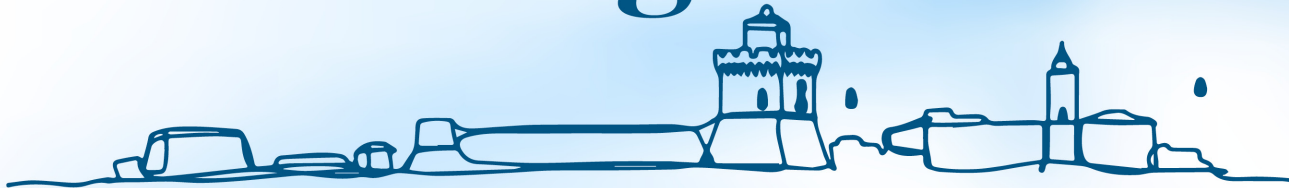


DIABETE: ci vuole Fegato



sabato, 29 novembre 2025

Cagliari Caesar's Hotel



SGLT-2, analoghi GLP1 e doppio agonista GLP-1 e GIP: ad ognuno il suo farmaco

Ilaria Pelligra

UOC Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Del Metabolismo

ASL SULCIS

Iglesias

Disclosures

La sottoscritta

ai sensi dell'art. 76, comma 4 dell'Accordo Stato-Regioni del 2 febbraio 2017 e del paragrafo 4.5. del Manuale nazionale di accreditamento per l'erogazione di eventi ECM

dichiara che

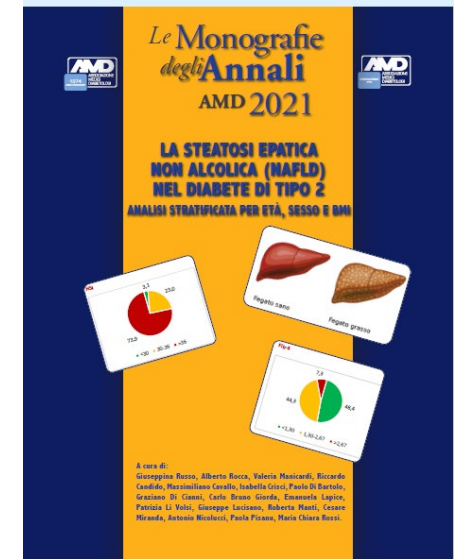
negli ultimi due anni ha avuto i seguenti rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario:

- NESSUN RAPPORTO DIRETTO CON LE AZIENDE
- RELATRICE in eventi sponsorizzati da:
 - *Novo Nordisk*
 - *Abbott*

