	≥ 1 stage fibrosis improvement with no worsening of MASH			<p>Sappiamo quindi che per ottenere la piena approvazione, l'obiettivo è quello di ridurre gli effetti avversi gravi sul fegato. E questi studi sono in corso. Nel frattempo, tuttavia, abbiamo un'approvazione condizionale basata su un endpoint surrogato, che ha una ragionevole probabilità di prevedere benefici clinici. E ieri ho imparato un nuovo termine. Ora RLSE [endpoint surrogato ragionevolmente probabile]. Quindi l'approvazione condizionale si basa su marcatori surrogati. Per la FDA si tratta di una risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi o almeno di un miglioramento di uno stadio della fibrosi, senza peggioramento della MASH, rispetto all'EMA, per la quale sono richiesti entrambi.</p>
MASH resolution with no worsening of fibrosis	OR	FDA															
≥ 1 stage fibrosis improvement with no worsening of MASH																	
VERSUS																	
MASH resolution with no worsening of fibrosis	AND	EMA															
≥ 1 stage fibrosis improvement with no worsening of MASH																	

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

<p>16.</p>	<p>MASH Development A Climb to the Goal</p>	<p>Questa è stata una lunga strada. Molti di voi qui presenti hanno preso parte a molti di questi programmi. Alcuni sono caduti, altri sono stati buttati giù dal dirupo. Ma alla fine siamo stati felici di aver ricevuto la prima approvazione della FDA per il resmetirom il 14 marzo 2024.</p>
<p>17.</p>	<p>Evidence on the Role of Liver Hypothyroidism</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypothyroidism is associated with higher MASLD incidence During MASH progression, reduction of DIO1 and increase of DIO3 	<p>Quali sono quindi le prove sul ruolo dell'ipotiroidismo epatico? Sappiamo che l'ipotiroidismo complessivo è associato a una maggiore incidenza di MASLD. Il T4 è un proormone. Entra nel fegato e viene convertito in T3 attivo dall'enzima deiiodinasi 1. Una parte di questo T4 viene convertita in T3 reverse, che è inattivato dalla deiiodinasi 3. In caso di danno epatico cronico, si verifica una sovraregolazione della deiiodinasi 3, per cui una quantità maggiore di T4 si trasforma in T3 reverse, che è inerte, e una quantità minore si trasforma nella forma attiva di T3. Quindi si ha un ipotiroidismo intraepatico relativo.</p>
<p>18.</p>	<p>THR-β Agonists: Mechanism of Action</p>	<p>Questo è un video che spiega, e ne parleremo più approfonditamente, il meccanismo d'azione degli agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo.</p> <p>Video Gli agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo, o agonisti del THR-β, sono piccole molecole progettate per agire specificamente nel fegato. Questi agenti entrano nel nucleo all'interno dell'epatocita e si legano al THR-β 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 β-ossidazione. Il trattamento complessivo con agonisti del THR-β è efficace nel ridurre il contenuto di grasso epatico e la fibrosi.</p>

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

<p>19.</p>	<p>Importance of THR-β Liver Specificity</p>  <p>Potential side effects in the absence of selectivity</p>	<p>Meena Bansal, MD, FAASLD Ed è importante avere questa selettività per il recettore β dell'ormone tiroideo. Il fegato è l'organo in cui sono espressi molto più recettori β rispetto ai recettori α, e i recettori α sono ciò a cui solitamente si pensa, come gli effetti collaterali della tireotossicosi con tachicardia e perdita ossea.</p>
<p>20.</p>	<p>First FDA Approved for MASH,^a a THR-β agonist</p>  <p><small>FDA-approved labeling states that resmetirom is approved for the treatment of decompensated MASH.</small></p>	<p>E così la prima terapia approvata dalla FDA per la MASH, un agonista del recettore β dell'ormone tiroideo, è il resmetirom.</p>
<p>21.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Program</p>  <p><small>AL: abstracts; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; NASH: non-alcoholic steatohepatitis; MRI: magnetic resonance imaging; PDFFF: proton density fat fraction; VCTCCAP: voxel-controlled contrast-enhanced ultrasonography with controlled attenuation parameter.</small></p>	<p>Abbiamo visto questa diapositiva, e la conclusione ovvero il punto da sottolineare è che questo è un programma di fase 3 molto solido. In primo luogo, lo studio MAESTRO-NAFLD, che ha esaminato la sicurezza e la tollerabilità per 52 settimane in oltre 1.200 pazienti. Di questi, 700 pazienti sono entrati in uno studio di estensione in aperto, che monitorava ancora una volta la sicurezza e la tollerabilità. Lo studio registrativo corrispondeva allo studio MAESTRO-NASH, ovvero lo studio sulla biopsia epatica, al basale e alla settimana 52, attualmente in corso, per esaminare i risultati correlati al fegato. E infine, i risultati dello studio MAESTRO-NASH, ovvero i risultati clinici basati sugli eventi nei pazienti con cirrosi da NASH compensata. Quindi, in totale, oltre 1.500 pazienti hanno ricevuto la dose massima di 100 mg e oltre 2.000 pazienti hanno ricevuto almeno 80 mg, il che supporta l'approvazione accelerata.</p>
<p>22.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Program (cont)</p>  <p><small>MRE: magnetic resonance elastography; MRI: magnetic resonance imaging; NASH: NAFLD activity score; PDFFF: proton density fat fraction; VCTCCAP: voxel-controlled contrast ultrasonography with controlled attenuation parameter.</small></p>	<p>Questi sono i dati della fase 3 che hanno supportato tale approvazione. Hanno arricchito la popolazione con coloro che presentavano almeno 3 fattori di rischio metabolico, almeno l'8% di grasso epatico mediante MRI-PDFF. La randomizzazione era 1:1:1, placebo, 100 o 80 mg, con una biopsia epatica a 52 settimane per valutare la risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi o almeno un miglioramento di 1 stadio della fibrosi con NAS.</p>


