



DIABETE: ci vuole Fegato



sabato, 29 novembre 2025

Cagliari Caesar's Hotel

QUANDO L'APPARENZA INGANNA: C'È ALTRO OLTRE LA **MASH?**

Giulia Faà

- AOU Cagliari, Policlinico "Duilio Casula"
U.O. di Endocrinologia e Diabetologia
- ASL Nuoro – Diabetologia di Sorgono

DICHIARAZIONE DI ASSENZA DI CONFLITTI DI INTERESSE

- L'autore dichiara di non aver alcun conflitto di interesse o disclosure rilevante ai fini di questa presentazione.

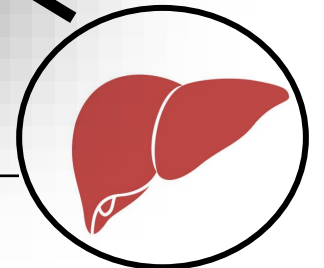
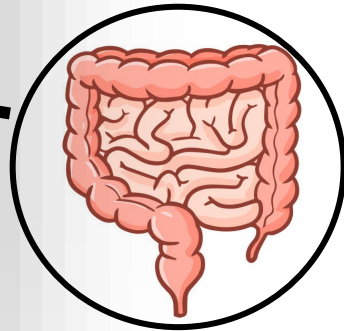
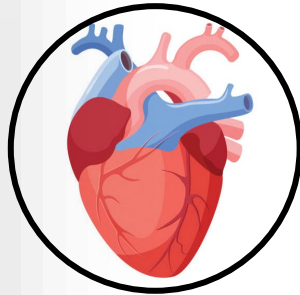
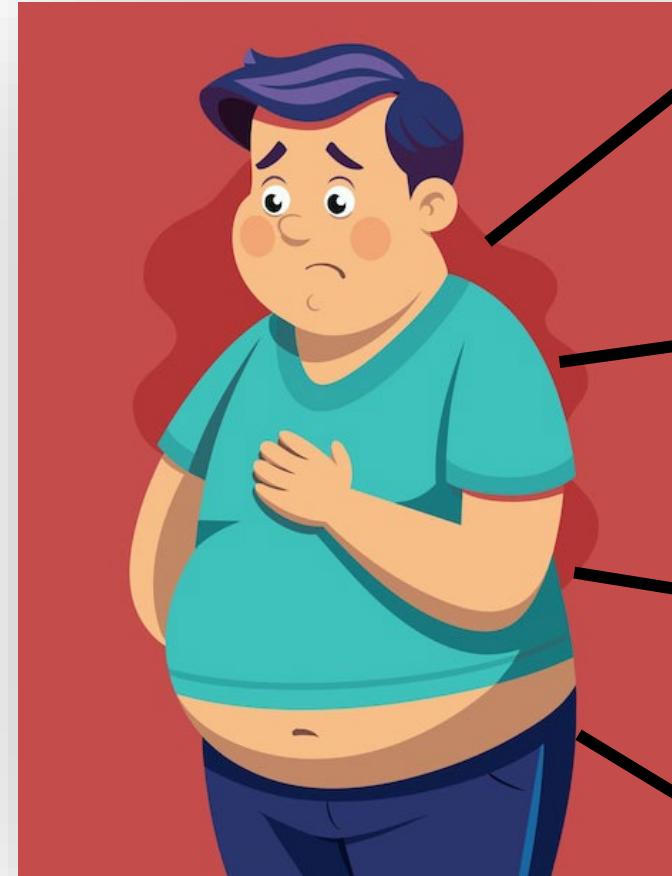
CASO CLINICO

M, 58 AA

- Anamnesi fisiologica: fumatore, consumo occasionale di alcol.
- Anamnesi patologica remota:
 - Sindrome coronaria cronica (NSTEMI nel 2020),
 - Flutter atriale parossistico,
 - Ipertensione arteriosa,
 - Dislipidemia,
 - Obesità di I grado,
 - Diverticolosi del sigma,
 - MASLD,
 - OSAS in CPAP,
 - Ipotiroidismo in TOS,
 - Litiasi della colecisti.