NAFLD

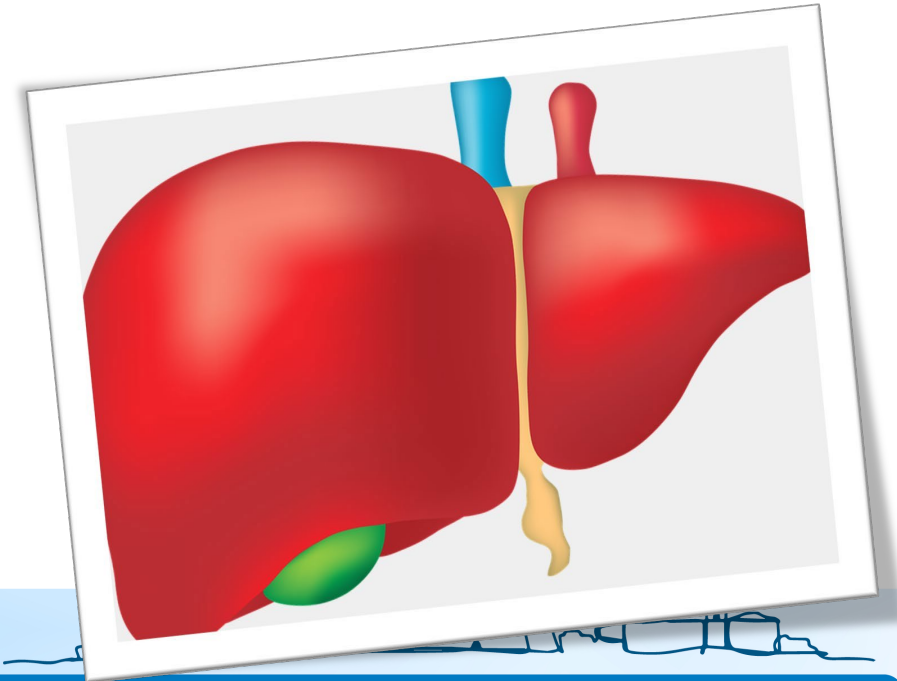


MASLD



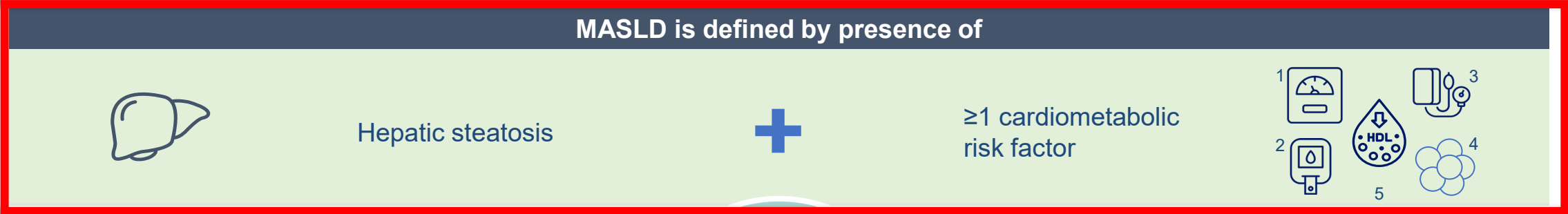
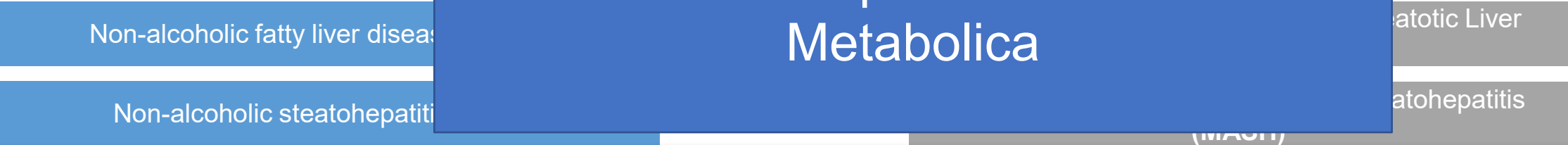
- Il termine steatosi epatica non alcolica (NAFLD) identifica un ampio spettro di condizioni cliniche che vanno dalla steatosi epatica alla steatoepatite non alcolica (NASH).
- Frequentemente associata a manifestazioni cliniche extra-epatiche, il suo legame con disturbi metabolici come l'obesità e il diabete di tipo 2 (DM2) è così stretto che è stato recentemente introdotto il termine di:

MASLD (Metabolic-dysfunction ASSOCIATED Steatotic Liver Disease)



Il passaggio da NAFLD a MASLD e da NASH a MASH riflette meglio le componenti metaboliche della malattia: i fattori scatenanti della malattia cardiometabolica

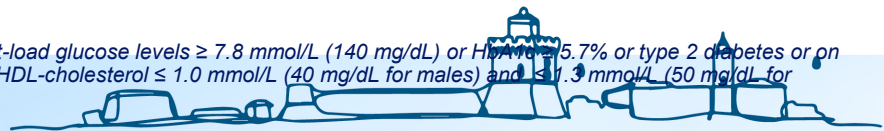
Manifestazione epatica della Sindrome Metabolica



Paediatric criteria for MASLD presence is discussed in the notes.
1. BMI ≥ 25 kg/m² or waist circumference > 94 cm (male) or 80 cm (female) or ethnicity adjusted; 2. Fasting serum glucose ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) or 2-hour post-load glucose levels ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) or HbA1c ≥ 6.5% or type 2 diabetes or on treatment for type 2 diabetes; 3. BP ≥ 130/85 mmHg or on anti-hypertensive treatment; 4. Plasma triglycerides ≥ 1.70 mmol/L (150 mg/dL) or lipid lowering treatment; 5. Plasma HDL-cholesterol ≤ 1.0 mmol/L (40 mg/dL for males) and ≤ 1.3 mmol/L (50 mg/dL for females) or lipid lowering treatment. Rinella, ME et al. Hepatol. 2023;78(6):1966-1986