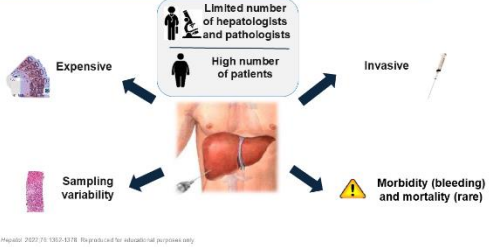
<p>23.</p>	<h3>Resmetirom^a: THR-β, Oral, Once Daily</h3>  <p>Phase 3 results, 52 weeks</p> <p>Insulin Sensitivity No benefit reported</p> <p>MASH Resolution + NAS ≥2 Improvement without worsening of fibrosis 10% (Placebo), 26% (Resmetirom 80 mg), 30% (Resmetirom 100 mg)</p> <p>Fibrosis Improvement (≥1 stage) without worsening of MASH 14% (Placebo), 24% (Resmetirom 80 mg), 26% (Resmetirom 100 mg)</p> <p>Lipid Benefits 0% (Placebo), -14% (Resmetirom 80 mg), -16% (Resmetirom 100 mg)</p> <p><small>* US approved labeling states that resmetirom is approved for the treatment of nonalcoholic MASH. Havelir S, et al. <i>N Engl J Med</i> 2021;385:1871-1881. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>I risultati hanno mostrato che la risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi è stata osservata nel 30% dei pazienti trattati con la dose da 100 mg, rispetto al placebo. Ciò che non è stato menzionato nel video, ma che è molto importante, è che il resmetirom aumenta anche l'espressione dei recettori LDL sugli epatociti e quindi riduce l'LDL. Ancora una volta, pensiamo ai benefici sui lipidi e ai potenziali esiti cardiovascolari. È stato riscontrato un miglioramento della fibrosi di almeno 1 stadio nel 26% dei soggetti rispetto al placebo, mentre non è stato segnalato alcun beneficio sulla sensibilità all'insulina.</p>																																																																								
<p>24.</p>	<h3>Resmetirom: Phase 3 Safety Results</h3> <table border="1" data-bbox="287 739 845 985"> <thead> <tr> <th>Patients (%)</th> <th>Placebo (n=221)</th> <th>Resmetirom 80 mg (n=222)</th> <th>Resmetirom 100 mg (n=222)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>≥1 AE</td><td>208 (94.1)</td><td>206 (92.8)</td><td>206 (92.8)</td></tr> <tr><td>Grade 1: mild</td><td>77 (34.8)</td><td>73 (32.7)</td><td>66 (29.7)</td></tr> <tr><td>Grade 2: moderate</td><td>188 (85.2)</td><td>180 (81.5)</td><td>183 (82.7)</td></tr> <tr><td>Grade 3: severe</td><td>52 (23.5)</td><td>43 (19.4)</td><td>47 (21.1)</td></tr> <tr><td>≥1 treatment-emergent AE</td><td>82 (37.1)</td><td>123 (55.4)</td><td>121 (54.5)</td></tr> <tr><td>≥1 Serious AE</td><td>37 (16.7)</td><td>35 (15.8)</td><td>41 (18.5)</td></tr> <tr><td>AE leading to discontinuation</td><td>11 (5.0)</td><td>9 (4.1)</td><td>26 (11.7)</td></tr> <tr><td>Death</td><td>1 (0.5)</td><td>1 (0.5)</td><td>2 (0.9)</td></tr> <tr><td>AEs affecting ≥10% of patients in any group</td><td>69 (31.2)</td><td>87 (39.2)</td><td>108 (48.7)</td></tr> <tr><td>Diarrhea</td><td>69 (31.2)</td><td>87 (39.2)</td><td>108 (48.7)</td></tr> <tr><td>COVID-19</td><td>66 (29.9)</td><td>69 (31.1)</td><td>54 (24.3)</td></tr> <tr><td>Nausea</td><td>49 (22.2)</td><td>71 (32.0)</td><td>61 (27.5)</td></tr> <tr><td>Abdominal pain</td><td>40 (18.1)</td><td>48 (21.6)</td><td>35 (15.8)</td></tr> <tr><td>Back pain</td><td>38 (17.2)</td><td>35 (15.8)</td><td>27 (12.2)</td></tr> <tr><td>Urinary tract infection</td><td>27 (12.2)</td><td>33 (14.9)</td><td>27 (12.2)</td></tr> <tr><td>Fatigue</td><td>28 (12.7)</td><td>33 (14.9)</td><td>20 (9.0)</td></tr> <tr><td>Pruritus</td><td>22 (10.0)</td><td>26 (11.7)</td><td>37 (16.7)</td></tr> </tbody> </table> <p><small>Havelir S, et al. <i>N Engl J Med</i> 2021;385:1871-1881. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Patients (%)	Placebo (n=221)	Resmetirom 80 mg (n=222)	Resmetirom 100 mg (n=222)	≥1 AE	208 (94.1)	206 (92.8)	206 (92.8)	Grade 1: mild	77 (34.8)	73 (32.7)	66 (29.7)	Grade 2: moderate	188 (85.2)	180 (81.5)	183 (82.7)	Grade 3: severe	52 (23.5)	43 (19.4)	47 (21.1)	≥1 treatment-emergent AE	82 (37.1)	123 (55.4)	121 (54.5)	≥1 Serious AE	37 (16.7)	35 (15.8)	41 (18.5)	AE leading to discontinuation	11 (5.0)	9 (4.1)	26 (11.7)	Death	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	AEs affecting ≥10% of patients in any group	69 (31.2)	87 (39.2)	108 (48.7)	Diarrhea	69 (31.2)	87 (39.2)	108 (48.7)	COVID-19	66 (29.9)	69 (31.1)	54 (24.3)	Nausea	49 (22.2)	71 (32.0)	61 (27.5)	Abdominal pain	40 (18.1)	48 (21.6)	35 (15.8)	Back pain	38 (17.2)	35 (15.8)	27 (12.2)	Urinary tract infection	27 (12.2)	33 (14.9)	27 (12.2)	Fatigue	28 (12.7)	33 (14.9)	20 (9.0)	Pruritus	22 (10.0)	26 (11.7)	37 (16.7)	<p>Esaminando gli eventi avversi nella sperimentazione clinica, si può notare nella riga superiore che erano piuttosto bilanciati in tutti e tre i bracci. Tuttavia, diarrea e nausea si sono verificate più comunemente nei pazienti trattati con resmetirom. Di solito, questo fenomeno si è verificato entro le prime 4 settimane di trattamento e si risolveva entro 12 settimane.</p>
Patients (%)	Placebo (n=221)	Resmetirom 80 mg (n=222)	Resmetirom 100 mg (n=222)																																																																							
≥1 AE	208 (94.1)	206 (92.8)	206 (92.8)																																																																							
Grade 1: mild	77 (34.8)	73 (32.7)	66 (29.7)																																																																							
Grade 2: moderate	188 (85.2)	180 (81.5)	183 (82.7)																																																																							
Grade 3: severe	52 (23.5)	43 (19.4)	47 (21.1)																																																																							
≥1 treatment-emergent AE	82 (37.1)	123 (55.4)	121 (54.5)																																																																							
≥1 Serious AE	37 (16.7)	35 (15.8)	41 (18.5)																																																																							
AE leading to discontinuation	11 (5.0)	9 (4.1)	26 (11.7)																																																																							
Death	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)																																																																							
AEs affecting ≥10% of patients in any group	69 (31.2)	87 (39.2)	108 (48.7)																																																																							
Diarrhea	69 (31.2)	87 (39.2)	108 (48.7)																																																																							
COVID-19	66 (29.9)	69 (31.1)	54 (24.3)																																																																							
Nausea	49 (22.2)	71 (32.0)	61 (27.5)																																																																							
Abdominal pain	40 (18.1)	48 (21.6)	35 (15.8)																																																																							
Back pain	38 (17.2)	35 (15.8)	27 (12.2)																																																																							
Urinary tract infection	27 (12.2)	33 (14.9)	27 (12.2)																																																																							
Fatigue	28 (12.7)	33 (14.9)	20 (9.0)																																																																							
Pruritus	22 (10.0)	26 (11.7)	37 (16.7)																																																																							
<p>25.</p>	<h3>EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines</h3>  <p>MASLD/MASH without cirrhosis (F0-F3) If locally approved: Resmetirom</p> <p>MASLD/MASH with compensated cirrhosis (F4) Check indication for liver transplantation or HCC</p> <p>Preferred pharmacologic options for treating comorbidities</p> <ul style="list-style-type: none"> T2D: GLP-1RA (eg, semaglutide, tirzepatide, dulaglutide) and coagulants (eg, tirzepatide); SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin); Metformin^a Dyslipidemia: Statins Obesity: GLP-1RA (eg, semaglutide, tirzepatide) and coagulants (eg, tirzepatide); Bariatric interventions (special caution in cases of compensated cirrhosis) <p><small>^a If glimepiride. Resmetirom dose is 100 mg daily. GLP-1RA: semaglutide, tirzepatide, dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide, retatrone, etc. SGLT2: empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, etc. Metformin: metformin, etc. Statins: atorvastatin, rosuvastatin, etc. Bariatric interventions: sleeve gastrectomy, Roux-Y gastric bypass, etc. EASL-EASD-EASO Guidelines Panel. <i>Pharmacology</i> Published June 15, 2021. doi:10.1007/s12027-021-00818-7. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Pertanto le linee guida terapeutiche EASL, EASD ed EASO sono lungimiranti e, anche se non sono ancora state approvate, se approvate a livello locale, resmetirom è considerato la terapia mirata alla MASH nella fibrosi F2 e F3, tenendo presente che vogliamo concentrarci anche sulle comorbidità e sulle opzioni farmacologiche, nonché sulle opzioni bariatriche per l'obesità.</p>																																																																								
<p>26.</p>	<h3>Other THR-β Agonists in Development</h3> <table border="1" data-bbox="287 1411 845 1635"> <thead> <tr> <th>Drug Candidate</th> <th>Study Stage</th> <th>Endpoints</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VK2809</td> <td>Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Recruitment completed 52-week biopsy data awaited</td> </tr> <tr> <td>TERN-501</td> <td>Phase 2 Presumed MASH (N=162)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Results available</td> </tr> <tr> <td>ALG-055009</td> <td>Phase 2 Presumed MASH (N=100)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ClinicalTrials.gov: NCT04173208; ClinicalTrials.gov: NCT04163727; ClinicalTrials.gov: NCT04361294</small></p>	Drug Candidate	Study Stage	Endpoints	VK2809	Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248)	12-week reduction of liver fat content Recruitment completed 52-week biopsy data awaited	TERN-501	Phase 2 Presumed MASH (N=162)	12-week reduction of liver fat content Results available	ALG-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing	<p>Sono in fase di sperimentazione altri agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo. Il farmaco Viking è quello che si è spinto più avanti, e ha mostrato una riduzione del contenuto di grasso nel fegato in 12 settimane. E ora aspettiamo i dati della biopsia della settimana 52.</p>																																																												
Drug Candidate	Study Stage	Endpoints																																																																								
VK2809	Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248)	12-week reduction of liver fat content Recruitment completed 52-week biopsy data awaited																																																																								
TERN-501	Phase 2 Presumed MASH (N=162)	12-week reduction of liver fat content Results available																																																																								
ALG-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing																																																																								
<p>27.</p>	<h3>Drug Candidates in Phase 3</h3>  <p>ORAL AGENTS Lanifibranor</p> <p>INJECTABLE/INFUSION Semaglutide Efruxifermin Pegzofermin</p>	<p>E che dire degli altri farmaci candidati nella fase 3? Disponiamo sia di agenti orali che di agenti iniettabili.</p>																																																																								


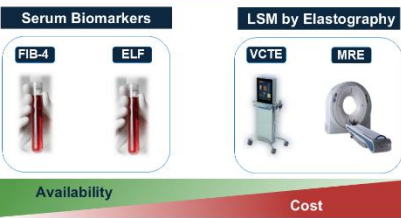
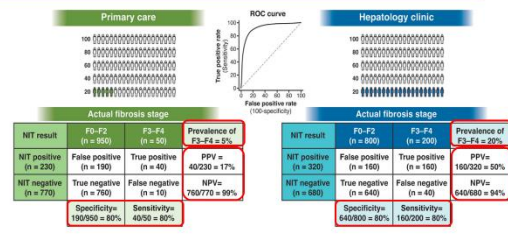
Ingresso in una nuova era della steatoepatite metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>28.</p>	<p>Lanifibranor: Pan-PPAR, Oral, Once Daily</p> <p>Phase 2b results, 24 weeks</p> <p>Insulin Sensitivity ✓</p> <p>Reduction in ≥ 2 in SAF without worsening of fibrosis</p> <table border="1"> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage</th> <th>p-value</th> </tr> <tr> <td>Placebo (n=51)</td> <td>27%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lanifibranor 1.2 mg (n=52)</td> <td>41%</td> <td>$p < .001$</td> </tr> <tr> <td>Lanifibranor 2.0 mg (n=52)</td> <td>49%</td> <td>$p = .004$</td> </tr> </table> <p>Fibrosis Improvement (≥ 1 stage) without worsening of MASH</p> <table border="1"> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage</th> <th>p-value</th> </tr> <tr> <td>Placebo (n=51)</td> <td>24%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lanifibranor 1.2 mg (n=52)</td> <td>28%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lanifibranor 2.0 mg (n=52)</td> <td>42%</td> <td>$p = .011$</td> </tr> </table> <p>Lipid Benefits ✓</p> <p><small>PPAR, pan-selective agonist; SAF, steatosis activity score; MASH, metabolic associated steatosis; MASH, metabolic associated steatosis; MASH, metabolic associated steatosis. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	Percentage	p-value	Placebo (n=51)	27%		Lanifibranor 1.2 mg (n=52)	41%	$p < .001$	Lanifibranor 2.0 mg (n=52)	49%	$p = .004$	Group	Percentage	p-value	Placebo (n=51)	24%		Lanifibranor 1.2 mg (n=52)	28%		Lanifibranor 2.0 mg (n=52)	42%	$p = .011$	<p>E ne esamineremo brevemente alcuni. Il lanifibranor è un pan-PPAR. L'isoforma α colpisce l'epatocita steatosico. L'isoforma δ agisce sui macrofagi infiltranti, riducendo la segnalazione pro-infiammatoria. E l'isoforma γ agisce direttamente sulle cellule stellate, quindi ha un effetto antifibrotico. Hanno osservato una riduzione del punteggio SAF senza peggioramento della fibrosi con la dose da 1.200 mg, pari al 49% rispetto al 27% del placebo. Sono stati riscontrati alcuni potenziali benefici a livello lipidico, di nuovo un miglioramento della fibrosi con la dose più elevata per 42 settimane rispetto al 24% del placebo e miglioramenti nella sensibilità all'insulina.</p>						
Group	Percentage	p-value																														
Placebo (n=51)	27%																															
Lanifibranor 1.2 mg (n=52)	41%	$p < .001$																														
Lanifibranor 2.0 mg (n=52)	49%	$p = .004$																														
Group	Percentage	p-value																														
Placebo (n=51)	24%																															
Lanifibranor 1.2 mg (n=52)	28%																															
Lanifibranor 2.0 mg (n=52)	42%	$p = .011$																														
<p>29.</p>	<p>Semaglutide: GLP1-RA Subcutaneous, Once Daily</p> <p>Phase 2b results, 72 weeks</p> <p>Insulin Sensitivity ✓</p> <p>MASH Resolution without worsening of fibrosis</p> <table border="1"> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage</th> <th>p-value</th> </tr> <tr> <td>Placebo (n=59)</td> <td>17%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.1 mg (n=60)</td> <td>40%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2 mg (n=60)</td> <td>36%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4 mg (n=61)</td> <td>59%</td> <td>$p < .001$</td> </tr> </table> <p>Fibrosis Improvement (≥ 1 stage) without worsening of MASH</p> <table border="1"> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage</th> <th>p-value</th> </tr> <tr> <td>Placebo (n=59)</td> <td>33%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.1 mg (n=60)</td> <td>49%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2 mg (n=60)</td> <td>32%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4 mg (n=61)</td> <td>43%</td> <td>$p = .48$</td> </tr> </table> <p>Lipid Benefits No benefit reported</p> <p><small>Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	Percentage	p-value	Placebo (n=59)	17%		Semaglutide 0.1 mg (n=60)	40%		Semaglutide 0.2 mg (n=60)	36%		Semaglutide 0.4 mg (n=61)	59%	$p < .001$	Group	Percentage	p-value	Placebo (n=59)	33%		Semaglutide 0.1 mg (n=60)	49%		Semaglutide 0.2 mg (n=60)	32%		Semaglutide 0.4 mg (n=61)	43%	$p = .48$	<p>E ora che dire del semaglutide? Questa è la dose sottocutanea giornaliera. Quindi non la dose settimanale contro l'obesità. Sono stati esaminati i dosaggi di semaglutide da 0,1, 0,2 e 0,4 mg. Nei pazienti con una risoluzione della MASH dimostrata senza peggioramento della fibrosi, non è stato riportato alcun chiaro beneficio lipidico e miglioramento della fibrosi, sebbene si noti l'elevato tasso di risposta al placebo. E naturalmente si tratta di numeri piccoli. Quindi attendiamo i dati della fase 3 e sicuramente un miglioramento della sensibilità all'insulina.</p>
Group	Percentage	p-value																														
Placebo (n=59)	17%																															
Semaglutide 0.1 mg (n=60)	40%																															
Semaglutide 0.2 mg (n=60)	36%																															
Semaglutide 0.4 mg (n=61)	59%	$p < .001$																														
Group	Percentage	p-value																														
Placebo (n=59)	33%																															
Semaglutide 0.1 mg (n=60)	49%																															
Semaglutide 0.2 mg (n=60)	32%																															
Semaglutide 0.4 mg (n=61)	43%	$p = .48$																														
<p>30.</p>	<p>Efruxifermin (EFX): FGF21, Subcutaneous, QW</p> <p>Phase 2b results, 96 weeks</p> <p>Insulin Sensitivity</p> <p>HOMA-IR: -7% (placebo), -11% (10 mg), -33% (20 mg)</p> <p>C-Peptide: 8% (placebo), -2% (10 mg), -20% (20 mg)</p> <p>MASH Resolution without worsening of fibrosis</p> <table border="1"> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage</th> <th>p-value</th> </tr> <tr> <td>Placebo (n=51)</td> <td>24%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>EFX 10 mg (n=52)</td> <td>62%</td> <td>$p < .001$</td> </tr> <tr> <td>EFX 20 mg (n=51)</td> <td>57%</td> <td>$p < .001$</td> </tr> </table> <p>Fibrosis Improvement (≥ 1 stage) without worsening of MASH</p> <table border="1"> <tr> <th>Group</th> <th>Percentage</th> <th>p-value</th> </tr> <tr> <td>Placebo (n=51)</td> <td>24%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>EFX 10 mg (n=52)</td> <td>48%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>EFX 20 mg (n=51)</td> <td>75%</td> <td>$p < .001$</td> </tr> </table> <p>Lipid Benefits</p> <p>Triglyceride: 8% (placebo), -15% (10 mg), -20% (20 mg)</p> <p>HDL: 3% (placebo), 18% (10 mg), 27% (20 mg)</p> <p><small>Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	Percentage	p-value	Placebo (n=51)	24%		EFX 10 mg (n=52)	62%	$p < .001$	EFX 20 mg (n=51)	57%	$p < .001$	Group	Percentage	p-value	Placebo (n=51)	24%		EFX 10 mg (n=52)	48%		EFX 20 mg (n=51)	75%	$p < .001$	<p>Ora, l'FGF21 è un ormone che ha davvero una serie di effetti che aumentano il dispendio energetico, diminuiscono il grasso nel fegato e nella periferia. Il problema è che ha un'emivita molto breve. Si tratta quindi di una dose sottocutanea settimanale di FGF21. Hanno riscontrato una risoluzione della MASH con entrambe le dosi rispetto al placebo. Hanno riscontrato un impatto positivo sui lipidi, con una diminuzione dei trigliceridi e un aumento delle HDL. Miglioramento della fibrosi del 75%. Solo 28 pazienti, ma è comunque un dato molto bello da vedere. Si tratta probabilmente del δ più grande che abbiamo mai osservato nella fibrosi. E questo alla 96a settimana, rispetto al 24% del placebo. Hanno inoltre riscontrato miglioramenti nella sensibilità all'insulina, come evidenziato dai livelli di HOMA-IR e del peptide C.</p>						
Group	Percentage	p-value																														
Placebo (n=51)	24%																															
EFX 10 mg (n=52)	62%	$p < .001$																														
EFX 20 mg (n=51)	57%	$p < .001$																														
Group	Percentage	p-value																														
Placebo (n=51)	24%																															
EFX 10 mg (n=52)	48%																															
EFX 20 mg (n=51)	75%	$p < .001$																														

