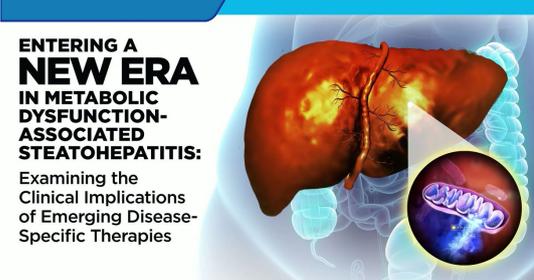
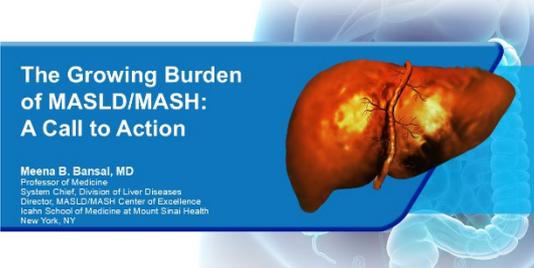
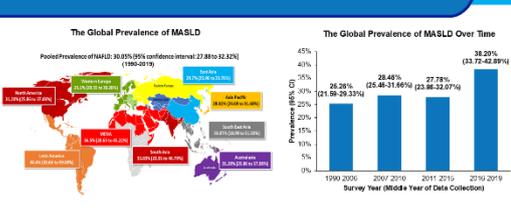
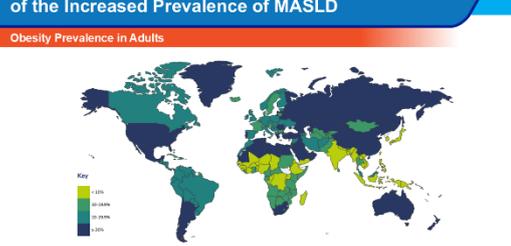
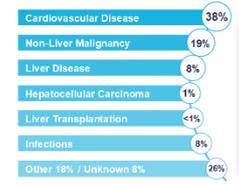
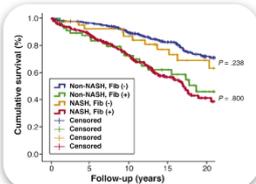
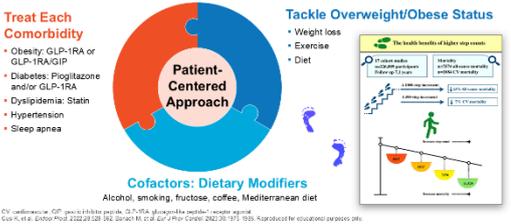


Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

<p>1.</p>		<p>Meena Bansal, MD, FAASLD È un piacere darvi il benvenuto a <i>Ingresso in una nuova era in MASH: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia.</i></p>										
<p>2.</p>	<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>Juan M. Pericàs, MD, MPH, PhD Staff, Liver Unit and Leader of the Liver, Metabolism and Infection (LIM) team Vall d'Hebron University Hospital-VHIR Universitat Autònoma de Barcelona IRIHed Barcelona, Spain</p> <p>Prof. Dr. Michael Roden, MD Scientific Executive Officer German Diabetes Center (DZD) Leibniz Center for Diabetes Research at Heinrich Heine University Düsseldorf Chair/Professor, Endocrinology and Metabolic Diseases Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf Director, Department of Endocrinology and Diabetology University Hospital Düsseldorf Düsseldorf, Germany</p>	<p>Sono Meena Bansal e sono il primario del reparto di malattie del fegato del Mount Sinai di New York. Ed è per me un piacere essere affiancata dal Dott. Pericàs, epatologo e responsabile del team Fegato, Metabolismo e Infettivologia di Barcellona, e dal Prof. Roden, preside e professore di Endocrinologia e Malattie Metaboliche e direttore del Dipartimento di Endocrinologia e Diabetologia di Düsseldorf.</p>										
<p>3.</p>	<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>Vorrei anche prendermi un momento per esprimere le nostre condoglianze alla famiglia del Dott. Stephen Harrison. Era un caro amico e collega per molti di noi e ci manca moltissimo.</p>										
<p>4.</p>		<p>Ok, allora diamo il via.</p>										
<p>5.</p>	<p>Global Prevalence of MASLD: On the Rise</p>  <p>The Global Prevalence of MASLD</p> <p>Pooled Prevalence of MASLD: 30.33% (95% confidence interval: 27.88 to 32.82%) (1990-2019)</p> <p>The Global Prevalence of MASLD Over Time</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Survey Year (95% CI Year of Data Collection)</th> <th>Prevalence (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1990-2005 (2005-2019)</td> <td>26.26% (23.58-29.33%)</td> </tr> <tr> <td>2007-2010</td> <td>28.44% (25.48-31.56%)</td> </tr> <tr> <td>2011-2015</td> <td>27.79% (23.86-32.07%)</td> </tr> <tr> <td>2016-2019</td> <td>35.20% (31.74-42.29%)</td> </tr> </tbody> </table>	Survey Year (95% CI Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)	1990-2005 (2005-2019)	26.26% (23.58-29.33%)	2007-2010	28.44% (25.48-31.56%)	2011-2015	27.79% (23.86-32.07%)	2016-2019	35.20% (31.74-42.29%)	<p>Penso che, come molti di noi sanno, la prevalenza globale della MASLD continui ad aumentare, e ha raggiunto ormai quasi il 38%.</p>
Survey Year (95% CI Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)											
1990-2005 (2005-2019)	26.26% (23.58-29.33%)											
2007-2010	28.44% (25.48-31.56%)											
2011-2015	27.79% (23.86-32.07%)											
2016-2019	35.20% (31.74-42.29%)											
<p>6.</p>	<p>Obesity and Metabolic Syndrome Are Major Drivers of the Increased Prevalence of MASLD</p> <p>Obesity Prevalence in Adults</p> 	<p>E sappiamo che ciò va di pari passo con l'aumento delle epidemie di obesità e sindrome metabolica.</p>										

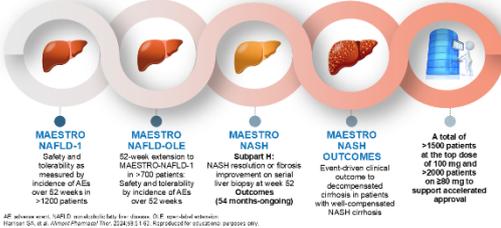
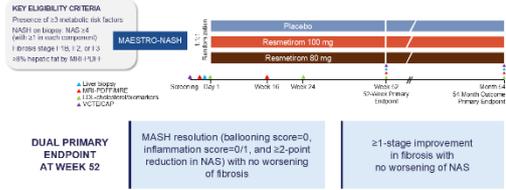
Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

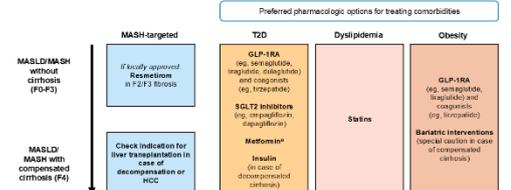
<p>7.</p>	<h3>Global Prevalence of MASLD Among Those With T2D</h3> <p>The Global Prevalence of MASLD: T2D</p> <p>The Global Prevalence of MASLD Over Time: T2D</p> <p>1990-2004: 55.9% 2005-2009: 61.7% 2010-2015: 64.7% 2016-2021: 68.8%</p>	<p>E se si considerano specificamente i soggetti affetti da diabete, si può notare che la prevalenza della MASLD continua ad aumentare nel tempo in questo gruppo ad alto rischio, avvicinandosi a quasi il 70%.</p>
<p>8.</p>	<h3>Fibrosis Drives Outcomes in MASLD</h3> <p>Liver-Related Mortality</p> <p>Liver-Related Mortality Rate Ratio</p> <p>Stages of Liver Fibrosis: F0, F1, F2, F3, F4 (Cirrhosis)</p> <p>F2-F3: ~10-17x higher risk of liver-related mortality</p>	<p>Ma la cosa fondamentale è che il fattore predittivo più importante della mortalità correlata al fegato è la fibrosi. Quando si raggiunge la fibrosi di stadio 2 o fibrosi F2, il rischio di mortalità correlata al fegato aumenta di 10 volte, e sale a 17 volte per la fibrosi F3 e a 42 volte per la cirrosi.</p>
<p>9.</p>	<h3>Global Prevalence of Advanced Fibrosis Among Those With T2D</h3> <p>Advanced Fibrosis in MASLD Population</p> <p>Advanced Fibrosis in MASH Population</p>	<p>Per quanto riguarda la prevalenza tramite biopsie, si tratta di una recente meta-analisi sistematica. Nel pannello di destra, è possibile vedere che tra i pazienti con MASH istologico, il 18% presentano fibrosi F3 o F4.</p>
<p>10.</p>	<h3>Prospective Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts: Compounding Risks</h3> <p>US Middle-Aged Cohort (N=664)</p> <p>Prevalence (%)</p> <p>MASLD (blue), MASH (red)</p> <p>All: MASLD 38, MASH 14 Female: MASLD 30, MASH 11 Male: MASLD 46, MASH 17 Latino-Hispanic: MASLD 55, MASH 24 BMI ≥30 kg/m²: MASLD 57, MASH 24 Diabetes: MASLD 70, MASH 35 Arterial hypertension: MASLD 47, MASH 17 Hypercholesterolemia: MASLD 44, MASH 16 Diabetes and BMI ≥30 kg/m² and hypertension: MASLD 74, MASH 46</p>	<p>Ora, per quanto riguarda gli studi prospettici, questo è stato in realtà uno studio condotto dal Dott. Harrison, in cui i pazienti si presentavano per una colonscopia ad accesso diretto e, se presentavano steatosi e fattori di rischio metabolici, veniva offerta loro una biopsia epatica. Seicentosessantaquattro pazienti hanno acconsentito e, come si può vedere, nel complesso la prevalenza di MASH nella popolazione totale era del 14%. Ma se si considerano sottogruppi come i pazienti latini e ispanici, quelli con un BMI superiore a 30 kg/m² e quelli con diabete, si può notare una prevalenza crescente. E se si considerano i soggetti affetti da diabete, BMI elevato e ipertensione, la prevalenza di MASH si avvicina al 46%. Ora potreste dire: "Questo accade in Texas". Ed è davvero applicabile anche ad altre popolazioni?</p>
<p>11.</p>	<h3>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D</h3> <h4>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</h4> <p>MASH: 56% F3-F4: 38%</p> <p>Frequencies</p> <p>MASH (red), F3-F4 (blue)</p> <p>Fibrosis Stages: F0, F1, F2, F3, F4, F3-F4 (Advanced Fibrosis)</p> <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>Si tratta di uno studio condotto da Laurent Castera e colleghi in Francia. I pazienti sono stati sottoposti a screening presso centri endocrinologici. I pazienti affetti da steatosi o enzimi epatici anormali venivano indirizzati all'epatologia. Dei 713 pazienti, 330 sono stati sottoposti a biopsia epatica se i valori di ALT erano persistentemente superiori a 20 UI/l nelle donne e superiori a 30 UI/l negli uomini. È importante</p>