DIABETE: ci vuole Fegato



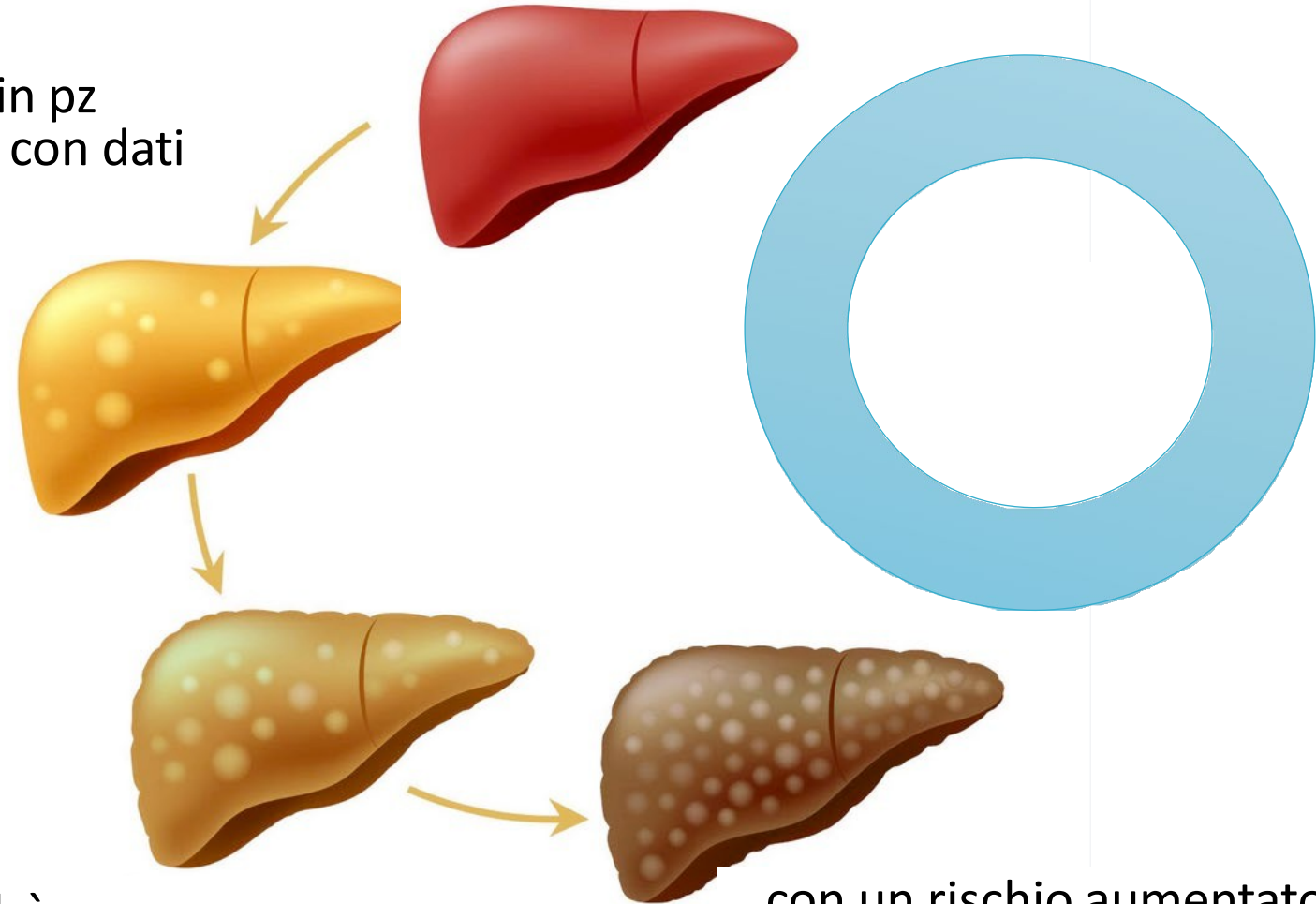
sabato, 29 novembre 2025 Cagliari Caesar's Hotel

DMT2 & MASLD

[Targher G, et al. Nat Rev Endocrinol 2018;14:99e114].

[Anstee QM, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:330e44].