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

<p>31.</p>	<p>Pegozafermin: FGF21, Subcutaneous, QW</p> <p>Phase 2b results, 24 weeks</p> <p><small>©2019, every 2 weeks. Coombs R, et al. N Engl J Med. 2019;381:956-969. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Anche la pegozafermina è un FGF21 a lunga durata d'azione. Hanno riscontrato una risoluzione della MASH con tutte le dosi rispetto al placebo. Potenziali benefici anche sui lipidi e miglioramento della fibrosi con le 2 dosi più elevate, rispettivamente del 26% e del 27%, rispetto al 7% con il placebo. Quindi attendiamo i dati della fase 3 e sicuramente un miglioramento della sensibilità all'insulina.</p>
<p>32.</p>	<p>Drugs Candidates With Phase 2b Results</p> <p>ORAL AGENTS: Denifanstat INJECTABLE/INFUSION: Tirzepatide, Survodutide</p>	<p>Quindi farmaci candidati con risultati di fase 2b. Li esamineremo rapidamente.</p>
<p>33.</p>	<p>Denifanstat: FASN-i, Oral, Once Daily</p> <p>Phase 2b results, 52 weeks</p> <p><small>©2019, every 2 weeks. Coombs R, et al. N Engl J Med. 2019;381:956-969. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Quindi il denifanstat è un inibitore dei FASN che ha dimostrato di avere una risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi nel 36% dei casi rispetto al 13% del placebo, non è stato segnalato alcun beneficio lipidico e si è registrato un miglioramento della fibrosi di almeno 1 stadio senza peggioramento della MASH e non è stato riportato alcun beneficio riportato sulla sensibilità all'insulina. Attendiamo quindi ulteriori dati.</p>
<p>34.</p>	<p>Tirzepatide: GLP1/GIP, Subcutaneous, QW</p> <p>Phase 2b results, 52 weeks</p> <p><small>©2019, every 2 weeks. Coombs R, et al. N Engl J Med. 2019;381:956-969. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Il tirzepatide, il doppio GLP1/GIP, ha dimostrato la risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi a tutte le dosi. Non è stato segnalato alcun beneficio lipidico, mentre si è registrato un miglioramento della fibrosi di almeno 1 stadio nell'intervallo del 50%, rispetto al 30% del placebo, e un miglioramento della sensibilità all'insulina. Quindi, ancora una volta, non vediamo l'ora di conoscere i risultati della fase 3.</p>
<p>35.</p>	<p>Survodutide: Glucagon/GLP-1 Receptor Dual Agonist, Subcutaneous, QW</p> <p>Phase 2b results, 48 weeks</p> <p><small>©2019, every 2 weeks. Coombs R, et al. N Engl J Med. 2019;381:956-969. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Survodutide è un agonista del recettore del glucagone e un agonista doppio del recettore del GLP. Il recettore del glucagone è espresso in modo significativo sugli epatociti. Hanno osservato la risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi a tutte le dosi. Non è stato segnalato alcun beneficio a livello lipidico. Hanno riscontrato anche un miglioramento della fibrosi e della sensibilità all'insulina.</p>

<p>36.</p>	<p>Summary</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ First FDA approval of a MASH-specific therapy ▪ Resmetirom is a THR-β agonist <ul style="list-style-type: none"> • Liver-specific mechanism of action • Increases Mitochondrial Capacity for β oxidation <ul style="list-style-type: none"> —Mitochondrial biogenesis and Mitophagy • Increases lipophagy • Increases cholesterol clearance • Reduces inflammation and fibrosis ▪ Many other MASH-specific drugs are in development <ul style="list-style-type: none"> • Need phase 3 data 	<p>Quindi, riassumendo, abbiamo la prima approvazione della FDA per una terapia specifica per la MASH. Resmetirom è un agonista del recettore β dell'ormone tiroideo con un meccanismo d'azione specifico per il fegato. Aumenta la capacità mitocondriale di β ossidazione, non solo attraverso la biogenesi mitocondriale o la creazione di nuovi mitocondri, ma anche attraverso la rimozione di mitocondri "stanchi", aumentando così la capacità di β ossidazione dei grassi. Inoltre, aumenta la lipofagia, aumenta l'eliminazione del colesterolo, come ho detto, e riduce l'infiammazione e la fibrosi. Con molti altri farmaci specifici in fase di sviluppo, questo è un momento molto entusiasmante per il nostro settore. Tenete presente che abbiamo bisogno dei dati della fase 3 e dobbiamo fare attenzione a confrontare dati della fase 3 con quelli della fase 2.</p>
<p>37.</p>	<p>Rising to the Need to Improve Diagnosis in the Era of Disease-Specific Therapy</p> <p>Prof. Laurent Castera, MD, PhD Service of Hépatologie Hôpital Beaujon, Clotay Université Paris Cité Paris, France</p> 	<p>Detto questo, passerò la parola al mio collega, il professor Laurent Castera, che parlerà di come i NIT ci aiutino a migliorare le diagnosi in quest'epoca entusiasmante.</p> <p>Laurent Castera, MD, PhD Grazie mille, dottoressa Meena. Buongiorno a tutti.</p>
<p>38.</p>	<p>Liver Biopsy Is Impractical With Many Limitations</p> 	<p>Bene, nei prossimi 10 minuti cercherò di esaminare i NIT. Quindi, come sapete, la biopsia epatica è un esame poco pratico e presenta numerose limitazioni. Non solo è invasivo, ma comporta anche morbilità, anche se le complicanze sono rare. La variabilità del campionamento è costosa. Ma la cosa più importante è che, data la portata dell'epidemia, il numero di epatologi è limitato, e, cosa più importante, di patologi specializzati nel fegato, dato l'elevato numero di pazienti, quindi non saremmo mai in grado di affrontare l'epidemia utilizzando la biopsia epatica. E ciò rappresenta un ostacolo notevole all'accesso alle cure per la maggior parte dei pazienti.</p>

<p>39.</p>	<p>Available NITs</p>  <p><small>ELF, enhanced liver fibrosis; FIB-4, Fibrosis 4; LSM, liver stiffness measurement; MRE, magnetic resonance elastography; NIT, noninvasive test; VCTE, vibration controlled transient elastography</small> <small>Bansal A, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17:2026-2030. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Questi sono fondamentalmente i candidati disponibili per un biomarcatore sierico NIT (FIB-4, ELF) e per la rigidità epatica mediante elastografia (VCTE con una tecnica pionieristica e, più di recente, l'elastografia a risonanza magnetica).</p>
<p>40.</p>	<p>Outline</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Critical issues when using NITs 2. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 3. Excluding patients who should <u>not</u> be treated (F4) 	<p>Ecco quindi lo schema generale. L'uso dei NIT presenta dei problemi critici.</p>
<p>41.</p>	<p>Critical Issues When Using NITs</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Availability 2. Cost 3. Context of use 	<p>La disponibilità, ovviamente. Costo e contesto d'uso. Questo può sembrare ovvio, ma nella pratica è fondamentale perché consente di ottenere un AUROC favoloso. Ma se il test è troppo costoso o non disponibile, non verrà eseguito.</p>
<p>42.</p>	<p>Availability and Cost</p>  <p><small>Bansal A, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17:2026-2030. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>E ciò vale anche per il contesto d'uso. Quindi, per quanto riguarda la disponibilità, FIB-4 è molto più disponibile della MRE ed è anche meno costoso.</p>
<p>43.</p>	<p>Impact of Fibrosis Prevalence on NIT Performance</p>  <p><small>Bansal A, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17:2026-2030. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Il contesto d'uso è molto importante. Quindi vorrei prendermi solo un minuto per esaminare questa diapositiva. Supponiamo di avere un test con buona specificità e sensibilità, entrambe pari all'80%. In base alla prevalenza, la probabilità pre-test. Quindi, se ci si trova nell'assistenza primaria, dove la prevalenza della fibrosi avanzata è solitamente inferiore al 5%, si ottiene un NPV molto alto, prossimo al 100%, ma un PPV basso. È il caso, ad esempio, di FIB-4. D'altro canto, quando ci si trova in patologia con una popolazione arricchita con prevalenza di fibrosi avanzata, intorno al 20%, si vede che il NPV è ancora buono, ma il PPV è passato dal 70% al 50%.</p>