TERAPIA DOMICILIARE

Omega 3 1000 mg, Lercadipina 20 mg, Pantoprazolo 20 mg, Levotiroxina 150 mcg, Enalapril/Idroclorotiazide 20+12.5 mg, Nebivololo 5 mg, Acido ursodesossicolic 450 mg, Ezetimibe 10 mg (pregressa intolleranza alle statine)



MAGGIO 2024



Peso 83 kg

H 164 cm

BMI 30.8 kg/m²

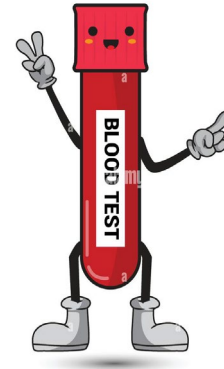
CA 114 cm



PA 130/80 mmHg



HGT 146 mg/dl (120')



HbA1c	7% 
Colesterolo tot	178 mg/dl
HDL	41 mg/dl
LDLc	91 mg/dl 
Trigliceridi	228 mg/dl
Creatinina	0.87 mg/dl
eGFR (CKD-EPI)	96.48 ml/min
AST	60 UI/L 
ALT	101 UI/L
Emoglobina	16.7 g/dl
PLT	249000/mm ³
FIB-4	1.34

FIB-4 (fibrosis index): si calcola con una formula che considera età, livelli di AST e ALT e conta piastrinica. Marker prognostico di fibrosi epatica. I pazienti che hanno valori di FIB-4 nella zona “grigia” (1.3-2.67) devono essere sottoposti a ulteriori indagini per valutare il grado di fibrosi.

TERAPIA IMPOSTATA ALLA PRIMA VISITA



Viene inoltre richiesto:

- ASMA, LKM, ANA, AMA, ANCA + virologici + esami per completamento dello studio della funzionalità epatica
 - Consulenza epatologica
 - Screening complicanze DMT2
 - Introdotto Alirocumab dal collega cardiologo per correzione dell'ipercolesterolemia (pregressa intolleranza alle statine)
-

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 5, 2025

VOL. 392 NO. 21

Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction–
Associated Steatohepatitis

Arun J. Sanyal, M.D.,¹ Philip N. Newsome, M.B., Ch.B., Ph.D.,^{2,3} Iris Kliers, M.D.,⁴ Laura Harms Østergaard, M.Sc.,⁴ Michelle T. Long, M.D.,⁴ Mette Skalskøj Kjær, M.D., Ph.D.,⁴ Anna M.G. Cali, M.D.,⁴ Elisabetta Bugianesi, M.D., Ph.D.,⁵ Mary E. Rinella, M.D.,⁶ Michael Roden, M.D.,^{7,9} and Vlad Ratziu, M.D., Ph.D.,¹⁰ for the ESSENCE Study Group*

Studio di Fase 3, randomizzato, multicentrico, “double-blind” con placebo. Prevede due parti :

- 1: durata 72 settimane, valutazione istologica epatica
- 2: endpoint clinici su lungo termine (~240 settimane)

- Dosaggio target: **2,4 mg a settimana**
- Fase di escalation di **16 settimane**, partendo da 0,25 mg e aumentando progressivamente (0,25 → 0,5 → 1,0 → 1,7 → 2,4 mg) se tollerato.

Circa **800 pazienti arruolati** al baseline con MASH e fibrosi epatica di grado moderato/avanzato (stadio F2 o F3).

**ENDPOINT
primari
istologici:**

a) **Risoluzione della steatoepatite (MASH)**
senza peggioramento della fibrosi



~ 62,9% nei pazienti con semaglutide
vs ~ 34,3% nel gruppo placebo

b) **Miglioramento della fibrosi epatica**
senza peggioramento della steatoepatite.