		<p>sottolineare che alla maggior parte di noi verrebbe da pensare, credo, che questi valori di ALT siano davvero bassi. Ma in realtà ciò è anormale. Il fatto è che, poiché la popolazione è diventata sempre più obesa, anche il limite superiore della norma per AST e ALT si è spostato verso l'alto. Quindi, dal punto di vista di un epatologo, valori di ALT superiori a 20 UI/l e di ALT superiori a 30 UI/l sono considerati anormali. Quando questi pazienti sono stati sottoposti a biopsia epatica, il 45% presentavano fibrosi F2 o F3 e il 38% fibrosi F3 o F4.</p>
<p>12.</p>	<p>Leading Causes of Mortality in MASLD</p> <p>PRELHIN Study: 619 MASLD Cases (median follow-up 12.6 [range, 0.3-35.1] y)</p>   <p><small>Fig. 10000 Poulik M, et al. Gastroenterology. 2015;149:393-397 e10. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Ora, poiché stiamo parlando di malattie del fegato, è importante riconoscere che la causa numero uno di morte nei pazienti con MASLD sono le malattie cardiovascolari, seguite dalle neoplasie extraepatiche, pertanto è fondamentale in qualsiasi approccio terapeutico assicurarsi di gestire anche queste comorbilità e di non aumentare il rischio per nessuno di questi altri fattori.</p>
<p>13.</p>	<p>Lifestyle Recommendations for Treating MASH</p>  <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>Cofactors: Dietary Modifiers</p> <p>Alcohol, smoking, fructose, coffee, Mediterranean diet</p> <p><small>Fig. 10000 Cao K, et al. Endocr Pract. 2022;28:128-136. doi:10.1016/j.epr.2022.01.015. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Quindi, ovviamente, sappiamo che le raccomandazioni sullo stile di vita sono essenziali per il trattamento della MASH. È auspicabile combattere il sovrappeso e l'obesità attraverso la perdita di peso e l'esercizio fisico. È importante notare che l'esercizio fisico, anche in assenza di perdita di peso, è stato associato a un miglioramento della mortalità per tutte le cause e a una diminuzione della mortalità cardiovascolare. Per quanto riguarda i modificatori dietetici, ovviamente raccomandiamo di ridurre il consumo di alcol, smettere di fumare, non bere bevande contenenti fruttosio, bere 2 o 3 tazze di caffè al giorno e cercare di seguire una dieta di tipo mediterraneo. E, cosa importante, vogliamo trattare in modo aggressivo ogni comorbilità, tra cui l'obesità, per via farmacologica o chirurgica, il diabete, la dislipidemia (è molto importante perché spesso, come epatologo, vedo persone che non vogliono iniziare la terapia con statine quando gli enzimi epatici sottostanti sono anormali, ma è assolutamente fondamentale iniziare la terapia con statine e sono molto sicure), l'ipertensione e l'apnea notturna.</p>
<p>14.</p>	<p>You Cannot Out-Exercise the Fork!</p> 	<p>Ma l'aspetto chiave è che, nonostante l'esercizio fisico, la realtà è che le calorie contano e non si può superare la forchetta con l'attività fisica.</p>

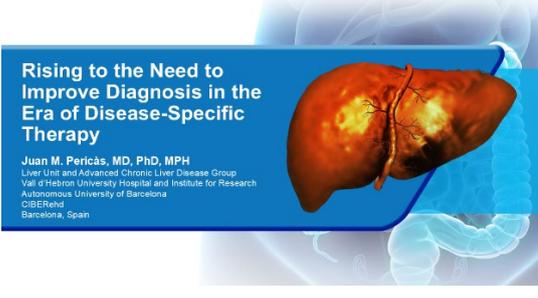
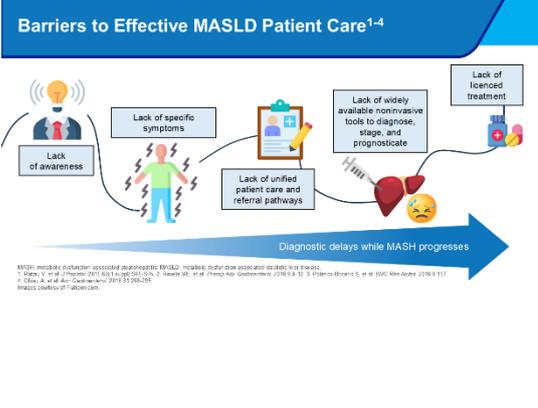
<p>20.</p>		<p>Questo è stato un lungo cammino per molti di voi che hanno seguito questo campo. Ci sono stati diversi farmaci che hanno tentato di ottenere l'approvazione della FDA. Alcuni sono stati eliminati lungo il percorso, altri si sono persi per strada. Ma alla fine abbiamo la prima approvazione del farmaco resmetirom, almeno negli Stati Uniti, il 14 marzo 2024, ancora una volta con un'approvazione condizionata.</p>
<p>21.</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 nel determinare la MASLD? Sappiamo che l'ipotiroidismo è associato a una maggiore incidenza di MASLD. E normalmente, come credo tutti voi sappiate, anche meglio di me, il T4 è il proormone. Entra nell'organo bersaglio e viene quindi convertito in T3 attivo nel fegato dall'enzima deiodinasi 1. Esiste una deiodinasi 3 che lo converte in T3 inversa o nella forma inerte inattiva. Tuttavia, in caso di danno epatico cronico si verifica una sovraregolazione della deiodinasi 3, che provoca una sorta di deviazione verso la T3 inversa o la forma inerte, causando un ipotiroidismo intraepatico relativo.</p>
<p>22.</p>	<p>THR-β Agonists: Mechanism of Action</p>	<p>Questo video illustra il meccanismo d'azione degli agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo.</p> <p>Video</p> <p>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 l'agonista del THR-β è efficace nel ridurre il contenuto di grasso epatico e la fibrosi.</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD</p> <p>L'aspetto fondamentale è che nella MASLD o nella MASH la capacità mitocondriale di β-ossidare gli acidi grassi è stressata e quindi il meccanismo con cui agiscono gli agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo è quello di eliminare i mitocondri stanchi</p>

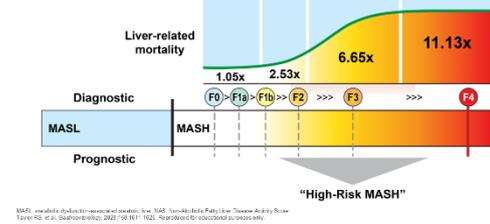
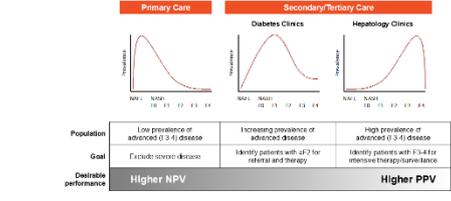
Ingresso in una nuova era della steatoepatite associata a disfunzione metabolica: analisi delle implicazioni cliniche delle terapie emergenti specifiche per la malattia

		<p>attraverso un processo cellulare naturale chiamato mitofagia e consentire il rifornimento di nuovi mitocondri freschi. Pertanto, la fabbrica che brucia i grassi viene messa a regime.</p>
<p>23.</p>	<p>Importance of THR-β Liver Specificity</p>  <p>Potential side effects in the absence of selectivity</p>	<p>La cosa importante è che sappiamo che l'ormone tiroideo ha diversi effetti su diversi organi. Quindi l'importanza di avere questa selettività β è quella di evitare alcuni effetti indesiderati, come nel muscolo cardiaco o scheletrico.</p>
<p>24.</p>	<p>First FDA-Approved Therapy for MASH,^a a THR-β Agonist</p>  <p>ORAL AGENTS</p> <p>Resmetirom</p> <p><small>*FDA-approved labeling states that resmetirom is approved for the treatment of autoimmune NASH.</small></p>	<p>Esamineremo ora brevemente i dati relativi alla prima terapia per la MASH approvata dalla FDA: il resmetirom.</p>
<p>25.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Program</p>  <p>MAESTRO NAFLD-1 Safety and tolerability as measured by incidence of AEs over 52 weeks in >1200 patients</p> <p>MAESTRO NAFLD-OLE 52-week extension to MAESTRO-NAFLD-1 in >700 patients. Safety and tolerability by incidence of AEs over 52 weeks</p> <p>MAESTRO NASH Subpart H NASH resolution or fibrosis improvement on serial liver biopsy at week 52. Outcomes (54 months-ongoing)</p> <p>MAESTRO NASH OUTCOMES Event-driven clinical outcomes to decomensated cirrhosis in patients with well-compensated NASH cirrhosis</p> <p>A total of >1500 patients at the top dose of 100 mg and >2000 patients on 200 mg to support accelerated approval</p> <p><small>AE, adverse event; MRI, magnetic resonance imaging; L1, liver; OLE, open-label extension; Harnett et al. <i>Gastroenterology</i> 2024;166:1115. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>I dati a supporto dell'approvazione della FDA negli Stati Uniti si basavano su un programma di fase 3 molto ampio. Il primo è stato il programma MAESTRO NAFLD, che ha coinvolto oltre 12.000 pazienti e ha esaminato la sicurezza e la tollerabilità. Di questi pazienti, 700 sono entrati in uno studio di estensione in aperto, che raccoglieva ancora una volta i dati di sicurezza e tollerabilità nel corso di altre 52 settimane. Lo studio registrativo che ha portato all'approvazione accelerata precoce è stato lo studio MAESTRO-NASH, in cui i pazienti sono stati sottoposti a biopsie iniziali e poi a biopsie a 52 settimane. Questo studio è in corso, in modo da poter monitorare gli effetti sul fegato e ottenere la piena approvazione. E poi c'è lo studio MAESTRO NASH OUTCOMES, uno studio basato sugli eventi che ha arruolato pazienti ben compensati con cirrosi. Quindi, in totale, 15.000 pazienti hanno ricevuto la dose da 100 mg e oltre 2.000 hanno ricevuto almeno la dose da 80 mg.</p>
<p>26.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Program (cont)</p>  <p>KEY ELIGIBILITY CRITERIA Presence of 3 metabolic risk factors NASH on biopsy (NAS ≥4 with ≥1 in each component) Fibrosis stage (F1, F2, or F3) ≥8% hepatic fat by MRI (F1-F3)</p> <p>MAESTRO-NASH Randomization (Day 1)</p> <p>DUAL PRIMARY ENDPOINT AT WEEK 52 MASH resolution (ballooning score=0, inflammation score=0/1, and ≥2-point reduction in NAS) with no worsening of fibrosis</p> <p>≥1-stage improvement in fibrosis with no worsening of NAS</p> <p><small>CGP, controlled attenuation parameter; L1, liver; OLE, open-label extension; MRI, magnetic resonance imaging; NAS, NAFLD activity score; PDFF, proton density fat fraction; Harnett et al. <i>N Engl J Med</i> 2024;391:189. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Riperkorrendo lo studio registrativo, i pazienti dovevano presentare almeno 3 fattori di rischio metabolico. Si è trattato di uno studio variegato con pazienti ad alto rischio, almeno l'8% di grasso epatico tramite MRI-PDFF, e poi NASH alla biopsia e vari stadi di fibrosi fino a F3. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a 80 mg, 100 mg o placebo. E poi c'era il duplice endpoint, che è la biopsia della risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi o un miglioramento di almeno 1 stadio della fibrosi senza peggioramento della NASH.</p>

