
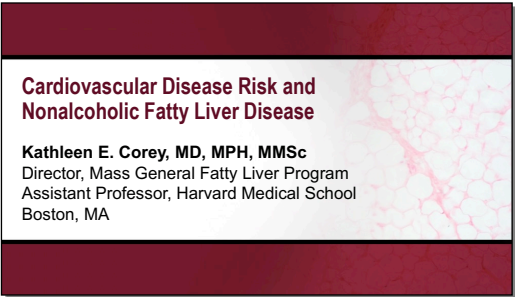
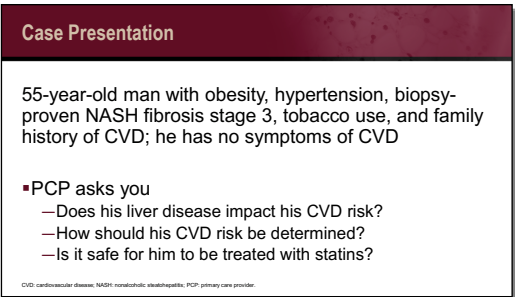
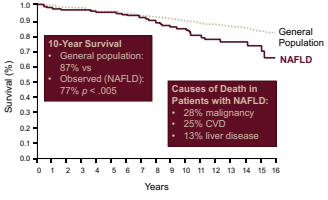
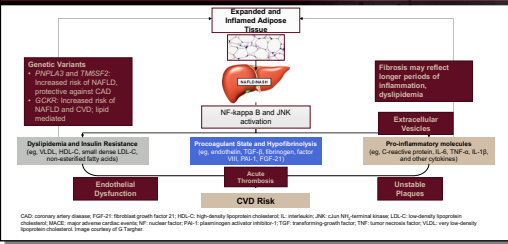


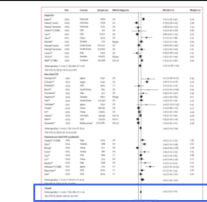
<p>1</p>		
<p>2</p>		<p>Salve, sono Kathleen Corey. Sono la direttrice del programma per la steatosi epatica non alcolica del Mass General Hospital e assistente docente presso l'Harvard Medical School. Parlerò del rischio di malattie cardiovascolari nella steatosi epatica non alcolica. Per ulteriori informazioni sui trattamenti per la steatosi epatica non alcolica, in particolare le terapie emergenti, vi invito ad ascoltare l'intervento del mio collega, il dott. Zobair Younossi.</p>
<p>3</p>		<p>Inizieremo con la presentazione di un caso. Abbiamo un uomo di 55 anni con obesità, ipertensione e NASH accertata da biopsia con fibrosi di stadio tre su quattro, tabagismo e una storia familiare di malattie cardiovascolari. Non presenta sintomi di malattie cardiovascolari. Il suo medico di base pone diverse domande:</p> <p>L'epatopatia del paziente influisce sul rischio di malattie cardiovascolari?</p> <p>Come va determinato il rischio di CVD?</p> <p>Il trattamento con statine è sicuro per il paziente?</p>

<p>4</p>	<p>NAFLD and Cardiovascular Disease</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with NAFLD have decreased 10-year survival compared with the general population • CVD-related mortality accounts for 25% of deaths in individuals with NAFLD  <p>10-Year Survival</p> <ul style="list-style-type: none"> • General population: 87% • Observed (NAFLD): 77% (p < .005) <p>Causes of Death in Patients with NAFLD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28% malignancy • 25% CVD • 13% liver disease <p><small>NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease. Adapted slide courtesy of N. Chalasani.</small></p>	<p>Sappiamo che i pazienti affetti da NAFLD presentano un'aspettativa di vita inferiore, rispetto alla popolazione generale, riconducibile in parte alle malattie cardiovascolari.</p> <p>I pazienti con NAFLD presentano un'aspettativa di vita a dieci anni inferiore, di circa il 77%, rispetto all'87% nella popolazione generale. Tale mortalità è in gran parte ascrivibile, oltre il 25%, alle malattie cardiovascolari.</p>
<p>5</p>	<p>Potential Mechanisms Linking NAFLD and MACE</p>  <p><small>CAD: coronary artery disease; FGF-21: fibroblast growth factor 21; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; IL: interleukin; JNK: c-Jun N-terminal kinase; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; MACE: major adverse cardiac events; NF: nuclear factor; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1; TGF: transforming growth factor; TNF: tumor necrosis factor; VLDL-C: very low-density lipoprotein cholesterol. Adapted slide courtesy of S. Taylor.</small></p>	<p>Esistono diversi meccanismi potenziali che ricollegano la NAFLD con ciò che chiamiamo principali eventi avversi cardiovascolari, o MACE.</p> <p>Sappiamo che i pazienti affetti da NAFLD presentano tassi maggiori di dislipidemia, insulino-resistenza, stati procoagulanti e ipofibrinolisi e molecole proinfiammatorie, che possono causare disfunzioni endoteliali, trombosi acute e placche instabili, aumentando i rischi di malattie cardiovascolari.</p>

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

6

IS NAFLD an Independent Risk Factor for CVD or Does Concurrent Metabolic Disease Add to CVD?



- 36 longitudinal studies
- Data on 5,802,226 individuals
- 99,666 fatal and non-fatal CVD events over 6.5 years
- NAFLD associated with ↑ fatal and non-fatal CVD events (pooled random effects): HR, 1.4 (95% CI: 1.31-1.61)
- Risk increases as fibrosis stage increases

- Limitations of Many Studies**
- Baseline CVD/CHD not universally assessed
 - Incomplete adjustment for CVD risk factors
 - Lack adjudicated CVD outcomes

©2021 American Heart Association. All rights reserved. Mahmood A, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6:903-913. Reproduced for educational purposes only.

Tuttavia, sappiamo che molti pazienti affetti da NAFLD palesano ulteriori fattori di rischio per le malattie cardiovascolari.

Ci viene sempre chiesto: la NAFLD è un fattore di rischio a sé stante per le CVD? Le malattie metaboliche concorrenti dei pazienti aumentano i rischi di CVD?

In un recente studio metanalitico pubblicato in *Lancet Gastroenterology and Hepatology*, si è cercato di affrontare questi interrogativi. Sono stati esaminati 36 studi longitudinali con dati su oltre 5,8 milioni di individui con quasi 100.000 episodi di malattie cardiovascolari fatali e non fatali in 6,5 anni.

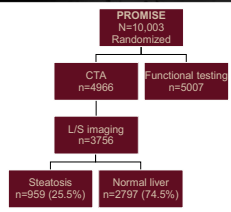
Nei risultati, la NAFLD è stata associata a un aumento degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali con un rapporto di rischio dell'1,4, come si può vedere qui.

Il rischio si aggrava con l'aumentare dello stadio della fibrosi. Ciò suggerisce che più avanzata è la NAFLD, maggiore è la probabilità che i pazienti sviluppino eventi avversi cardiovascolari.

Tuttavia, molti di questi studi presentano notevoli limiti che il nostro gruppo e altri hanno tentato di superare.