- La prevalenza di MASLD in pz con DMT2 è del 70-80%, con dati italiani pari a 59-73.2%



- Di questi il 13-18% andrà incontro a fibrosi epatica

con un rischio aumentato di 10vv di cirrosi e epatocarcinoma (HCC)

Nei pazienti con DM2, inoltre, la fibrosi, soprattutto negli stadi più avanzati, è il principale fattore predittivo di mortalità sia per malattie cardiovascolari che per danno epatico, con un rischio di HCC 10 volte superiore rispetto alla popolazione generale

Score Validati

Indice	Formula	Significato
Hepatic steatosis index (HSI)	$HSI = 8 \times (ALT/AST \text{ ratio}) + BMI (+2 \text{ se donna; } +2 \text{ se diabetico})$	HSI <30 esclude steatosi HSI >36 indica steatosi
Fatty Liver Index (FLI)	$FLI = 100 \times \exp[0.953 \times \ln(\text{triglycerides}) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times [\text{waist circumference}] - 15.745] / (1 + \exp[0.953 \times \ln(\text{triglycerides}) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times [\text{waist circumference}] - 15.745])$	FLI <30 esclude steatosi FLI ≥ 60 indica steatosi
Fibrosis-4 Index (FIB-4)	$FIB-4 = \text{age}[\text{years}] * AST[\text{IU/L}] / ((PLT[109/L] * (ALT[\text{IU/L}])^{1/2})$	FIB-4 score <1,30 indica bassa probabilità di fibrosi epatica FIB-4 >2.67 indica elevata probabilità di fibrosi epatica
NAFLD Fibrosis Score (NFS)	$-1,675 + (0,037 \times \text{Age}) + (0,094 \times \text{BMI}) + (1,13 \text{ se IFG o DMT}) - (0,013 \times \text{Platelets}) - (0,66 \times \text{Albumin})$	Basso rischio per F3/F4 : - <1,455 se <65 aa - <0,12 se >65 anni Alto rischio per F3/F4: - >0,676

Predittori del rischio di MASLD

Predittori del rischio di fibrosi

Annali AMD, 2019

Esami «epatici MASLD»

Hepatic steatosis index (HSI)

Fatty Liver Index (FLI) [%]

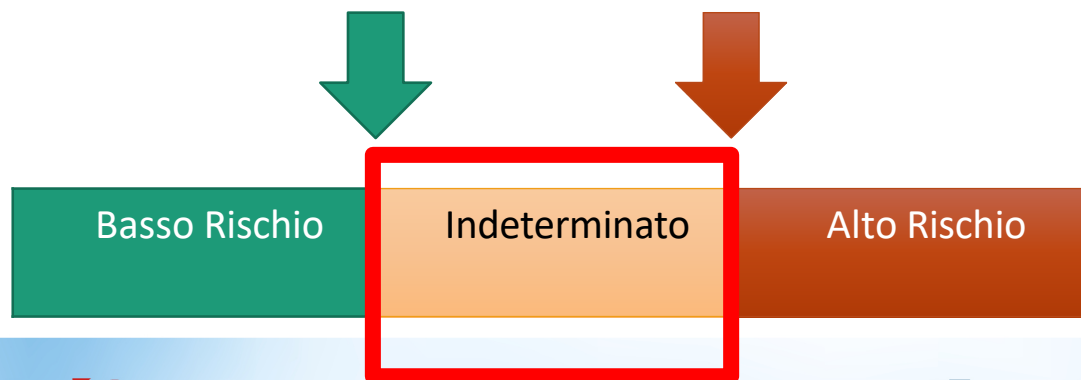
Fibrosis-4 (FIB-4)

NAFLD fibrosis score (NFS)



FIB $\leq 1,3$
NFS $< -1,455$
(NPV>90%)

FIB $\geq 2,67$
NFS $> 0,675$
(PPV>90%)



Preparing for the NASH Epidemic: A Call to Action

Diabetes Care 2021;44:2162–2172 | <https://doi.org/10.2337/dci21-0020>

Fasiha Kanwal,¹ Jay H. Shubrook,²
Zobair Younossi,³ Yamini Natarajan,⁴
Elisabetta Bugianesi,⁵ Mary E. Rinella,⁵
Stephen A. Harrison,⁷
Christos Mantzoros,⁸ Kim Pfothenauer,⁹
Samuel Klein,¹⁰ Robert H. Eckel,¹¹
Davida Kruger,¹² Hashem El-Serag,¹³ and
Kenneth Cusi¹⁴