<p>27.</p>	<p>Resmetirom[®]: THR-β, Oral, Once Daily</p>  <p><small>©2020 Resmetirom study sponsor. All content is approved for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. NAS, NASH, and MASH are registered trademarks of Resmetirom study sponsor. Reproduction of this content is prohibited.</small></p>	<p>I risultati riportati nel <i>New England Journal of Medicine</i>, i risultati della fase 3, mostrano che il 30% dei pazienti trattati con la dose più alta da 100 mg hanno raggiunto la risoluzione MASH rispetto al 10% del placebo. Non ho detto che il recettore β dell'ormone tiroideo aumenta anche i recettori LDL sugli epatociti e pertanto si nota una riduzione dell'LDL. Ancora una volta, ci sono potenziali benefici anche per i lipidi, con una riduzione del 16% dell'LDL nei soggetti che assumevano la dose da 100 mg. È stato riscontrato un miglioramento della fibrosi nel 26% dei soggetti rispetto al 14% del placebo, mentre non è stato segnalato alcun beneficio sulla sensibilità all'insulina.</p>																																																																								
<p>28.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Safety Results</p> <table border="1" data-bbox="279 772 790 996"> <thead> <tr> <th>Patients (%)</th> <th>Placebo (n=321)</th> <th>Resmetirom 80 mg (n=322)</th> <th>Resmetirom 100 mg (n=322)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1/AE</td> <td>298 (92.8)</td> <td>296 (91.9)</td> <td>295 (91.6)</td> </tr> <tr> <td>Grade 1 mild</td> <td>77 (24.0)</td> <td>73 (22.7)</td> <td>65 (20.1)</td> </tr> <tr> <td>Grade 2 moderate</td> <td>169 (52.6)</td> <td>169 (52.5)</td> <td>163 (50.7)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 severe</td> <td>52 (16.2)</td> <td>43 (13.4)</td> <td>47 (14.6)</td> </tr> <tr> <td>SA (Treatment-emergent AE)</td> <td>89 (27.4)</td> <td>124 (38.5)</td> <td>134 (41.6)</td> </tr> <tr> <td>SA Serious AE</td> <td>37 (11.5)</td> <td>39 (12.1)</td> <td>41 (12.7)</td> </tr> <tr> <td>AE leading to discontinuation</td> <td>11 (3.4)</td> <td>9 (2.8)</td> <td>29 (9.0)</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>1 (0.3)</td> <td>1 (0.3)</td> <td>2 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>AEs affecting >10% of patients in any group</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>80 (25.1)</td> <td>87 (27.0)</td> <td>108 (33.4)</td> </tr> <tr> <td>COVD-19</td> <td>49 (15.3)</td> <td>69 (21.4)</td> <td>64 (19.7)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>40 (12.5)</td> <td>71 (22.0)</td> <td>61 (18.9)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>40 (12.5)</td> <td>48 (14.9)</td> <td>35 (10.9)</td> </tr> <tr> <td>Back pain</td> <td>38 (11.8)</td> <td>39 (12.1)</td> <td>27 (8.4)</td> </tr> <tr> <td>Urinary tract infection</td> <td>27 (8.4)</td> <td>33 (10.3)</td> <td>27 (8.4)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>26 (8.1)</td> <td>33 (10.3)</td> <td>26 (8.0)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>22 (6.9)</td> <td>25 (7.8)</td> <td>37 (11.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>©2020 Resmetirom study sponsor. All content is approved for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Reproduction of this content is prohibited.</small></p>	Patients (%)	Placebo (n=321)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=322)	1/AE	298 (92.8)	296 (91.9)	295 (91.6)	Grade 1 mild	77 (24.0)	73 (22.7)	65 (20.1)	Grade 2 moderate	169 (52.6)	169 (52.5)	163 (50.7)	Grade 3 severe	52 (16.2)	43 (13.4)	47 (14.6)	SA (Treatment-emergent AE)	89 (27.4)	124 (38.5)	134 (41.6)	SA Serious AE	37 (11.5)	39 (12.1)	41 (12.7)	AE leading to discontinuation	11 (3.4)	9 (2.8)	29 (9.0)	Death	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	AEs affecting >10% of patients in any group				Diarrhea	80 (25.1)	87 (27.0)	108 (33.4)	COVD-19	49 (15.3)	69 (21.4)	64 (19.7)	Nausea	40 (12.5)	71 (22.0)	61 (18.9)	Abdominal pain	40 (12.5)	48 (14.9)	35 (10.9)	Back pain	38 (11.8)	39 (12.1)	27 (8.4)	Urinary tract infection	27 (8.4)	33 (10.3)	27 (8.4)	Fatigue	26 (8.1)	33 (10.3)	26 (8.0)	Headache	22 (6.9)	25 (7.8)	37 (11.5)	<p>Per quanto riguarda gli effetti collaterali, i più comuni sono stati diarrea e nausea. Tendono a manifestarsi entro le prime 2-4 settimane di trattamento e si risolvono, in genere, entro 12 settimane.</p>
Patients (%)	Placebo (n=321)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=322)																																																																							
1/AE	298 (92.8)	296 (91.9)	295 (91.6)																																																																							
Grade 1 mild	77 (24.0)	73 (22.7)	65 (20.1)																																																																							
Grade 2 moderate	169 (52.6)	169 (52.5)	163 (50.7)																																																																							
Grade 3 severe	52 (16.2)	43 (13.4)	47 (14.6)																																																																							
SA (Treatment-emergent AE)	89 (27.4)	124 (38.5)	134 (41.6)																																																																							
SA Serious AE	37 (11.5)	39 (12.1)	41 (12.7)																																																																							
AE leading to discontinuation	11 (3.4)	9 (2.8)	29 (9.0)																																																																							
Death	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)																																																																							
AEs affecting >10% of patients in any group																																																																										
Diarrhea	80 (25.1)	87 (27.0)	108 (33.4)																																																																							
COVD-19	49 (15.3)	69 (21.4)	64 (19.7)																																																																							
Nausea	40 (12.5)	71 (22.0)	61 (18.9)																																																																							
Abdominal pain	40 (12.5)	48 (14.9)	35 (10.9)																																																																							
Back pain	38 (11.8)	39 (12.1)	27 (8.4)																																																																							
Urinary tract infection	27 (8.4)	33 (10.3)	27 (8.4)																																																																							
Fatigue	26 (8.1)	33 (10.3)	26 (8.0)																																																																							
Headache	22 (6.9)	25 (7.8)	37 (11.5)																																																																							
<p>29.</p>	<p>EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines</p>  <p><small>©2020 Resmetirom study sponsor. All content is approved for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Reproduction of this content is prohibited.</small></p>	<p>Per questo motivo, l'EASL-EASD-EASO ha adottato un approccio molto lungimirante. Non è ancora stato approvato in Europa, ma nelle linee guida si sottolinea che, se approvato a livello locale, resmetirom sarebbe la prima terapia MASH mirata al fegato per la fibrosi F2 e F3. Ma è anche importante gestire in modo aggressivo le comorbidità, tra cui il diabete di tipo 2, la dislipidemia con statine e l'obesità, con interventi farmacologici o chirurgici. Al momento non è indicato nei pazienti affetti da cirrosi. Come ho accennato in precedenza nello studio sui risultati della MASH, questo studio è in corso.</p>																																																																								
<p>30.</p>	<p>Other THR-β Agonists in Development</p> <table border="1" data-bbox="279 1512 790 1713"> <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>©2020 Resmetirom study sponsor. All content is approved for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Reproduction of this content is prohibited.</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>Esistono altri agonisti del recettore β dell'ormone tiroideo in fase di sviluppo. Il farmaco più avanti è il Viking, che determina una riduzione del grasso epatico in 12 settimane; attendiamo i dati della biopsia a 52 settimane.</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>all'insulina, entrambi con una diminuzione di HOMA-IR e peptide C.</p>
35.	<p>Pegozafermin: FGF21, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 24 weeks</p> <p>Insulin Sensitivity: 7%, 22%, 26%, 27% improvement</p> <p>MASH Resolution: 2%, 37%, 29%, 28% resolution</p> <p>Fibrosis Improvement (21 stage): 7%, 22%, 26%, 27% improvement</p> <p>Lipid Benefits: No benefit reported</p>	<p>La pegozafermina è un FGF21 pegilato, dati simili in cui si osserva la risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi a tutte le dosi testate. Si è riscontrato anche un miglioramento del profilo lipidico e della fibrosi sia con le dosi da 30 mg una volta alla settimana che con quelle da 44 mg ogni 2 settimane, nonché un miglioramento della sensibilità all'insulina. Questo è lo studio di fase 2b della durata di 24 settimane. E aspettiamo i dati della fase 3.</p>
36.	<p>Drugs Candidates With Phase 2b Results</p> <p>ORAL AGENTS: Denifanstat</p> <p>INJECTABLE/INFUSION: Tirzepatide, Survodutide</p>	<p>Ci sono anche altri farmaci in fase di sperimentazione quali l'agente orale denifanstat, seguito da tirzepatide e survodutide.</p>
37.	<p>Denifanstat: FASN Inhibitor, Oral, Once Daily</p> <p>Phase 2b results, 52 weeks</p> <p>Insulin Sensitivity: No benefit reported</p> <p>MASH Resolution + MAS ≥2 improvement: 13%, 36% improvement</p> <p>Fibrosis Improvement (21 stage): 18%, 41% improvement</p> <p>Lipid Benefits: No benefit reported</p>	<p>Il denifanstat è un inibitore della FASN e si assume per via orale una volta al giorno. Nello studio di fase 2b, è stata osservata una risoluzione della MASH del 36% senza peggioramento della fibrosi. Non è stato segnalato alcun beneficio sui lipidi, mentre la fibrosi è migliorata del 41% rispetto al 18% del placebo, e non è stato segnalato alcun beneficio sulla sensibilità all'insulina.</p>
38.	<p>Tirzepatide: GLP-1/GIP, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 52 weeks</p> <p>Insulin Sensitivity: 36%, 55%, 81%, 51% improvement</p> <p>MASH Resolution: 10%, 44%, 56%, 62% resolution</p> <p>Fibrosis Improvement (21 stage): 36%, 55%, 81%, 51% improvement</p> <p>Lipid Benefits: No benefit reported</p>	<p>Tirzepatide, che è il doppio agonista di GLP-1/GIP, si somministra per via sottocutanea, una volta alla settimana. Questo è stato recentemente riportato sul <i>New England Journal of Medicine</i>, e si può vedere che a tutte le dosi di tirzepatide, si è verificata una risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi, non sono stati segnalati benefici lipidici e si è assistito a un trend verso un miglioramento della fibrosi, ma non statisticamente significativo. E, naturalmente, c'è stato il miglioramento della sensibilità all'insulina. Quindi, ancora una volta, aspettiamo ulteriori dati sulla fase 3.</p>
39.	<p>Survodutide: Glucagon/GLP-1 Receptor Dual Agonist, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 48 weeks</p> <p>Insulin Sensitivity: 22%, 34%, 36%, 34% improvement</p> <p>MASH Resolution: 14%, 47%, 62%, 43% resolution</p> <p>Fibrosis Improvement (21 stage): 22%, 34%, 36%, 34% improvement</p> <p>Lipid Benefits: No benefit reported</p>	<p>Survodutide è un agonista del recettore del glucagone e del GLP-1, somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana. Si noti che i recettori del glucagone sono espressi sugli epatociti, quindi potrebbe esserci un effetto diretto sul fegato. La risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi è stata osservata in tutti i bracci di trattamento, non è stato segnalato alcun beneficio sui lipidi e il miglioramento della fibrosi a tutte le dosi tende di nuovo verso un miglioramento forse minimo</p>

		<p>(dobbiamo disporre di set di dati sempre più grandi) e un miglioramento della sensibilità all'insulina. Quindi attendiamo ancora una volta lo studio di fase 3.</p>
40.	<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>Riassumendo, abbiamo la prima approvazione della FDA per una terapia specifica per la MASH. Si spera che sia approvata anche dall'EMA. 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 sia attraverso la biogenesi che la mitofagia, aumenta la lipofagia, aumenta la clearance del colesterolo e riduce pertanto sia l'infiammazione che la fibrosi. Siamo in una situazione molto promettente, con molti altri farmaci specifici per MASH in fase di sviluppo. Ma abbiamo bisogno dei dati della fase 3. Non è possibile confrontare i dati della fase 2 con quelli della fase 3: 28 pazienti contro 2.000 pazienti. Per questo motivo non vediamo l'ora di avere a disposizione un equipaggiamento completo per curare questi pazienti.</p>
41.	 <p>Rising to the Need to Improve Diagnosis in the Era of Disease-Specific Therapy</p> <p>Juan M. Pericàs, MD, PhD, MPH Liver Unit and Advanced Chronic Liver Disease Group Vil·la of Hospital University Hospital and Institute for Research Autonomous University of Barcelona CIBERehd Barcelona, Spain</p>	<p>Mi fermo qui, grazie mille. Vorrei presentarvi il mio collega, il Dott. Pericàs, che vi parlerà della crescente necessità di migliorare la nostra diagnostica o valutazioni non invasive della fibrosi epatica nell'era della terapia specifica per ogni malattia.</p> <p>Juan M. Pericàs, MD, PhD, MPH Buonasera e grazie, Prof.ssa Bansal, per la presentazione. Andiamo subito al dunque.</p>
42.	<p>Barriers to Effective MASLD Patient Care¹⁻⁴</p>  <p><small>WHO: metabolic syndrome associated steatohepatitis (MASH) (previously called non-alcoholic steatohepatitis). 1. Patel V, et al. J Hepatol 2013; 59: 1092-1101. 2. Sanyal AJ, et al. Hepatology 2009; 49: 954-963. 3. Pericàs JM, et al. J Hepatol 2013; 59: 1092-1101. 4. Bansal R, et al. J Hepatol 2013; 59: 1092-1101. Mashco: courtesy of Takeda.com</small></p>	<p>Tra gli ostacoli più evidenti che incontriamo quando cerchiamo di fornire un'assistenza adeguata ai nostri pazienti affetti da MASLD, probabilmente il più importante è la diagnostica. Con il termine diagnostica si intende anche stadiazione e prognosi. Questo perché i nostri strumenti diagnostici fungono da cerniera tra i problemi di epidemiologia della salute pubblica e quelli relativi al trattamento e alle sfide cliniche. Ci mancano strumenti non invasivi ampiamente disponibili per diagnosticare, stadiazione e prognosticare la MASLD/MASH nell'assistenza clinica effettiva.</p>
43.	<p>Diagnosis: Burning Questions</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ How does diagnosis relate to staging, prognostication, and assessment of treatment response? ▪ Can staging, prognostication, and assessment of treatment response be evaluated all with the same tool? ▪ Is liver biopsy necessary? ▪ What is the treatment priority—steatosis, steatohepatitis, or fibrosis? ▪ Is baseline information enough or is repeat testing necessary? If so, how often? 	<p>Ciò solleva una serie di domande, ad esempio su come le diagnosi siano correlate alla stadiazione, alla prognosi e alla valutazione della risposta al trattamento. Possiamo farlo con un solo strumento? Abbiamo bisogno di un set di strumenti diversi? La biopsia epatica è ancora necessaria nella pratica clinica per svolgere questo compito? Possiamo lasciarlo da parte per un po', mentre cerchiamo di occuparci comunque dei pazienti e di fornire loro cure</p>