L'entità al basale delle malattie cardiovascolari o coronariche in ciascun paziente non è stata universalmente valutata in alcuni di questi studi. L'adeguamento per fattori di rischio delle malattie cardiovascolari si è rivelato incompleto e manca la validazione degli esiti delle malattie cardiovascolari.

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>7</p>	<p>Is NAFLD an Independent Risk Factor for CVD: PROMISE</p> <ul style="list-style-type: none"> Objective: Compare rates of incident MACE by steatosis status controlling for <ul style="list-style-type: none"> —CVD risk factors —Baseline atherosclerotic burden —Using adjudicated CVD outcomes MACE: Death, MI, or unstable angina Study design: Nested cohort study from PROMISE trial  <p><small>CTA, computed tomography angiography; L/S, liver/spleen; MI, myocardial infarction. Dougherty PC, et al. N Engl J Med. 2019;379:1291-1300. Heymans M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1460-1468.e4</small></p>	<p>Attraverso lo studio PROMISE, ci siamo proposti di valutare ulteriormente se la NAFLD fosse veramente un rischio a sé stante nell'ambito delle malattie cardiovascolari.</p> <p>Abbiamo deciso di procedere nello studio confrontando i tassi di incidenza dei MACE, vale a dire i principali eventi avversi cardiovascolari, quali morte, infarto miocardico o angina instabile. Li abbiamo esaminati in base allo stato della steatosi, analizzando alcuni elementi assenti negli studi svolti in precedenza:</p> <p>Fattori di rischio CVD raccolti in modo completo, carico aterosclerotico al basale tramite TC coronarica, utilizzando gli esiti delle malattie cardiovascolari validati.</p> <p>Si trattava di un controllo nidificato dallo studio PROMISE. Lo studio PROMISE coinvolgeva individui con dolore toracico costante che hanno effettuato in modo randomizzato test funzionali, come test da sforzo, o test anatomici, con TC coronarica per determinarne l'incidenza sugli esiti.</p> <p>Nei pazienti sottoposti a TC, circa 3756, è stata effettuata anche la risonanza di fegato e milza. Questo ci ha permesso di determinare l'eventuale presenza di steatosi nei pazienti (circa il 25,5%, come previsto nella popolazione generale) o di un fegato normale (74,5%), per poi confrontare i tassi dei MACE, così come i relativi fattori di rischio.</p>
----------	---	--

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

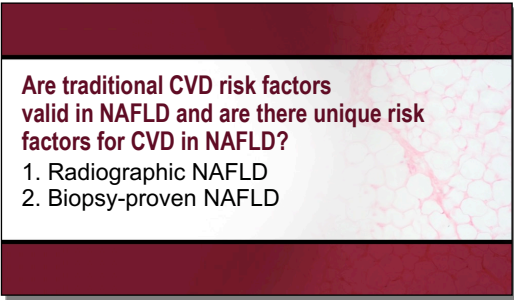
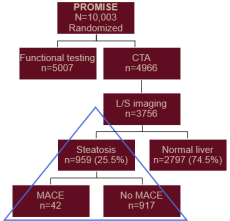
<p>8</p>	<p>NAFLD and MACE: PROMISE Trial</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Steatosis at baseline associated with higher prevalence of <ul style="list-style-type: none"> – Obesity (62% vs 41%) – Metabolic syndrome (53% vs 30%) – T2D (31% vs 16%) – Higher CV risk factor burden by ASCVD^a risk score (12.3 vs 10.7) <p><small>MACE: all-cause mortality in a composite score based on acute, stroke, heart, total cholesterol, LDL, hypertriglyceridemia, elevated creatinine, and T2D. ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease, CV: cardiovascular, SBP: systolic blood pressure, T2D: Type 2 diabetes. Mayerleib NJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1403-1408.e14.</small></p>	<p>Al basale abbiamo scoperto che i pazienti con steatosi evidenziata nella risonanza presentavano una maggiore incidenza di obesità, sindrome metabolica e diabete di tipo 2. Inoltre, presentavano un fattore di rischio di carico di malattia cardiovascolare superiore, come definito dal punteggio di rischio ASCVD. Parleremo molto di questo punteggio di rischio che ha sostanzialmente sostituito il punteggio di rischio di Framingham e viene usato dai medici di base e cardiologi per prevedere il rischio a 10 anni di malattie cardiovascolari nei pazienti.</p>
<p>9</p>	<p>NAFLD and MACE: PROMISE Trial (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ At baseline, differences in atherosclerotic burden by steatosis status were small ▪ No difference in high-risk plaques, calcified or non-calcified plaques ▪ Steatosis associated with higher mean Leaman score (total obstructive and non-obstructive burden) and Agatston scores (coronary artery calcification) <p><small>Mayerleib NJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1403-1408.e14.</small></p>	<p>Abbiamo inoltre rilevato al basale che le differenze nel carico aterosclerotico per steatosi erano modeste.</p> <p>I pazienti affetti e non affetti da steatosi non presentavano alcuna variazione nella prevalenza di placche ad alto rischio o placche calcificate o non calcificate, anche se la steatosi era associata a un più alto punteggio medio di Leaman, punteggio composito per carico di malattia cardiovascolare totale ostruttivo e non ostruttivo, e Agatston, punteggio di calcificazione dell'arteria coronarica.</p>

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>10</p>	<p>Steatosis Associated With Higher Rates of MACE After Adjustment for Baseline CHD</p> <ul style="list-style-type: none"> Median follow-up: 25.5 months Overall rate of MACE: 3.1% (n=115) Baseline steatosis associated with significantly higher rates of MACE: 4.4% vs 2.6% <p>ahHR 1.72, p = .007</p> <p>Number at Risk: HS present: 900, 845, 805, 519, 330, 170 HS absent: 2797, 2654, 2629, 2042, 1540, 662, 404</p> <p>Adjusted for significant stenosis, ASCVD risk score, obesity, and metabolic syndrome.</p> <p><small>Mecherikyan ML et al. Cell Gastroenterol Hepatol. 2021;15(10):1461-1474. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>È importante sottolineare che la steatosi è stata associata a tassi più elevati di MACE dopo l'adeguamento per le covarianti pertinenti, i fattori di rischio cardiovascolari e le malattie coronariche al basale.</p> <p>I pazienti sono stati seguiti dopo la TC coronarica per 25,5 mesi in media e il relativo tasso di MACE si è attestato su circa il 3,1%.</p> <p>Qui potete vedere che i pazienti con steatosi epatica presentavano tassi significativamente superiori di principali eventi avversi cardiovascolari, 4,4%, nel corso dei 25,5 mesi, rispetto al solo 2,6% nei pazienti non affetti da steatosi.</p> <p>Questo dato rimane rilevante dopo l'adeguamento per tutte le covarianti pertinenti e tutte le misurazioni TC di placche e stenosi appena menzionate.</p>
<p>11</p>	<p>Higher Rates of MACE With Steatosis and Both Obstructive and Nonobstructive CAD</p> <p>Legend: - No CAD and no HS - No CAD and HS - Nonobstructive - CAD and no HS - Nonobstructive - CAD and HS - Significant stenosis and no HS - Significant stenosis and HS</p> <p>ahHR 16.69, p < .001 ahHR 10.24, p < .001 ahHR 4.42, p < .001 ahHR 3.24, p = .002</p> <p><small>Mecherikyan ML et al. Cell Gastroenterol Hepatol. 2021;15(10):1460-1468.e14. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>È interessante sottolineare inoltre che, aggiungendo la steatosi alle CAD, aumenta anche il rischio di MACE.</p> <p>Qui potete vedere che si tratta di pazienti con CAD non ostruttive. Quelli nella linea tratteggiata non sono affetti da steatosi epatica, ma aggiungendo questa condizione, il loro rapporto di rischio per principali eventi avversi cardiovascolari aumenta in modo significativo.</p> <p>Analogamente, questi pazienti sono affetti da una malattia cardiovascolare ostruttiva. I loro tassi di principali eventi avversi cardiovascolari con malattia ostruttiva sono di gran lunga superiori, se affetti da steatosi.</p>

