
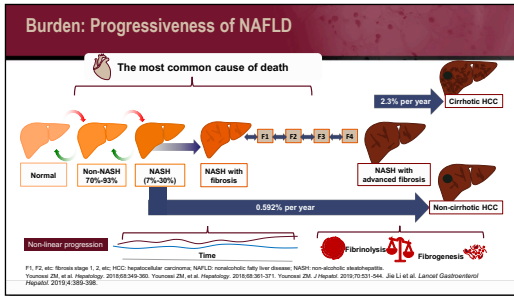


1		<p>Salve, sono Zobair Younossi. Sono il presidente di Inova Medicine. È un piacere darvi il benvenuto a questo simposio sul targeting della disregolazione metabolica nella NASH. Oggi tratterò le nuove strategie terapeutiche per epatopatie e steatosi epatiche non alcoliche. Vi invito anche a seguire l'intervento della dottoressa Kathleen Corey, che illustrerà le strategie per arginare le malattie cardiovascolari nei pazienti affetti da NASH.</p>
2		<p>Nei prossimi 40 minuti illustrerò le strategie mirate emergenti per mitigare la progressione della malattia nelle steatosi epatiche non alcoliche nelle NASH. Come ho detto, lavoro presso l'Inova Health Center di Falls Church, in Virginia.</p>
3		<p>Questo è quanto ho scoperto.</p>

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

4



Rivediamo la progressività della steatosi epatica non alcolica. È importante ricordare che la steatosi epatica non alcolica copre un ampio spettro di condizioni, compresa la presenza di lipidi nel fegato senza tracce di lesioni alle cellule epatiche (condizione chiamata steatosi epatica non alcolica o NAFLD non NASH). Questa condizione prevede che almeno il 5% degli epatociti evidenzino la presenza di lipidi, senza traccia di danno alle cellule epatiche.

Ovviamente, occorre escludere altre cause di epatopatia che potrebbero portare a una condizione simile: epatopatia alcolica, periepatite e altre cause di sofferenza epatica.

La steatoepatite non alcolica è fondamentale una sottocategoria della NAFLD. In questo caso, oltre al 5% di epatociti con presenza di lipidi, si avranno anche prove di lesioni alle cellule epatiche. La diagnosi prevede un criterio patologico specifico.

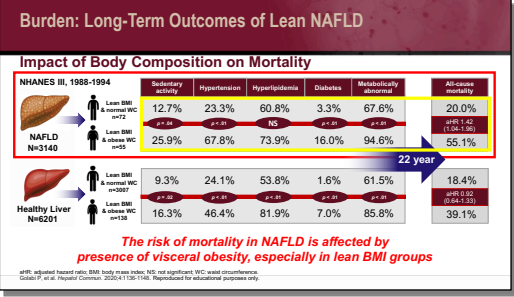
Infatti, i pazienti affetti da NASH sono quelli che potrebbe potenzialmente sviluppare varie fasi di fibrosi.

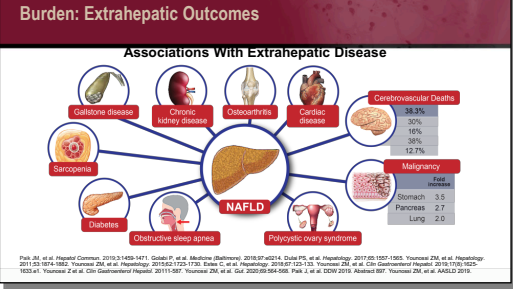
In alcuni pazienti affetti da NAFLD non NASH si possono registrare progressi, ma la maggior parte di questi pazienti presenteranno una NASH istologica.

I pazienti con fibrosi più avanzata, F3 e F4, possono sviluppare non solo cirrosi, di tipo scompensata, ma anche carcinoma epatocellulare.

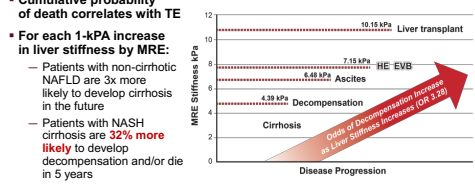
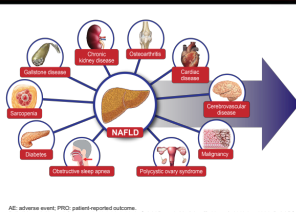
In questo contesto, il tasso di HCC cirrotico è pari a circa il 2,3%. Si tratta di un aspetto importante poiché questi pazienti rientrano nei criteri per lo screening per il cancro al fegato.

Una peculiarità della NAFLD, non registrata in altre epatopatie e così via, è [2:44] il possibile sviluppo di HCC, o carcinoma epatocellulare, anche in assenza di cirrosi. Ma il tasso, l'incidenza di HCC in tale contesto è di gran lunga inferiore. Bisogna prestare attenzione a questo elemento, ma il tasso

		<p>inferiore non impone lo screening HCC per questi pazienti.</p> <p>La seconda peculiarità di questa malattia riguarda progressione e regressione nel tempo. Ritroviamo una progressione non lineare della malattia epatica. Si registrano momenti di progressione in questi pazienti, fasi di stabilità e momenti di regressione. Ciò rende questa malattia relativamente complicata.</p> <p>Negli studi clinici, si registra un tasso di effetto placebo del 10-20% nei pazienti affetti da NASH. Il dato può essere spiegato dalla progressione irregolare o non lineare.</p> <p>È importante ricordare anche che, sebbene la cirrosi sia una causa comune di mortalità per malattie al fegato, la causa di mortalità principali nei pazienti colpiti da NAFLD sono le malattie cardiovascolari. Per questo motivo l'intervento della dottoressa Corey sarà importante.</p>																					
5	 <p>Burden: Long-Term Outcomes of Lean NAFLD</p> <p>Impact of Body Composition on Mortality</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sedentary activity</th> <th>Hypertension</th> <th>Hypertension</th> <th>Diabetes</th> <th>Metabolically abnormal</th> <th>All-cause mortality</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NAFLD N=3140</td> <td>12.7% <i>p</i> < .001</td> <td>23.3% <i>p</i> < .001</td> <td>60.8% NS</td> <td>3.3% <i>p</i> < .001</td> <td>67.6% <i>p</i> < .001</td> <td>20.0% HR 1.42 (1.06-1.91)</td> </tr> <tr> <td>Healthy Liver N=6201</td> <td>9.3% <i>p</i> < .001</td> <td>24.1% <i>p</i> < .001</td> <td>53.8% <i>p</i> < .001</td> <td>1.6% <i>p</i> < .001</td> <td>61.5% <i>p</i> < .001</td> <td>18.4% HR 0.92 (0.84-1.01)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>The risk of mortality in NAFLD is affected by presence of visceral obesity, especially in lean BMI groups</i></p> <p><small>HR, adjusted hazard ratio; BMI, body mass index; NS, not significant; WC, waist circumference. Cohen JF, et al. Hepatology. 2020;71:128-138. Reproduced for educational purposes only.</small></p>		Sedentary activity	Hypertension	Hypertension	Diabetes	Metabolically abnormal	All-cause mortality	NAFLD N=3140	12.7% <i>p</i> < .001	23.3% <i>p</i> < .001	60.8% NS	3.3% <i>p</i> < .001	67.6% <i>p</i> < .001	20.0% HR 1.42 (1.06-1.91)	Healthy Liver N=6201	9.3% <i>p</i> < .001	24.1% <i>p</i> < .001	53.8% <i>p</i> < .001	1.6% <i>p</i> < .001	61.5% <i>p</i> < .001	18.4% HR 0.92 (0.84-1.01)	<p>La causa più comune di mortalità sono le malattie cardiovascolari. Infatti, la mortalità per cancro non epatico e la mortalità per malattie al fegato rappresentano le cause restanti.</p> <p>Nel contesto dei componenti metabolici, fattori di rischio per la NASH, è importante ricordare che è la composizione corporea influisce sulla mortalità.</p> <p>Ciò non è determinato unicamente dall'indice di massa corporea, ma anche dalla circonferenza della vita. Ovviamente, a una maggiore presenza di componenti della sindrome metabolica corrisponde un aumento del tasso di mortalità.</p> <p>D'altra parte, esaminando pazienti magri in base all'indice di massa corporea che hanno anche una circonferenza della vita normale, e pazienti magri in base all'IMC, ma che risultano obesi in base alla circonferenza della vita, si vedrà che la mortalità è significativamente superiore nei pazienti affetti da obesità centrale determinata da una maggiore</p>
	Sedentary activity	Hypertension	Hypertension	Diabetes	Metabolically abnormal	All-cause mortality																	
NAFLD N=3140	12.7% <i>p</i> < .001	23.3% <i>p</i> < .001	60.8% NS	3.3% <i>p</i> < .001	67.6% <i>p</i> < .001	20.0% HR 1.42 (1.06-1.91)																	
Healthy Liver N=6201	9.3% <i>p</i> < .001	24.1% <i>p</i> < .001	53.8% <i>p</i> < .001	1.6% <i>p</i> < .001	61.5% <i>p</i> < .001	18.4% HR 0.92 (0.84-1.01)																	