		<p>adeguate? E qual è ora la priorità terapeutica se abbandoniamo le biopsie epatiche? Ancora solo la fibrosi? Dobbiamo associarla alla steatoepatite? La steatosi ha ancora senso? E abbiamo bisogno solo di informazioni di base o dobbiamo ripetere i test per monitorare la risposta al trattamento? Se sì, con quale frequenza? Queste sono alcune delle domande ancora senza risposta.</p>
<p>44.</p>	<p>Diagnostic Strategies for...</p> 	<p>Questa prospettiva potrebbe rappresentare il mondo ideale, quando disponiamo di una serie di strumenti chiaramente allineati con ciò che facciamo nella pratica reale. Questo coincide in larga parte con il modo in cui vengono progettati e condotti gli studi clinici e, in definitiva, abbiamo progettato attentamente percorsi clinici e trattamenti personalizzati. Tuttavia, questa non è la situazione attuale. Come ha spiegato la Prof.ssa Bansal, esiste una discrepanza tra il modo in cui si progettano gli studi e in modo in cui vengono svolti. Facciamo molto affidamento sulla biopsia epatica per definire gli endpoint e per diagnosticare e monitorare la risposta al trattamento negli studi clinici, laddove ciò non è fattibile nell'assistenza clinica effettiva. Occorre quindi elaborare strategie non invasive migliori per individuare e curare i pazienti. E nonostante disponiamo di una conoscenza così vasta di questi NIT e che alcuni di questi strumenti siano disponibili, non sappiamo ancora esattamente come applicarli in ogni contesto epidemiologico e clinico.</p>
<p>45.</p>	<p>Defining the Target Condition: High-Risk MASH</p> 	<p>Non sappiamo però qual è la nostra priorità principale. Dobbiamo individuare i pazienti ad alto rischio con MASH, vale a dire quelli con steatoepatite grave, ovvero da moderata a grave, e fibrosi significativa. Perché, come ha già spiegato la Prof.ssa Bansal, la fibrosi è strettamente correlata alla prognosi, non solo agli eventi correlati al fegato, ma anche a quelli cardiovascolari, alle neoplasie e alla mortalità generale.</p>
<p>46.</p>	<p>Setting and Goal of Diagnostic Test</p> 	<p>Naturalmente, il tipo di strumenti che utilizzeremo varierà a seconda delle nostre priorità. Non è la stessa cosa cercare di diagnosticare con uno scopo di screening in un contesto a bassa prevalenza, come l'assistenza primaria, dove abbiamo bisogno di strumenti molto sensibili con un elevato valore predittivo negativo per escludere malattie gravi. Mentre all'altro estremo, ad esempio nei centri di epatologia, cercheremo di individuare i pazienti con fibrosi avanzata per stabilire le priorità di trattamento. E quindi abbiamo bisogno di strumenti specifici e con un elevato valore predittivo positivo.</p>

		<p>cura. Come mostra lo studio nel riquadro di destra, la maggior parte dei pazienti non vengono sottoposti ad alcun tipo di NIT per decidere se indirizzarli o meno a uno specialista del fegato, il che evidenzia che abbiamo ancora un compito enorme davanti a noi in termini di miglioramento della formazione e della consapevolezza.</p>																																																																					
<p>51.</p>	<p>NITs to Diagnose and Risk Stratify</p> <p>APRI, aspartate aminotransferase to albumin ratio index; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; bilirubin, total bilirubin; INR, international normalized ratio; MRE, magnetic resonance elastography; NIT, non-invasive test; SWE, shear wave elastography; VCTE, vibration controlled transient elastography; 2D-SWE, 2-dimensional shear wave elastography; TAPSI, liver stiffness measurement by transient elastography; VCTE, vibration controlled transient elastography; SWE, shear wave elastography; POINT SWE, point-of-care shear wave elastography; 2D-SWE, 2-dimensional shear wave elastography; MRE, magnetic resonance elastography.</p>	<p>E che dire della diagnosi e della stratificazione? Una volta conclusa la fase di screening, abbiamo a disposizione una vasta gamma di strumenti diversi che possiamo utilizzare, tutti non invasivi, che possono essere suddivisi principalmente in esami del sangue, esami del sangue e test elastomerici, esami di diagnostica per immagini.</p>																																																																					
<p>52.</p>	<p>Imaging Techniques Can Assess Both Fibrosis and Steatosis</p> <p>Ultrasound-based imaging (VCTE, FibroScan™) can assess both steatosis and fibrosis^{1,2,4}</p> <ul style="list-style-type: none"> Designed to explore a 3-cm³ volume of liver tissue 50-Hz shear wave induced from tip of FibroScan probe <p>LSM (kPa)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrosis: <ul style="list-style-type: none"> Moves slowly in healthy liver, quickly in a cirrhotic liver Liver stiffness can be used to infer presence of fibrosis, although specific cutoffs are not able to discriminate between individual fibrosis stages³ <p>CAP (dB/m)</p> <ul style="list-style-type: none"> Steatosis: <ul style="list-style-type: none"> Can simultaneously measure liver fat using CAP (expressed in dB/m) <p>1. Chantrel A, et al. J Hepatol. 2008;49:1035-1041. 2. Forns X, et al. Hepatology. 2010;51:1071-1078. 3. Sanyal AJ, et al. Hepatology. 2001;33:1301-1309. 4. Sanyal AJ, et al. Hepatology. 2011;53:1777-1783. Reproduced with permission from Elsevier.</p>	<p>E il più utilizzato tra tutti è il FibroScan, o elastografia transitoria a vibrazione controllata, che consente di valutare, nel punto di cura, sia la fibrosi che la steatosi. Ci consente non solo di diagnosticare, ma anche di stadare e pronosticare un atto particolare. Tuttavia, presenta alcune riserve. Richiede un lungo periodo di apprendimento e presenta alcuni problemi tecnici. Ad esempio, nei pazienti affetti da obesità grave si potrebbe aver sovrastimato la rigidità del fegato. Anche i pazienti con consumo attivo di alcol possono essere sovrastimati in termini di fibrosi. E non è così chiaro. Sembra però che anche nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 con scarso controllo metabolico si potrebbe sovrastimare la rigidità del fegato.</p>																																																																					
<p>53.</p>	<p>Comparative Analysis of Biomarkers for Advanced Fibrosis</p> <p>LITMUS Meta-Cohort Analysis of Histologically Characterized MASLD</p> <p>1. Van Vliet A, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;7:174-182. Copyright: Elsevier. Reproduced with permission from Elsevier.</p>	<p>Esistono altri biomarcatori che sono stati valutati e convalidati in grandi progetti, come LITMUS nel caso dell'Europa o NIMBLE nel caso degli Stati Uniti, che hanno buone prestazioni e presentano un'area sotto la curva elevata se confrontati con lo standard dell'istologia e con altri NIT. Come potete vedere, ad esempio, nel caso di SomaSignal si tratta di un test proteomico che combina diverse proteine, tutte molto efficaci nell'identificare e monitorare la fibrosi avanzata.</p>																																																																					
<p>54.</p>	<p>NITs Are as Accurate as Liver Biopsies for the Prediction of Clinical Events</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Prognostic Performance of NITs vs Histology</th> <th colspan="3">Prognostic Performance of NIT Cutoffs and Histology</th> </tr> <tr> <th>3 Years</th> <th>5 Years</th> <th>10 Years</th> <th>Cumulative Sensitivity</th> <th>Dynamic Specificity</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Histology</td> <td>0.70 (0.61-0.83, n=1816)</td> <td>0.72 (0.62-0.81, n=1816)</td> <td>0.77 (0.71-0.85, n=1816)</td> <td>Histology F3-4 (vs F0-2)</td> <td>68.7% (57-75)</td> <td>72.0% (70-75)</td> </tr> <tr> <td>LSM-VCTE</td> <td>0.74 (0.65-0.83, n=1816)</td> <td>0.76 (0.70-0.83, n=1816)</td> <td>0.78 (0.73-0.85, n=1816)</td> <td>Histology F4 (vs F0-3)</td> <td>33.3% (23-43)</td> <td>90.5% (89-93)</td> </tr> <tr> <td>Histology</td> <td>0.72 (0.61-0.83, n=1822)</td> <td>0.74 (0.65-0.82, n=1822)</td> <td>0.80 (0.88-0.86, n=227)</td> <td>LSM-VCTE ≥10.0 kPa (vs <10 kPa)</td> <td>70.6% (62-76)</td> <td>66.0% (64-68)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4</td> <td>0.69 (0.58-0.80, n=1822)</td> <td>0.74 (0.64-0.82, n=1822)</td> <td>0.81 (0.72-0.88, n=227)</td> <td>LSM-VCTE ≥20.0 kPa (vs <20 kPa)</td> <td>29.4% (19-40)</td> <td>92.0% (90-93)</td> </tr> <tr> <td>Histology</td> <td>0.71 (0.62-0.84, n=1440)</td> <td>0.73 (0.65-0.82, n=891)</td> <td>0.81 (0.72-0.88, n=188)</td> <td>FIB-4, ≥1.30 (vs <1.3)</td> <td>82.6% (77-88)</td> <td>84.5% (86-90)</td> </tr> <tr> <td>NFS</td> <td>0.61 (0.48-0.75, n=1440)</td> <td>0.70 (0.63-0.80, n=891)</td> <td>0.78 (0.63-0.86, n=188)</td> <td>FIB-4, >2.67 (vs ≤2.67)</td> <td>41.3% (32-51)</td> <td>87.7% (86-90)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>NFS, ≥1.455 (vs <1.455)</td> <td>78.9% (72-84)</td> <td>46.5% (44-51)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>NFS, >0.676 (vs ≤0.676)</td> <td>31.6% (22-43)</td> <td>84.6% (82-87)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Bhatti S, et al. Hepatology. 2023;76:1704-1713. 2. Van Vliet A, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;7:174-182.</p>		Prognostic Performance of NITs vs Histology			Prognostic Performance of NIT Cutoffs and Histology			3 Years	5 Years	10 Years	Cumulative Sensitivity	Dynamic Specificity		Histology	0.70 (0.61-0.83, n=1816)	0.72 (0.62-0.81, n=1816)	0.77 (0.71-0.85, n=1816)	Histology F3-4 (vs F0-2)	68.7% (57-75)	72.0% (70-75)	LSM-VCTE	0.74 (0.65-0.83, n=1816)	0.76 (0.70-0.83, n=1816)	0.78 (0.73-0.85, n=1816)	Histology F4 (vs F0-3)	33.3% (23-43)	90.5% (89-93)	Histology	0.72 (0.61-0.83, n=1822)	0.74 (0.65-0.82, n=1822)	0.80 (0.88-0.86, n=227)	LSM-VCTE ≥10.0 kPa (vs <10 kPa)	70.6% (62-76)	66.0% (64-68)	FIB-4	0.69 (0.58-0.80, n=1822)	0.74 (0.64-0.82, n=1822)	0.81 (0.72-0.88, n=227)	LSM-VCTE ≥20.0 kPa (vs <20 kPa)	29.4% (19-40)	92.0% (90-93)	Histology	0.71 (0.62-0.84, n=1440)	0.73 (0.65-0.82, n=891)	0.81 (0.72-0.88, n=188)	FIB-4, ≥1.30 (vs <1.3)	82.6% (77-88)	84.5% (86-90)	NFS	0.61 (0.48-0.75, n=1440)	0.70 (0.63-0.80, n=891)	0.78 (0.63-0.86, n=188)	FIB-4, >2.67 (vs ≤2.67)	41.3% (32-51)	87.7% (86-90)					NFS, ≥1.455 (vs <1.455)	78.9% (72-84)	46.5% (44-51)					NFS, >0.676 (vs ≤0.676)	31.6% (22-43)	84.6% (82-87)	<p>È anche importante notare che i NIT sono accurati quanto la biopsia epatica, non solo per effettuare lo screening e la diagnosi, ma anche per prognosticare e monitorare la risposta al trattamento. E nel caso di questa meta-analisi condotta di recente dagli sperimentatori del LITMUS, sono emerse anche due cose importanti. Quanto più lungo è il periodo di valutazione, tanto più accurata sarà la diagnosi precoce del tumore al fegato (NIT) e, naturalmente, la biopsia epatica. Ma più informazioni accumuliamo,</p>
	Prognostic Performance of NITs vs Histology			Prognostic Performance of NIT Cutoffs and Histology																																																																			
	3 Years	5 Years	10 Years	Cumulative Sensitivity	Dynamic Specificity																																																																		
Histology	0.70 (0.61-0.83, n=1816)	0.72 (0.62-0.81, n=1816)	0.77 (0.71-0.85, n=1816)	Histology F3-4 (vs F0-2)	68.7% (57-75)	72.0% (70-75)																																																																	
LSM-VCTE	0.74 (0.65-0.83, n=1816)	0.76 (0.70-0.83, n=1816)	0.78 (0.73-0.85, n=1816)	Histology F4 (vs F0-3)	33.3% (23-43)	90.5% (89-93)																																																																	
Histology	0.72 (0.61-0.83, n=1822)	0.74 (0.65-0.82, n=1822)	0.80 (0.88-0.86, n=227)	LSM-VCTE ≥10.0 kPa (vs <10 kPa)	70.6% (62-76)	66.0% (64-68)																																																																	
FIB-4	0.69 (0.58-0.80, n=1822)	0.74 (0.64-0.82, n=1822)	0.81 (0.72-0.88, n=227)	LSM-VCTE ≥20.0 kPa (vs <20 kPa)	29.4% (19-40)	92.0% (90-93)																																																																	
Histology	0.71 (0.62-0.84, n=1440)	0.73 (0.65-0.82, n=891)	0.81 (0.72-0.88, n=188)	FIB-4, ≥1.30 (vs <1.3)	82.6% (77-88)	84.5% (86-90)																																																																	
NFS	0.61 (0.48-0.75, n=1440)	0.70 (0.63-0.80, n=891)	0.78 (0.63-0.86, n=188)	FIB-4, >2.67 (vs ≤2.67)	41.3% (32-51)	87.7% (86-90)																																																																	
				NFS, ≥1.455 (vs <1.455)	78.9% (72-84)	46.5% (44-51)																																																																	
				NFS, >0.676 (vs ≤0.676)	31.6% (22-43)	84.6% (82-87)																																																																	