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>12</p>	<p>NAFLD and MACE: PROMISE Trial Conclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Baseline HS associated with a 70% increased risk of MACEs ▪ Increased risk independent of traditional CV risk factors and presence/extent of CAD including obstructive CAD and measures of plaque burden <p><small>Maguiness NR, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1405-1408.e14.</small></p>	<p>Secondo i nostri risultati, la steatosi epatica al basale è associata a un aumento del 70% del rischio di principali eventi avversi cardiovascolari. Questo aumento del rischio si è rivelato indipendente dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, nonché dalla presenza e dalla gravità delle CAD, comprese quelle prevalentemente ostruttive, e dalle misure di carico delle placche.</p>
<p>13</p>	<p>Case Presentation</p> <p>55-year-old man with obesity, hypertension, biopsy-proven NASH fibrosis stage 3, tobacco use, and family history of CVD; he has no symptoms of CVD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PCP asks you <ul style="list-style-type: none"> – Does his liver disease impact his CVD risk? – How should his CVD risk be determined? – Is it safe for him to be treated with statins? 	<p>Torniamo al nostro caso. Il medico di base ci ha chiesto se l'epatopatia del paziente influisce sul rischio di malattie cardiovascolari.</p>
<p>14</p>	<p>Case Presentation (cont)</p> <p>Does his liver disease impact his CVD risk?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Yes, it increases his CVD risk ▪ No, it has no impact on his CVD risk ▪ Unsure; his NAFLD may increase his risk but unsure how his advanced fibrosis impacts his CVD risk 	<p>Le scelte sono:</p> <p>"Sì, aumenta il rischio di CVD". "No, non influisce sul rischio di CVD". O "Non sappiamo. La NAFLD può aumentare i rischi, ma non siamo sicuri del modo in cui la fibrosi avanzata, stadio tre o quattro, del paziente influisca sul suo rischio di CVD.</p> <p>Ma sappiamo che questa malattia del fegato, come dimostrato da questi dati e dalla metanalisi presentata, ovvero la NAFLD del paziente, non aumenta il rischio di CVD".</p> <p>Se avete risposto "Non sappiamo", non avete sbagliato. La NAFLD del paziente aumenta il rischio</p>

		<p>di CVD, ma non vi ho illustrato come la sua fibrosi avanzata possa influire su questo rischio. Ci arriveremo più avanti.</p>
<p>15</p>	 <p>Are traditional CVD risk factors valid in NAFLD and are there unique risk factors for CVD in NAFLD?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Radiographic NAFLD 2. Biopsy-proven NAFLD 	<p>Ecco le prossime domande a cui dobbiamo rispondere:</p> <p>I tradizionali fattori di rischio di CVD si applicano alla NAFLD? Esistono fattori di rischio unici, compresa l'istologia della NAFLD, presenti nella NAFLD?</p>
<p>16</p>	<p>Risk Factors for CVD in NAFLD: PROMISE</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nested cohort study from PROMISE trial ▪ Limited to those with steatosis on imaging ▪ MACE: Death, MI, or unstable angina  <p><small>Diugale PR, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2015;372:1201-1209. Kowalek J, et al. Submitted for publication.</small></p>	<p>Tornando allo studio PROMISE, per esaminare la prima domanda (esistono fattori di rischio unici per CVD tra i pazienti con NAFLD), abbiamo ancora una volta effettuato uno studio di coorte nidificato dallo studio PROMISE, concentrandoci questa volta su questo triangolo, composto dai soli pazienti affetti da steatosi con MACE, 42, o senza MACE, 917.</p> <p>Anche qui i MACE sono stati definiti come decesso, infarto miocardico o angina instabile.</p>