		<p>circonferenza della vita.</p> <p>È l'obesità viscerale che determina la mortalità di questi pazienti.</p>						
<p>6</p>	<p>Burden: Extrahepatic Outcomes</p>  <p>Associations With Extrahepatic Disease</p> <p>Cerebrovascular Death</p> <ul style="list-style-type: none"> 38.3% <p>Cardiac Disease</p> <ul style="list-style-type: none"> 32% <p>Malignancy</p> <ul style="list-style-type: none"> 16% <p>Sarcopenia</p> <ul style="list-style-type: none"> 10% <p>Diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> 8% <p>Obstructive sleep apnea</p> <ul style="list-style-type: none"> 6% <p>Polycystic ovary syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> 5% <p>Lung</p> <ul style="list-style-type: none"> 12.7% <p>Malignancy by Organ</p> <table border="1"> <tr> <td>Stomach</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>Pancreas</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td>Lung</td> <td>2.0</td> </tr> </table> <p><small>Park JJ, et al. Hepatol Commun. 2019;3:1459-1471. Gopal D, et al. Medicine (Baltimore). 2018;97:e2114. Dulak PC, et al. Hepatology. 2017;65:1507-1505. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2015;61:1064-1069. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2015;61:1720-1728. Saha C, et al. Hepatology. 2018;67:125-133. Younossi ZM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:1922-1933.e1. Younossi ZM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:1587-1597. Younossi ZM, et al. Gut. 2010;59:594-598. Park J, et al. DDW 2015. Abstract 997. Younossi ZM, et al. AASLD 2015.</small></p>	Stomach	3.5	Pancreas	2.7	Lung	2.0	<p>Guardiamo ora l'altra componente di questa complicazione metabolica che riguarda elementi non epatici.</p> <p>Come ho detto, le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari sono molto diffuse fra questi pazienti. Sono comuni neoplasie non epatiche, cancro gastrico, cancro del pancreas e cancro del polmone.</p> <p>Una delle condizioni meno enfatizzata è la sarcopenia, comune anche nei pazienti affetti da steatosi epatica non alcolica.</p>
Stomach	3.5							
Pancreas	2.7							
Lung	2.0							
<p>7</p>	<p>Interactive Question</p> <p>For every 1-kPa increase in liver stiffness, how much more likely are patients with cirrhosis NASH likely to develop decompensation and/or die in 5 years?</p> <p>A. 8%</p> <p>B. 21%</p> <p>C. 32%</p> <p>D. 46%</p>	<p>Vorrei fare una domanda sulla valutazione dei risultati in questi pazienti.</p> <p>Esaminando i pazienti affetti da steatosi epatica non alcolica o NASH, specialmente quelli con NASH e cirrosi, ed eseguendo una risonanza magnetica elastografica, o elastografia a risonanza magnetica, a ogni aumento di un kilopascal nella rigidità del fegato, con che probabilità ritenete che questi pazienti possano sviluppare uno scompenso o morire in cinque anni?</p> <p>L'8%? Il 21%, il 32% o il 46%?</p>						

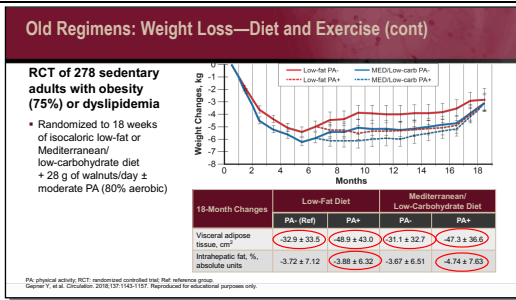
Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>8</p>	<div data-bbox="256 195 755 493"> <h3>Transient Elastography and MRE: Threshold and Outcomes</h3> <ul style="list-style-type: none"> Cumulative probability of death correlates with TE For each 1-kPa increase in liver stiffness by MRE: <ul style="list-style-type: none"> Patients with non-cirrhotic NAFLD are 3x more likely to develop cirrhosis in the future Patients with NASH cirrhosis are 32% more likely to develop decompensation and/or die in 5 years  <p><small>EVG: acuphased virtual imaging 110; hepatic elastography MRE: magnetic resonance elastography; CIR: cirrhosis; TE: transient elastography; Bourlier J. et al. Hepatology 2016;65:170-178; Younossi ZM. et al. Gastroenterology 2021;161:1026-1034; Han MA et al. Liver Int. 2020;42:244-251; Gilman T. et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1161-1164.e4.</small></p> </div>	<p>Prendiamo in esame l'elastografia, vale a dire un metodo che consente di valutare la rigidità del fegato, un surrogato della fibrosi che consente di prevedere le mortalità dei pazienti.</p> <p>Si tratta di uno studio pubblicato l'anno scorso attraverso l'esame via MRE e i diversi aumenti della stessa con il passare del tempo.</p> <p>Come si evince nel grafico a destra, passando dalla cirrosi allo sviluppo dello scompenso epatico si verifica un salto di quasi due punti in termini di rigidità del fegato per kilopascal (da 4,39 a 6,48) in presenza di ascite nell'ambito dello scompenso.</p> <p>Con il trapianto di fegato si arriva a circa 10 kilopascal a livello di MRE.</p> <p>Prendendo in esame i pazienti affetti da NAFLD e non cirrotici, ciascun aumento di un kilopascal della MRE comporta una probabilità tre volte superiore di sviluppo della cirrosi in chiave futura.</p> <p>D'altra parte, prendendo in esame i pazienti affetti da cirrosi da NASH, per ciascun aumento in kilopascal della MRE si verifica un aumento del 32% della probabilità di sviluppare scompensi o morire entro cinque anni.</p> <p>La risposta corretta alla domanda precedente era il 32%.</p>
<p>9</p>	<div data-bbox="256 1297 755 1596"> <h3>Goals of Treatment for NAFLD and NASH</h3>  <ul style="list-style-type: none"> Improve metabolic abnormalities Prevent/arrest/reverse liver fibrosis Prevent advanced liver disease, liver failure, liver cancer, and non-liver-related outcomes Improve PROs Improve long-term outcomes (eventually) Improve economic burden Acceptable AE profile <p><small>AC: reference values; PRO: patient-reported outcomes; Park JH. et al. Hepatology Commun. 2019;3:1438-1471; Ghahai P. et al. Medicine (Baltimore). 2018;97:e2214; Dulak PS. et al. Hepatology. 2017;65:1587-1595; Younossi ZM. et al. Hepatology. 2015;61:1964-1969; Younossi ZM. et al. Hepatology. 2015;61:1720-1726; Bhatta S. et al. Hepatology. 2018;67:125-133; Younossi ZM. et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018; Younossi ZM. et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:1587; Younossi ZM. et al. Gut. 2020;69:558-568; Park J. et al. COV 2019; Abstract 597; Younossi ZM. et al. AASLD 2019.</small></p> </div>	<p>Prendiamo in esame gli obiettivi del trattamento per la malattia non alcolica del fegato grasso. Ovviamente, uno degli obiettivi principali sarebbe il miglioramento dell'anormalità metabolica, poiché le anomalie metaboliche sono alla base della malattia non alcolica del fegato grasso e della relativa mortalità.</p> <p>Quindi, per prevenire la malattia epatica avanzata occorre prevenire, arrestare o invertire la fibrosi epatica. Dal punto di vista del paziente, è importante migliorare l'esperienza complessiva, come indicato dalle misure dei risultati dei pazienti. Naturalmente, occorre anche migliorare i</p>

		<p>risultati a lungo termine in modo economico, vale a dire migliorando il carico a livello di costi relativo al miglioramento della NAFLD.</p> <p>Poiché ritengo possibile trattare la NAFLD in maniera analoga a quanto avviene con il diabete o altri componenti della sindrome metabolica, dovrete trattare i pazienti per molto tempo. In questo contesto, è importante disporre di farmaci dotati di un profilo accettabile in termini di eventi avversi.</p>																				
10	<p>Interactive Question</p> <p>What do you feel is the biggest challenge that you face in managing patients with NAFLD/NASH?</p> <p>A. Few approved pharmacologic treatments B. Patients adhering to diet recommendations C. Patients adhering to exercise recommendations D. Managing comorbidities</p>	<p>Valutiamo un'altra domanda importante per il vostro lavoro:</p> <p>qual è la sfida più difficile nella gestione dei pazienti affetti da NAFLD e NASH?</p> <p>La scarsità dei trattamenti farmacologici approvati? Il rispetto delle indicazioni dietetiche da parte dei pazienti? Il rispetto delle indicazioni in termini di esercizio fisico da parte dei pazienti? La gestione delle comorbidità?</p> <p>Osserviamo i dati disponibili.</p>																				
11	<p>Old Regimens: Weight Loss—Diet and Exercise</p> <p>Probability of Improvement Based on Weight Loss</p> <p>52 weeks of lifestyle intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caloric intake reduction • Exercise • No heavy alcohol • ≥2 cups of coffee <table border="1"> <thead> <tr> <th>% Weight Loss (WL)</th> <th>5%</th> <th>7%</th> <th>10%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NASH Resolution</td> <td>10%</td> <td>26%</td> <td>64%</td> </tr> <tr> <td>Fibrosis Regression</td> <td>49%</td> <td>38%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>Steatosis Improvement</td> <td>35%</td> <td>65%</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td>% Patients Achieving WL</td> <td>70%</td> <td>12%</td> <td>9%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Romero-Gomez M, et al. J Hepatol. 2017;67:525-546. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	% Weight Loss (WL)	5%	7%	10%	NASH Resolution	10%	26%	64%	Fibrosis Regression	49%	38%	50%	Steatosis Improvement	35%	65%	76%	% Patients Achieving WL	70%	12%	9%	<p>Prendiamo in esame la perdita di peso offerta alla dieta e dall'esercizio. Si tratta di un importante studio di Romero-Gomez pubblicato nel 2017: 52 settimane di intervento sullo stile di vita con riduzione dell'apporto calorico ed esercizio fisico consentono di perdere circa il 50% del peso iniziale, consentendo al 70% dei pazienti circa di raggiungere questo obiettivo. Tuttavia, solo il 10% dei pazienti riesce a risolvere la NASH e circa il 50% presenta una regressione della fibrosi.</p> <p>Per ottenere un numero significativo di pazienti con un miglioramento della NASH e la regressione della fibrosi, occorre perdere almeno il 10%.</p> <p>Purtroppo, ciò accade in solo il 10% dei pazienti circa.</p>
% Weight Loss (WL)	5%	7%	10%																			
NASH Resolution	10%	26%	64%																			
Fibrosis Regression	49%	38%	50%																			
Steatosis Improvement	35%	65%	76%																			
% Patients Achieving WL	70%	12%	9%																			

È importante ricordare la difficoltà di ottenere una perdita di peso tale da offrire un miglioramento della fibrosi.