		<p>maggiore sarà la precisione. Inoltre, e questo riguarda una delle domande che ho posto in precedenza, maggiore è il numero di determinazioni a nostra disposizione, migliore è la specificità dinamica. Pertanto, è necessario tenerlo presente ogni volta che dobbiamo valutare i pazienti.</p>																																																												
<p>55.</p>	<p>Resmetrom: Noninvasive Data From MAESTRO-NASH</p> <p>Sparse Noninvasive Data in Label</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Measurement (Study Week)</th> <th>LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 90 mg (n=321)</th> <th>LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 100 mg (n=323)</th> <th>LS Mean % CFB (SE) Placebo (n=321)</th> <th>LS Mean % CFB Difference Resmetrom 90 mg From Placebo (95% CI)</th> <th>LS Mean % CFB Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LDL-cholesterol week 24</td> <td>-13.6 (1.7)</td> <td>-16.3 (1.7)</td> <td>0.11 (1.7)</td> <td>-13.7 (-17.6, -10.0)</td> <td>-16.4 (-20.1, -12.6)</td> </tr> <tr> <td>p value</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td><.001</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Apolipoprotein B week 24</td> <td>-16.8 (1.3)</td> <td>-19.8 (1.3)</td> <td>0.39 (1.3)</td> <td>-17.2 (-20.0, -14.4)</td> <td>-20.2 (-22.6, -17.4)</td> </tr> <tr> <td>Triglycerides week 24</td> <td>-22.7 (4.0)</td> <td>-21.7 (4.3)</td> <td>-2.6 (4.1)</td> <td>-20.1 (-28.3, -11.9)</td> <td>-19.1 (-27.6, -10.3)</td> </tr> <tr> <td>Lipoprotein (a) week 24</td> <td>-30.4 (3.8)</td> <td>-35.9 (4.0)</td> <td>-0.84 (3.5)</td> <td>-29.5 (-37.8, -21.5)</td> <td>-35.1 (-43.5, -26.6)</td> </tr> <tr> <td>MRCP-PDFF week 52</td> <td>-35.4 (2.8)</td> <td>-40.6 (2.8)</td> <td>-8.7 (2.7)</td> <td>-26.7 (-32.9, -20.6)</td> <td>-31.9 (-34.2, -31.7)</td> </tr> <tr> <td>ALT week 48</td> <td>-26.6 (3.7)</td> <td>-32.2 (3.6)</td> <td>-6.9 (3.8)</td> <td>-19.7 (-27.7, -11.6)</td> <td>-26.3 (-34.5, -18.1)</td> </tr> <tr> <td>AST week 48</td> <td>-22.1 (3.9)</td> <td>-28.3 (3.9)</td> <td>-2.9 (3.8)</td> <td>-19.3 (-27.2, -11.3)</td> <td>-25.4 (-33.5, -17.4)</td> </tr> <tr> <td>GGT week 48</td> <td>-25.0 (5.6)</td> <td>-31.9 (5.3)</td> <td>3.3 (5.2)</td> <td>-28.3 (-37.3, -19.3)</td> <td>-35.2 (-45.5, -25.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CFB, change from baseline; SE, standard error; LS, least squares; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transaminase.</p>	Measurement (Study Week)	LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 90 mg (n=321)	LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 100 mg (n=323)	LS Mean % CFB (SE) Placebo (n=321)	LS Mean % CFB Difference Resmetrom 90 mg From Placebo (95% CI)	LS Mean % CFB Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)	LDL-cholesterol week 24	-13.6 (1.7)	-16.3 (1.7)	0.11 (1.7)	-13.7 (-17.6, -10.0)	-16.4 (-20.1, -12.6)	p value				<.001	<.001	Apolipoprotein B week 24	-16.8 (1.3)	-19.8 (1.3)	0.39 (1.3)	-17.2 (-20.0, -14.4)	-20.2 (-22.6, -17.4)	Triglycerides week 24	-22.7 (4.0)	-21.7 (4.3)	-2.6 (4.1)	-20.1 (-28.3, -11.9)	-19.1 (-27.6, -10.3)	Lipoprotein (a) week 24	-30.4 (3.8)	-35.9 (4.0)	-0.84 (3.5)	-29.5 (-37.8, -21.5)	-35.1 (-43.5, -26.6)	MRCP-PDFF week 52	-35.4 (2.8)	-40.6 (2.8)	-8.7 (2.7)	-26.7 (-32.9, -20.6)	-31.9 (-34.2, -31.7)	ALT week 48	-26.6 (3.7)	-32.2 (3.6)	-6.9 (3.8)	-19.7 (-27.7, -11.6)	-26.3 (-34.5, -18.1)	AST week 48	-22.1 (3.9)	-28.3 (3.9)	-2.9 (3.8)	-19.3 (-27.2, -11.3)	-25.4 (-33.5, -17.4)	GGT week 48	-25.0 (5.6)	-31.9 (5.3)	3.3 (5.2)	-28.3 (-37.3, -19.3)	-35.2 (-45.5, -25.0)	<p>Esistono già alcuni studi clinici che utilizzano i NIT per correlare la risposta al trattamento alle valutazioni non invasive. Il caso MAESTRO-NASH è stato uno dei pionieri e siamo impegnati anche ad acquisire altri tipi di dati NIT per altri studi clinici nella pipeline di resmetrom.</p>
Measurement (Study Week)	LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 90 mg (n=321)	LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 100 mg (n=323)	LS Mean % CFB (SE) Placebo (n=321)	LS Mean % CFB Difference Resmetrom 90 mg From Placebo (95% CI)	LS Mean % CFB Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)																																																									
LDL-cholesterol week 24	-13.6 (1.7)	-16.3 (1.7)	0.11 (1.7)	-13.7 (-17.6, -10.0)	-16.4 (-20.1, -12.6)																																																									
p value				<.001	<.001																																																									
Apolipoprotein B week 24	-16.8 (1.3)	-19.8 (1.3)	0.39 (1.3)	-17.2 (-20.0, -14.4)	-20.2 (-22.6, -17.4)																																																									
Triglycerides week 24	-22.7 (4.0)	-21.7 (4.3)	-2.6 (4.1)	-20.1 (-28.3, -11.9)	-19.1 (-27.6, -10.3)																																																									
Lipoprotein (a) week 24	-30.4 (3.8)	-35.9 (4.0)	-0.84 (3.5)	-29.5 (-37.8, -21.5)	-35.1 (-43.5, -26.6)																																																									
MRCP-PDFF week 52	-35.4 (2.8)	-40.6 (2.8)	-8.7 (2.7)	-26.7 (-32.9, -20.6)	-31.9 (-34.2, -31.7)																																																									
ALT week 48	-26.6 (3.7)	-32.2 (3.6)	-6.9 (3.8)	-19.7 (-27.7, -11.6)	-26.3 (-34.5, -18.1)																																																									
AST week 48	-22.1 (3.9)	-28.3 (3.9)	-2.9 (3.8)	-19.3 (-27.2, -11.3)	-25.4 (-33.5, -17.4)																																																									
GGT week 48	-25.0 (5.6)	-31.9 (5.3)	3.3 (5.2)	-28.3 (-37.3, -19.3)	-35.2 (-45.5, -25.0)																																																									
<p>56.</p>	<p>FIB-4 Has Low NPV for Significant Fibrosis in T2D: Are More Specific Screening Tools Needed?</p> <p>1375 patients with MASH screened</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1057 patients FIB-4 and VCTE not available • 27 cirrhotic complications or HCCs before baseline • 11 bariatric surgeries before baseline • 117 follow-up <math>< 1</math> months <p>FIB-4 + VCTE 1057 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • 461 liver biopsies not available within 1 year of baseline <p>FIB-4 + VCTE + Deapry 595 patients</p> <p>NPV, negative predictive value; MASH, metabolic associated steatosis; HCC, hepatocellular carcinoma.</p> <p>Source: J. et al. J Hepatol. 2022;76:1073-1082. Reproduced by permission of Elsevier.</p>	<p>Quindi, prima di concludere, qualche parola su alcune avvertenze da tenere a mente per i pazienti con diabete di tipo 2. Abbiamo parlato del FIB-4 in termini di screening nella popolazione generale e nei centri per diabetici. Ma dobbiamo essere cauti perché questo e altri studi hanno dimostrato che il valore predittivo negativo di FIB-4 in contesti con bassa prevalenza di fibrosi potrebbe non essere così buono come vorremmo. In questo caso, 600 pazienti con diagnosi di MASH confermata da biopsia epatica sono stati valutati in base al precedente processo in 2 fasi e, come si può vedere, una grande percentuale di pazienti con FIB-4 al di sotto del limite presentavano valori di rigidità epatica superiori a 8 kPa. E, cosa ancora più importante, ciò è stato osservato sia nel gruppo di pazienti senza diabete sia in quello con diabete, neri quali era presente una fibrosi significativa di proporzioni variabili. Nel caso dei non diabetici la percentuale era del 10%, ma nel caso dei pazienti con diabete, come potete vedere, quasi il 25% di loro presentavano una fibrosi significativa nonostante un valore FIB-4 inferiore a 1,3. Quindi sono necessari ulteriori dati.</p>																																																												
<p>57.</p>	<p>Don't Forget Comorbidities: Type 2 Diabetes</p> <p>Methods: Multicenter prospective study in diabetic patients 245 type 2 diabetic patients with suspected MASH/LD (from MASH study) with ultrasound FibroScan, MRCP, MRI-PDFF, routine liver chemistry</p> <p>Findings: FIB-4, MEFIB, MAST, FAST</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 diabetes clinics. Cut-offs adapted to type 2 diabetic population should be used.</p> <p>NPV, negative predictive value; MASH, metabolic associated steatosis; LD, liver disease; FIB-4, fibrosis index; MEFIB, modified fibrosis index; MAST, modified aspartate aminotransferase to platelet ratio index; FAST, fibrosis four score; FNI, fibrosis index; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; MRI-PDFF, magnetic resonance imaging proton density fat fraction; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transaminase.</p>	<p>Per quanto riguarda l'identificazione e la diagnosi di MASH fibrotica, i pazienti ad alto rischio che stiamo cercando ora, dobbiamo tenere in considerazione, e questo è uno splendido studio che consiglio a tutti voi, condotto dal Prof. Laurent Castera, che potrebbe essere necessario un cutoff adattato per identificare i pazienti e curarli.</p>																																																												