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>17</p>	<p>Risk Factors for Significant CAD (>50% Stenosis) at Baseline in NAFLD</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Dependent Variable: CAD (>50% stenosis)</th> <th colspan="3">Unadjusted</th> <th colspan="3">Adjusted^a</th> </tr> <tr> <th>OR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> <th>OR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Demographics</td> </tr> <tr> <td>Age (years)</td> <td>1.04</td> <td>1.02-1.07</td> <td><.001</td> <td>1.06</td> <td>1.04-1.09</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Gender, % (males)</td> <td>2.04</td> <td>1.40-2.97</td> <td><.001</td> <td>2.72</td> <td>1.82-4.06</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Race, % (ethnic minority)</td> <td>0.72</td> <td>0.46-1.13</td> <td>.150</td> <td>0.80</td> <td>0.50-1.26</td> <td>.326</td> </tr> <tr> <td colspan="7">CV risk factors</td> </tr> <tr> <td>Hypertension, %</td> <td>1.20</td> <td>0.80-1.78</td> <td>.376</td> <td>1.21</td> <td>0.80-1.82</td> <td>.364</td> </tr> <tr> <td>Diabetes, %</td> <td>1.74</td> <td>1.21-2.50</td> <td>.003</td> <td>1.52</td> <td>1.12-2.00</td> <td>.001</td> </tr> <tr> <td>Hyperlipidemia, %</td> <td>1.54</td> <td>1.02-2.33</td> <td>.042</td> <td>1.60</td> <td>1.05-2.45</td> <td>.029</td> </tr> <tr> <td>Smoker, % (current, past)</td> <td>2.39</td> <td>1.63-3.50</td> <td><.001</td> <td>2.26</td> <td>1.53-3.33</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>Obese, % (BMI >30 kg/m²)</td> <td>0.66</td> <td>0.46-0.94</td> <td>.023</td> <td>0.76</td> <td>0.52-1.10</td> <td>.141</td> </tr> <tr> <td>Sedentary lifestyle</td> <td>1.05</td> <td>0.74-1.50</td> <td>.768</td> <td>1.14</td> <td>0.79-1.63</td> <td>.491</td> </tr> <tr> <td>ASCVD risk score</td> <td>1.05</td> <td>1.04-1.07</td> <td><.001</td> <td>1.05</td> <td>1.03-1.07</td> <td><.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a All significant risk factors here are also associated with increased plaque burden (Leaman score). <small>Adjusted for gender and age. BMI, body mass index; OR, odds ratio. Kanaly J, et al. Submitted for publication. Reprinted for educational purposes only.</small></p>	Dependent Variable: CAD (>50% stenosis)	Unadjusted			Adjusted ^a			OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	Demographics							Age (years)	1.04	1.02-1.07	<.001	1.06	1.04-1.09	<.001	Gender, % (males)	2.04	1.40-2.97	<.001	2.72	1.82-4.06	<.001	Race, % (ethnic minority)	0.72	0.46-1.13	.150	0.80	0.50-1.26	.326	CV risk factors							Hypertension, %	1.20	0.80-1.78	.376	1.21	0.80-1.82	.364	Diabetes, %	1.74	1.21-2.50	.003	1.52	1.12-2.00	.001	Hyperlipidemia, %	1.54	1.02-2.33	.042	1.60	1.05-2.45	.029	Smoker, % (current, past)	2.39	1.63-3.50	<.001	2.26	1.53-3.33	<.001	Obese, % (BMI >30 kg/m ²)	0.66	0.46-0.94	.023	0.76	0.52-1.10	.141	Sedentary lifestyle	1.05	0.74-1.50	.768	1.14	0.79-1.63	.491	ASCVD risk score	1.05	1.04-1.07	<.001	1.05	1.03-1.07	<.001	<p>In questo caso abbiamo rilevato la presenza di significativi fattori di rischio interessanti per le CAD, definiti come incidenza di stenosi superiore al 50% al basale nei pazienti affetti da NAFLD.</p> <p>Ci aspetteremmo che l'età e il genere, in particolare maschile, siano associati alle CVD, e che il diabete, l'iperlipidemia e, soprattutto, il fumo siano associati con CAD prevalenti significative. Un elemento che non abbiamo esaminato a sufficienza nei nostri pazienti è il tabagismo.</p> <p>Abbiamo inoltre riscontrato che il punteggio di rischio ASCVD, comunemente usato nella popolazione generale, la cui predittività nell'ambito della NAFLD non è stata dimostrata, era in effetti predittivo di CAD significative nella popolazione affetta da NAFLD.</p>
Dependent Variable: CAD (>50% stenosis)	Unadjusted			Adjusted ^a																																																																																															
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p																																																																																													
Demographics																																																																																																			
Age (years)	1.04	1.02-1.07	<.001	1.06	1.04-1.09	<.001																																																																																													
Gender, % (males)	2.04	1.40-2.97	<.001	2.72	1.82-4.06	<.001																																																																																													
Race, % (ethnic minority)	0.72	0.46-1.13	.150	0.80	0.50-1.26	.326																																																																																													
CV risk factors																																																																																																			
Hypertension, %	1.20	0.80-1.78	.376	1.21	0.80-1.82	.364																																																																																													
Diabetes, %	1.74	1.21-2.50	.003	1.52	1.12-2.00	.001																																																																																													
Hyperlipidemia, %	1.54	1.02-2.33	.042	1.60	1.05-2.45	.029																																																																																													
Smoker, % (current, past)	2.39	1.63-3.50	<.001	2.26	1.53-3.33	<.001																																																																																													
Obese, % (BMI >30 kg/m ²)	0.66	0.46-0.94	.023	0.76	0.52-1.10	.141																																																																																													
Sedentary lifestyle	1.05	0.74-1.50	.768	1.14	0.79-1.63	.491																																																																																													
ASCVD risk score	1.05	1.04-1.07	<.001	1.05	1.03-1.07	<.001																																																																																													
<p>18</p>	<p>Risk Factors for Significant CAD (>50% Stenosis) in NAFLD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Other risk factors identified <ul style="list-style-type: none"> – Lipids: LDL, total cholesterol, triglyceride, and apolipoprotein B levels – NT-proBNP – High sensitivity troponin <p><small>NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Kanaly J, et al. Submitted for publication.</small></p>	<p>Abbiamo anche identificato altri fattori di rischio per CAD prevalenti, compresi lipidi, NT-proBNP e troponina ad alta sensibilità.</p>																																																																																																	