~ 36,8% con semaglutide
vs ~ 22,4% con placebo



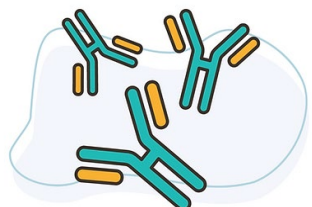
LUGLIO 2024

VISITA EPATOLOGICA

Peso 78 kg

H 164 cm

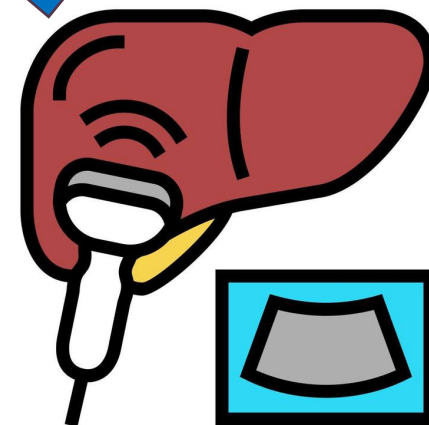
BMI 29 kg/m²



ANA positivi
(1:320)

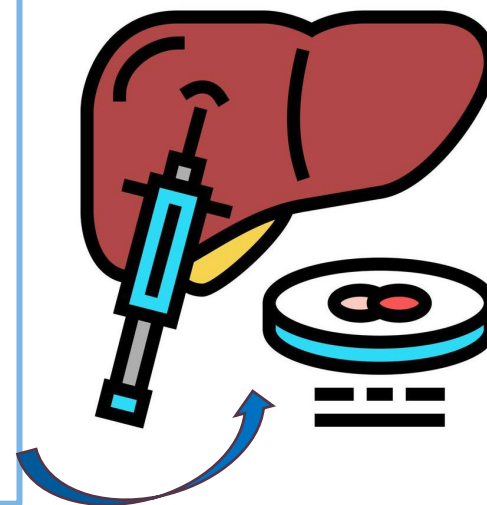
Ecografia addome

Fegato: steatosi di grado moderato in assenza di lesioni focali. Presenza di multipli calcoli della colecisti.



Biopsia epatica - Istologico

Epatite cronica con attività di grado lieve, porto-centrali stadio III Desmet, il reperto morfologico ed immunoistochimico, caratterizzato da attività infiammatoria lieve, discreto numero di plasmacellule in aggregati lassi, è compatibile anche con il quesito clinico di eziologia autoimmune; la presenza di steatosi focale, macro e micro-vescicolare, superiore al 33% degli epatociti e di lipogranulomi induce a considerare anche una causa tossico e/o metabolica concomitante.



... E A SEGUIRE?

Dicembre
2024



- HbA1c 6.7%
- AST/ALT: 43/73 UI/L
- FIB-4: 1.34
- Sospeso GLP1-RA per intolleranza
- Inserito SGL2-i in terapia (Dapagliflozin 10 mg)



Effect of dapagliflozin on metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial

Jiayang Lin,^{1,2,4,5} Yan Huang,^{3,4,5} Bingyan Xu,^{1,2,4,5} Xuejiang Gu,⁶ Junlin Huang,^{1,2,4,5} Jia Sun,⁷ Lijing Jia,⁸ Jiang He,^{9,10} Chensihan Huang,^{1,2,4,5} Xueyun Wei,^{1,2,4,5} Jinjun Chen,¹¹ Xiaomin Chen,¹ Jingping Zhou,¹³ Lixian Wu,¹⁴ Peizhen Zhang,^{1,2,4,5} Yaxin Zhu,⁸ Huimin Xia,⁶ Ge Wen,¹⁵ Yating Liu,^{1,2,4,5} Shiqun Liu,¹ Yanmei Zeng,¹ Lin Zhou,¹ Hongxia Jia,¹ Hua He,¹⁶ Yaoming Xue,¹ Fenglin Wu,¹ Huijie Zhang^{1,2,3,4,5}

- Studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo. Condotta in **Cina**.
- Durata del trattamento: **48 settimane** con **Dapagliflozin 10 mg**.
- **154 partecipanti** adulti con diagnosi istologica di MASH.



1 Miglioramento della MASH definito come **diminuzione di almeno 2 punti** nel NAFLD Activity Score (NAS) oppure $NAS \leq 3$ punti, *senza peggioramento della fibrosi epatica* (ossia senza aumento dello stadio di fibrosi) a 48 settimane.