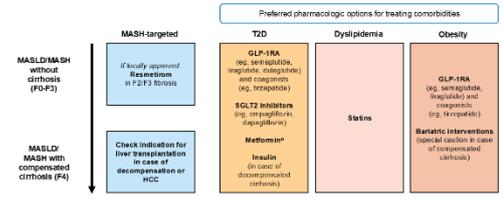
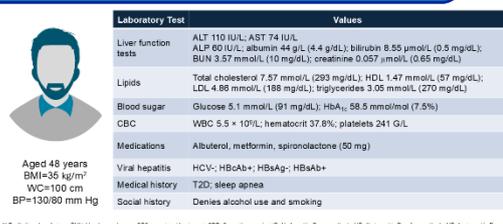
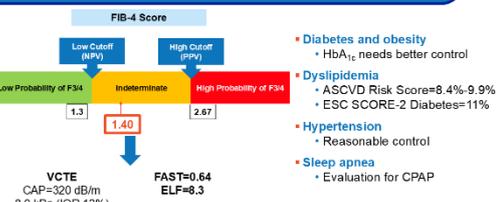
<p>58.</p>	<p>Liver Health Check in T2D</p> <p><small>10303226-00001_01_01_Liver Health Check (revised) 2024-03-01. Reviewed for educational purposes only.</small></p>	<p>Infine, ci sono alcuni autori che stanno già sostenendo lo screening universale, sistematico e annuale della fibrosi epatica nei pazienti con diabete di tipo 2, naturalmente anche nei centri diabetologici, screening che chiamano controllo della salute del fegato nel diabete di tipo 2. Questi autori sostengono l'uso dei consueti strumenti FIB-4, elastografia transitoria ed ELF e ciò potrebbe giustificare ulteriori studi. Si tratta di un argomento di studio molto interessante.</p>
<p>59.</p>	<p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> MASLD is a highly prevalent, largely asymptomatic disease characterized by substantial inter-patient variability in disease severity and outcomes Biomarkers may be considered as: <ul style="list-style-type: none"> Indirect and direct serum biomarkers Imaging biomarkers At present, the staged application of available "simple panel" biomarkers (NFS, FIB-4) followed by a second NIT (eg, FibroScan, ELF, or MRE) helps to rule out patients who are unlikely to have significant disease The biomarker field is developing rapidly; thus, the objective assessment of biomarker performance for specific predefined contexts of use is important to understanding their utility Whilst the current NITs are imperfect, they are readily available and, if used correctly, are highly effective for identifying patients for treatment Patients with T2D might have specific features that warrant tailored appraisals to screening, referral, and monitoring 	<p>Per concludere, sappiamo che la MASLD è una malattia molto variabile e difficile da diagnosticare. La biopsia epatica è utilizzata da molto tempo, soprattutto negli studi clinici, ma ora ci stiamo avvicinando all'era della terapia. Per questo motivo abbiamo bisogno di biomarcatori che possano essere ottenuti dal sangue e dalla diagnostica per immagini. Oggigiorno la fase di screening è già abbastanza consolidata e sappiamo che funziona utilizzando una valutazione in due fasi: la prima fase con semplici biomarcatori del pannello come FIB-4 e seguita da un secondo NIT. Sebbene il campo dei biomarcatori si stia sviluppando rapidamente, abbiamo ancora bisogno di alcuni dati specifici predefiniti sul contesto d'uso per poterli applicare in modo personalizzato. Sebbene siano imperfetti, sono già disponibili e, se utilizzati correttamente, possono rivelarsi estremamente efficaci per identificare i pazienti e avviare il trattamento e il monitoraggio. Solo una parola di cautela per quanto riguarda i pazienti con diabete di tipo 2 che possono presentare caratteristiche specifiche che giustificano approcci personalizzati allo screening, all'invio a un centro specializzato e al monitoraggio.</p>
<p>60.</p>	<p>Clinical Case Challenge: Integrating MASLD/MASH Therapy Into Practice</p> <p>Michael Roden, MD <small>Chair/Professor of Medicine CEO, German Diabetes Center, DZG Director, Division Endocrinology and Diabetology Heinrich Heine University and University Hospital Düsseldorf, Germany</small></p>	<p>Con questo lascio la parola al Prof. Roden, che ci parlerà dei casi clinici. Grazie.</p>
<p>61.</p>	<p>Managing MASLD/MASH</p> <p><small>MASLD: 10303226-00001_01_01_Liver Health Check (revised) 2024-03-01. Reviewed for educational purposes only.</small></p>	<p>Prof. Dott. Michael Roden, MD</p> <p>Cari colleghi, innanzitutto vi ringrazio molto per essere venuti qui nel tardo pomeriggio, già sera, dopo una giornata molto lunga. Siete molto coraggiosi a restare qui e, cosa ancora più importante, avete ascoltato opinioni molto specifiche, in una certa misura, di epatologi sui problemi che dobbiamo diagnosticare correttamente e sulla ricerca dei casi sul</p>

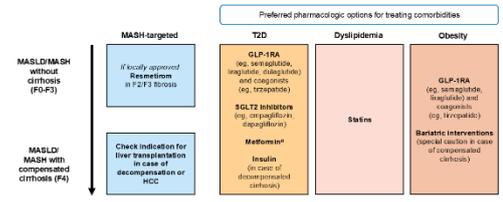
		<p>campo su MASLD/MASH. So che nel campo del diabete la malattia epatica steatosica non è ancora molto familiare a tutti noi. Penso che abbiamo ancora molto da imparare, quindi cercherò di ripetere un po' di cose a un livello più basso per aiutarci a gestire MASLD/MASH. Ieri ho partecipato a una breve sessione orale con 8 presentazioni, e ho avuto 9 definizioni diverse di MASLD, MAFLD, MASH, NASH, NAFLD. Penso quindi che possiamo ancora imparare molto su questa malattia. Ma veniamo a ciò che è più importante. Parleremo della gestione della MASLD/MASH. Condivideremo e discuteremo insieme 3 casi specifici, che dovrebbero coprire o illustrare i diversi problemi di queste persone, e anche i diversi modi di trattare le persone con MASLD/MASH, in particolare nel contesto del diabete di tipo 2. Quello che vedete qui è, e penso che ciò sia molto importante, che non ci concentriamo sulla steatosi, ovvero sulla quantità di grasso nel fegato. Qui ci concentreremo sulla fibrosi. Quindi tutti i risultati dei casi, su cui abbiamo concordato con le diverse associazioni, indicano che la quantità di grasso nel fegato è una caratteristica, qualcosa che, ovviamente, è rilevante per lo sviluppo della malattia, ma non è la caratteristica che definisce la progressione e il rischio di comorbidità. Ciò significa, ovviamente, che anche se abbiamo persone con fibrosi pari a zero, F0, è molto importante gestire la malattia di base, che nella maggior parte delle persone è l'obesità o il diabete di tipo 2. Sebbene esista un piccolo gruppo di pazienti magri affetti da MASH, ai quali non ci riferiremo direttamente, probabilmente i nostri colleghi epatologi saranno disposti a discutere di questo problema specifico, perché si tratta in realtà di un gruppo con una notevole resistenza all'insulina e con caratteristiche specifiche. E poi più avanti si tratta effettivamente della fibrosi e per questo, e lo abbiamo già sentito dai relatori prima, esiste già il primo farmaco approvato, che presto, si spera, sarà disponibile anche in Europa e in altre aree del mondo.</p>
62.	<p>Liver Fibrosis Defines Outcomes</p> <p>MACE in Histologically Confirmed MASLD National risk analysis N=10,422 (1986-2017)</p> <p>CVD Outcomes in T2D by Fibrosis Risk EMMA-REG OUTCOME trial</p> <p>Liver Outcomes (≥1 F point rise) NASH Clinical Research Network N=447 Adjusted HR 1.89 (p = .005)</p> <p><small>ACM of cases mortality, CV: cardiovascular, CVD: cardio-vascular disease, HF: heart failure, HR: hazard ratio, MACE: major adverse cardiovascular events, NASH: non-alcoholic steatohepatitis, CV mortality: CV mortality, T2D: type 2 diabetes, BP: blood pressure, ACR: albuminuria, HF: heart failure, CV Death: cardiovascular death, CV Death or HF: cardiovascular death or heart failure, NASH with fibrosis: NASH with fibrosis, NASH without fibrosis: NASH without fibrosis, Fibrosis score: Fibrosis score, F0: no fibrosis, F1: mild fibrosis, F2: moderate fibrosis, F3: advanced fibrosis, F4: cirrhosis, F5: cirrhosis with decompensation, F6: cirrhosis with decompensation and liver failure, F7: cirrhosis with decompensation and liver failure, F8: cirrhosis with decompensation and liver failure, F9: cirrhosis with decompensation and liver failure.</small></p>	<p>Perché la fibrosi è così importante? Penso che il motivo generale per cui i diabetologi non si siano interessati alla malattia epatica stereotassica è che quando si esamina l'epidemiologia e si osservano la mortalità e le diverse cause di mortalità nelle persone con diabete, si osserva che nella maggior parte delle persone la morte è dovuta a complicanze cardiovascolari, ictus, malattie renali croniche e il fegato, di per sé, come causa di morte è ancora molto raro nella nostra coorte rispetto alle altre cause.</p>