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>19</p>	<p>Risk Factors for MACE in NAFLD</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Dependent Variable: Death, Non-fatal MI, or Hospitalization for UAP</th> <th colspan="3">Unadjusted</th> <th colspan="3">Adjusted^a</th> </tr> <tr> <th>HR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> <th>HR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Demographics</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Age (years)</td> <td>1.02</td> <td>0.99-1.06</td> <td>.224</td> <td>1.03</td> <td>0.99-1.07</td> <td>.106</td> </tr> <tr> <td>Gender, % (males)</td> <td>1.45</td> <td>0.77-2.72</td> <td>.249</td> <td>1.67</td> <td>0.87-3.21</td> <td>.124</td> </tr> <tr> <td>Race, % (ethnic minority)</td> <td>1.12</td> <td>0.55-2.27</td> <td>.759</td> <td>1.18</td> <td>0.58-2.41</td> <td>.642</td> </tr> <tr> <td>CV risk factors</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hypertension, %</td> <td>1.05</td> <td>0.54-2.05</td> <td>.887</td> <td>1.04</td> <td>0.53-2.04</td> <td>.909</td> </tr> <tr> <td>Diabetes, %</td> <td>1.40</td> <td>0.75-2.60</td> <td>.295</td> <td>1.45</td> <td>0.77-2.72</td> <td>.249</td> </tr> <tr> <td>Hyperlipidemia, %</td> <td>0.77</td> <td>0.41-1.44</td> <td>.408</td> <td>0.78</td> <td>0.42-1.48</td> <td>.453</td> </tr> <tr> <td>Smoker, % (current, past)</td> <td>1.43</td> <td>0.77-2.66</td> <td>.261</td> <td>1.36</td> <td>0.73-2.55</td> <td>.335</td> </tr> <tr> <td>Obese, % (BMI >30 kg/m²)</td> <td>0.64</td> <td>0.35-1.17</td> <td>.150</td> <td>0.69</td> <td>0.39-1.28</td> <td>.245</td> </tr> <tr> <td>Sedentary lifestyle</td> <td>2.57</td> <td>1.29-5.11</td> <td>.007</td> <td>2.68</td> <td>1.34-5.34</td> <td>.005</td> </tr> <tr> <td>ASCVD risk score</td> <td>1.03</td> <td>1.01-1.05</td> <td>.002</td> <td>1.03</td> <td>1.00-1.06</td> <td>.022</td> </tr> <tr> <td>CAD equivalent</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Positive family history, %</td> <td>0.54</td> <td>0.26-1.14</td> <td>.106</td> <td>0.58</td> <td>0.28-1.22</td> <td>.149</td> </tr> <tr> <td>PHD, % (44 pad)</td> <td>0.91</td> <td>0.22-3.79</td> <td>.902</td> <td>0.82</td> <td>0.19-3.45</td> <td>.787</td> </tr> <tr> <td>Stroke, % (1 stroke)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CAD equivalent, %</td> <td>1.38</td> <td>0.71-2.45</td> <td>.371</td> <td>1.34</td> <td>0.72-2.51</td> <td>.353</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>^aAdjusted for gender and age. MI=Myocardial infarction; UAP=unstable angina pectoris. Kawanji J, et al. Submitted for publication. Restricted to educational purposes only.</small></p>	Dependent Variable: Death, Non-fatal MI, or Hospitalization for UAP	Unadjusted			Adjusted ^a			HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	Demographics							Age (years)	1.02	0.99-1.06	.224	1.03	0.99-1.07	.106	Gender, % (males)	1.45	0.77-2.72	.249	1.67	0.87-3.21	.124	Race, % (ethnic minority)	1.12	0.55-2.27	.759	1.18	0.58-2.41	.642	CV risk factors							Hypertension, %	1.05	0.54-2.05	.887	1.04	0.53-2.04	.909	Diabetes, %	1.40	0.75-2.60	.295	1.45	0.77-2.72	.249	Hyperlipidemia, %	0.77	0.41-1.44	.408	0.78	0.42-1.48	.453	Smoker, % (current, past)	1.43	0.77-2.66	.261	1.36	0.73-2.55	.335	Obese, % (BMI >30 kg/m ²)	0.64	0.35-1.17	.150	0.69	0.39-1.28	.245	Sedentary lifestyle	2.57	1.29-5.11	.007	2.68	1.34-5.34	.005	ASCVD risk score	1.03	1.01-1.05	.002	1.03	1.00-1.06	.022	CAD equivalent							Positive family history, %	0.54	0.26-1.14	.106	0.58	0.28-1.22	.149	PHD, % (44 pad)	0.91	0.22-3.79	.902	0.82	0.19-3.45	.787	Stroke, % (1 stroke)	—	—	—	—	—	—	CAD equivalent, %	1.38	0.71-2.45	.371	1.34	0.72-2.51	.353	<p>Abbiamo inoltre continuato a esaminare i fattori di rischio per i MACE incidenti - principali eventi avversi cardiovascolari incidenti nei pazienti con NAFLD.</p> <p>Pur non avendo costatato molti fattori di rischio tradizionali, abbiamo riscontrato due importanti fattori di rischio al basale predittivi di futuri eventi avversi cardiovascolari. Si tratta dello stile di vita sedentario e del punteggio di rischio ASCVD.</p> <p>Abbiamo dimostrato che un fattore di rischio modificabile, lo stile di vita sedentario, può indicare futuri eventi avversi cardiovascolari e il punteggio di rischio ASCVD, nonché eventi avversi cardiovascolari prevalenti e incidenti.</p>
Dependent Variable: Death, Non-fatal MI, or Hospitalization for UAP	Unadjusted			Adjusted ^a																																																																																																																																		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p																																																																																																																																
Demographics																																																																																																																																						
Age (years)	1.02	0.99-1.06	.224	1.03	0.99-1.07	.106																																																																																																																																
Gender, % (males)	1.45	0.77-2.72	.249	1.67	0.87-3.21	.124																																																																																																																																
Race, % (ethnic minority)	1.12	0.55-2.27	.759	1.18	0.58-2.41	.642																																																																																																																																
CV risk factors																																																																																																																																						
Hypertension, %	1.05	0.54-2.05	.887	1.04	0.53-2.04	.909																																																																																																																																
Diabetes, %	1.40	0.75-2.60	.295	1.45	0.77-2.72	.249																																																																																																																																
Hyperlipidemia, %	0.77	0.41-1.44	.408	0.78	0.42-1.48	.453																																																																																																																																
Smoker, % (current, past)	1.43	0.77-2.66	.261	1.36	0.73-2.55	.335																																																																																																																																
Obese, % (BMI >30 kg/m ²)	0.64	0.35-1.17	.150	0.69	0.39-1.28	.245																																																																																																																																
Sedentary lifestyle	2.57	1.29-5.11	.007	2.68	1.34-5.34	.005																																																																																																																																
ASCVD risk score	1.03	1.01-1.05	.002	1.03	1.00-1.06	.022																																																																																																																																
CAD equivalent																																																																																																																																						
Positive family history, %	0.54	0.26-1.14	.106	0.58	0.28-1.22	.149																																																																																																																																
PHD, % (44 pad)	0.91	0.22-3.79	.902	0.82	0.19-3.45	.787																																																																																																																																
Stroke, % (1 stroke)	—	—	—	—	—	—																																																																																																																																
CAD equivalent, %	1.38	0.71-2.45	.371	1.34	0.72-2.51	.353																																																																																																																																
<p>20</p>	<p>Risk Factors for CVD in NAFLD</p> <ul style="list-style-type: none"> •CAD severity and burden in NAFLD associated with <ul style="list-style-type: none"> – Traditional CVD risk factors, including several modifiable risk factors – NT-proBNP and high-sensitivity troponin •ASCVD risk score and sedentary lifestyle predict MACE in NAFLD <ul style="list-style-type: none"> –ASCVD can be used to predict MACE risk in NAFLD – Sedentary lifestyle is a modifiable risk factor in NAFLD •Further work ongoing to assess additional biomarkers for CVD in NAFLD <p><small>Kawanji J, et al. Submitted for publication.</small></p>	<p>Gravità e carico delle CAD nella NAFLD, quindi, sono associati ai tradizionali fattori di rischio che esaminiamo in molti pazienti, quali età, genere e tabagismo, così come a NT-proBNP e troponina ad alta sensibilità.</p> <p>In particolare, il punteggio di rischio ASCVD è un punteggio valido che può essere utilizzato, e direi che dovrebbe essere utilizzato, in tutti i pazienti con NAFLD per valutarne il rischio futuro di malattia cardiovascolare. Lo stile di vita sedentario è un importante fattore di rischio, ma è modificabile nell'ambito degli eventi avversi cardiovascolari nella NAFLD.</p> <p>Sono in corso altri studi per valutare ulteriori biomarcatori per la previsione delle CVD nella NAFLD.</p>																																																																																																																																				

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>21</p>	<p>Case Presentation</p> <p>55-year-old man with obesity, hypertension, biopsy-proven NASH fibrosis stage 3, tobacco use, and family history of CVD; he has no symptoms of CVD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PCP asks you <ul style="list-style-type: none"> – Does his liver disease impact his CVD risk? – How should his CVD risk be determined? – Is it safe for him to be treated with statins? 	<p>Ripensando al nostro paziente, abbiamo risposto a una delle domande. Riteniamo che la sua epatopatia influisca sul rischio di CVD. Ma come andrebbe determinato il suo rischio di CVD?</p>
<p>22</p>	<p>Case Presentation (cont)</p> <p>How should his CVD risk be determined?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiac CTA ▪ ASCVD risk score ▪ Functional testing (ie, exercise stress test, nuclear stress, stress echocardiogram) ▪ Framingham risk score <p>What if he has stable chest pain?</p>	<p>Dovremmo ricorrere alla TC coronarica, come mostrato nello studio PROMISE? Al punteggio di rischio ASCVD? A test funzionali, come il test da sforzo, la risonanza magnetica nucleare cardiaca da stress o l'ecocardiogramma da sforzo? O al punteggio di rischio di Framingham?</p> <p>Spero di aver dimostrato che dovremmo usare, per tutti i nostri pazienti, il punteggio di rischio ASCVD, uno strumento di calcolo reperibile online in cui inserire dati demografici e valori di laboratorio di un paziente per predirne il rischio a dieci anni, e che questo sistema è stato convalidato per i pazienti affetti da NAFLD.</p> <p>Tuttavia, la situazione cambia se il paziente evidenzia dolore al petto costante o altri sintomi di malattia cardiovascolare. In questo caso, il rischio di CVD andrebbe valutato e determinato mediante TC coronarica o test funzionale.</p> <p>Entrambe le soluzioni si sono dimostrate valide nel predire principali eventi avversi cardiovascolari e possono essere utilizzate, insieme al consulto con un collega cardiologo, per determinare se il dolore toracico costante di un paziente sia dovuto a una malattia cardiovascolare.</p>