		<p>Pertanto bisogna tenerne conto quando si utilizza un NIT.</p>
<p>44.</p>	<p>Context of Use: Primary Care</p> <p>Serum Biomarkers</p> <p>FIB-4</p> <ul style="list-style-type: none"> Use in populations with low prevalence of F2/F3 fibrosis Not for secondary care Useful to rule out (<1.3) but not to diagnose F2/F3 Adapt cutoff to age (<2.0 for >65 years) <p>LSM by Elastography</p>	<p>Ad esempio, il FIB-4 è un buon test per l'assistenza primaria. Da utilizzare in una popolazione con bassa prevalenza, non per cure secondarie. È possibile escludere, ma non diagnosticare, i pazienti con F2 e F3 e, se si hanno più di 65 anni, è necessario adattare il limite in base all'età.</p>
<p>45.</p>	<p>Context of Use: Liver Clinics</p> <p>Serum Biomarkers</p> <p>FIB-4 ELF</p> <p>LSM by Elastography</p> <p>VCTE MRE</p>	<p>Gli altri test sono per l'ambiente secondario o terziario.</p>
<p>46.</p>	<p>Screening for MASLD in Primary Care</p> <p>EASL</p> <p>AGA AACE/AASLD AASLD</p>	<p>Conoscete queste diapositive. Non ho tempo di entrare nei dettagli, ma abbiamo almeno 4 algoritmi diversi: EASL, AGA, AACE e AASLD. E la buona notizia è che sono tutti allineati. Fondamentalmente la filosofia è quella di iniziare con un test molto semplice, in cui il candidato è chiaramente FIB-4, e poi procedere con un secondo test più specifico con un PPV migliore. Il VCTE è il primo candidato, ma non è disponibile ovunque. Potreste quindi utilizzare un'alternativa come ELF o MRE.</p>
<p>47.</p>	<p>Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO</p>	<p>Non ho tempo per discutere del limite, perché ci concentreremo sul candidato ai trattamenti. Molto recentemente, all'EASL di Milano, due mesi fa, sono state presentate le nuove linee guida EASL, EASD, EASO. Stessa filosofia, possiamo discuterne durante la discussione, il ciclo con il test FIB-4, se sia il caso di ripeterlo dopo una gestione intensificata delle comorbidità.</p>
<p>48.</p>	<p>Outline</p> <ol style="list-style-type: none"> Critical issues when using NITs Selecting patients who should be treated (F2/F3) Excluding patients who should not be treated (F4) 	<p>Torniamo ora allo schema.</p>

<p>49.</p>	<p>F2/F3 Population Treated in Resmetirom Phase 3 Trial</p> <p>Eligible Patients: CAP ≥ 280 dB/m and LSM ≥ 8.5 kPa and platelets ≥ 140 k/μL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Baseline</th> <th>Patients (n=888)</th> <th>IQR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CAP (dB/m)</td> <td>349</td> <td>(320-378)</td> </tr> <tr> <td>ELF</td> <td>9.7</td> <td>(9.2-10.4)</td> </tr> <tr> <td>LSM-VCTE (kPa)</td> <td>12</td> <td>(10-15)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CAP: controlled attenuation parameter; IQR: interquartile range; Resmetirom, M. et al. N Engl J Med 2024;391:1037-1047; Resmetirom M. et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2024;22(10):2067-2074</small></p>	Baseline	Patients (n=888)	IQR	CAP (dB/m)	349	(320-378)	ELF	9.7	(9.2-10.4)	LSM-VCTE (kPa)	12	(10-15)	<p>Come selezioniamo i pazienti da curare? Vorrei quindi ricordarvi che nella sperimentazione di fase 3 i pazienti idonei erano pazienti con CAP superiore a 280 dB/m, LSM superiore a 8,5 kPa utilizzando FibroScan e conta piastrinica superiore a 140 k/μL. Questo è già stato dimostrato da Meena, ma voglio solo ricordarvi che il CAP mediano era di circa 350 dB/m, ELF 9,7 e LSM 12 kPa.</p>												
Baseline	Patients (n=888)	IQR																								
CAP (dB/m)	349	(320-378)																								
ELF	9.7	(9.2-10.4)																								
LSM-VCTE (kPa)	12	(10-15)																								
<p>50.</p>	<p>NIT Performance for F2, F3, and F4</p> <p>Meta-analyses</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NITs</th> <th>Studies (n)</th> <th>Patients (n)</th> <th>AUROC</th> <th>Sensitivity (%)</th> <th>Specificity (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>5</td> <td>581</td> <td>0.81</td> <td>69</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>37</td> <td>2763</td> <td>0.83</td> <td>80</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>6</td> <td>209</td> <td>0.91</td> <td>78</td> <td>89</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>AUROC: area under the receiver operating characteristic curve; Val Y. et al. J Hepatol 2020;73:1029-1037; Sakaguchi, M. et al. J Hepatol 2011;75:776-783</small></p>	NITs	Studies (n)	Patients (n)	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	ELF	5	581	0.81	69	80	VCTE	37	2763	0.83	80	73	MRE	6	209	0.91	78	89	<p>Questa è solo una sintesi delle meta-analisi per diagnosticare F2, F3 e F4 utilizzando questi 3 test. In sintesi, si può notare che il VCTE ha chiaramente il livello di evidenza più elevato rispetto a MRE ed ELF.</p>
NITs	Studies (n)	Patients (n)	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)																					
ELF	5	581	0.81	69	80																					
VCTE	37	2763	0.83	80	73																					
MRE	6	209	0.91	78	89																					
<p>51.</p>	<p>LSM (VCTE) Confounders With Risk of False-Positive Results</p> <p><small>ALT: alanine aminotransferase; BMI: body mass index; Tapper, PR; Cassaia, J. Alim Ben. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:23-30</small></p>	<p>Tuttavia, esistono alcuni fattori confondenti che aumentano il rischio di falsi positivi. Naturalmente l'infiammazione. Se le transaminasi sono 5 volte superiori al limite superiore della norma, non si deve interpretare il risultato. Anche l'esperienza dell'operatore è importante. Consumo di alcol: i pazienti devono essere astemi o quasi. Questo, naturalmente, in genere non è un problema nella MASLD e l'obesità è stata per anni il principale svantaggio.</p>																								
<p>52.</p>	<p>VCTE vs MRE: Advantages and Pitfalls</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>VCTE</th> <th>Accuracy</th> <th>MRE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• High (AUC 0.85-0.90)</td> <td>• Very high (AUC >0.90)</td> <td>• Lower (hundreds)</td> </tr> <tr> <td>• High (thousands)</td> <td>• Evidence</td> <td>• Limited</td> </tr> <tr> <td>• Widespread</td> <td>• Availability</td> <td>• 2-11 kPa</td> </tr> <tr> <td>• 2-75 kPa</td> <td>• Range</td> <td>• ?</td> </tr> <tr> <td>• BMI >40 kg/m²</td> <td>• Limitations</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>AUC: area under the curve</small></p>	VCTE	Accuracy	MRE	• High (AUC 0.85-0.90)	• Very high (AUC >0.90)	• Lower (hundreds)	• High (thousands)	• Evidence	• Limited	• Widespread	• Availability	• 2-11 kPa	• 2-75 kPa	• Range	• ?	• BMI >40 kg/m ²	• Limitations		<p>Riassumiamo brevemente i vantaggi e le insidie di VCTE e MRE. La precisione è maggiore per MRE. Livello di evidenza inferiore per MRE. Disponibilità limitata. A parte gli Stati Uniti. L'intervallo è molto più ristretto e un BMI superiore a 40 kg/m² è chiaramente una limitazione della rigidità epatica utilizzando FibroScan. Con MRE non lo sappiamo con certezza.</p>						
VCTE	Accuracy	MRE																								
• High (AUC 0.85-0.90)	• Very high (AUC >0.90)	• Lower (hundreds)																								
• High (thousands)	• Evidence	• Limited																								
• Widespread	• Availability	• 2-11 kPa																								
• 2-75 kPa	• Range	• ?																								
• BMI >40 kg/m ²	• Limitations																									
<p>53.</p>	<p>Suggested Cutoffs for F2-F3</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NIT</th> <th>Suggested Cutoff Values</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>9.2-10.4</td> <td>ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be corroborated likely Stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with resmetirom, when TE not available If ELF 10.5-11.3, additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE)</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>10-15 kPa</td> <td>Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining >10 measurements • Achieving an IQR <30% • Recommending the patient fasts for 23 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>15.1-20 kPa</td> <td>In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with resmetirom)</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>3.0-4.3 kPa</td> <td>If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Resmetirom M. et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2024;22(10):2067-2074</small></p>	NIT	Suggested Cutoff Values	Comments	ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be corroborated likely Stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with resmetirom, when TE not available If ELF 10.5-11.3, additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE)	VCTE	10-15 kPa	Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining >10 measurements • Achieving an IQR <30% • Recommending the patient fasts for 23 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo	VCTE	15.1-20 kPa	In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with resmetirom)	MRE	3.0-4.3 kPa	If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis	<p>Quindi, il limite suggestivo che si può usare nella pratica per ELF è che, se il punteggio passa da 9,2 a 9,7, dovrebbe essere corroborato da un NIT aggiuntivo, probabilmente di stadio 2 o 3, per ridurre il rischio di classificazione errata dei pazienti. Se l'ELF è superiore a 9,8 e inferiore a 10,4, nel contesto della MASLD, può essere utilizzato per identificare i pazienti da sottoporre al trattamento con resmetirom quando la TE non è disponibile. Se l'ELF è inferiore a 10,5 e 11,3, è necessaria ulteriore cautela per escludere la presenza di cirrosi. Per quanto riguarda il VCTE, si possono osservare 2 limiti, da 10 a 15 kPa, situazione</p>									
NIT	Suggested Cutoff Values	Comments																								
ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be corroborated likely Stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with resmetirom, when TE not available If ELF 10.5-11.3, additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE)																								
VCTE	10-15 kPa	Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining >10 measurements • Achieving an IQR <30% • Recommending the patient fasts for 23 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo																								
VCTE	15.1-20 kPa	In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with resmetirom)																								
MRE	3.0-4.3 kPa	If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis																								