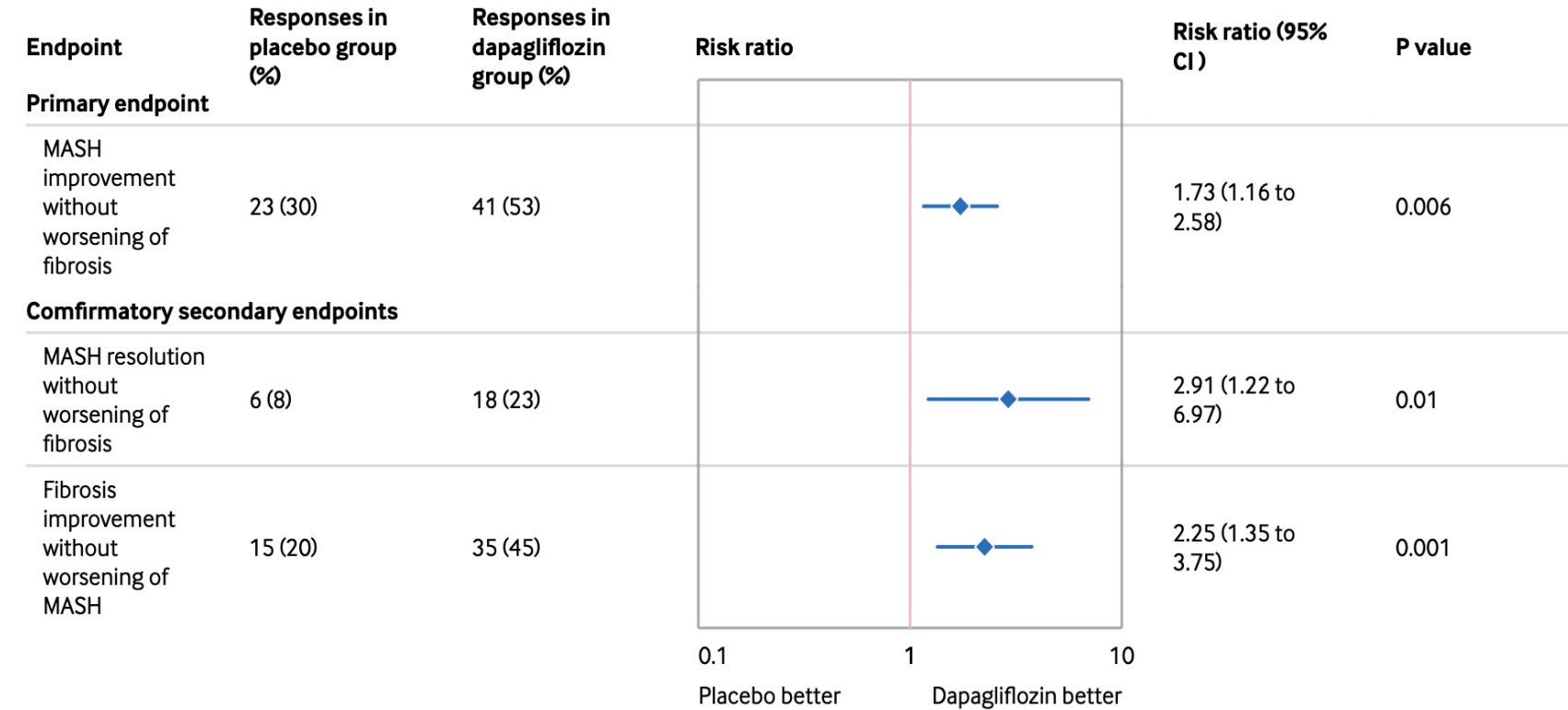
2 Risoluzione della MASH (definita con criteri istologici) senza peggioramento della fibrosi. Miglioramento della fibrosi senza peggioramento della MASH.

I risultati dello studio BMJ su **Dapagliflozin** erano **statisticamente significativi** per diversi endpoint:

- Il miglioramento della MASH senza peggioramento della fibrosi è stato raggiunto nel **53%** dei pazienti trattati vs **30%** nel placebo.
- La differenza media nel NAS (NAFLD Activity Score) è stata **-1,39** (95% CI -1,99 a -0,79); P < 0,001.
- Risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi: **23%** vs **8%**.
- Miglioramento della fibrosi (≥ 1 stadio) senza peggioramento della MASH: **45%** vs **20%**.