12

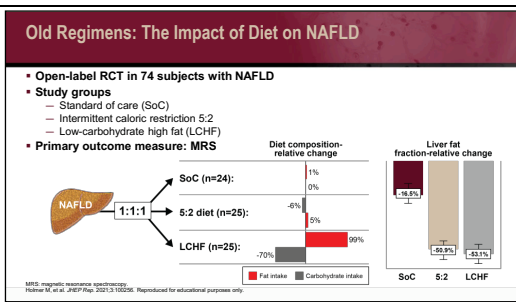


Un altro studio ha preso in esame alcuni pazienti adulti sedentari affetti da obesità o dislipidemia randomizzati dopo 18 settimane di dieta isocalorica e a basso contenuto di grassi o dieta mediterranea con moderata attività fisica.

Osservate il grafico a linee. Entrambi i tipi di interventi sullo stile di vita hanno prodotto una significativa perdita di peso. Tuttavia, osservando la tabella seguente, la dieta mediterranea ha consentito di ottimizzare la perdita di peso grazie all'attività fisica, così come l'adiposità viscerale e il grasso intraepatico.

Il regime da noi consigliato, almeno per gli Stati Uniti, consiste nell'associazione di una moderata attività fisica alla dieta mediterranea.

13



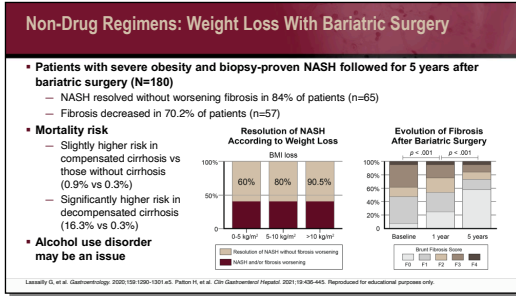
I dati finali sono stati pubblicati di recente e inseriti in alcuni documenti. Questo è uno studio clinico randomizzato in aperto su 74 soggetti affetti da NAFLD. La randomizzazione è stata eseguita in base allo standard di cura, alla restrizione calorica intermittente, o dieta del digiuno, o alla dieta ad alti lipidi/bassi carboidrati.

In questo caso, il risultato principale era l'osservazione del grasso epatico mediante MRS.

Qui viene indicata la composizione della dieta in termini di grassi e carboidrati, soprattutto per quanto riguarda la frazione di grasso del fegato. Ciò si è verificato in entrambi i tipi di dieta, quella

		<p>intermittente e quella a basso contenuto di carboidrati/alto contenuto di grassi, rispetto alla cura standard.</p>
14	<p>Old Regimens: The Impact of Diet on NAFLD (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5:2 and LCHF diets were superior to SoC on short-term reduction of steatosis, weight, and insulin resistance ▪ 5:2 and LCHF have similar short-term efficacy ▪ Weight reduction is more important than composition of macronutrients ▪ Close monitoring and support was crucial for a successful diet treatment ▪ Sustainability and impact on long-term outcomes are unknown <p><small>Holmer M, et al. JHEP Rep. 2021;3:100255</small></p>	<p>Secondo questi autori, entrambe le diete hanno prodotto un risultato superiore alla cura standard in termini di riduzione a breve termine della steatosi, del peso e della resistenza all'insulina. Entrambe presentavano un'analogia efficacia a breve termine.</p> <p>D'altra parte, la riduzione del peso era l'elemento più importante della composizione dei macronutrienti della dieta.</p> <p>Anche in questo studio clinico è stato condotto un monitoraggio e supporto di tipo rigoroso, un elemento fondamentale per garantire il successo del trattamento dietetico.</p> <p>Infine, è importante ricordare che la sostenibilità della perdita di peso e l'impatto dei risultati a lungo termine di questi interventi sono al momento sconosciuti.</p>

15



Intendo mostrarvi anche un approccio estremo alla perdita di peso. Si tratta della chirurgia bariatrica. Essa riguarda i pazienti affetti da obesità grave e NASH comprovata mediante biopsia, che vengono seguiti per cinque anni. Questo campione francese è stato preso in esame cinque anni dopo la chirurgia bariatrica. Nell'84% di questi pazienti è stato possibile risolvere la NASH senza alcun peggioramento della fibrosi. Infatti, la fibrosi è diminuita nel 70% dei pazienti circa.

Ciò appare evidente nella diapositiva in base alle perdite di BMI e alla risoluzione della NASH senza fibrosi (in beige) e del peggioramento della NASH o fibrosi (in bordeaux). Come potete vedere, il numero in beige è più grande. Ciò vale anche per la fibrosi.

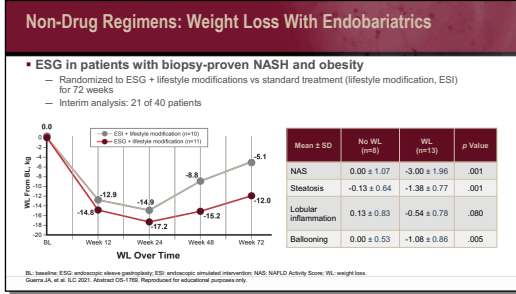
Per quanto riguarda la chirurgia bariatrica, occorre ricordare la presenza di un rischio leggermente superiore nei pazienti affetti da cirrosi compensata. Occorre quindi prendere in considerazione questo aspetto molto attentamente.

Inoltre, anche l'abuso di alcol può diventare un problema.

Il rischio è più alto nei pazienti affetti da cirrosi compensata, da 0,9 a 0,3%, ma diventa serio per i pazienti affetti da cirrosi scompensata.

Occorre prendere in considerazione lo stadio della malattia epatica di questi pazienti prima di suggerire la chirurgia bariatrica.

16



Infine, al posto della chirurgia bariatrica, per gestire la perdita di peso è possibile utilizzare l'endobariatrics.

Questo è uno studio presentato nel nostro incontro sul fegato dell'ILC 2021. In questo caso, i pazienti sono stati randomizzati con un trattamento endoscopico, vale a dire la gastroplastica endoscopica a manicotto, rispetto a un intervento fittizio, ovvero una procedura endoscopica simulata.

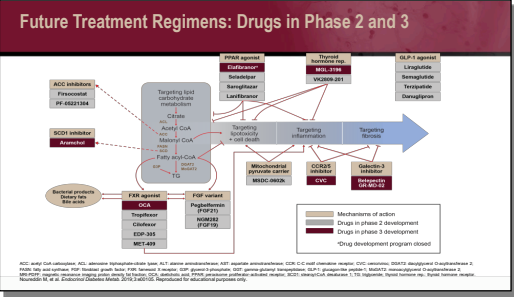
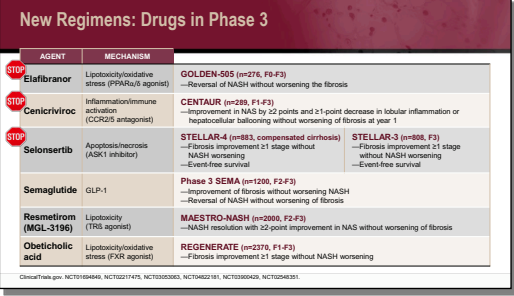
In entrambi in casi si è verificata una reale perdita di peso entro la settimana 12, un valore piuttosto simile. Naturalmente, tale risultato può dipendere dal cambiamento dello stile di vita a cui sono stati sottoposti entrambi i gruppi.

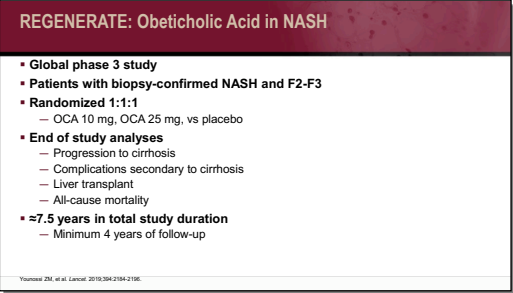
Spostando i pazienti in base al tempo, alla settimana 72 scopriremo che i soggetti sottoposti all'endoscopia bariatrica hanno conservato la perdita di peso rispetto a quelli sottoposti alla simulazione.

Osservando i componenti dell'epatopatia steatosica che vediamo qui, che si tratti del punteggio di attività della NAFLD, o steatosi, dell'infiammazione lobulare e degli epatociti balloniformi, le persone caratterizzate da una perdita di peso hanno presentato un miglioramento significativo del progresso istologico.

Naturalmente, ciò riguarda un ridotto numero di pazienti e uno studio relativamente breve. Si trattava di un'analisi intermedia. Occorrono chiaramente dati di migliore qualità.