		<p>molto comune. E si deve essere sicuri di avere 10 misurazioni. Il rapporto IQR sulla mediana dovrebbe essere inferiore al 30%. Questo è il criterio di qualità più importante. Come sapete tutti nella pratica, i pazienti devono essere a digiuno. Quindi è necessario verificare la qualità dell'esame. Se i valori sono superiori a 15 e inferiori a 20 kPa, i pazienti potrebbero essere trattati in assenza di caratteristiche di laboratorio, cliniche o di diagnostica per immagini di cirrosi. Ultimo ma non meno importante, per MRE tra 3 e 4,3 kPa. Se la MRE è superiore a 4,4-4,9 kPa, è necessaria ulteriore cautela.</p>																																																
<p>54.</p>	<p>Composite Scores for At-Risk MASH</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>FAST = CAP + AST + LSM (VCTE)</p> <p>$e^{-1.48 + 0.017 \cdot \text{CAP} + 0.0001 \cdot \text{AST} + 0.0001 \cdot \text{LSM}}$</p> <p>- Rule-in: ≥0.67</p> <p>- Rule-out: ≤0.35</p> <p>- Grey-zone: 0.35-0.67</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>MAST = PDFF + AST + LSM (MRE)</p> <p>$e^{-1.517 + 7.477 \cdot \log \text{MRE} + 0.007 \cdot \text{PDFF} + 0.0001 \cdot \text{AST}}$</p> <p>$1.44e^{-1.517 + 7.477 \cdot \log \text{MRE} + 0.007 \cdot \text{PDFF} + 0.0001 \cdot \text{AST}}$</p> <p>- Rule-in: >0.242</p> <p>- Rule-out: <0.165</p> <p>- Grey zone: 0.165-0.242</p> </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4</p> <p>- Rule-in: MRE ≥3.3 kPa + FIB-4 ≥1.6</p> <p>- Rule-out: MRE <3.3 kPa + FIB-4 <1.6</p> <p>- Grey-zone: Neither rule-in nor rule-out</p> </div> <p><small>AST: aspartate aminotransferase; CAP: FibroScan AST; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MRE: magnetic resonance imaging; PDFF: proton density fat fraction; VCTE: vibration controlled transient elastography.</small></p>	<p>Che dire del punteggio composito per MASH a rischio? Anche in questo caso, non ho tempo di entrare troppo nei dettagli, ma tra questi rientrano FAST, MAST e MEFIB. Quindi, fondamentalmente, si tratta di una combinazione di AST, rigidità epatica mediante VCTE o MRE e FIB-4 e MRE.</p>																																																
<p>55.</p>	<p>Summary of Performance</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>AUC</th> <th>N</th> <th>At-risk MASH</th> <th>Rule-out Cutoff</th> <th>Sensitivity</th> <th>NPV</th> <th>Grey-zone</th> <th>Rule-in Cutoff</th> <th>Specificity</th> <th>PPV</th> <th>CC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAST</td> <td>0.85</td> <td>1026</td> <td>27%</td> <td><0.35</td> <td>0.89</td> <td>0.94</td> <td>30%</td> <td>>0.67</td> <td>0.49</td> <td>0.69</td> <td>60.3%</td> </tr> <tr> <td>MAST</td> <td>0.93</td> <td>244</td> <td>11.5%</td> <td><0.165</td> <td>0.89</td> <td>0.88</td> <td>18%</td> <td>>0.242</td> <td>0.90</td> <td>0.60</td> <td>72.5%</td> </tr> <tr> <td>MEFIB</td> <td>0.77</td> <td>563</td> <td>31.4%</td> <td>MRE <3.3 kPa and FIB-4 <1.6</td> <td>0.91</td> <td>0.93</td> <td>25%</td> <td>MRE ≥3.3 kPa and FIB-4 ≥1.6</td> <td>0.78</td> <td>0.65</td> <td>67.4%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CC: overall diagnostic; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value; Sens: Sensitivity; Spec: Specificity; AUC: Area Under the Curve.</small></p>	Score	AUC	N	At-risk MASH	Rule-out Cutoff	Sensitivity	NPV	Grey-zone	Rule-in Cutoff	Specificity	PPV	CC	FAST	0.85	1026	27%	<0.35	0.89	0.94	30%	>0.67	0.49	0.69	60.3%	MAST	0.93	244	11.5%	<0.165	0.89	0.88	18%	>0.242	0.90	0.60	72.5%	MEFIB	0.77	563	31.4%	MRE <3.3 kPa and FIB-4 <1.6	0.91	0.93	25%	MRE ≥3.3 kPa and FIB-4 ≥1.6	0.78	0.65	67.4%	<p>Per riassumere brevemente, si tratta di una strategia a doppio taglio. E siamo interessati al punto di cutoff di conferma 67 per FAST, 0,242 per MAST. E l'MRE non è lineare. Quindi si tratta dell'associazione di un limite per MRE e FIB-4. Il PPV non è perfetto, come si può vedere, passando da 0,5 a 0,70. Ma alla fine ciò che conta davvero è la percentuale di pazienti classificati correttamente. Quindi, come potete vedere, sostanzialmente tra il 60% e il 70%. Questi sono gli studi originali.</p>
Score	AUC	N	At-risk MASH	Rule-out Cutoff	Sensitivity	NPV	Grey-zone	Rule-in Cutoff	Specificity	PPV	CC																																							
FAST	0.85	1026	27%	<0.35	0.89	0.94	30%	>0.67	0.49	0.69	60.3%																																							
MAST	0.93	244	11.5%	<0.165	0.89	0.88	18%	>0.242	0.90	0.60	72.5%																																							
MEFIB	0.77	563	31.4%	MRE <3.3 kPa and FIB-4 <1.6	0.91	0.93	25%	MRE ≥3.3 kPa and FIB-4 ≥1.6	0.78	0.65	67.4%																																							
<p>56.</p>	<p>Don't Forget Comorbidities: Type 2 Diabetes</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p>Methods</p> <p>Multicenter prospective study in diabetes clinics 245 type 2 diabetes patients with suspected MASLD (Duke-NUSM study) also underwent FibroScan, MRE, MRI-PDFF, and VCTE.</p> <p>Findings</p> <p>Cutoffs adapted to T2D should be used</p> <p>Conclusion: FAST, MAST, MEFIB, and FNI are accurate non-invasive tools to identify patients with type 2 diabetes and fibrotic MASH in secondary/tertiary diabetes clinics. Cutoffs adapted to type 2 diabetic population should be used.</p> </div> <p><small>FNI: fibroscan index; MRE: magnetic resonance imaging; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; PDFF: proton density fat fraction; VCTE: vibration controlled transient elastography.</small></p>	<p>Voglio solo attirare la vostra attenzione. La dottoressa Meena ne ha già parlato inizialmente. Non dimenticate la comorbidità: il diabete di tipo 2 è una comorbidità molto comune. Si tratta di uno studio che abbiamo condotto su 20-45 pazienti sottoposti a biopsia epatica, ma anche a risonanza magnetica e FibroScan. Confrontiamo i 4 test nella stessa popolazione. Si può notare che MAST e FAST hanno avuto prestazioni simili ma hanno ottenuto risultati migliori di MEFIB e FNI. In termini di corretta classificazione, questo era un vantaggio per MAST rispetto a FAST se si utilizzava il valore cutoff originale, ma se si adattava il valore limite alla nostra popolazione, accadeva l'opposto. Quindi il messaggio da assimilare è: "Potrebbe essere necessario</p>																																																

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

		<p>adattare il cutoff al contesto d'uso, soprattutto nel diabete di tipo 2".</p>															
57.	<p>Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NIT</th> <th>Cutoff</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>≥11.3</td> <td>ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Imaging</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>≥20 kPa</td> <td>LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>≥5 kPa</td> <td>LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is also associated with increased risk of incident hepatic decompensation</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Rinella MJ, et al. Hepatology. 2015;71:1707-1735.</small></p>	NIT	Cutoff	Comments	ELF	≥11.3	ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis	Imaging			VCTE	≥20 kPa	LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa	MRE	≥5 kPa	LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is also associated with increased risk of incident hepatic decompensation	<p>Quindi, prima di concludere, è necessario escludere i pazienti dalla diagnosi di cirrosi. I limiti che ho già menzionato sono 11,3 per ELF, 20 kPa per VCTE e 5 kPa per MRE.</p>
NIT	Cutoff	Comments															
ELF	≥11.3	ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis															
Imaging																	
VCTE	≥20 kPa	LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa															
MRE	≥5 kPa	LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is also associated with increased risk of incident hepatic decompensation															
58.	<p>Summary Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs</p> <p><small>© Electronic performed and/or imaging determined Stage 2 or 3 disease. Treatment is appropriate, on long term to the clinical or imaging evidence of PHTN (eg, ascites) requires an imaging. PHTN and ascites. Neurology M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;31(4):2462-2469. © Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Quindi, per riassumere, ovviamente, penso che sia necessario concentrarsi sulla parte giusta. Pazienti che non dovrebbero essere curati perché probabilmente sono affetti da cirrosi. Pertanto, se la VCTE è pari o superiore a 20 kPa, la MRE è pari o superiore a 5 kPa o la ELF è superiore a 11,3, non effettuare il trattamento. Si dovrebbe trattare solo i pazienti che rientrano nella parte verde. Ancora una volta non voglio entrare troppo nei dettagli. Non sii deve dimenticare la conta piastrinica. Dovrebbe essere superiore a 140 k/μl. Non ci sono prove di ipertensione portale e si può prendere in considerazione il trattamento in una zona intermedia del riquadro giallo. Grazie mille per l'attenzione.</p>															
59.	<p>Integrating MASLD/MASH Therapy Into Practice</p> <p><small>Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP Dean of Research and Innovation Professor of Experimental Hepatology Newcastle University Newcastle upon Tyne, United Kingdom</small></p>	<p>Potrei presentarvi il mio collega Quentin Anstee, che parlerà di pratica clinica e chiederà la nostra opinione su diversi casi.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Grazie mille, dottor Laurent, e vorrei ringraziare gli organizzatori. È un vero piacere essere qui. Allora, tutto bene? Stiamo vivendo un periodo entusiasmante nel mondo dell'epatologia, non è vero? Perché il processo di sviluppo dei farmaci è davvero in piena espansione. E per la prima volta, almeno in Nord America, esiste un farmaco autorizzato da prescrivere specificamente per la MASLD/MASH, il che rende ancora più opportuno iniziare a riflettere su come integrare effettivamente i trattamenti nella nostra attuale pratica clinica.</p>															