Primary and confirmatory secondary endpoints at week 48

Percentages of participants with MASH improvement without worsening of fibrosis, MASH resolution without worsening of fibrosis, and fibrosis improvement without worsening of MASH at week 48



... E A SEGUIRE?

Dicembre
2024

Maggio
2025

Ottobre
2025

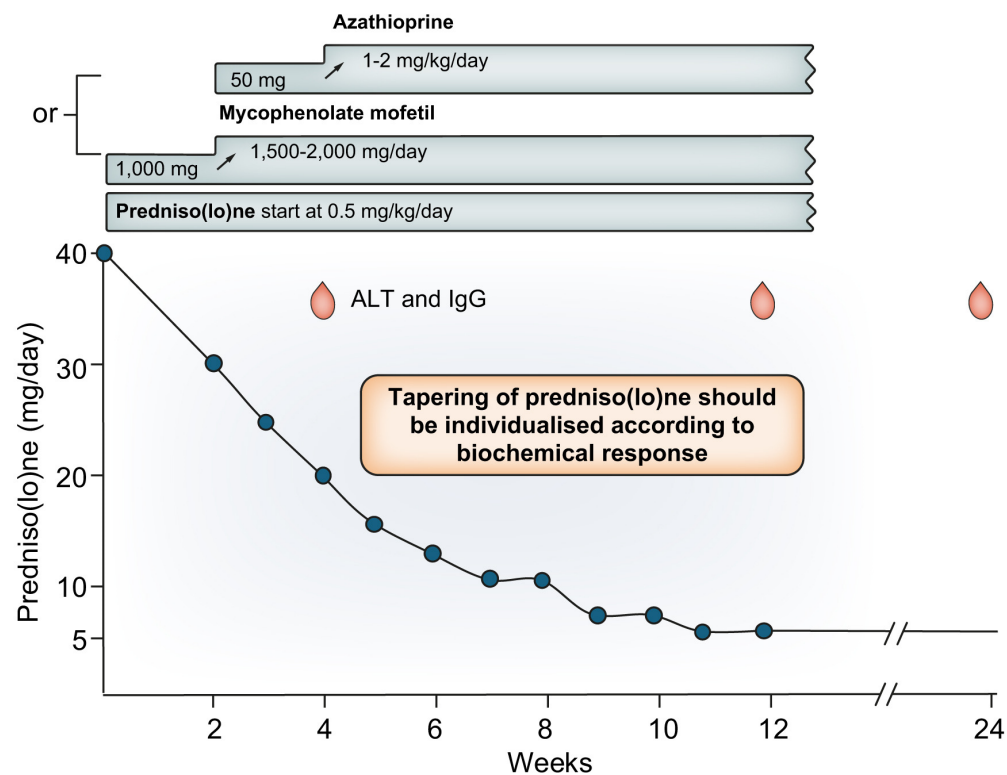
- HbA1c 6.7%
- AST/ALT: 43/73 UI/L
- FIB-4: 1.34
- Sospeso GLP1-RA per intolleranza
- Inserito SGL2-i in terapia (Dapagliflozin 10 mg)

- HbA1c 6.8%
- AST/ALT: 44/70 UI/L
- FIB-4: 1.32
- Prosegue terapia con SGL2-i e metformina

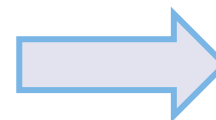
- HbA1c 6.9%
- AST/ALT: **74/104** UI/L
- FIB-4: **1.9**
- Prosegue terapia con SGL2-i e metformina