		<p>Sebbene sia in aumento, e continuerà ad aumentare nel corso degli anni. Il punto importante è che la fibrosi epatica è una delle principali cause delle malattie cardiovascolari. E questo è mostrato qui sul lato sinistro, dove si vede il MACE, che è l'endpoint classico degli studi sugli esiti cardiovascolari, in base ai diversi gradi di stadi MASLD confermati istologicamente. La linea rossa indica la popolazione di riferimento. Spero che possiate vederlo. E poi si vede il gruppo successivo in giallo: steatosi semplice. Esiste già un rischio maggiore, ma moderato. Tuttavia, con l'aumento dell'infiammazione e della fibrosi, e in particolare della cirrosi, si verifica un eccesso di eventi cumulativi dovuti a MACE, il che dimostra che la fibrosi è una delle principali cause di malattie cardiovascolari. Questo studio non è stato condotto specificatamente su persone con diabete, ma su tutti i diversi casi istologicamente confermati di MASLD. Il riquadro centrale mostra uno studio che abbiamo pubblicato qualche anno fa, basato sullo studio EMPA-REG OUTCOME, che probabilmente conoscete tutti: è il primo studio su larga scala con l'inibitore SGLT2 che mostra una significativa riduzione degli esiti cardiovascolari, causati principalmente da insufficienza cardiaca, ma anche da malattie renali. Ciò che abbiamo fatto è stato prendere la popolazione indipendentemente dal trattamento di entrambi i gruppi e calcolare i NIT per la fibrosi. Come vedete, le barre rosse sono quelle con un rischio elevato di fibrosi in questo gruppo di persone con diabete. E come sapete, in questa coorte con un rischio cardiovascolare basale più elevato, si è riscontrato un rischio più elevato di morte cardiovascolare, insufficienza cardiaca, morte cardiovascolare e insufficienza cardiaca combinate. Ma ovviamente non per la neuropatia, che qui non ci aspetteremmo. Quindi, per sottolineare che questo è particolarmente rilevante, la fibrosi epatica è particolarmente rilevante per le persone con diabete di tipo 2 e fattori di rischio cardiovascolare. Il riquadro a destra mostra inoltre che le persone con diabete di tipo 2 presentano costantemente un rischio più elevato di peggioramento della fibrosi epatica. Qui viene mostrato l'aumento del punto di fibrosi 1, F1 nel corso di oltre 10 anni. Sebbene questa diapositiva mostri altresì che probabilmente la progressione è simile rispetto ai pazienti non diabetici, al momento i dati disponibili sono contrastanti. Alcuni studi dimostrano che anche la progressione della malattia è molto più rapida nel diabete di tipo 2, ma questo non è del tutto chiaro. Tuttavia, a ogni stadio</p>
--	--	---

		<p>dell'anno, durante tutto il corso della malattia, le persone con diabete di tipo 2 hanno un rischio maggiore di sviluppare fibrosi epatica. Questo è il motivo principale per cui siamo interessati a selezionare e trovare le persone affette da fibrosi epatica.</p>												
<p>63.</p>	<p>NITs to Assess Liver Fibrosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Low prevalence of advanced (F3/4) disease</th> <th>Increasing prevalence of advanced disease</th> <th>High prevalence of advanced (F3/4) disease</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Goal</td> <td>Exclude severe disease</td> <td>Identify patients with ≥F2 for referral and therapy</td> <td>Identify patients with F3/4 for intensive therapy/surveillance</td> </tr> <tr> <td>Desirable Performance</td> <td>Higher NPV</td> <td></td> <td>Higher PPV</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value.</small></p>	Population	Low prevalence of advanced (F3/4) disease	Increasing prevalence of advanced disease	High prevalence of advanced (F3/4) disease	Goal	Exclude severe disease	Identify patients with ≥F2 for referral and therapy	Identify patients with F3/4 for intensive therapy/surveillance	Desirable Performance	Higher NPV		Higher PPV	<p>E avete sentito parlare dei test. Gli esperti vi hanno illustrato le prestazioni dei test, i loro pro e contro. Ciò che per noi è interessante è l'utilità di questi test per i diabetologi e i medici di medicina generale, i medici di assistenza primaria. Posso chiedervi se c'è un medico di medicina generale tra il pubblico? E grazie. E se c'è un diabetologo, un endocrinologo? Quindi qui abbiamo più endocrinologi che medici di medicina generale. Questi grafici mostrano cosa ci si può aspettare dall'utilizzo di un NIT nel vostro lavoro quotidiano. Il test NIT è concepito in modo tale da consentire di identificare o escludere chiaramente un grado elevato o uno stadio elevato di fibrosi, ovvero F3/F4. E nell'assistenza primaria, avete un'altissima probabilità di vedere pazienti che hanno un basso rischio di fibrosi e, a causa dell'arricchimento dell'obesità nei pazienti con diabete nei centri per il diabete, probabilmente vedrete molti più risultati in questo intervallo indeterminato, mentre quelli con un'alta probabilità saranno visti principalmente nei centri di epatologia. Perché è così importante? Perché proprio a mezzogiorno si è svolta una sessione, qualcosa di simile a un'intervista, una sessione di e-learning con Amalia Gastaldelli, e uno dei medici di base ha posto la domanda: "Perché dovrei fare il FIB-4? Mi aspetto di non vedere nessuno." Ciò non avviene se lo si fa per tutti coloro che devono sottoporsi al test, perché sarebbe comunque necessario un numero significativo o rilevante di coloro con probabile F2. Ciò che possiamo aspettarci è disporre di test che, si spera, escludano o confermino la presenza di fibrosi di alto grado e stadio avanzato.</p>
Population	Low prevalence of advanced (F3/4) disease	Increasing prevalence of advanced disease	High prevalence of advanced (F3/4) disease											
Goal	Exclude severe disease	Identify patients with ≥F2 for referral and therapy	Identify patients with F3/4 for intensive therapy/surveillance											
Desirable Performance	Higher NPV		Higher PPV											
<p>64.</p>	<p>Case 1: Señora Torres</p> <ul style="list-style-type: none"> 55-year-old Hispanic woman referred by her PCP for assessment of her liver Medical history: T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years Family history: Mother had diabetes, and father had hypertension Social history: <ul style="list-style-type: none"> She exercises occasionally Mainly sedentary job Drinks 1 glass of wine every other night Prior examination: BMI 25 kg/m², BP 130/80 mm Hg Symptoms: Has some right upper quadrant discomfort Medications: Metformin 500 mg orally twice daily and fish oil <p><small>BMI: body mass index; BP: blood pressure; PCP: primary care physician.</small></p>	<p>Bene. Il primo caso riguarda la signora Torres, una donna ispanica di 55 anni, che viene indirizzata dal suo medico di base a uno specialista per la valutazione del suo fegato. Il motivo del consulto non è chiaro. Probabilmente erano i sintomi che avvertiva: una sorta di fastidio al quadrante superiore destro, qualcosa che tutti noi potremmo avere a volte, ed è molto insolito. Ma se il paziente presenta questi problemi, alla fine potrebbe realmente essere necessario indirizzarlo a uno specialista, come è successo in questo caso. La signora aveva una lunga storia di diabete di tipo 2, dislipidemia da 2 anni, una</p>												

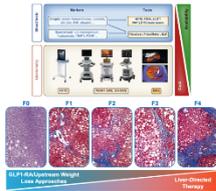
<p>67.</p>	<p>FIB-4 for Ruling Out Advanced (F3/4) Fibrosis</p> <p>FIB-4 Score</p> <ul style="list-style-type: none"> A score of <1.3 excludes fibrosis (NPV 95%) A score >3.25 predicts fibrosis (PPV ~70%) Cutoff of 2.0 for aged >65 years recommended <p>Low Cutoff (NPV) Indeterminate High Cutoff (PPV)</p> <p>1.3 2.34 2.67</p> <p><small>Neuber R, et al. Hepatology. 2017;64:1041-1044. doi:10.1002/hep.23647</small></p>	<p>Quindi, questo è il modo per calcolare il FIB-4, probabilmente uno dei pochi messaggi di tutte le nostre conversazioni è il FIB-4. Il valore FIB-4 è molto importante e facile da ottenere se riesci a convincere il tuo laboratorio, perché può essere semplicemente stampato, e dipende dall'età, dalla radice quadrata dell'AST dell'ALT e dalle piastrine. E la cosa più importante qui è che non dovremmo fare riferimento solo ai limiti 1,3 e 2,67, anche l'età è molto importante. È molto importante che quando i pazienti hanno più di 60 o 65 anni, il valore soglia non sia più 1,3, ma venga portato a 2, il che è molto importante a causa del test successivo che si desidera eseguire. La nostra paziente aveva un FIB-4 indeterminato di 2,34.</p>																	
<p>68.</p>	<p>Use of Additional NITs for Indeterminate FIB-4</p> <p>FAST</p> <p>Low Cutoff (NPV) Indeterminate High Cutoff (PPV)</p> <p>0.35 20.67 0.83</p> <p>ELF Cutoff Scores and Accuracy for Measurement of Advanced Fibrosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ELF Cutoff Score</th> <th>Accuracy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><7.7</td> <td>29.8</td> </tr> <tr> <td>>11.3</td> <td>9.9</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CAP: controlled attenuation parameter; FAST: FibroScan®; IQR: interquartile range; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value; SD: standard deviation; VCTE: virtual care tissue elastography.</small></p>	ELF Cutoff Score	Accuracy	<7.7	29.8	>11.3	9.9	<p>A questo punto, in base alle linee guida, è necessario un test aggiuntivo. Esistono diversi test a cui potremmo fare riferimento più avanti nella discussione, ma per non confondervi, penso che il test più facilmente accessibile sia l'elastografia transitoria, basata sugli ultrasuoni; la maggior parte delle persone usano il FibroScan, che fornisce un risultato per la steatosi, il valore CAP, che è 389 dB/m, e un valore di rigidità del fegato di 10,5 kPa, che mostra già un rischio maggiore di fibrosi e steatosi significativa 2.</p>											
ELF Cutoff Score	Accuracy																		
<7.7	29.8																		
>11.3	9.9																		
<p>69.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this person a good candidate for treatment with resmetirom if it were available? <ol style="list-style-type: none"> No Yes Unsure 	<p>Questa è ora la questione aperta. Abbiamo una paziente con un valore FIB-4 a rischio indeterminato, non elevatissimo ma medio. Abbiamo un rischio maggiore in base all'elastografia. Esiste ora un trattamento specifico che potremmo offrire alla paziente? Supponiamo che il resmetirom sia già disponibile qui. In base a ciò che avete sentito, questa persona sarebbe una buona candidata al trattamento con resmetirom, se fosse disponibile? A è no, B è sì, C è non saprei. E se lo sapete, scansionate il codice QR. I vostri voti sono B 52% sì, C 23% non saprei e A 23% no. Questo ci dà almeno un'indicazione nella giusta direzione, perché il resmetirom è in realtà quello che suggeriremmo di usare per questi pazienti.</p>																	
<p>70.</p>	<p>PI: Baseline Features From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Assessment of Baseline Disease Severity</th> <th>Overall (N=888)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Liver biopsy</td> <td>Fibrosis stage, n (%)</td> <td>F2: 328 (37)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>F3: 560 (63)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Other assessments</td> <td>VCTE, kPa, median (Q1, Q3)^a</td> <td>12 (10, 15)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dB/m, median (Q1, Q3)^a</td> <td>349 (320, 378)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4, median (Q1, Q3)^a</td> <td>1.3 (1.0, 1.8)</td> </tr> <tr> <td>ELF, median (Q1, Q3)^a</td> <td>9.7 (9.2, 10.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>^aELF: elastography; Q1: first quartile; Q3: third quartile; VCTE: virtual care tissue elastography.</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) ^a	12 (10, 15)	CAP, dB/m, median (Q1, Q3) ^a	349 (320, 378)	FIB-4, median (Q1, Q3) ^a	1.3 (1.0, 1.8)	ELF, median (Q1, Q3) ^a	9.7 (9.2, 10.4)	<p>Perché? Perché le alternative non agiscono direttamente sul fegato e il problema principale di questa persona è proprio il fegato. In realtà si tratta di dati tratti dallo studio MAESTRO-NASH di cui avete già sentito parlare. La maggior parte dei dati della nostra paziente qui, il valore dell'elastografia di 12 kPa, la nostra paziente aveva un po' più di 10 kPa. Inoltre non ho parlato del test ELF. Il valore CAP era, credo, 380 dB/m, e qui è 349 dB/m. L'unica cosa è che il FIB-4 in questa coorte era piuttosto basso. In realtà ciò dimostra ancora una volta che un solo test non è sufficiente. Quindi, con un FIB-4 di 1,3, questo</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) ^a	12 (10, 15)																	
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3) ^a	349 (320, 378)																	
	FIB-4, median (Q1, Q3) ^a	1.3 (1.0, 1.8)																	
	ELF, median (Q1, Q3) ^a	9.7 (9.2, 10.4)																	