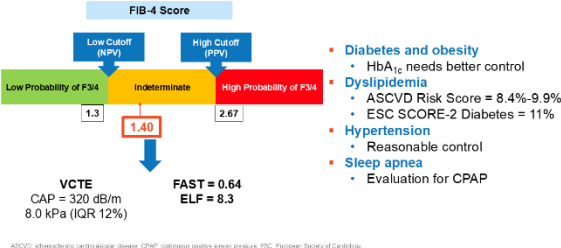
<p>60.</p>	<h3>Barriers to Effective MASLD Patient Care¹⁻⁴</h3> <p>MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis-free steatosis. 1. Szabo V, et al. <i>J Hepatol</i>. 2019; 71(4): 835-837. 2. Bielecki ME, et al. <i>Transl Anesth Crit Care</i>. 2019; 34(4): 1-11. 3. Fattom B, et al. <i>BMC Rev Soc</i>. 2019; 3: 117. 4. Zhou X, et al. <i>Ann Hepatobiliary</i>. 2019; 18(1): 20-25. Image courtesy of Pathcom.com</p>	<p>Finora sono esistiti una serie di ostacoli che hanno impedito la nostra capacità di fornire un'assistenza efficace ai nostri pazienti. Abbiamo avuto problemi di mancanza di consapevolezza. Sappiamo che la MASLD non presenta una sintomatologia patognomonica, quindi mancano sintomi specifici. C'è stato molto lavoro da fare per iniziare a costruire percorsi di cura efficaci, così da poter effettuare il triage dei pazienti e identificare le persone giuste per il trattamento. Abbiamo avuto ostacoli in merito ai test, da cui la preoccupazione per i test invasivi come la biopsia epatica appena spiegata dal dottor Laurent. E poi fino ad ora, almeno negli Stati Uniti, la mancanza di un trattamento autorizzato. Quest'ultima è una cosa per cui ora abbiamo a disposizione alcune opzioni praticabili. E così stiamo lentamente cercando di risolvere questi problemi, affrontandoli.</p>
<p>61.</p>	<h3>Targeting MASLD: Principles of Treatment</h3> <ol style="list-style-type: none">1. Target Obesity<ul style="list-style-type: none">• Lifestyle: Diet and physical exercise• Bariatric surgery2. Target the Metabolic Syndrome – reduce CVD risk whilst selecting medication with additional "liver-directed" benefits<ul style="list-style-type: none">• Insulin resistance/T2D• Hypertension• Dyslipidemia3. Target the liver disease – ameliorate steatohepatitis and prevent progression to fibrosis and cirrhosis <p>Minimize progression to cirrhosis and downstream complications: mortality, HCC, etc</p> <p>CVD: cardiovascular disease; HCC: hepatocellular carcinoma; T2D: type 2 diabetes</p>	<p>Quindi, quando pensiamo alla terapia per la MASLD, ci sono una serie di principi che penso dovremmo prendere in considerazione. Dobbiamo essere consapevoli delle caratteristiche fisiopatologiche che determinano questa malattia. Quindi dobbiamo combattere l'obesità e la sindrome metabolica. E poi, una volta affrontati quei fattori di rischio, che sono fondamentalmente di natura cardiometabolica. Vogliamo intervenire direttamente sul fegato per assicurarci di migliorare la steatoepatite, impedendo la progressione della fibrosi verso la cirrosi. E, se riusciremo a realizzare tutto questo, speriamo di ridurre il numero di pazienti che sviluppano la cirrosi. Miglioreremo il loro profilo di rischio cardiovascolare e quindi avremo un impatto positivo sia sulla morbilità che sulla mortalità dei nostri pazienti. Quindi qui la strategia è molto chiara. E la questione è proprio come lo mettiamo in pratica.</p>
<p>62.</p>	<h3>Targeting Pathophysiological Processes</h3> <p>FFA: free fatty acid; CDF: cholesteryl ester; SREBP1c: sterol regulatory element binding protein-1c; IGF1R: insulin-like growth factor receptor; IGF1: insulin-like growth factor 1; IGF2: insulin-like growth factor 2; IGF1R/IGF2R: insulin-like growth factor receptor; IGF1/IGF2: insulin-like growth factor; IGF1R/IGF2R: insulin-like growth factor receptor; IGF1/IGF2: insulin-like growth factor; IGF1R/IGF2R: insulin-like growth factor receptor; IGF1/IGF2: insulin-like growth factor.</p>	<p>Come abbiamo sentito dalla dottoressa Meena, al momento sono in fase di valutazione diversi trattamenti. La maggior parte di quelli che hanno avuto più successo negli studi clinici tendono a essere quelli che hanno come obiettivo i bersagli metabolici. Potrebbe trattarsi di resistenza all'insulina, metabolismo dei lipidi, farmaci come il resmetimor, che hanno come bersaglio l'asse tiroideo: tutti questi fattori rientrano molto in quello spazio metabolico, ma i</p>

<p>63.</p>	<p>Tailored Therapeutic Strategies</p> <p>Therapy for Early Stages of Pre-cirrhotic MASH</p> <p>Agents with primarily weight loss and/or fat-metabolic effects</p> <p>Agents with greater/direct antifibrotic effects</p> <p>Therapy for More Advanced Fibrosis and Cirrhosis</p> <p><small>Powell LL, et al. Lancet. 2021;397(10212):2224-2234. Atkinson M, et al. J Hepatol. 2022;77(6):1671-1678. Tapper M, et al. Gut. 2022;71(1):194-209. Pardo S, et al. Clin Transl Sci. 2021;14(1):1-9. Aggarwal S, et al. Front Clin Hepatol Group. 2020;10:583-592.</small></p>	<p>benefici potenzialmente si estendono anche al fegato.</p> <p>Quindi, un periodo entusiasmante da questo punto di vista. Dobbiamo anche riflettere un po' sul modo in cui selezioniamo i trattamenti e su come potremmo utilizzarli man mano che diventano disponibili sempre più trattamenti. Questo è molto simile a una delle immagini che credo la dottoressa Meena abbia illustrato con l'idea che possiamo adattare i farmaci che selezioniamo alle diverse fasi della malattia. Quindi, quando la malattia è molto lieve, ovviamente diamo sempre priorità alla sicurezza, ma è ancora più importante quando la malattia è lieve. E probabilmente stiamo esaminando agenti che potrebbero essere utili in termini di perdita di peso o di grasso e effetti sul metabolismo. Tuttavia, man mano che la malattia progredisce e la fibrosi diventa sempre più avanzata, cerchiamo anche maggiori benefici mirati al fegato. E in effetti, se gli agenti diventassero disponibili per la cirrosi, potremmo benissimo modificare il nostro rapporto rischio-beneficio per tollerare agenti che probabilmente sono meno tollerati se invece fossero altamente efficaci. Questo è un punto su cui si può fare delle speculazioni, ma credo che valga la pena di riflettere su come metteremo insieme le cose.</p>
<p>64.</p>	<p>Case 1: Monsieur Hulot</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 55-year-old man referred by his PCP due to abnormal liver biochemistry ▪ Medical history: T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years ▪ Family history: Mother had diabetes, and father had hypertension and IHD ▪ Social history: <ul style="list-style-type: none"> • He exercises occasionally • Mainly sedentary job • Drinks 1 glass of wine every other night, smokes a pipe ▪ Prior examination: BMI 27 kg/m², BP 130/80 mm Hg ▪ Symptoms: Has some right upper quadrant discomfort ▪ Medications: Gliclazide 80 mg by mouth twice daily and fish oil; PCP stopped statin due to abnormal liver biochemistry <p><small>BMI: body mass index; BP: blood pressure; IHD: ischemic heart disease; PCP: primary care physician.</small></p>	<p>Tenendo presente tutto questo, vorrei prendermi qualche minuto per esaminare un paio di casi. Cominciamo quindi con Monsieur Hulot. Si tratta di un uomo di 55 anni che è stato indirizzato dal suo medico di base a causa di risultati anomali nei test di funzionalità epatica. Prima di entrare nel vivo dell'argomento, tra un attimo ci sarà una votazione, quindi non so se avete tutti scansionato l'app Slido all'inizio quando la dottoressa Meena ha mostrato il codice a barre, ma in caso contrario lo faremo alzando la mano, quindi non preoccupatevi. Ma qui c'è un elemento da considerare: la partecipazione del pubblico. Quindi, abbiamo un uomo di 55 anni diabetico e dislipidemico. Ha una storia familiare molto grave di diabete, ipertensione e cardiopatia ischemica. Ogni tanto fa esercizio fisico, beve un po' di vino, come ci si aspetterebbe da Monsieur Hulot, e fuma la pipa. È sovrappeso, con un BMI di 27 kg/m² ed è leggermente iperteso. Nessun sintomo specifico. Sta assumendo gliclazide per il</p>

		<p>diabete. Il suo medico di base ha interrotto la terapia con statina perché ha notato che la biochimica del fegato era leggermente anomala. E naturalmente questo è qualcosa che vediamo molto spesso nella nostra pratica.</p>																						
65.	<p>Case 1: Monsieur Hulot (cont)</p> <table border="1" data-bbox="319 459 638 660"> <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 µmol/L (0.8 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Albumin</td> <td>40 g/L (4.0 g/dL)</td> </tr> <tr> <td>Platelets</td> <td>170,000/µL</td> </tr> <tr> <td>Total cholesterol</td> <td>6.9 mmol/L (265 mg/dL)</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_{1c}</td> <td>52 mmol/mol (6.9%)</td> </tr> </tbody> </table>  <p><small>ALT alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase, HbA_{1c} glycosylated hemoglobin, HDL high-density lipoprotein, LDL low-density lipoprotein</small></p>	Laboratory Values		ALT	99 IU/L	AST	72 IU/L	Total bilirubin	13.7 µmol/L (0.8 mg/dL)	Albumin	40 g/L (4.0 g/dL)	Platelets	170,000/µL	Total cholesterol	6.9 mmol/L (265 mg/dL)	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 _{1c}	52 mmol/mol (6.9%)	<p>Se osserviamo effettivamente i suoi esami del sangue, possiamo vedere questo squilibrio nella biochimica del fegato con ALT a 99 UI/l, AST a 72 UI/l. La sua funzionalità epatica sembra essere piuttosto buona. Piastrine che si avvicinano al limite inferiore dell'intervallo normale, ma restano comunque ampiamente nella norma. Il suo colesterolo è leggermente aumentato, attestandosi a 6,9 mmol/l, e il suo diabete è sotto controllo in modo subottimale con valori pari a 52 mmol/mol, ovvero al 6,9%. Quindi, se inseriamo tutti questi dati nel calcolatore del punteggio di rischio di Framingham, otterremo un rischio cardiovascolare di circa il 25%. Quindi è chiaro che si tratta di una persona a cui dobbiamo pensare in termini di profilo di rischio cardiovascolare e affrontare questo aspetto.</p>
Laboratory Values																								
ALT	99 IU/L																							
AST	72 IU/L																							
Total bilirubin	13.7 µmol/L (0.8 mg/dL)																							
Albumin	40 g/L (4.0 g/dL)																							
Platelets	170,000/µL																							
Total cholesterol	6.9 mmol/L (265 mg/dL)																							
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 _{1c}	52 mmol/mol (6.9%)																							
66.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beyond lifestyle advice, what pharmacologic agents might be added to optimize this patient's cardiovascular risk factors? <ul style="list-style-type: none"> A. Atorvastatin B. Semaglutide C. Atorvastatin + semaglutide D. No pharmacologic changes are needed at this time <p><small>Image reproduced for educational purposes only from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899481/</small></p>	<p>Passiamo alla nostra prima domanda. Quindi, oltre ai consigli sullo stile di vita, quali agenti farmacologici potrebbero essere aggiunti per ottimizzare il profilo di rischio cardiovascolare di questo paziente? Solo atorvastatina? Scegliereste un GLP-1 come il semaglutide? Forse potremmo optare per entrambe le opzioni, oppure per niente. Ora, o si tratta di un solo voto, oppure abbiamo probabilmente il pubblico più informato che abbia mai incontrato. Oh, no. Aspetta, avete 10 secondi. Dopodiché, passeremo automaticamente all'alzata di mano, perché penso che ci siano solo due persone che hanno l'app. Okay. Quindi potremmo farlo in questo modo. Il pubblico è d'accordo con la maggioranza sul voto? Alzi la mano chi è d'accordo. Sì. Alzi la mano chi non è d'accordo. Meraviglioso. Quindi, Forse un conflitto di interessi in prima fila, ma grazie. Ok, quindi la maggior parte del pubblico, penso che per migliorare il profilo di rischio cardiovascolare, dovremmo occuparci di una statina. E naturalmente questa è una cosa che vediamo molto spesso, non è vero? I medici di base temono di indurre risultati anomali nei test di funzionalità epatica e interrompono la terapia con statine nei pazienti che ne hanno bisogno. E</p>																						