OTTOBRE 2025

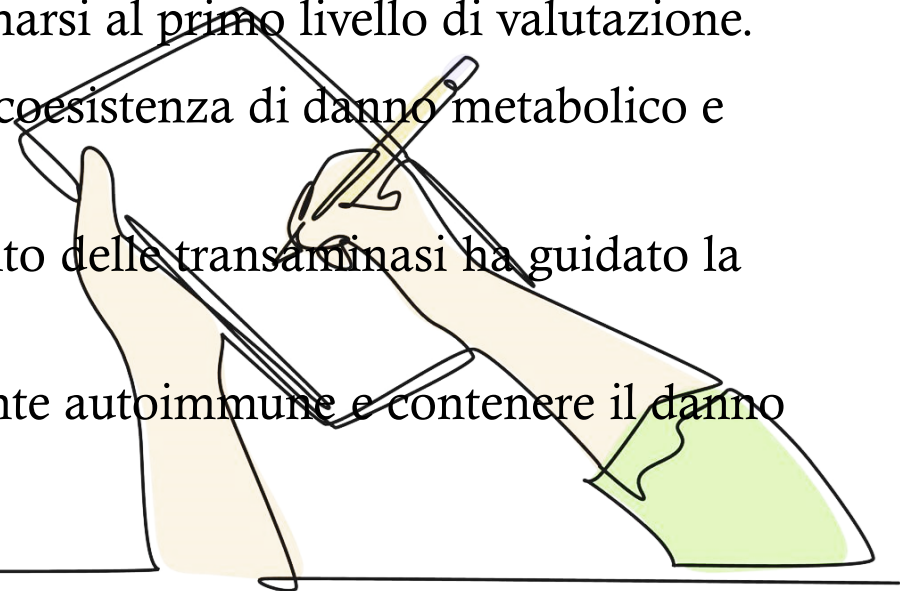
EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis[☆]European Association for the Study of the Liver^{*}

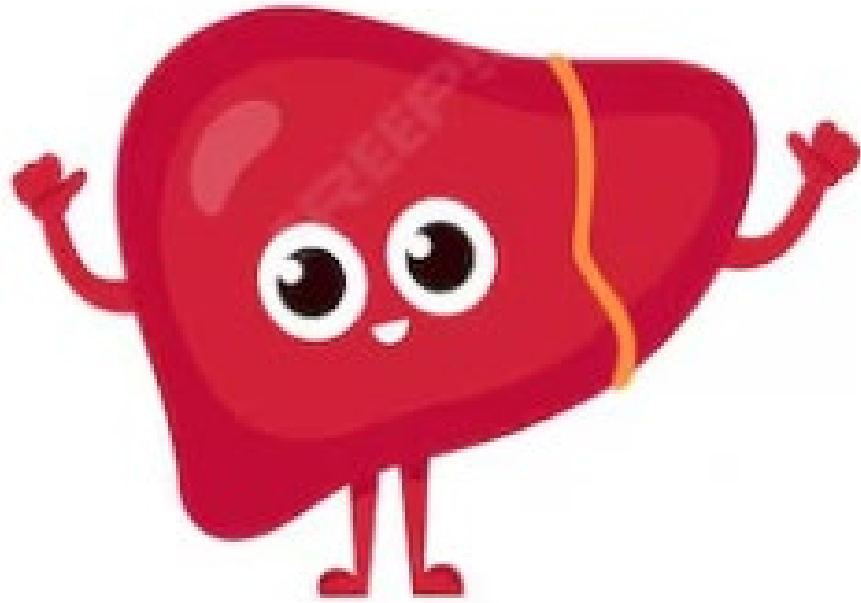
Considerato l'incremento delle transaminasi
è stata impostata terapia
con Azatioprina 50 mg 1 cp die.



TAKE HOME MESSAGE

- **Non tutto ciò che sembra MASH è solo MASH:** quando i dati non tornano, occorre ampliare il ragionamento diagnostico.
- **Autoanticorpi e istologia fanno la differenza:** ANA positivi e infiltrato plasmacellulare hanno orientato verso una componente autoimmune.
- **Il FIB-4 in zona grigia richiede approfondimento:** non fermarsi al primo livello di valutazione.
- **Le epatopatie miste esistono e sono sottodiagnosticate:** la coesistenza di danno metabolico e autoimmune è più comune di quanto si pensi.
- **La rivalutazione nel tempo è fondamentale:** il peggioramento delle transaminasi ha guidato la decisione terapeutica.
- **L'azatioprina è stata determinante** per trattare la componente autoimmune e contenere il danno epatico.





GRAZIE PER L'ATTENZIONE!