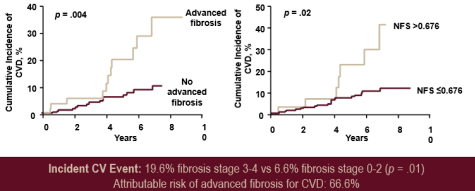
Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>23</p>	<p>Risk Factors for CVD in NAFLD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Still limited by lack of histology ▪ Cannot determine impact of components of NAFLD/NASH and fibrosis on CVD risk <p><small>Myersmith MB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1405-1408.e14.</small></p>	<p>Il problema con gli studi di cui abbiamo discusso finora sono i limiti derivanti dall'assenza di esami istologici. Non sappiamo se questi pazienti presentano steatosi, NASH o fibrosi. Quindi non possiamo determinare l'impatto dei singoli componenti istologici di NAFLD e fibrosi sul rischio di malattie cardiovascolari.</p>
<p>24</p>	<p>Risk Factors for CVD in Biopsy-Proven NAFLD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Objective: Identify predictors of incident CVD among adults with biopsy-proven NAFLD ▪ Methods: 285 adults with biopsy-proven NAFLD without CVD from the Massachusetts General Hospital NAFLD cohort ▪ Primary outcome: Incident CVD (new diagnosis of CAD, CHF, PVD, CVA/TIA, or MACE) <p><small>CHF: congestive heart failure; CVA: cerebrovascular accident; PVD: peripheral vascular disease; TIA: transient ischemic attack. Herson JE, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51:720-730.</small></p>	<p>Vado a presentarvi uno studio finale riguardante i fattori di rischio di CVD nelle NAFLD comprovate da biopsia.</p> <p>L'obiettivo era identificare gli elementi predittivi di CVD incidenti tra gli adulti affetti da NAFLD comprovate da biopsia.</p> <p>Dalla nostra coorte per NAFLD del Mass General Hospital, sono stati esaminati 285 pazienti con NAFLD comprovata da biopsia, non affetti da malattie cardiovascolari al basale.</p> <p>Il risultato principale riguardava malattie cardiovascolari incidenti, fra cui nuove diagnosi di malattia coronarica, insufficienze cardiache congestizie, malattie vascolari periferiche, episodi cerebrovascolari o principali eventi avversi cardiovascolari.</p>

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

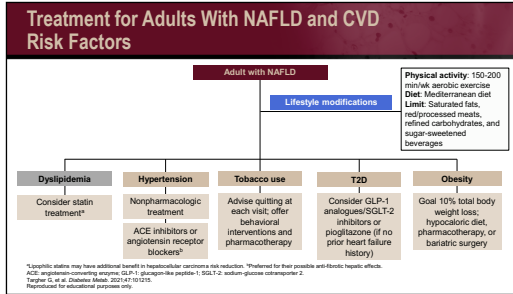
<p>25</p>	<p>Risk Factors for CVD in Biopsy-Proven NAFLD (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Followed prospectively to the first incident CVD, liver transplant, death, or end of follow-up — Mean 5.2 years ▪ Incident CV events occurred in 26 individuals (9.1%) <p><small>Hansen JB, et al. <i>Aliment Pharmacol Ther</i>. 2020;51:1720-1736</small></p>	<p>I pazienti sono stati seguiti in modo prospettico fino al primo episodio di CVD, al trapianto di fegato, al decesso o al termine del follow-up per una media di 5,2 anni.</p> <p>In quel periodo, 26 individui, il 9,1% della coorte totale, ha presentato un nuovo episodio di CV.</p>																																																																																															
<p>26</p>	<p>Risk Factors for CVD in Biopsy-Proven NAFLD (cont)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Covariate^a</th> <th colspan="3">Univariable</th> <th colspan="2">Multivariable</th> </tr> <tr> <th>SHR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> <th>SHR</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, years</td> <td>1.05</td> <td>1.02-1.08</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Current smoking</td> <td>2.22</td> <td>0.97-5.11</td> <td>.06</td> <td>2.40</td> <td>1.00-5.73</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>2.45</td> <td>1.25-4.81</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alanine aminotransferase</td> <td>0.97</td> <td>0.96-0.99</td> <td>.01</td> <td>0.98</td> <td>0.96-1.00</td> </tr> <tr> <td>Alkaline phosphatase</td> <td>1.00</td> <td>1.00-1.01</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total bilirubin</td> <td>1.76</td> <td>1.21-2.55</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Platelets</td> <td>0.99</td> <td>0.99-1.00</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Albumin</td> <td>0.16</td> <td>0.08-0.34</td> <td>.01</td> <td>0.36</td> <td>0.16-0.82</td> </tr> <tr> <td>Total cholesterol</td> <td>0.98</td> <td>0.98-1.00</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LDL-C</td> <td>0.98</td> <td>0.97-0.99</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Non-HDL-C</td> <td>0.98</td> <td>0.97-0.99</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Advanced fibrosis</td> <td>4.48</td> <td>2.29-8.79</td> <td>.01</td> <td>2.86</td> <td>1.36-6.04</td> </tr> <tr> <td>Framingham risk score</td> <td>1.04</td> <td>1.01-1.08</td> <td>.02</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ASCVD risk score</td> <td>1.05</td> <td>1.02-1.08</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>^aFactors with p < .10 in univariable analyses were entered and retained in the multivariable models at a p < .05 level of significance using a backward selection process. SHR, standardized ratio.</small></p> <p><small>Hansen JB, et al. <i>Aliment Pharmacol Ther</i>. 2020;51:1720-1736. Reproduced for educational purposes only.</small></p> <p>Steatosis, hepatocyte ballooning, lobular inflammation, or presence of NASH were not associated with incident CVD</p>	Covariate ^a	Univariable			Multivariable		SHR	95% CI	p	SHR	95% CI	Age, years	1.05	1.02-1.08	.01			Current smoking	2.22	0.97-5.11	.06	2.40	1.00-5.73	Diabetes	2.45	1.25-4.81	.01			Alanine aminotransferase	0.97	0.96-0.99	.01	0.98	0.96-1.00	Alkaline phosphatase	1.00	1.00-1.01	.01			Total bilirubin	1.76	1.21-2.55	.01			Platelets	0.99	0.99-1.00	.01			Albumin	0.16	0.08-0.34	.01	0.36	0.16-0.82	Total cholesterol	0.98	0.98-1.00	.01			LDL-C	0.98	0.97-0.99	.01			Non-HDL-C	0.98	0.97-0.99	.01			Advanced fibrosis	4.48	2.29-8.79	.01	2.86	1.36-6.04	Framingham risk score	1.04	1.01-1.08	.02			ASCVD risk score	1.05	1.02-1.08	.01			<p>I risultati sono simili a quanto evidenziato dallo studio PROMISE, il che mette nuovamente in risalto l'importanza del monitoraggio dei fattori di rischio.</p> <p>Il fumo nell'analisi multivariata si è rivelato un affidabile predittore della futura incidenza di malattie cardiovascolari.</p> <p>L'albumina, essendo bassa, è stata associata a eventi avversi cardiovascolari.</p> <p>La fibrosi avanzata si è dimostrata un affidabile fattore predittivo.</p> <p>Steatosi, epatociti balloniformi, infiammazione lobulare o presenza di steatoepatite non alcolica non sono stati associati a CVD incidenti.</p> <p>Solo la presenza di fibrosi di terzo o quarto stadio si è rivelata fortemente predittiva ed è rimasta tale nell'analisi multivariata per episodi di malattia cardiovascolare.</p>
Covariate ^a	Univariable			Multivariable																																																																																													
	SHR	95% CI	p	SHR	95% CI																																																																																												
Age, years	1.05	1.02-1.08	.01																																																																																														
Current smoking	2.22	0.97-5.11	.06	2.40	1.00-5.73																																																																																												
Diabetes	2.45	1.25-4.81	.01																																																																																														
Alanine aminotransferase	0.97	0.96-0.99	.01	0.98	0.96-1.00																																																																																												
Alkaline phosphatase	1.00	1.00-1.01	.01																																																																																														
Total bilirubin	1.76	1.21-2.55	.01																																																																																														
Platelets	0.99	0.99-1.00	.01																																																																																														
Albumin	0.16	0.08-0.34	.01	0.36	0.16-0.82																																																																																												
Total cholesterol	0.98	0.98-1.00	.01																																																																																														
LDL-C	0.98	0.97-0.99	.01																																																																																														
Non-HDL-C	0.98	0.97-0.99	.01																																																																																														
Advanced fibrosis	4.48	2.29-8.79	.01	2.86	1.36-6.04																																																																																												
Framingham risk score	1.04	1.01-1.08	.02																																																																																														
ASCVD risk score	1.05	1.02-1.08	.01																																																																																														