		<p>probabilmente uno dei primi interventi che faccio in molti dei pazienti che visito è quello di ricominciare a prendere la statina. Poi c'è la questione di come migliorare il controllo del diabete, magari riducendo il peso, e un agente come il GLP-1 potrebbe essere utile in tal senso. Davvero fantastico, secondo me. Penso che su questo siamo tutti sulla stessa lunghezza d'onda. Quindi grazie. Vediamo se riesco ad andare avanti.</p>															
67.	<h3 style="background-color: #007bff; color: white; padding: 5px;">Guidelines Consensus</h3>  <p>EASL NIT Guideline 2021 AGA MASLD Guideline 2021 AASLD MASLD Guideline 2022</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; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CAP: controlled attenuation parameter; CVD: composite blood vessel; ELF: enhanced liver fibrosis; FIB-4: fibrosis-4; IQR: interquartile range; Q1: quartile 1; Q3: quartile 3; VCTE: vibration-controlled transient elastography.</small></p>	<p>Quindi, dopo aver esaminato il profilo di rischio cardiovascolare, dobbiamo riflettere ulteriormente su come stratificheremo effettivamente il rischio di questo individuo, perché ovviamente siamo epatologi. È fantastico che continuiamo a far battere il cuore. Ma l'organo più importante del corpo, su cui credo siamo tutti d'accordo, è il fegato. E quindi dobbiamo fare in modo che questo continui a funzionare bene. Come abbiamo sentito, abbiamo un ampio consenso tra le linee guida in Europa e Nord America su come dovremmo stratificare il rischio di questi pazienti: FIB-4 e poi spesso FibroScan, forse è raccomandato anche ELF.</p>															
68.	<h3 style="background-color: #007bff; color: white; padding: 5px;">FIB-4 for Ruling Out Advanced (F3/4) Fibrosis</h3> <p style="text-align: center;">FIB-4 Score</p> <ul style="list-style-type: none"> • = (Age * AST) / (Platelets * square root [ALT]) • A score <1.3 excludes fibrosis (NPV 95%) • A score >3.25 predicts fibrosis (PPV ~70%) <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>Low Cutoff (NPV)</p> <p>Low Probability of F3/4</p> <p>1.3</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Indeterminate</p> <p>2.34</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>High Cutoff (PPV)</p> <p>High Probability of F3/4</p> <p>2.67</p> </div> </div> <p><small>NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value. Angulo P, et al. Hepatology. 2021;71:164-174. Wang Y, et al. Hepatology. 2016;63:1337-1325. Mathawan S, et al. Gut. 2015;54:1250-1258.</small></p>	<p>Se consideriamo il punteggio FIB-4, il punteggio FIB-4 di questo paziente è di circa 2,3. Quindi si trova semplicemente all'estremità superiore di quella zona indeterminata. Quindi ha almeno 1 probabilità su 20 di avere una fibrosi avanzata basandosi solo sul test FIB-4. Probabilmente di più. Proseguiamo e facciamo un FibroScan.</p>															
69.	<h3 style="background-color: #007bff; color: white; padding: 5px;">Additional NITs to Narrow Down the Indeterminate Zone</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>VCTE</p> <p>CAP (dB/m)</p> <p>MEAN</p> <p>218.0</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>FAST</p> <p>E (kPa)</p> <p>MEAN</p> <p>10.5</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>Low Cutoff (NPV)</p> <p>Low Probability of F3/4</p> <p>0.35</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Indeterminate</p> <p>10.6</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>High Cutoff (PPV)</p> <p>High Probability of F3/4</p> <p>0.83</p> </div> </div> <p>ELF Cutoff Scores and Accuracy for Measurement of Advanced Fibrosis</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>Score</th> <th>Probability of Advanced Fibrosis</th> <th>Risk of Overestimation</th> </tr> <tr> <td><7.7</td> <td>Fully is no fibrosis</td> <td></td> </tr> <tr> <td>7.7 - 10.6</td> <td>Probability of 18%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>10.6 - 11.3</td> <td>Probability of 30%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>11.3</td> <td>Probability of 50%</td> <td></td> </tr> </table> <p><small>CAP: controlled attenuation parameter; FAST: FibroScan-AST; IQR: interquartile range. Wang Y, et al. Hepatology. 2016;63:1337-1325. Mathawan S, et al. Gut. 2015;54:1250-1258.</small></p>	Score	Probability of Advanced Fibrosis	Risk of Overestimation	<7.7	Fully is no fibrosis		7.7 - 10.6	Probability of 18%		10.6 - 11.3	Probability of 30%		>11.3	Probability of 50%		<p>Nella mia pratica clinica di routine non utilizzo più il FAST, uso solo il caro vecchio FibroScan, che mi fornisce le informazioni di cui ho bisogno. Il CAP di questo paziente è salito a 390 dB/m. La rigidità media del fegato è aumentata a 10,5 kPa. E se facessimo un ELF: 10,6. Quindi si tratta di un individuo che probabilmente soffre di fibrosi avanzata, ma probabilmente non cirrotica. Quindi è senza dubbio il tipo di persona per il quale sto pensando alla terapia.</p>
Score	Probability of Advanced Fibrosis	Risk of Overestimation															
<7.7	Fully is no fibrosis																
7.7 - 10.6	Probability of 18%																
10.6 - 11.3	Probability of 30%																
>11.3	Probability of 50%																

<p>70.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Focusing specifically on the liver disease, would this patient be a good candidate for treatment with resmetirom if available? <ul style="list-style-type: none"> A. No B. Yes C. Unsure 	<p>Torniamo quindi alla votazione, concentrandoci specificamente sulle malattie del fegato. Questo paziente sarebbe un buon candidato per il trattamento con resmetirom se fosse disponibile nel territorio in cui si esercita la professione medica? Quindi è un no, un sì o un indeciso. Di nuovo, adoro questo pubblico.</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Questa è Parigi.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Grande. Quindi, di nuovo, alzate la mano. Siete tutti d'accordo con il nostro 1 votante?</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Sono 14 voti.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Grazie mille. Ok, quindi siamo molto d'accordo. Una volta affrontati questi fattori metabolici, bisogna pensare a cos'altro possiamo fare. Si tratta di un individuo ad alto rischio di steatoepatite attiva. Soffre di fibrosi in stadio avanzato. Quindi sicuramente dovremmo prendere in considerazione terapie mirate al fegato. E se operiamo negli Stati Uniti, resmetirom è a nostra disposizione. E un'opzione.</p>																							
<p>71.</p>	<p>EASL-EASD-EASO MASLD Guidelines</p> <p><small>*Figure 1a: Relation size is >38 mL/min. LAGB: European Association for the Study of Diabetes; LAGD: European Association for the Study of Obesity; SGLT2: sodium glucose cotransporter 2. F2-F3: MASLD/MASH Clinical Practice Guidelines Panel. Downloaded from https://academic.oup.com/ajg/article/137/Supplement_1/100/6633 by University of Edinburgh user on 12 October 2024</small></p>	<p>Grazie. Anche questo è in linea con le linee guida EASL. Davvero molto lungimirante. Non abbiamo ancora l'agente, ma se approvato a livello locale, questo è esattamente il tipo di paziente per il quale un agente come questo rientrerebbe nelle linee guida e sarebbe raccomandato per la MASLD/MASH pre-cirrotica.</p>																							
<p>72.</p>	<p>Package Insert: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Assessment of Baseline Disease Severity</th> <th>Overall (N=888)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Liver biopsy</td> <td rowspan="2">Fibrosis stage, n (%)</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)*</td> <td></td> <td>12 (10, 15)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>349 (320, 378)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>1.3 (1.0, 1.8)</td> </tr> <tr> <td>ELF, median (Q1, Q3)*</td> <td></td> <td>9.7 (9.2, 10.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*10% missing in 1000 variables is omitted. Resmetirom package insert 2024.</small></p>	Assessment of Baseline Disease Severity			Overall (N=888)	Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)	F2	328 (37)	F3	560 (63)	Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*		12 (10, 15)	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*		349 (320, 378)	FIB-4, median (Q1, Q3)*		1.3 (1.0, 1.8)	ELF, median (Q1, Q3)*		9.7 (9.2, 10.4)	<p>Se esaminiamo i dati dello studio MAESTRO-NASH, possiamo vedere che questo individuo rientra ampiamente in tale intervallo in termini di marcatori non invasivi. Quindi Monsieur Hulot è sicuramente qualcuno che avrebbe potuto essere reclutato nello studio MAESTRO-NASH.</p>
Assessment of Baseline Disease Severity			Overall (N=888)																						
Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)	F2	328 (37)																						
		F3	560 (63)																						
Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*		12 (10, 15)																						
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*		349 (320, 378)																						
	FIB-4, median (Q1, Q3)*		1.3 (1.0, 1.8)																						
	ELF, median (Q1, Q3)*		9.7 (9.2, 10.4)																						