<p>17</p>	<p>Old Regimens: Current Medications</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AASLD supported, but not approved: vitamin E (800 IU/day) ▪ Evidence supported, but not approved <p>Pioglitazone in pre-DM or DM (N=101)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 30 mg/day titrated to 45 mg/day after 2 months for total of 18 months • In combination with 500-kcal/day deficit diet  <p>Saroglitazar</p> <ul style="list-style-type: none"> • 102 adults from 10 centers in India with biopsy-proven NASH • Randomized 2:1 saroglitazar 4 mg vs placebo • At 52 weeks — proportion of patient <ul style="list-style-type: none"> — Decrease in NAS ≥ 2 — Spread across 2 of NAS components — Without worsening of fibrosis  <p><small>AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; DM: diabetes mellitus; Yonossi JM, et al. Hepatology. 2016;63:301-311; Cusi K, et al. Ann Intern Med. 2016;165:305-315; Sarin SK, et al. JGIM. 2020. Abstract 1427. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Gli altri tipi di trattamento disponibili per l'epatopatia steatosica non alcolica sono i vecchi regimi indicati nel documento guida dell'American Association for the Study of Liver Disease, pubblicato nel 2018.</p> <p>Esistono diversi farmaci testati sui pazienti affetti da NAFLD e con NASH. Uno di essi è la vitamina E, utilizzata nello studio PIVENS inizialmente come secondo placebo. Con grande sorpresa dei ricercatori, la vitamina E a 800 unità internazionali per i pazienti non diabetici e privi cirrosi si è rivelata migliore del placebo. Ciò vale per i pazienti non cirrotici e non diabetici con NASH: la vitamina E è da considerarsi un'opzione.</p> <p>Inizialmente, nello studio PIVENS, il pioglitazone non ha soddisfatto i criteri definiti per i risultati. In seguito, un certo numero di studi relativi al pioglitazone nei pazienti in pre-diabetici o diabetici hanno dimostrato l'efficacia di tale sostanza per il miglioramento dell'istologia in termini di risoluzione della NASH. Alcuni studi suggeriscono un miglioramento della fibrosi.</p> <p>Il saroglitazar, un altro agonista dei PPAR, è stato testato in India. Il prodotto non è disponibile negli Stati Uniti. Questo studio ha prodotto l'approvazione del farmaco in India. Occorrono ancora altri studi per utilizzare questo farmaco.</p>														
<p>18</p>	<p>Old Regimens: Current Medications (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Not supported <table border="0"> <tr> <td>— Caspase inhibitors</td> <td>— Omega 3 fatty acid (PUFA, "fish oil")</td> </tr> <tr> <td>— Ursodeoxycholic acid</td> <td>— Anti-TNF agents (pentoxifylline)</td> </tr> <tr> <td>— Anti-obesity medications</td> <td>— ACE inhibitors/ARBs</td> </tr> <tr> <td>— Betaine</td> <td>— Probiotics (VSL#3)</td> </tr> <tr> <td>— N-acetyl-cysteine</td> <td>— Lipid-lowering agents (statins)</td> </tr> <tr> <td>— Silymarin</td> <td></td> </tr> <tr> <td>— Beta-carotene</td> <td></td> </tr> </table> <p><small>ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker; PUFA: polyunsaturated fatty acid; TNF: tumor necrosis factor; Yonossi JM, et al. Hepatology. 2016;63:301-311; Cusi K, et al. Ann Intern Med. 2016;165:305-315.</small></p>	— Caspase inhibitors	— Omega 3 fatty acid (PUFA, "fish oil")	— Ursodeoxycholic acid	— Anti-TNF agents (pentoxifylline)	— Anti-obesity medications	— ACE inhibitors/ARBs	— Betaine	— Probiotics (VSL#3)	— N-acetyl-cysteine	— Lipid-lowering agents (statins)	— Silymarin		— Beta-carotene		<p>I farmaci incapaci di produrre una qualche efficacia significativa sono elencati a sinistra: acido ursodeossicolico, NAC, silimarina, acido grasso omega-3 e ACE-inibitori.</p> <p>I probiotici sono interessanti, in quanto esiste un motivo patogeno per l'utilizzo di tali sostanze legato alla frequente presenza della disbiosi nei pazienti affetti da NAFLD. I regimi utilizzati non hanno evidenziato alcuna efficacia.</p> <p>Gli agenti di riduzione dei lipidi con le statine sono importanti, poiché i nostri pazienti hanno necessità di statine. Le statine sono sicure ed efficaci in termini di riduzione dei lipidi, ma non presentano alcuna efficacia per il trattamento</p>
— Caspase inhibitors	— Omega 3 fatty acid (PUFA, "fish oil")															
— Ursodeoxycholic acid	— Anti-TNF agents (pentoxifylline)															
— Anti-obesity medications	— ACE inhibitors/ARBs															
— Betaine	— Probiotics (VSL#3)															
— N-acetyl-cysteine	— Lipid-lowering agents (statins)															
— Silymarin																
— Beta-carotene																

		<p>della NASH. Utilizzo senza problemi le statine con i pazienti affetti da NASH.</p>																					
<p>19</p>		<p>Qui vengono elencati alcuni trattamenti futuri. Ne esamineremo alcuni.</p> <p>Come si evince, alcuni di essi sono legati all'inibitore SDC1.</p> <p>Altri sono legati a prodotti batterici, la disbiosi. L'agonista FXR appartiene a questo gruppo.</p> <p>Abbiamo appena preso in esame gli agonisti PPAR. L'ianfibranor è uno di essi, che sarà oggetto dell'analisi.</p> <p>Recettori dell'ormone tiroideo. Esistono diversi altri meccanismi relativi ai farmaci.</p> <p>Gli agonisti del GLP-1 sono probabilmente i più promettenti, che analizzeremo in seguito.</p>																					
<p>20</p>	 <table border="1"> <thead> <tr> <th>AGENT</th> <th>MECHANISM</th> <th>STUDY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Elafibranor</td> <td>Lipotoxicity/oxidative stress (PPARα/δ agonist)</td> <td>GOLDEN-505 (n=276, P0-F3) —Reversal of NASH without worsening the fibrosis</td> </tr> <tr> <td>Cenicriviroc</td> <td>Inflammation/immune activation (CCR2/5 antagonist)</td> <td>CENTAURO (n=289, P1-F3) —Improvement in NAS by 22 points and 21-point decrease in lobular inflammation or hepatocellular ballooning without worsening of fibrosis at year 1</td> </tr> <tr> <td>Selonsertib</td> <td>Apoptosis/necrosis (ASK1 inhibitor)</td> <td>STELLAR-4 (n=88, compensated cirrhosis) —Fibrosis improvement \geq1 stage without NASH worsening —Event-free survival</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide</td> <td>GLP-1</td> <td>Phase 3 SEMA (n=1200, F2-F3) —Improvement of fibrosis without worsening NASH —Reversal of NASH without worsening of fibrosis</td> </tr> <tr> <td>Resmetrom (MGL-3196)</td> <td>Lipotoxicity (TRP agonist)</td> <td>MAESTRO-NASH (n=280, F2-F3) —NASH resolution with \geq2-point improvement in NAS without worsening of fibrosis</td> </tr> <tr> <td>Obeticholic acid</td> <td>Lipotoxicity/oxidative stress (FXR agonist)</td> <td>REGENERATE (n=2370, P1-F3) —Fibrosis improvement \geq1 stage without NASH worsening</td> </tr> </tbody> </table>	AGENT	MECHANISM	STUDY	Elafibranor	Lipotoxicity/oxidative stress (PPAR α / δ agonist)	GOLDEN-505 (n=276, P0-F3) —Reversal of NASH without worsening the fibrosis	Cenicriviroc	Inflammation/immune activation (CCR2/5 antagonist)	CENTAURO (n=289, P1-F3) —Improvement in NAS by 22 points and 21-point decrease in lobular inflammation or hepatocellular ballooning without worsening of fibrosis at year 1	Selonsertib	Apoptosis/necrosis (ASK1 inhibitor)	STELLAR-4 (n=88, compensated cirrhosis) —Fibrosis improvement \geq 1 stage without NASH worsening —Event-free survival	Semaglutide	GLP-1	Phase 3 SEMA (n=1200, F2-F3) —Improvement of fibrosis without worsening NASH —Reversal of NASH without worsening of fibrosis	Resmetrom (MGL-3196)	Lipotoxicity (TRP agonist)	MAESTRO-NASH (n=280, F2-F3) —NASH resolution with \geq 2-point improvement in NAS without worsening of fibrosis	Obeticholic acid	Lipotoxicity/oxidative stress (FXR agonist)	REGENERATE (n=2370, P1-F3) —Fibrosis improvement \geq 1 stage without NASH worsening	<p>I farmaci privi di efficacia dimostrata negli studi clinici di fase 3 vengono elencati in alto. Il primo è l'elafibranor, un agonista dualistico PPR. Lo studio clinico GOLDEN-505 relativo all'efficacia potenziale non ha evidenziato alcuna efficacia.</p> <p>Il cenicriviroc, dedicato all'infiammazione/attivazione immunitaria, è un antagonista di CCR2 e CCR5. Purtroppo, lo studio clinico di fase 3 di tale composto non ha evidenziato alcuna efficacia.</p> <p>Il selonsertib, un inibitore dell'ASK1, non ha evidenziato alcuna efficacia nello studio clinico di</p>
AGENT	MECHANISM	STUDY																					
Elafibranor	Lipotoxicity/oxidative stress (PPAR α / δ agonist)	GOLDEN-505 (n=276, P0-F3) —Reversal of NASH without worsening the fibrosis																					
Cenicriviroc	Inflammation/immune activation (CCR2/5 antagonist)	CENTAURO (n=289, P1-F3) —Improvement in NAS by 22 points and 21-point decrease in lobular inflammation or hepatocellular ballooning without worsening of fibrosis at year 1																					
Selonsertib	Apoptosis/necrosis (ASK1 inhibitor)	STELLAR-4 (n=88, compensated cirrhosis) —Fibrosis improvement \geq 1 stage without NASH worsening —Event-free survival																					
Semaglutide	GLP-1	Phase 3 SEMA (n=1200, F2-F3) —Improvement of fibrosis without worsening NASH —Reversal of NASH without worsening of fibrosis																					
Resmetrom (MGL-3196)	Lipotoxicity (TRP agonist)	MAESTRO-NASH (n=280, F2-F3) —NASH resolution with \geq 2-point improvement in NAS without worsening of fibrosis																					
Obeticholic acid	Lipotoxicity/oxidative stress (FXR agonist)	REGENERATE (n=2370, P1-F3) —Fibrosis improvement \geq 1 stage without NASH worsening																					