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>27</p>	<p>Risk Factors for CVD in Biopsy-Proven NAFLD (cont)</p>  <p>Incident CV Event: 19.6% fibrosis stage 3-4 vs 6.6% fibrosis stage 0-2 ($p = .01$) Attributable risk of advanced fibrosis for CVD: 66.6%</p> <p><small>NFS: NAFLD fibrosis score Mason, JB, et al. <i>Aliment Pharmacol Ther</i>. 2020;51:728-730. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Come si può vedere qui, i pazienti con fibrosi avanzata presentavano malattie cardiovascolari incidenti cumulative significativamente superiori, come dimostrato a livello istologico. L'utilizzo del punteggio di fibrosi per NAFLD al fine di prevedere la fibrosi avanzata si è dimostrato predittivo anche in termini di incidenza di CVD cumulative.</p>
<p>28</p>	<p>Risk Factors for CVD in NAFLD</p> <ul style="list-style-type: none"> Adults with advanced fibrosis at baseline had significantly higher rates of incident CVD compared with those with fibrosis stage 0-2 Among those with biopsy-proven NASH, smoking and advanced fibrosis were strongest predictors of incident CVD 	<p>Negli adulti con fibrosi avanzata al basale, registriamo tassi significativamente più elevati di incidenza di CVD rispetto a quelli con fibrosi dallo stadio zero a due.</p> <p>Tra i pazienti con NASH comprovata da biopsia, fumo e fibrosi avanzata si sono rivelati i predittori più affidabili di futuri eventi avversi cardiovascolari.</p>
<p>29</p>	<p>Case Presentation</p> <p>Does his liver disease impact his CVD risk?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Yes, it increases his CVD risk <input type="checkbox"/> No, it has no impact on his CVD risk <input type="checkbox"/> Unsure; his NAFLD may increase his risk but unsure how his advanced fibrosis impacts his CVD risk 	<p>L'epatopatia del paziente influisce sul rischio di malattie cardiovascolari?</p> <p>Sì, ne aumenta il rischio.</p> <p>No, non influisce sul rischio.</p> <p>O la NAFLD può aumentare i rischi, ma non siamo sicuri del modo in cui la fibrosi avanzata influisca sul rischio di CVD.</p> <p>Come ho detto prima, sì, sappiamo che la NAFLD in generale aumenta il rischio del paziente. Sappiamo anche, e spero di averlo dimostrato di nuovo, che la presenza di fibrosi avanzata contribuisce anche al rischio generale di malattia cardiovascolare.</p>

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

30



Cosa possiamo fare a tale proposito? Vogliamo concentrarci su metodi e cambiamenti simili a quelli previsti per il trattamento della NAFLD. Ciò riguarda il cambiamento dello stile di vita.

Dobbiamo assicurarci che i nostri pazienti svolgano attività fisica, da 150 a 200 minuti a settimana di esercizio aerobico. I pazienti che non possono effettuare attività aerobica, devono allenare la resistenza, poiché, come avete visto, lo stile di vita sedentario era un predittore a sé stante di futuri eventi avversi cardiovascolari.

Andrebbe seguita una dieta mediterranea, che si è dimostrata in grado di ridurre gli eventi avversi cardiovascolari nella popolazione generale. I pazienti dovrebbero limitare i grassi saturi, le carni rosse o lavorate, i carboidrati raffinati e le bevande zuccherate.

Quindi, dovremmo concentrarci sul trattamento della dislipidemia, compreso il ricorso alle statine. Il punteggio di rischio ASCVD consente di individuare i pazienti che dovrebbero assumere statine.

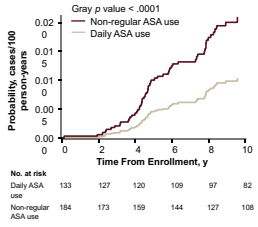
Tattamento dell'ipertensione.

Cessazione del consumo di tabacco.

Tattamento del diabete di tipo 2, in particolare, prendendo in considerazione analoghi del GLP-1 e inibitori SGLT-2, di cui è stata dimostrata la capacità di ridurre gli eventi avversi cardiovascolari nella popolazione generale e possono presentare benefici per la NAFLD.

Quindi, occorre concentrarsi sul trattamento dell'obesità, prefiggendosi una perdita del peso corporeo totale di almeno il 10%, una dieta ipocalorica, farmacoterapia o chirurgia bariatrica, laddove opportuno.