<p>73.</p>	<p>Case 2: Monsieur Defarge</p>  <p>Aged 48 years BMI = 35 kg/m² 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 80 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 mmol/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_{1c} 58.5 mmol/mol (7.5%)</td> </tr> <tr> <td>CBC</td> <td>WBC 5.5 × 10⁹/L; hematocrit 37.8%; platelets 241 k/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>U/L: units per liter; mg/dL: milligrams per deciliter; μmol/L: micromoles per liter; g/L: grams per liter; g/dL: grams per deciliter; mmol/L: millimoles per liter; mg/dL: milligrams per deciliter; k/L: thousands per liter; WBC: white blood cell; WC: waist circumference</small></p>	Laboratory Test	Values	Liver function tests	ALT 110 IU/L; AST 74 IU/L ALP 80 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 mmol/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 _{1c} 58.5 mmol/mol (7.5%)	CBC	WBC 5.5 × 10 ⁹ /L; hematocrit 37.8%; platelets 241 k/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, andiamo avanti. Devo dire che ci saranno punti bonus se inserirò nello Slido i 3 film o libri da cui sono tratti i nostri pazienti oggi, e più avanti chiederò alla commissione se possono aiutarmi in questo. Quindi il prossimo è Monsieur Defarge. È un signore di 48 anni. Indice di massa corporea di 35 kg/m². Aumento lievemente ipertensivo. ALT 110 UI/l, AST 74 UI/l. Il suo colesterolo è alle stelle: 7,6 mmol/l. Il controllo del diabete è subottimale con un HBA_{1c} di 58,5 mmol/mol e 7,5% in valori normali. Sta prendendo un po' di metformina, un po' di spironolattone, per il resto gli esami del fegato sono negativi e, a parte il diabete e l'apnea notturna, questo è tutto. Lui nega di aver fatto uso di alcol o di aver fumato, il che è sorprendente perché gestisce un'enoteca a Parigi.</p>
Laboratory Test	Values																			
Liver function tests	ALT 110 IU/L; AST 74 IU/L ALP 80 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 mmol/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 _{1c} 58.5 mmol/mol (7.5%)																			
CBC	WBC 5.5 × 10 ⁹ /L; hematocrit 37.8%; platelets 241 k/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>74.</p>	<p>Fibrosis Risk Stratification and Comorbidity Assessment</p>  <p>■ Diabetes and obesity • HbA_{1c} needs better control</p> <p>■ Dyslipidemia • ASCVD Risk Score = 8.4%-9.9% • ESC SCORE-2 Diabetes = 11%</p> <p>■ Hypertension • Reasonable control</p> <p>■ Sleep apnea • Evaluation for CPAP</p> <p>VCTE CAP = 320 dB/m 8.0 kPa (IQR 12%)</p> <p>FAST = 0.64 ELF = 8.3</p> <p><small>ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; CPAP: continuous positive airway pressure; ESC: European Society of Cardiology</small></p>	<p>Pensiamo alle NIT. Se pensiamo, prima di tutto, al punteggio FIB-4, ancora una volta, siamo a livello intermedio, ma qui siamo nella parte bassa del punteggio intermedio. Solo 1,4 per FibroScan. C'è molto grasso in quel fegato, ma la rigidità del fegato è di soli 8 kPa, il punteggio FAST è basso, il punteggio ELF è 8,3. Quindi, se pensiamo alla terapia, è chiaro che dobbiamo migliorare il controllo del diabete. Dobbiamo definire il suo profilo di rischio cardiovascolare e la sua dislipidemia. E certamente dobbiamo pensare alla CPAP per l'apnea notturna ostruttiva, ma cos'altro potremmo prendere in considerazione?</p>																		
<p>75.</p>	<p>Question</p> <p>■ Should we consider adding any additional therapy at this time?</p> <p>A. GLP-1RA B. Statin C. GLP-1RA + statin D. SGLT2 inhibitor E. SGLT2 inhibitor + statin F. Resmetrom (if available)</p>	<p>Dovremmo prendere in considerazione l'aggiunta di una di queste terapie in questo momento? Forse un agonista del recettore GLP-1, forse il resmetrom, un inibitore di SGLT2, una statina, forse un GLP-1 e una statina o un inibitore di SGLT2 e una statina. Quali sono i nostri pensieri in questo caso? Grazie. Oh, oh. Ripensandoci. Diamo un'occhiata qui. Questa volta c'è molto movimento. Ne sto prendendo un po'. Non sapevo che fosse possibile cambiare il proprio voto. Questo è davvero molto buono. Ok, fantastico. Quindi, ancora una volta, tutti tra il pubblico sono d'accordo? Alzi la mano chi è d'accordo. Sì. Ok, quindi siamo molto d'accordo. Quindi questo è un gentiluomo. La sua malattia è lieve. La malattia è in uno stadio molto precoce. Presenta molti fattori di rischio cardiometabolico. Quindi intendo dire che sarei d'accordo. Dottoressa Meena, cosa ne pensa?</p>																		

		<p>Meena Bansal, MD, FAASLD Sì, cioè penso che sia chiaro che ha bisogno di assumere una statina. Quindi la risposta è ovvia. Ha bisogno di un migliore controllo glicemico, è sovrappeso e soffre di apnea notturna. Tutte queste cose potrebbero trarre beneficio da un agonista del recettore GLP-1. E fortunatamente al momento si trova nella fase bassa dello spettro della fibrosi, quindi non ha realmente bisogno di una terapia mirata al fegato. Ma le cose possono cambiare.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Fantastico. Dottor Laurent, è d'accordo?</p> <p>Laurent Castera, MD, PhD Sì, sono d'accordo, ma dottoressa Meena, si fida davvero dei risultati del FibroScan su un paziente con un BMI di 35 kg/m²?</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Quindi penso che abbiamo l'altro test di conferma, giusto? Quindi il suo ELF. Non dipendiamo mai da un solo test. E come hai sottolineato, MRE avrà risultati molto migliori in qualcuno con quelle caratteristiche fisiche. Ma il fatto è che abbiamo altri dati a supporto e, sapete, è necessario continuare a seguire il paziente nel tempo. Se si ha accesso a MRE, è sicuramente appropriato.</p> <p>Laurent Castera, MD, PhD Ma penso che nella pratica non si debba esitare a ripetere, ovviamente, il FibroScan. E inoltre i falsi positivi sono più numerosi dei falsi negativi. Quindi 8 kPa sarebbero rassicuranti.</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Sì, assolutamente.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Grazie.</p>
76.	<p>Case 3: Mme. Thénardier</p> <ul style="list-style-type: none"> • 63-year-old woman with history of diabetes for 20 years, dyslipidemia, and CAD • She presents for elevated FIB-4 that was calculated by her PCP <ul style="list-style-type: none"> • AST 54 IU/L • ALT 47 IU/L • Platelets 134 k/μL <div style="background-color: black; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> <p>FIB-4 = 3.70 (risk for cirrhosis >3.48) FibroScan LSM 22 kPa (risk for cirrhosis >20) Ultrasound with splenomegaly (14 cm)</p> </div> <p><small>CAD coronary artery disease</small></p>	<p>Ok, allora, un altro caso. Madame Thénardier è moglie di un albergatore di 63 anni, affetta da diabete di tipo 2, dislipidemia e malattia coronarica. Presenta un punteggio FIB-4 elevato, calcolato dal suo medico di base: AST 54 UI/L, ALT 47 UI/L, piastrine 134 k/μl. Quindi al di sotto del limite inferiore dell'intervallo normale. Per un individuo come questo, quando si calcola il punteggio FIB-4, è piuttosto siero: 3,7, il</p>

		<p>FibroScan è 22 kPa. E quando facciamo l'ecografia, vediamo una certa splenomegalia qui, il che mi fa pensare all'ipertensione portale. Dottor Laurent, cosa pensa di una persona così?</p> <p>Laurent Castera, MD, PhD Penso che sia abbastanza coerente. Voglio dire, con l'età, il caso clinico, la conta piastrinica, la splenomegalia. Quindi è indicativo di cirrosi.</p>
77.	<p>Question</p> <p>Is this patient a good candidate for resmetirom if available? A. No B. Yes C. Unsure</p>	<p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Okay. Grazie. Considerando tutto ciò, questo paziente sarebbe un buon candidato per la terapia con resmetirom, se questa potesse essere prescritta nel vostro territorio? No, sì o non sono sicuro? Nessun voto. Lo considero incerto. Alzi la mano chi non è sicuro. Oh, eccoci qui. Abbiamo un voto. Quindi alcuni sono incerti. Quindi penso che sia una domanda legittima. E qui ci sono alcuni no. Va bene allora. Penso quindi che sia molto utile riflettere su questo aspetto. Al momento abbiamo prove dell'efficacia del resmetirom nel trattamento della MASH pre-cirroica. Ecco dove possiamo usare quell'agente se è disponibile per la prescrizione. E per quelli sono in corso delle sperimentazioni. Quindi inizieremo ad analizzare i risultati dello studio MAESTRO-NASH e anche quelli della cirrosi. Ma finché non avremo i risultati, non credo che potremo usare il resmetirom nei pazienti cirrotici. Dottoressa Meena, cosa ne pensa?</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Sì, assolutamente non ancora. Abbiamo bisogno dei dati dello studio sugli esiti. Quindi, per ora, speriamo che le cose vadano in questo modo. Ma al momento non possiamo curare la cirrosi.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Assolutamente. Quindi penso che leggeremo l'incertezza come un sentimento di ottimismo e speranza che il processo si svolga nel modo in cui desideriamo. Ma credo che questo sia un punto davvero importante su cui riflettere.</p>

<p>78.</p>	<p>Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs for Liver-Directed Therapy</p> <p><small>*For people with advanced liver fibrosis, demonstrating Stage 2 or 3 disease, can look for as there is no direct or imaging evidence of PHTN (eg, ascites) on imaging; gastroenterologist review, or biopsy of hepatic venous pressure gradient.</small> <small>MRE: magnetic resonance imaging; ELF: ELF score; MRE: 3.3-4.2 kPa OR ELF score 9.2-10.4 OR FAST, MAST, MEFIB; VCTE: shear wave elastography; PHTN: portal hypertension; MRE: 4.3-4.9 kPa OR ELF score 10.5-11.3 OR FAST, MAST, MEFIB. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>E questo ci porta direttamente a questo algoritmo, che abbiamo già visto, all'idea che dobbiamo stratificare gli individui, identificare il punto ottimale per il trattamento in cui le persone hanno una grave malattia epatica ma non sono ancora arrivate fino alla cirrosi. E penso che questo sia uno strumento molto utile per orientare il nostro pensiero in questo ambito. Ma come ha sottolineato il dottor Laurent, non invasivo. È davvero utile analizzare la coerenza delle letture e considerare dove si trovano i limiti in termini di BMI e come questo può effettivamente influenzare l'eccesso di tecniche di elastografia e così via. Okay, va bene.</p>
<p>79.</p>	<p>Shared Decision-making for Long-term Disease Management</p> <p>The SHARE Approach: 5 Essential Steps of Shared Decision-making</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 SEEK your patient's participation. 2 HELP your patient explore & compare treatment options. 3 ASSESS your patient's values & preferences. 4 REACH a decision with your patient. 5 EVALUATE your patient's decision. <p><small>Agency for Healthcare Quality and Research. https://www.aHRQ.gov/health-care-quality/learning/learning-objectives/2018. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Naturalmente, quando pensiamo al trattamento, è essenziale ricordare che si tratta di un processo decisionale condiviso e che non esiste una risposta valida per tutti. È davvero fondamentale lavorare in collaborazione con i nostri pazienti per adattare il nostro approccio terapeutico alle loro esigenze. Sappiamo che il cambiamento dello stile di vita è un aspetto fondamentale della terapia della MASLD. Sappiamo anche che è molto difficile iniziare, è difficile mantenere un ritmo costante, ed è particolarmente difficile, una volta raggiunto il proprio obiettivo, ovvero i propri traguardi di perdita di peso, se si riesce, a mantenerli nel lungo termine. Si tratta quindi di un processo continuo con i nostri pazienti, volto a supportarli nel fare le giuste scelte di vita, ma anche ad adattare la terapia medica alle loro esigenze, adottando un approccio olistico che tenga conto sia del rischio cardiovascolare sia delle terapie incentrate sul fegato.</p>
<p>80.</p>	<p>Take-Home Messages</p> <p><small>AFP: alpha-fetoprotein; MRE: magnetic resonance elastography; VCTE: shear wave elastography; PHTN: portal hypertension; MRE: 3.3-4.2 kPa OR ELF score 9.2-10.4 OR FAST, MAST, MEFIB; VCTE: 15.1-19.9 kPa OR MRE 4.3-4.9 kPa OR ELF score 10.5-11.3 OR FAST, MAST, MEFIB. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Quindi, ecco i messaggi da ricordare. Identificare i gruppi a rischio. Un chiaro esempio è rappresentato dai diabetici di tipo 2. Ma chiunque visiti un paziente con un rischio cardiovascolare dovrebbe chiedersi se questo individuo abbia una malattia epatica in stadio avanzato. Molti di noi, soprattutto chi lavora in altri settori e non nel campo delle malattie del fegato, si imbattono ogni giorno in pazienti affetti da malattie del fegato non diagnosticate. E dobbiamo tener presente che quando esaminiamo le popolazioni ad alto rischio e identifichiamo gli individui, dobbiamo poi classificarli con precisione. Ed è qui che entrano in gioco i NIT più avanzati. Infine</p>

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

		questo è un momento emozionante nel mondo della MASLD. Abbiamo molte opportunità terapeutiche. E negli Stati Uniti abbiamo già un agente autorizzato, il che rappresenta un inizio fantastico in questo processo.
--	--	---