		<p>fase 3 STELLAR-3 e STELLAR-4.</p> <p>Nei prossimi minuti analizzeremo semaglutide, resmetirom e acido obeticholico.</p>
21		<p>Iniziamo con l'acido obeticholico, un agonista FXR.</p> <p>Lo studio clinico presentato, successivamente pubblicato su <i>Lancet</i>, era uno studio globale di fase 3 relativo ai pazienti affetti da NASH comprovata mediante biopsia e con fibrosi di secondo e terzo stadio.</p> <p>Questi pazienti sono stati randomizzati con un dosaggio di 10 milligrammi, 25 milligrammi o placebo.</p> <p>Alla fine studio si è verificata una progressione verso la cirrosi e una serie di altri risultati, trattandosi di uno studio clinico legato al risultato. L'analisi intermedia pubblicata riguardava l'analisi di due endpoint istologici, uno per la risoluzione della NASH senza peggioramento della fibrosi e l'altro riguardava il miglioramento di uno stadio della fibrosi senza alcun peggioramento della NASH.</p>

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>22</p>	<p>REGENERATE: Obeticholic Acid Improves Fibrosis in NASH</p> <p>Primary Endpoint (ITT): Fibrosis Improvement by ≥ 1 Stage With No Worsening of NASH</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>% Patients</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (n=311)</td> <td>11.9%</td> </tr> <tr> <td>OCA 10 mg (n=312)</td> <td>17.6%</td> </tr> <tr> <td>OCA 25 mg (n=308)</td> <td>23.1%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Primary Endpoint (ITT): NASH Resolution With No Worsening of Fibrosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>% Patients</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (n=311)</td> <td>6.0%</td> </tr> <tr> <td>OCA 10 mg (n=312)</td> <td>11.2%</td> </tr> <tr> <td>OCA 25 mg (n=308)</td> <td>11.7%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ITT, intent-to-treat. *p = .0002. p = .04. p = .13. p = .18. November 2016, at 46. Lancet. 2019;394:2164-2176. Sanyal A, et al. AASLD 2019. Abstract 34. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Treatment	% Patients	Placebo (n=311)	11.9%	OCA 10 mg (n=312)	17.6%	OCA 25 mg (n=308)	23.1%	Treatment	% Patients	Placebo (n=311)	6.0%	OCA 10 mg (n=312)	11.2%	OCA 25 mg (n=308)	11.7%	<p>Questa è l'analisi intermedia. L'ITT si trova sulla sinistra. Osservando il miglioramento della fibrosi, come si evince, la partizione dello studio a cui sono stati somministrati 25 milligrammi di OCA ha raggiunto l'endpoint. Almeno per questo miglioramento, il farmaco viene considerato approvabile, nonostante alcuni altri problemi, ovvero (21:29).</p> <p>Purtroppo, nell'ITT, la risoluzione della NASH ha peggiorato la fibrosi. La partizione da 25 milligrammi non ha soddisfatto i criteri.</p>
Treatment	% Patients																	
Placebo (n=311)	11.9%																	
OCA 10 mg (n=312)	17.6%																	
OCA 25 mg (n=308)	23.1%																	
Treatment	% Patients																	
Placebo (n=311)	6.0%																	
OCA 10 mg (n=312)	11.2%																	
OCA 25 mg (n=308)	11.7%																	
<p>23</p>	<p>REGENERATE: Safety of Obeticholic Acid</p> <ul style="list-style-type: none"> SAEs similar across groups (11%-14%) Pruritus was the most frequent AE (19% placebo, 28% OCA 10 mg, 51% OCA 25 mg) In patients receiving OCA, LDL-C increased by month 1 and decreased thereafter, approaching baseline by month 18 Statin therapy was initiated in 10% of placebo patients and 24% of patients in each OCA treatment arm Among patients receiving OCA who initiated statins, LDL-C increases reversed and fell to below baseline levels by month 6 <p><small>LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SAE, serious adverse event. November 2016, at 46. Lancet. 2019;394:2164-2176.</small></p>	<p>Ciò si è ripetuto anche nell'analisi successiva, costituita da un gruppo più ampio e comprensivo di una fase uno caratterizzata da qualche fattore di rischio e miglioramento, o persino risoluzione, in relazione alla NASH.</p> <p>Esistevano alcuni problemi di sicurezza da prendere in esame. Innanzitutto, nei tre gruppi erano presenti eventi avversi gravi piuttosto simili. Il prurito era il problema più frequente nella partizione da 25 milligrammi rispetto al gruppo del placebo. Questo problema era poco grave e facile da gestire.</p> <p>I pazienti trattati con OCA hanno lamentato dislipidemia e aumento delle LDL.</p> <p>La terapia con le statine si è dimostrata molto efficace per questi pazienti. Infatti, osservando i pazienti a cui è stata somministrata la statina, è stata riscontrata un'inversione degli aumenti di LDL, che sono ritornati al basale, o persino al sotto di esso, entro il sesto mese.</p>																

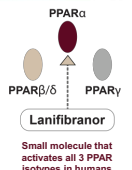
Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>24</p>	<p>Resmetirom: A Thyroid Receptor β Agonist</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase 2 placebo-controlled study (N=125) lasting 36 weeks Randomized 2:1 resmetirom 80 mg \pm 20-mg dose adjustment at week 4 <p>≥30 Fat Reduction (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Week</th> <th>Placebo</th> <th>MGL-3196 (40)</th> <th>MGL-3196 (High dose)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12</td> <td>18</td> <td>30</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>11</td> <td>22</td> <td>68</td> </tr> </tbody> </table> <p>F2/F3</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Week</th> <th>Placebo</th> <th>MGL-3196 (40)</th> <th>MGL-3196 (High dose)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12</td> <td>11</td> <td>22</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>11</td> <td>22</td> <td>68</td> </tr> </tbody> </table> <p>Histologic Response</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Response</th> <th>Placebo</th> <th>Resmetirom</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fibrosis resolution</td> <td>~10%</td> <td>~22%</td> </tr> <tr> <td>NASH resolution</td> <td>~10%</td> <td>~22%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Herniman SA, et al. Lancet. 2019;394(1012):2024. Herniman SA, et al. Hepatology. 2019;69(3):1049-1058. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Week	Placebo	MGL-3196 (40)	MGL-3196 (High dose)	12	18	30	60	36	11	22	68	Week	Placebo	MGL-3196 (40)	MGL-3196 (High dose)	12	11	22	61	36	11	22	68	Response	Placebo	Resmetirom	Fibrosis resolution	~10%	~22%	NASH resolution	~10%	~22%	<p>Un'altra linea di farmaci è il resmetirom, un agonista del recettore beta della tiroide. Il meccanismo di questo composto è molto diverso dagli agonisti FXR presi in esame finora. Questi sono i dati della dello studio clinico controllato di fase 2 con placebo per 36 settimane.</p> <p>Come si evince, erano presenti concrete prove della riduzione del grasso di oltre il 30% per i pazienti che hanno ricevuto il farmaco attivo e non il placebo.</p> <p>Alcuni di questi pazienti sono stati sottoposti anche a biopsie epatiche. Si è verificato anche un significativo miglioramento della risposta alla fibrosi e della risoluzione della NASH.</p>
Week	Placebo	MGL-3196 (40)	MGL-3196 (High dose)																																
12	18	30	60																																
36	11	22	68																																
Week	Placebo	MGL-3196 (40)	MGL-3196 (High dose)																																
12	11	22	61																																
36	11	22	68																																
Response	Placebo	Resmetirom																																	
Fibrosis resolution	~10%	~22%																																	
NASH resolution	~10%	~22%																																	
<p>25</p>	<p>MAESTRO-NAFLD-1: Resmetirom in NASH</p> <p>Phase 3 MAESTRO-NAFLD-1 Study Design (F1-F3)</p> <p>INCLUSION:</p> <ol style="list-style-type: none"> ≥3 metabolic risk factors FibroScan kPa \geqF1; CAP \geq280 MRI-PDFF \geq8% <p>Primary Endpoint: 52 weeks</p> <p><small>MRI: magnetic resonance imaging; PDFF: proton density fat fraction; SHBG: sex hormone binding protein. Herniman SA, et al. NADCD 13/ABO 2020. Abstract 1107. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Questo farmaco è stato sottoposto a una sperimentazione clinica di fase 3 denominata "studio MAESTRO-NAFLD-1". Sono disponibili alcuni dati preliminari, secondo i quali i test non invasivi, come ad esempio MRE, elastografia MR, MRI-PDFF, miglioreranno anche con (23:38)</p>																																	