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>31</p>	<p>Case Presentation</p> <p>55-year-old man with obesity, hypertension, biopsy-proven NASH fibrosis stage 3, tobacco use, and family history of CVD; he has no symptoms of CVD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PCP asks you <ul style="list-style-type: none"> —Does his liver disease impact his CVD risk? —How should his CVD risk be determined? —Is it safe for him to be treated with statins, ASA, or antihypertensives? <p><small>ASA, acetylsalicylic acid</small></p>	<p>Torniamo al nostro paziente. Una delle domande più comuni poste a gastroenterologi ed epatologi riguarda la terapia adiuvante per le malattie cardiovascolari e la modifica del rischio. Dovremmo somministrare ai nostri pazienti farmaci come le statine e l'aspirina?</p>
<p>32</p>	<p>Case Presentation</p> <p>Is it safe for him to be treated with statins, ASA, or antihypertensives?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Yes ▪ No ▪ Unsure <p>Lipophilic statins include atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, cerivastatin, and pitavastatin</p>	<p>Il trattamento con statine, aspirina o antipertensivi è sicuro per il paziente?</p>
<p>33</p>	<p>Aspirin and NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 361 adults with biopsy-confirmed NAFLD examined every 3-12 months for incident advanced fibrosis using NITs ▪ Compared with non-regular use, daily ASA use associated with lower odds of <ul style="list-style-type: none"> — NASH (aOR, 0.68; 95% CI: 0.37-0.89) — Fibrosis (aOR, 0.54; 95% CI: 0.31-0.82) ▪ Daily ASA users had lower risk of incident advanced fibrosis vs non-regular users (aHR, 0.53; 95% CI: 0.43-0.85) ▪ Effect was duration dependent; greatest benefit found 24 years of aspirin use (aHR, 0.50; 95% CI: 0.35-0.73)  <p><small>©2019 Wolters Kluwer Health www.lippincott.com Dimitroff TG, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17:2776-2784.e4. Reproduced by permission of Wolters Kluwer.</small></p>	<p>La risposta è che l'aspirina è sicura per i pazienti e può presentare alcuni vantaggi.</p> <p>Uno studio ha esaminato 361 adulti con NAFLD confermata da biopsia o con esami ogni 3-12 mesi per più anni. Lo studio ha rivelato che i pazienti che assumevano regolarmente aspirina presentavano probabilità significativamente inferiori di sviluppare NASH e fibrosi. Inoltre, i pazienti che assumevano quotidianamente aspirina mostravano un rischio inferiore di fibrosi avanzata incidente.</p> <p>Questo effetto era correlato alla durata, con il maggior beneficio riscontrato dopo un uso di quattro anni dell'aspirina.</p>

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

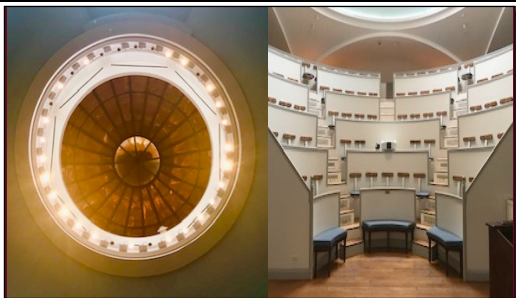
		<p>Sappiamo che l'aspirina è comunemente usata per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e, come dimostra questo studio, può essere utile per il trattamento della NASH e della fibrosi.</p>
<p>34</p>	<p>Aspirin Use</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ New US Preventative Service Task Force Draft Recommendation Statement on low-dose ASA use for CVD primary prevention ▪ Use of aspirin for those aged 40-59 years with >10% CVD risk should be individual decision <ul style="list-style-type: none"> — Net benefit small, those without increased bleeding risk may benefit ▪ Do not use aspirin for adults aged ≥60 years <p><small>US Preventive Services Task Force. Aspirin use to prevent CVD. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/2018/08/recommendation-aspirin-use-to-prevent-cardiovascular-disease-preventive-medication</small></p>	<p>Esistono nuove linee guida sull'argomento che hanno creato un po' di confusione. Secondo il nuovo US Preventative Service Task Force Draft Recommendation Statement sull'aspirina a basso dosaggio, l'uso dell'aspirina fra i pazienti di età compresa tra i 40 e i 59 anni con rischio di CVD superiore al 10% dovrebbe basarsi su decisioni individuali tra paziente e medico di base.</p> <p>Il beneficio netto in questo gruppo sarà probabilmente esiguo e il farmaco va utilizzato con pazienti che non presentano un maggiore rischio di emorragia.</p> <p>Per gli adulti di età superiore a 60 anni, l'aspirina non va usata per la prevenzione primaria. Questo aspetto è diverso rispetto alla prevenzione secondaria.</p> <p>Per i pazienti già colpiti da eventi cardiovascolari avversi, usiamo l'aspirina e ciò può portare giovamenti nell'ambito della NASH.</p> <p>Per la prevenzione primaria, è opportuno limitarne l'uso ai pazienti di età compresa tra 40 e 59 anni a elevato rischio di malattie cardiovascolari, consapevoli di rischi e benefici.</p>

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>35</p>	<p>Take-Home Points</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HS is associated with 70% increased risk of MACE, independent of traditional CV risk factors, compared with adults without steatosis ▪ Among those with NAFLD <ul style="list-style-type: none"> — Baseline CAD severity and burden in NAFLD associated with traditional CVD risk factors — ASCVD risk score and sedentary lifestyle predict MACE in NAFLD — Advanced fibrosis is associated with incident CV events ▪ Further studies needed to determine mechanism/association between fibrosis and CVD 	<p>Per riassumere, la steatosi epatica è associata a un aumento del 70% di rischio di MACE, indipendente dai tradizionali fattori di rischio di CVD, rispetto agli adulti non affetti da tale patologia.</p> <p>Fra i soggetti colpiti da NAFLD, la gravità delle CAD al basale e il carico nella NAFLD sono associati a tradizionali fattori di rischio di CVD, elevato punteggio di rischio ASCVD e stile di vita sedentario.</p> <p>Anche la fibrosi avanzata si ricollega a episodi di CVD.</p> <p>Occorrono ulteriori studi per approfondire il meccanismo o l'associazione che collega fibrosi e malattie cardiovascolari.</p>
<p>36</p>	<p>Take-Home Points (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Treatment calculators, including the ASCVD risk calculator, can determine when and how much lipid-lowering medication to start ▪ Lifestyle intervention with weight loss, smoking cessation, Mediterranean diet, and physical activity should be recommended to all individuals <p><small>American College of Cardiology. ASCVD risk estimator plus. https://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#/calculate/risk</small></p>	<p>Gli strumenti di calcolo del trattamento, in particolare quello relativo al rischio ASCVD, consentono di determinare quando iniziare una terapia con farmaci ipolipemizzanti e il relativo dosaggio, oltre a prevedere il futuro rischio di malattie cardiovascolari dei nostri pazienti.</p> <p>Dovremmo consigliare a tutti i nostri pazienti affetti da NAFLD un cambiamento dello stile di vita, basato sulla perdita di peso, la cessazione del consumo di tabacco, la dieta mediterranea e l'attività fisica.</p>

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

37



Grazie per il vostro tempo e la vostra attenzione.