		<p>sarebbe piuttosto basso per questa coorte, mentre la nostra paziente aveva un valore più alto. Questa è la coorte di persone che presentano un rischio elevato di fibrosi F2 o F3. Ciò rientra nelle indicazioni, come abbiamo sentito, del resmetirom.</p>
<p>71.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Should we consider adding any additional therapy at this time? <ul style="list-style-type: none"> A. GLP-1RA B. Statin C. SGLT2 inhibitor D. No <p><small>SGLT2 sodium glucose cotransporter 2</small></p>	<p>La domanda successiva, tuttavia, è: "Dovremmo prendere in considerazione l'aggiunta di un trattamento aggiuntivo in questo momento?" Ecco quindi che gli esperti qui presenti si siedono al tavolo delle trattative. E A, agonista del recettore GLP-1; una statina, B; inibitore SGLT2; o niente. Quindi qui abbiamo B, una statina, sicuramente utile per l'iperlipidemia. A, agonista del recettore GLP-1, seconda scelta, può essere oggetto di discussione. Se si tratta di un paziente ad altissimo rischio di malattie cardiovascolari, cosa che non abbiamo dimostrato qui, allora è un'opzione, ma in realtà non lo è; potremmo anche sostenere che un inibitore SGLT2 potrebbe essere rilevante se questa paziente, ad esempio, soffre di insufficienza cardiaca. Ma in generale posso dire che siamo sulla strada giusta. Dovremmo prendere in considerazione qualcos'altro in questo momento?</p>
<p>72.</p>	<p>Drug Treatment Recommendations: EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines</p>  <p><small>© 2023 American Association for the Study of Liver Diseases. All rights reserved. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines. Published 2024. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.015. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Pensiamoci. Quindi per questa paziente abbiamo ora il resmetirom secondo le linee guida. Abbiamo una statina per la dislipidemia. E per il diabete di per sé, con un HbA_{1c} del 6,5%, in realtà non abbiamo bisogno di fare altro, a meno che non si tratti di un paziente con un rischio cardiovascolare o renale molto elevato, in tal caso concorderei con il 20% o 30% di voi che potremmo anche prendere in considerazione un agonista del recettore GLP-1.</p>
<p>73.</p>	<p>Case 2: Señor Quixote</p> 	<p>Il prossimo è il signor Quixote. Probabilmente è il nome giusto per questo posto. Il signor Quixote ha le transaminasi alte. È piuttosto giovane, 48 anni, obeso, BMI 35 kg/m², pressione arteriosa come la nostra paziente precedente. Tra gli altri dati, si registra anche l'aumento del colesterolo e dell'LDL e dei trigliceridi. Controllo del glucosio: moderato: 7,5%. Sta assumendo farmaci con metformina, spironolattone e qualcosa per l'asma β-mimetico. Negativa l'uso di alcol e il fumo.</p>
<p>74.</p>	<p>Fibrosis Risk Stratification and Comorbidity Assessment</p>  <p><small>ASCVD: atherosclerotic CVD; DPPM: continuous positive airway pressure; ESC: European Society of Cardiology.</small></p>	<p>In questo caso passiamo semplicemente al FIB-4, 1,4, indeterminato come nella paziente precedente, ma molto più nella parte inferiore. L'elastografia ci fornisce un valore di 8 kPa, che è ancora nella fascia bassa, mentre diciamo che al di sotto di 8 o 8 kPa il rischio di fibrosi è ancora basso, e non affronto qui gli altri test. Il paziente ha una serie di problemi da risolvere, tra cui ovviamente l'HbA_{1c}; la dislipidemia che comporta un rischio cardiovascolare da moderato</p>

		<p>ad alto. L'ipertensione può essere considerata più o meno ben controllata. Anche l'apnea notturna potrebbe richiedere ulteriori accertamenti per un trattamento intensivo.</p>
<p>75.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Should we consider adding any additional therapy at this time? <ul style="list-style-type: none"> A. GLP-1RA B. Statin C. GLP-1RA + statin D. SGLT2 inhibitor E. SGLT2 inhibitor + statin F. Resmetirom (if available) 	<p>La domanda è qui. Abbiamo un paziente affetto da diverse patologie endocrine, ma anche da una malattia epatica con un valore FIB-4 indeterminato nell'intervallo moderato del rischio di fibrosi. Oltre alla cura con metformina, dovremmo prendere in considerazione anche altri trattamenti? Considerando anche che soffre di steatosi epatica. E questo è, come potete vedere, A, recettore GLP-1; statina; combinazione; SGLT2; combinazione con statina; o resmetirom, che è importante, se disponibile. Quindi abbiamo qui A, ottima scelta; F, resmetirom, non la scelta perfetta in questo caso; e C, la scelta perfetta di cui questo paziente ha bisogno. Il paziente è obeso. Soffre di dislipidemia. Ha un alto rischio cardiovascolare. Ha bisogno di ridurre il peso corporeo e di assumere un farmaco attivo in questa direzione, ovvero un agonista del recettore GLP-1. E ha bisogno della statina anche per le complicanze cardiovascolari. E l'agonista del recettore GLP-1 potrebbe avere un valore aggiuntivo. Perché non resmetirom? Al momento, i dati per resmetirom riguardano la fibrosi F2, F3 e non un paziente che molto probabilmente ha una fibrosi F1, forse una fibrosi F2 incipiente. E naturalmente, quelli di voi che hanno votato per F saranno probabilmente quelli che avranno ragione in futuro, non lo sappiamo, ma al momento è un paziente che ha piuttosto bisogno di intensificare il controllo metabolico. Dovremmo quindi prendere in considerazione un trattamento aggiuntivo?</p>
<p>76.</p>	<p>Drug Treatment Recommendations: EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines</p>  <p><small>© 2023 American Association for the Study of Liver Diseases. All rights reserved. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines. DOI: 10.1016/j.cld.2024.04.011. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Penso che ne abbiamo discusso. Agonista del recettore GLP-1, una statina e resmetirom: non sono i farmaci perfetti per questo tipo di paziente. Forse c'è qualcosa da considerare, non l'ho detto, ma forse lo avete letto: questo paziente aveva anche assunto spironolattone, quindi potrebbe avere i primi segni di insufficienza cardiaca, forse un'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata. Quindi questo paziente potrebbe trarre beneficio anche da un inibitore SGLT2, ma ciò richiede un'indagine approfondita, probabilmente da parte di un cardiologo.</p>

<p>77.</p>	<p>RCTs of GLP-1RA Semaglutide for MASH ± Fibrosis</p> <p>RCT, N=320, 72 weeks BMI 36 kg/m²; 62% T2D, HbA_{1c} 7.3%, 50% F3</p> <p>Resolution of MASH With No Worsening of Liver Fibrosis (Primary End Point)</p> <p>Improvement in Liver Fibrosis Stage With No Worsening of MASH (Contrast-enhanced Secondary End Point)</p> <p>• MASH resolution: Yes • Fibrosis improvement: No</p> <p>RCT, N=67, 48 weeks BMI 35 kg/m²; 75% T2D, HbA_{1c} 7.2%, all F4</p> <p>NASH Resolution</p> <p>Fibrosis Improvement</p> <p>• Loss of body weight and liver fat: Yes • MASH resolution: No • Fibrosis improvement: No</p> <p><small>© 2023, with NCT, restricted copyright. All rights reserved. Reproduction of this content is prohibited without the express written permission of the copyright owner.</small></p>	<p>Perché un agonista del recettore GLP-1 è efficace in queste condizioni? Poiché abbiamo già sentito parlare di questo studio, ne darò solo una breve panoramica. Abbiamo prove che almeno la parte infiammatoria della steatosi migliora con la semaglutide in uno studio di fase 2, sebbene non vi sia alcun effetto significativo se si confrontano statisticamente tutti i gruppi di dosaggio per quanto riguarda la fibrosi. È in corso un ampio studio, ma non abbiamo ancora i risultati. Sul lato destro, c'è qualcosa da dire: non è necessario ridurre la dose o modificarla se il paziente ha una fibrosi, perché è stato condotto uno studio sulla fibrosi F4 e non sono stati riscontrati effetti sulla fibrosi misurata, ma è stata più o meno ben tollerata e almeno il grasso epatico è stato ridotto. Ancora una volta, non è un farmaco per curare la cirrosi, ma se lo si usa su persone obese, probabilmente potrebbe continuare a essere utilizzato.</p>
<p>78.</p>	<p>Case 3: Señor Dalí</p> <ul style="list-style-type: none"> 63-year-old Hispanic man with history of diabetes for 20 years, dyslipidemia, and CAD He presents for elevated FIB-4 that was calculated by his PCP <ul style="list-style-type: none"> AST 54 IU/L ALT 47 IU/L Platelets 134 k/μL <p>FIB-4 = 3.70 (risk for cirrhosis >3.48) FibroScan LSM 22 kPa (risk for cirrhosis >20) Ultrasound with splenomegaly (14 cm)</p> <p><small>© 2023, with NCT, restricted copyright. All rights reserved. Reproduction of this content is prohibited without the express written permission of the copyright owner.</small></p>	<p>Ultimo caso, molto semplice: il signor Dalí, ispanico di 63 anni. Lunga storia di diabete di tipo 2, dislipidemia, malattie cardiovascolari. Presenta un FIB-4 notevolmente aumentato, come è facile vedere qui dalle piastrine basse. Il valore FIB-4 è 3,7, rischio molto alto di fibrosi. Il FibroScan indica un rischio elevato di cirrosi e l'ecografia mostra già una malattia cirrotica clinicamente in progressione.</p>
<p>79.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this person a good candidate for resmetirom if available? <ol style="list-style-type: none"> No Yes Unsure 	<p>Quindi la domanda è: Abbiamo un buon farmaco per questo paziente? È un candidato per il resmetirom? No. Sì. Oppure non ne siete sicuri? Congratulazioni al 50% di voi. Questo non è il paziente giusto perché si tratta di una fibrosi F4, è una cirrosi e, ancora una volta, al momento non vi è alcuna indicazione all'uso di resmetirom, sulla base dei dati attuali e dell'approvazione del farmaco. Potrebbe cambiare in futuro, non lo sappiamo. Forse alcuni di voi stanno già vivendo nel futuro, ma per il momento non è indicato per la cirrosi.</p>
<p>80.</p>	<p>Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs for Liver-Directed Therapy</p> <p><small>*MRE10 is performed at a 10-MHz in-depth conventional B-mode at 2 or 3 degrees. Can't do as long as there is no direct imaging evidence of PHTN (i.e., ascites apparent on imaging, gastroesophageal varices, or signs of hepatomegaly). MAST: MRE10 is measured on a 10-MHz MRE10. MRE10 is measured with FIB-4. MRE10 is measured with FIB-4. Reproduction of this content is prohibited without the express written permission of the copyright owner.</small></p>	<p>C'è un algoritmo, non credo di voler entrare nei dettagli perché è appena uscito, è un parere di esperti su come selezionare le persone che usano NIT per il trattamento diretto al fegato, che in altri termini è il trattamento per resmetirom. Potete fare delle foto qui. Potete leggerlo. Si tratta di qualcosa che per il momento interessa di più agli epatologi, perché hanno a disposizione tutti i diversi test e possono anche interpretarli chiaramente. Ma sappiate che esiste già un modo per selezionare le persone in base ai test, NIT, senza istologia per somministrare resmetirom.</p>

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

<p>81.</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>Figure 1. Healthcare Quality and Research. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/aha.116.367444. Accessed for educational purposes only.</small></p>	<p>Naturalmente, alla fine si tratta sempre di una decisione condivisa. Come sapete, c'è bisogno del paziente, c'è bisogno della vostra competenza, c'è bisogno dell'interazione con il paziente e, alla fine, dovete decidere insieme al paziente, in particolare quando si usano nuovi farmaci, e ovviamente non c'è bisogno di dirvelo.</p>
<p>82.</p>	<p>Take-Home Messages</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>CASE-FINDING</p> <p>At-Risk Population</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>STAGING</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>INDIVIDUALIZED TREATMENT</p> <p>Consider drugs with indirect and direct effects</p> <p>Numerous agents in the pipeline</p>  </div> </div> <p><small>Figure 2. Healthcare Quality and Research. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/aha.116.367444. Accessed for educational purposes only.</small></p>	<p>Messaggi da ricordare da parte mia: cercare di individuare il caso; utilizzare il FIB-4; se si ha accesso all'elastografia, utilizzarla per la stadiazione e per prendere la decisione successiva; mantenere un ottimo contatto con l'epatologo per arrivare insieme a un trattamento personalizzato per i pazienti. Grazie mille per l'attenzione.</p>