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>26</p>	<p>MAESTRO-NAFLD-1: Resmetirom in NASH (cont)</p> <p>Week 16 MRI-PDFF (%) and MRE (kPa) Changes From BL</p> <p>Hepatic and Inflammatory Biomarker Effects</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Biomarker</th> <th colspan="2">BL</th> <th colspan="2">SD</th> <th colspan="2">Post-BL</th> <th rowspan="2">CFB</th> <th rowspan="2">p Value</th> </tr> <tr> <th>BL</th> <th>SD</th> <th>Post-BL</th> <th>SD</th> <th>Post-BL</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT (BL >34 U/L)</td> <td>58.3</td> <td>47.4</td> <td>38.9</td> <td>16.1</td> <td>-17.7</td> <td><.0001</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AST (BL >26 U/L)</td> <td>39.3</td> <td>12.2</td> <td>31.8</td> <td>11.3</td> <td>-6.9</td> <td>.0060</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>GGT (BL >30 U/L)</td> <td>70.2</td> <td>58.3</td> <td>54.6</td> <td>47.8</td> <td>-16.2</td> <td>.0015</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adiponectin, µg/mg</td> <td>5.0</td> <td>3.5</td> <td>5.9</td> <td>1.6</td> <td>0.9</td> <td><.0001</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Reverse T3, ng/dL</td> <td>17.7</td> <td>5.4</td> <td>12.4</td> <td>4.8</td> <td>-5.3</td> <td><.0001</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PRO-C3 (BL ≥14), ng/L</td> <td>19.2</td> <td>4.9</td> <td>16.0</td> <td>3.5</td> <td>-3.4</td> <td>.019</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>hs-CRP, mg/L</td> <td>4.9</td> <td>(1.9-8.4)</td> <td>3.3</td> <td>(1.5-6.2)</td> <td>-1.1</td> <td>.027</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>MRI-PDFF, % BL, % Relative % change p value MRE BL >3.0 kPa Relative % change p value</p> <p><small>*Statistical tests assessed at week 12 (n=24). CFB, confidence factor; BL, baseline; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; SD, standard deviation; T3, triiodothyronine. Loomis R, et al. EASL 2020. Abstract AS077. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Biomarker	BL		SD		Post-BL		CFB	p Value	BL	SD	Post-BL	SD	Post-BL	SD	ALT (BL >34 U/L)	58.3	47.4	38.9	16.1	-17.7	<.0001			AST (BL >26 U/L)	39.3	12.2	31.8	11.3	-6.9	.0060			GGT (BL >30 U/L)	70.2	58.3	54.6	47.8	-16.2	.0015			Adiponectin, µg/mg	5.0	3.5	5.9	1.6	0.9	<.0001			Reverse T3, ng/dL	17.7	5.4	12.4	4.8	-5.3	<.0001			PRO-C3 (BL ≥14), ng/L	19.2	4.9	16.0	3.5	-3.4	.019			hs-CRP, mg/L	4.9	(1.9-8.4)	3.3	(1.5-6.2)	-1.1	.027			<p>Questi sono i dati che ho appena preso in esame. Come si evince, la MRI-PDFF è migliorata nei pazienti che hanno ricevuto la dose più alta di resmetirom. Osservando alcuni test non invasivi, come ad esempio enzimi epatici, adiponectina, PRO-C3 (un marker della fibrosi), un certo numero di questi farmaci ha indicato schemi di risposta favorevoli.</p>
Biomarker	BL		SD		Post-BL		CFB	p Value																																																																								
	BL	SD	Post-BL	SD	Post-BL	SD																																																																										
ALT (BL >34 U/L)	58.3	47.4	38.9	16.1	-17.7	<.0001																																																																										
AST (BL >26 U/L)	39.3	12.2	31.8	11.3	-6.9	.0060																																																																										
GGT (BL >30 U/L)	70.2	58.3	54.6	47.8	-16.2	.0015																																																																										
Adiponectin, µg/mg	5.0	3.5	5.9	1.6	0.9	<.0001																																																																										
Reverse T3, ng/dL	17.7	5.4	12.4	4.8	-5.3	<.0001																																																																										
PRO-C3 (BL ≥14), ng/L	19.2	4.9	16.0	3.5	-3.4	.019																																																																										
hs-CRP, mg/L	4.9	(1.9-8.4)	3.3	(1.5-6.2)	-1.1	.027																																																																										
<p>27</p>	<p>VK2809 (Thyroid Receptor Agonist) in NAFLD</p> <p>Multi-arm, dose-ranging, 12-week phase 2a trial</p> <ul style="list-style-type: none"> Primary endpoint: change in LDL-C vs placebo Secondary endpoint: change in liver fat by MRI-PDFF Exploratory endpoints: changes in atherogenic proteins <p><small>QD, every day; QOD, every other day. Loomis R, et al. EASL 2020. Abstract AS077. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Il farmaco denominato VK2809 e prodotto dalla Viking è un altro agonista del recettore tiroideo della NAFLD. È stato presentato nel 2020 in uno studio di fase 2a a più partizioni e dosi differenziate esteso per 12 settimane.</p>																																																																														
<p>28</p>	<p>VK2809 (Thyroid Receptor Agonist) in NAFLD (cont)</p> <p>Patients With ≥30% Relative Reduction in Liver Fat at 12 Weeks</p> <p>Patients With ≥30% Relative Reduction in Liver Fat at 16 Weeks (4 Weeks Post-Treatment)</p> <p>Encouraging safety and tolerability, no dose-related trends</p> <p><small>Loomis R, et al. EASL 2020. Abstract AS077. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Questo è lo schema dello studio. Con il dosaggio più alto, il nuovo farmaco ha presentato un miglioramento significativo del contenuto di grasso o una riduzione relativa dello stesso di almeno il 30% dopo 12 settimane.</p> <p>Alcuni di questi miglioramenti sono proseguiti per 12 settimane dopo il trattamento con regime attivo.</p>																																																																														

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>29</p>	<p>Elafibranor in NASH: RESOLVE-IT</p> <ul style="list-style-type: none"> Elafibranor: a dual PPARα/PPARδ agonist Phase 3 study: randomized 2:1 elafibranor 120 mg vs placebo Initial 72-week treatment period + extension Results <p>Surrogate Efficacy Results (ITT Set): Histological Endpoints</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Histological endpoints</th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Elafibranor (n=717)</th> <th colspan="2">Placebo (n=353)</th> <th rowspan="2">Raw p Value</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primary endpoint</td> <td>NASH resolution without worsening of fibrosis</td> <td>138/717</td> <td>19.2</td> <td>52/353</td> <td>14.7</td> <td>.0559</td> </tr> <tr> <td>Key secondary endpoint</td> <td>Fibrosis improvement of ≥ 1 stage</td> <td>176/717</td> <td>24.5</td> <td>79/353</td> <td>22.4</td> <td>.4457</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> No differences in treatment-emergent AEs compared with placebo Significantly reduced non-HDL cholesterol, TG, ALT, and GGT, suggesting target engagement Improvement in some surrogate markers (YKL-40, A2M, FibroTest) <ul style="list-style-type: none"> No improvement in others (FIB-4, ELF, NFS, CK18, FibroMeter) Development discontinued due to lack of efficacy of surrogate endpoints <p><small>ADAM, A2-microglobulin, CK18, cytochrome B, ELF, enhanced liver fibrosis, FIB-4, FibroScan-4, HDL, high-density lipoprotein, NFS, NAFLD fibrosis score. Hernandez JL, et al. <i>AMJG</i>. 2020. Abstract 1073. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Histological endpoints		Elafibranor (n=717)		Placebo (n=353)		Raw p Value	n	%	n	%	Primary endpoint	NASH resolution without worsening of fibrosis	138/717	19.2	52/353	14.7	.0559	Key secondary endpoint	Fibrosis improvement of ≥ 1 stage	176/717	24.5	79/353	22.4	.4457	<p>L'elafibranor è un altro farmaco agonista dualistico PPAR impiegato in un trial clinico di fase 3, come indicato. Purtroppo, l'endpoint principale di questo studio non è stato raggiunto, così come quello secondario. A causa di questo scenario, lo sviluppo dell'elafibranor è stato interrotto.</p>
Histological endpoints				Elafibranor (n=717)		Placebo (n=353)			Raw p Value																		
		n	%	n	%																						
Primary endpoint	NASH resolution without worsening of fibrosis	138/717	19.2	52/353	14.7	.0559																					
Key secondary endpoint	Fibrosis improvement of ≥ 1 stage	176/717	24.5	79/353	22.4	.4457																					
<p>30</p>	<p>Lanifibranor in NASH: NATIVE</p> <p>PANPPAR (PPARα/δ/γ) agonist</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase 2b study of 247 patients, randomization 1:1:1 24 weeks treatment + 4 weeks of follow-up Stratification on T2D Once-daily oral administration Main inclusion criteria: patients with biopsy-proven NASH confirmed by central reader having SAF scores of 1-3 for steatosis, 3-4 for activity, and <4 for fibrosis  <p><small>By using SAF Activity score 22 as inclusion criterion rather than NASH 24, NATIVE selected a higher percentage of patients with severely active steatohepatitis associated with advanced fibrosis (although no a priori minimum fibrosis criterion was set). SAF, Steatosis, Activity and Fibrosis; T2D, Type 2 diabetes. Francque SM, et al. <i>AMJG</i>. 2020. Abstract 12.</small></p>	<p>Il lanifibranor è un altro triplo agonista PPAR. Abbiamo a disposizione i dati di uno studio di fase 2b condotto su 247 pazienti con una somministrazione orale una volta al giorno.</p>																									
<p>31</p>	<p>Lanifibranor in NASH: NATIVE (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant decrease of ALT, AST, and GGT in both lanifibranor groups by week 4 Statistically significant increase in HDL-C at week 4 Statistically significant decrease in triglycerides at week 14 No change in LDL-C Statistically significant decrease of HbA_{1c} Beneficial metabolic profile and well tolerated <p>Full analysis set — F2-F3 patients</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>Placebo (n=82)</th> <th>Lanifibranor 800 mg (n=82)</th> <th>Lanifibranor 1200 mg (n=83)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Resolution of NASH and no worsening of fibrosis</td> <td>9%</td> <td>34% (p < .001)</td> <td>44% (p < .001)</td> </tr> <tr> <td>Improvement of fibrosis by ≥ 1 stage and no worsening of NASH</td> <td>30%</td> <td>32% (p = .796)</td> <td>48% (p < .048)</td> </tr> <tr> <td>Resolution of NASH and improvement of fibrosis</td> <td>7%</td> <td>24% (p = .013)</td> <td>33% (p < .001)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Data are mean \pm SD or n (%). By using SAF Activity score 22 as inclusion criterion rather than NASH 24, NATIVE selected a higher percentage of patients with severely active steatohepatitis associated with advanced fibrosis (although no a priori minimum fibrosis criterion was set). HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin. Francque SM, et al. <i>AMJG</i>. 2020. Abstract 12. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Endpoint	Placebo (n=82)	Lanifibranor 800 mg (n=82)	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	Resolution of NASH and no worsening of fibrosis	9%	34% (p < .001)	44% (p < .001)	Improvement of fibrosis by ≥ 1 stage and no worsening of NASH	30%	32% (p = .796)	48% (p < .048)	Resolution of NASH and improvement of fibrosis	7%	24% (p = .013)	33% (p < .001)	<p>Come si evince, si è verificato un significativo miglioramento dell'istologia in termini di risoluzione della NASH senza peggioramento della fibrosi, miglioramento della fibrosi di uno stadio o risoluzione della NASH e miglioramento della fibrosi con una dose più elevata di lanifibranor di soli 1200 milligrammi al giorno.</p> <p>Esiste un concreto potenziale futuro per lo sviluppo di questo farmaco, così come un profilo metabolico positivo e una buona tolleranza.</p>									
Endpoint	Placebo (n=82)	Lanifibranor 800 mg (n=82)	Lanifibranor 1200 mg (n=83)																								
Resolution of NASH and no worsening of fibrosis	9%	34% (p < .001)	44% (p < .001)																								
Improvement of fibrosis by ≥ 1 stage and no worsening of NASH	30%	32% (p = .796)	48% (p < .048)																								
Resolution of NASH and improvement of fibrosis	7%	24% (p = .013)	33% (p < .001)																								

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

32

Phase 2b NATIVE Study

Subanalysis: Effects of Lanifibranor in F2-F3 NASH
Subgroup analysis: 188 patients F2-F3

Mean sSE (p Value vs Placebo*)	Lanifibranor 800 mg	Lanifibranor 1200 mg	Lanifibranor Pooled	Placebo
ApoB/ApoA1	-0.09 ± 0.02 (.001)	-0.07 ± 0.02 (.01)	-0.08 ± 0.01 (.001)	0.01 ± 0.02
hs-CRP, mg/L	-2.01 ± 0.50 (.02)	-1.00 ± 0.52 (.31)	-1.53 ± 0.36 (.053)	-0.23 ± 0.55
MAACK3	-0.32 ± 0.03 (<.001)	-0.28 ± 0.03 (<.001)	-0.30 ± 0.02 (<.001)	-0.01 ± 0.03
TIMP-1/MMP-2	-0.79 ± 0.10 (<.001)	-0.88 ± 0.10 (<.001)	-0.83 ± 0.07 (<.001)	-0.07 ± 0.11

*p-values are for differences in mean sSE between treatment groups. sSE is standard error of the mean. MAACK3 is matrix metalloproteinase 3. TIMP-1 is tissue inhibitor of metalloproteinase 1. hs-CRP is high-sensitivity C-reactive protein. hs-CRP is high-sensitivity C-reactive protein. hs-CRP is high-sensitivity C-reactive protein.

Un'altra sottoanalisi dello stesso farmaco per un sottogruppo presentato solo poche settimane fa sta prendendo in esame i pazienti con F2 e F3. Osservando i marker della fibrosi, è possibile considerarli marker sierici della fibrosi e relativi ad alcuni parametri metabolici ApoB e ApoA1. Come si evince, il lanifibranor ha offerto un miglioramento significativo di questi profili metabolici e della fibrosi rispetto al placebo.

33

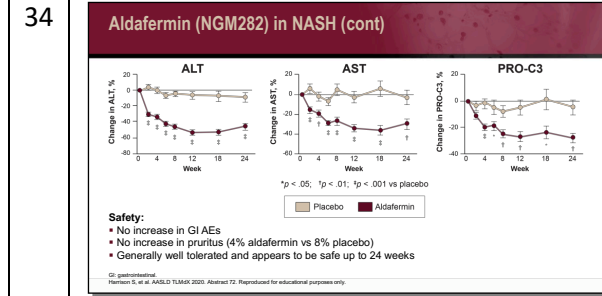
Aldafermin (NGM282) in NASH

- Aldafermin – FGF19 analog
- 78 patients randomized 2:1 aldafermin 1 mg subcutaneous daily vs placebo
- 1-mg aldafermin for 24 weeks led to significant reduction in LFC vs placebo
- Clinically significant improvements in histologic endpoints were noted

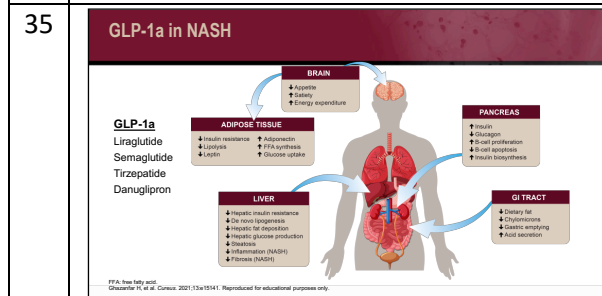
LFC: liver fat content.
Harrison SA, et al. Gastroenterology. 2021;160:219-231.e1. Reproduced for educational purposes only.

L'aldafermina, un analogo del FGF19, appartiene a un'altra famiglia di farmaci. In questo studio clinico sui pazienti affetti da NASH, 78 soggetti sono stati randomizzati, con un rapporto di due a uno, usando un milligrammo di aldafermina sottocutaneo al giorno e il placebo. Un milligrammo per 24 settimane ha prodotto una riduzione significativa del contenuto di grasso nel fegato. Come è possibile osservare in questo caso, questo è il placebo e qui abbiamo il 66% di farmaci con principi attivi. Un sottoinsieme di questi pazienti ha ottenuto un certo miglioramento della fibrosi e la risoluzione della NASH.

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

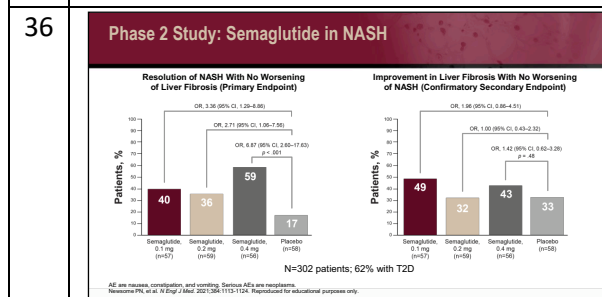


Anche gli enzimi epatici sono migliorati, così come il PRO-C3, un marker della fibrosi con il regime dell'aldafermina. Non si è verificato alcun aumento degli eventi avversi a livello gastrointestinale. Neanche il prurito ha registrato un aumento. Quindi si tratta di un farmaco generalmente ben tollerato, secondo questo regime per fino a 24 settimane.



Infine, intendo ricordare il meccanismo dei farmaci GLP-1. Esistono diversi meccanismi legati alla diminuzione dell'appetito e all'aumento della sazietà, un aspetto probabilmente più basato sui sensi. Esso interessa anche il tessuto adiposo in termini di miglioramento della lipolisi insulino-resistente. Probabilmente produce anche un impatto sul fegato in termini di riduzione della lipogenesi de novo. Ciò riguarda anche il tratto gastrointestinale, con una diminuzione dello svuotamento gastrico, dei grassi alimentari e via dicendo.

Esistono numerosi meccanismi influenzabili da parte degli agonisti GLP-1.



Questi sono i dati relativi al semaglutide. Si tratta di uno studio clinico di fase 2. Questi dati sono stati pubblicati nel *New England Journal of Medicine* all'inizio di quest'anno. Sono stati usati tre diversi dosaggi di semaglutide con placebo.

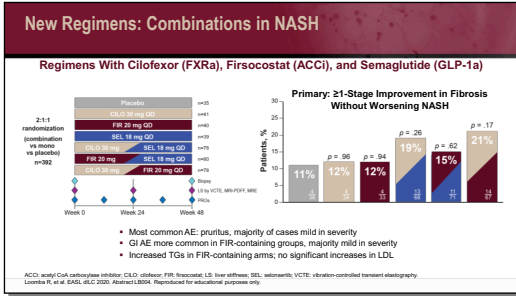
Come si evince, i dati delle risoluzioni della NASH più elevate sono legati a una dose di semaglutide di quattro milligrammi rispetto al solo 17% dei pazienti hanno ricevuto il placebo.

Purtroppo, per il miglioramento della fibrosi epatica, il tasso del placebo è stato molto alto, ovvero del 33%. Quindi, anche se le partizioni a cui è stato somministrato il semaglutide hanno

		<p>ottenuto un miglioramento della fibrosi, la presenza di un tasso di placebo molto elevato ha prodotto un risultato non significativo.</p> <p>Ma si trattava di una sperimentazione clinica di [29:31].</p>
37	<p>New Regimens: Monotherapy Landscape in NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Resolution of NASH without worsening fibrosis ▪ ≥1-stage improvements in fibrosis without worsening NASH <ul style="list-style-type: none"> — Efruxifermin — Lanifibranor — Alfafermin — Resmetrom — Seladelpar — Semaglutide — Obeticholic acid 	<p>Osservando il panorama della monoterapia nella NASH, è importante ricordare i due importanti risultati analizzati: la risoluzione della NASH senza peggioramento della fibrosi o uno stadio o miglioramento superiore della fibrosi senza peggioramento della NASH. Questi sono alcuni farmaci che al momento vengono presi in considerazione per il trattamento della NASH.</p>
38	<p>Targeting Lipid Carbohydrate Metabolism</p> <p><small>OGA: obeticholic acid Noureddin M et al. Endocrinol Diabetes Metab. 2019;3:e00105. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Esistono altri regimi che puntano al metabolismo dei carboidrati e dei lipidi, che esamineremo nelle prossime diapositive. Uno di essi sono gli inibitori ACC. Parte della sfida legata alla complessità della patogenesi della malattia riguarda la possibilità di combinare più regimi.</p>

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

39

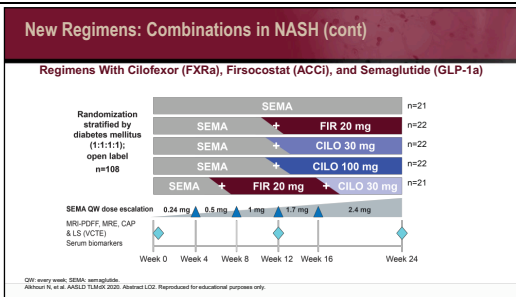


Questo è un altro regime di combinazione prodotto da una collaborazione tra Gilead Sciences e Nova Nordisk. Esso comprendeva un agonista FXR, il cilofexor, un inibitore ACC, il firsocostat, e un agonista GLP-1, il semaglutide.

Si tratta di uno studio clinico di fase 2. Troviamo il regime sulla sinistra, la progettazione dello studio. Osservando il risultato principale dello studio, ovvero il miglioramento di uno stadio della fibrosi senza peggioramento della NASH, alcuni di questi regimi, soprattutto quelli in cui viene usato l'inibitore ACC firsocostat, hanno dimostrato probabilmente la migliore efficacia se uniti con il cilo.

Nessuno di questi scenari è significativo, poiché occorre esaminare questo aspetto nella fase 3 ed è in corso uno studio di sperimentazione clinica di fase 3.

40



Un'analisi del sottogruppo dello stesso studio verrà presentata successivamente.

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>41</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>Regimens With Cilofexor (FXRα), Firsocostat (ACCi), and Semaglutide (GLP-1α)</p> <p>• There were similar relative reductions in body weight across groups • Most common AEs were GI • Minimal pruritus in CLO</p> <p>ANCOVA, analysis of covariance; CI, confidence interval; IQR, interquartile range; LSM, least squares mean. Abbreviations: SEMA, semaglutide; CLO, cilofexor; FIR, firsocostat.</p>	<p>Osservando il regime a sinistra, otterrete la rigidità del fegato, un fattore che cambia nel tempo. Come si evince, è presente un miglioramento significativo della rigidità del fegato dal basale in alcuni di questi regimi.</p> <p>La maggiore riduzione del MRI-PDFF si è verificata nel gruppo del firsocostat. Un risultato simile è stato osservato nei soggetti che hanno evidenziato cambiamenti del CAP, da FibroScan o elastografia MR. Questo è un parametro di attenuazione controllata.</p>
<p>42</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>ACCi ± DGAT2 inhibitor</p> <p>• 2 studies in patients with NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> – PF-05221304 (ACCi, clesacostat) daily dose escalation (2-50 mg) vs placebo for 16 weeks – PF-05221304 (ACCi, clesacostat) 15 mg twice daily + PF-0686571 (DGAT2 inhibitor, ervogastat) vs placebo for 6 weeks – Primary endpoint % change in liver fat <p>DGAT2, diacylglycerol acyltransferase-2. Calla RA, et al. <i>Nat Med</i>. 2021;27:1536-1544.</p>	<p>Qui troviamo un altro regime, gli inibitori ACC e DGAT2. Questi sono i due farmaci sviluppati dalla Pfizer. Uno di essi è stato testato in 16 settimane di monoterapia di un inibitore ACC rispetto al placebo. L'altro è una combinazione di un inibitore ACC con DGAT2 per sei settimane. L'endpoint primario era il cambiamento del grasso del fegato.</p>
<p>43</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>ACCi Without DGAT2i</p> <p>PF-05221304 ≥10 mg 50%-65% dose-dependent reductions in liver fat</p> <p>AE: 8% experienced dose-dependent elevations in serum TG; 4% of patient withdrew from treatment (n=305)</p> <p>Calla RA, et al. <i>Nat Med</i>. 2021;27:1536-1544. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Osserviamo la prima diapositiva, che riguarda l'inibitore ACC senza DGAT2. Sulla sinistra abbiamo la misurazione della rigidità del fegato: è presente una diminuzione, soprattutto con la dose più alta, ovvero 50 milligrammi.</p> <p>Grazie a un miglioramento del grasso del fegato di almeno il 30%, le dosi più alte del farmaco con principio attivo hanno offerto risultati significativamente migliori rispetto al placebo.</p>

Strategie mirate emergenti per la riduzione della NAFLD/NASH

<p>44</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>ACCi With DGAT2i</p> <p>PF-05221304 + PF-06865571 reduced liver fat by 45%</p> <p>AE: No discontinuation due (n=26)</p> <p><small>Calle RA, et al. Nat Med. 2021;27:1936-1945. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Osservando l'inibitore ACC con la combinazione DGAT2, troviamo la misurazione della rigidità del fegato a sinistra e la riduzione del grasso per entrambi a destra, i regimi attivi hanno offerto un'efficacia significativamente migliore rispetto al placebo.</p>																																													
<p>45</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>ACCi ± DGAT2</p> <p>DGAT2 inhibitor mitigates adverse serum TG effect due to ACCi</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="4">PF-05221304 (ACCI) Monotherapy Study</th> <th colspan="4">PF-05221304 (ACCI) + PF-06865571 (DGAT2) Study</th> </tr> <tr> <th>Fasting Serum TG</th> <th>Placebo (n=61)</th> <th>PF-1304 QD 10 mg (n=62)</th> <th>PF-1304 QD 25 mg (n=58)</th> <th>PF-1304 QD 50 mg (n=61)</th> <th>Placebo (n=14)</th> <th>PF-1304 BID 15 mg (n=14)</th> <th>PF-5571 BID 300 mg (n=27)</th> <th>PF-1304 + PF-5571 BID 15 mg + 300 mg (n=26)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥400 mg/dL</td> <td>6 (10%)</td> <td>22 (36%)</td> <td>24 (41%)</td> <td>37 (61%)</td> <td>2 (14%)</td> <td>11 (38%)</td> <td>2 (7%)</td> <td>3 (12%)</td> </tr> <tr> <td>≥600 mg/dL</td> <td>2 (3%)</td> <td>11 (18%)</td> <td>11 (19%)</td> <td>20 (33%)</td> <td>1 (7%)</td> <td>4 (14%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>≥800 mg/dL</td> <td>1 (2%)</td> <td>5 (8%)</td> <td>6 (10%)</td> <td>12 (20%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>3 (10%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>BID twice daily. Calle RA, et al. Nat Med. 2021;27:1936-1945. Reproduced for educational purposes only.</small></p>		PF-05221304 (ACCI) Monotherapy Study				PF-05221304 (ACCI) + PF-06865571 (DGAT2) Study				Fasting Serum TG	Placebo (n=61)	PF-1304 QD 10 mg (n=62)	PF-1304 QD 25 mg (n=58)	PF-1304 QD 50 mg (n=61)	Placebo (n=14)	PF-1304 BID 15 mg (n=14)	PF-5571 BID 300 mg (n=27)	PF-1304 + PF-5571 BID 15 mg + 300 mg (n=26)	≥400 mg/dL	6 (10%)	22 (36%)	24 (41%)	37 (61%)	2 (14%)	11 (38%)	2 (7%)	3 (12%)	≥600 mg/dL	2 (3%)	11 (18%)	11 (19%)	20 (33%)	1 (7%)	4 (14%)	1 (4%)	0 (0%)	≥800 mg/dL	1 (2%)	5 (8%)	6 (10%)	12 (20%)	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	<p>È importante ricordare che, analizzando la monoterapia, viene riscontrato un aumento dei trigliceridi sierici a digiuno di oltre 400, 600 o 800 milligrammi dal lato della monoterapia. Tale scenario viene risolto aggiungendo DGAT2 alla partizione destra di questo studio.</p> <p>Anche se si tratta di una monoterapia, l'inibitore ACC può causare problemi in relazione a un evento avverso relativo ai trigliceridi, che sarà possibile risolvere con l'aggiunta di DGAT2.</p> <p>Questa è la monoterapia. Questa è la combinazione che offre un miglioramento significativo. Anche con la dose più alta di DGAT2, l'aumento dei trigliceridi sierici a digiuno viene sostanzialmente risolto.</p>
	PF-05221304 (ACCI) Monotherapy Study				PF-05221304 (ACCI) + PF-06865571 (DGAT2) Study																																										
Fasting Serum TG	Placebo (n=61)	PF-1304 QD 10 mg (n=62)	PF-1304 QD 25 mg (n=58)	PF-1304 QD 50 mg (n=61)	Placebo (n=14)	PF-1304 BID 15 mg (n=14)	PF-5571 BID 300 mg (n=27)	PF-1304 + PF-5571 BID 15 mg + 300 mg (n=26)																																							
≥400 mg/dL	6 (10%)	22 (36%)	24 (41%)	37 (61%)	2 (14%)	11 (38%)	2 (7%)	3 (12%)																																							
≥600 mg/dL	2 (3%)	11 (18%)	11 (19%)	20 (33%)	1 (7%)	4 (14%)	1 (4%)	0 (0%)																																							
≥800 mg/dL	1 (2%)	5 (8%)	6 (10%)	12 (20%)	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)																																							
<p>46</p>	<p>Emerging Targeted Strategies to Mitigate Disease Progression in NAFLD/NASH</p> <p>Summary</p> <ul style="list-style-type: none"> NASH and its global burden are growing NASH is a part of multisystemic disease Stage of fibrosis is important predictor of long-term outcomes Lifestyle modification should be carried out by a multidisciplinary team Few pharmacologic options are currently available to treat NASH A large number of new agents are being developed 	<p>Vorrei riassumere il trattamento della steatoepatite non alcolica.</p> <p>In generale, come indicato nelle prime diapositive, la NASH e il relativo impatto stanno aumentando a livello globale.</p> <p>È importante ricordare che la NASH è parte di una malattia multisistemica.</p> <p>Anche se non ho presentato questi dati, lo stadio della fibrosi è l'elemento di previsione il più importante dell'esito a lungo termine.</p> <p>Occorre modificare lo stile di vita di tutti i pazienti. Tale operazione dovrebbe essere eseguita da un</p>																																													

		<p>team multidisciplinare. È importante ricordare la difficoltà di ottenere una perdita di peso duratura, ma occorre comunque fare un tentativo.</p> <p>Attualmente, esistono poche opzioni farmacologiche per il trattamento della NASH.</p> <p>Tuttavia, sono disponibili numerosi studi clinici in tal senso.</p> <p>Consigliamo di eseguire il trattamento della NASH nel contesto della gestione dei percorsi di cura dei pazienti affetti da NASH con l'ausilio di un patologo, gastroenterologo, medico di assistenza primaria, diabetologo e uno specialista di esercizi e nutrizione.</p> <p>Con questo, concludo la mia analisi. Vi ringrazio ancora una volta per la vostra attenzione.</p>
--	--	--