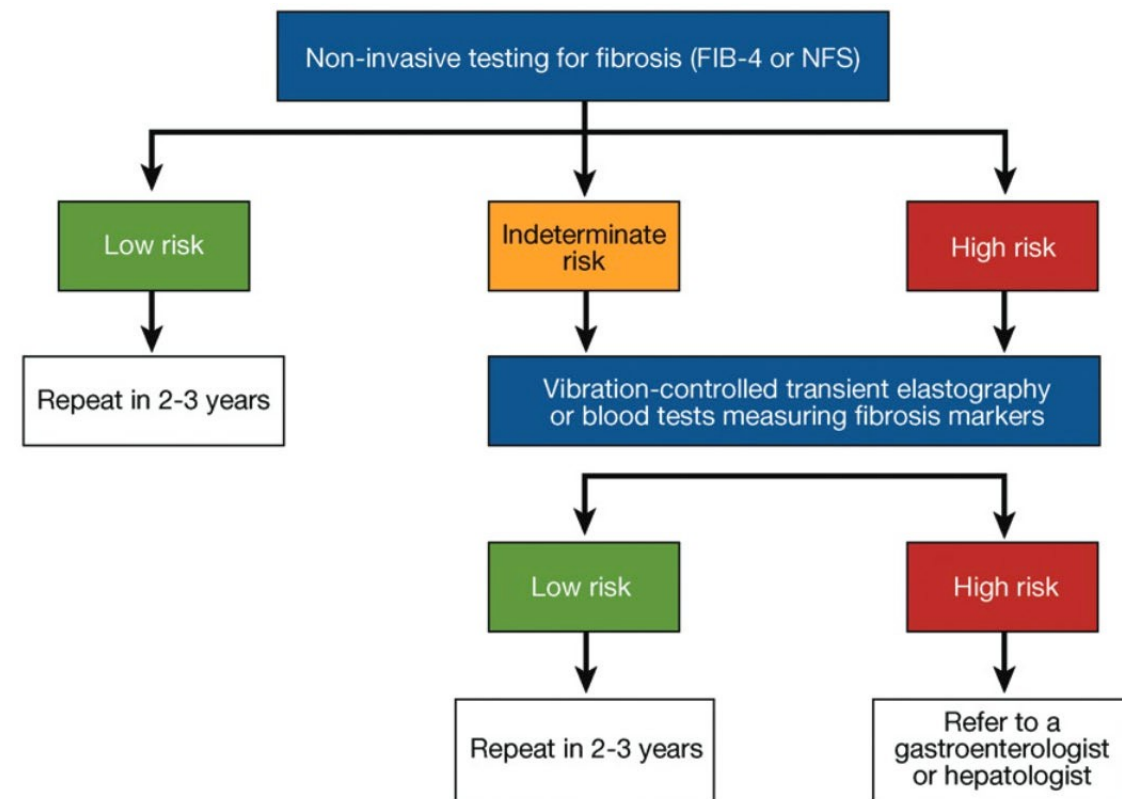


Figure 1—Algorithm for risk stratification in patients with NAFLD/NASH. FIB-4, Fibrosis-4 Index; NFS, NAFLD fibrosis score. [Alkhoury et al. *Gastroenterol Hepatol* 2012;8:661]

Patient with type 2 diabetes; obesity and ≥ 1 cardiometabolic risk factor; imaging-detected steatotic liver disease; or persistently elevated level of serum aminotransferase

Calculate Fibrosis-4 (FIB-4) index

FIB-4 score = $\text{age} \times \text{AST} / (\text{platelet count} \times \sqrt{[\text{ALT}]})$

FIB-4 score <1.3

Low risk of advanced fibrosis
(50%-70% of patients tested)

FIB-4 score 1.3-2.67

Indeterminate risk of advanced fibrosis
(20%-40% of patients tested)

FIB-4 score >2.67

High risk of advanced fibrosis
(5%-10% of patients tested)

Measure liver stiffness

Vibration-controlled transient elastography

<8.0 kPa

≥ 8.0 kPa

Reassess FIB-4 score every 1-3 y
Lifestyle modification
Avoid alcohol intake
Treatment of type 2 diabetes,
obesity, dyslipidemia,
and hypertension

Intensify management of metabolic
comorbidities

- GLP-1 receptor agonists
- Incretin-based polyagonists
- Bariatric surgery for selected
severely obese patients

Refer to liver specialists
Further noninvasive test of fibrosis

- Imaging-based and blood-based
tests alone or in combination
- Consider liver biopsy
(in selected cases)

Management of liver disease
and its complications

Reassess FIB-4 score at ≤ 1 y

FIB-4 score <1.3

FIB-4 score ≥ 1.3

JAMA | Review

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Adults
A Review

Herbert Tilg, MD; Salvatore Petta, MD; Norbert Stefan, MD; Giovanni Targher, MD

Clinical Review & Education

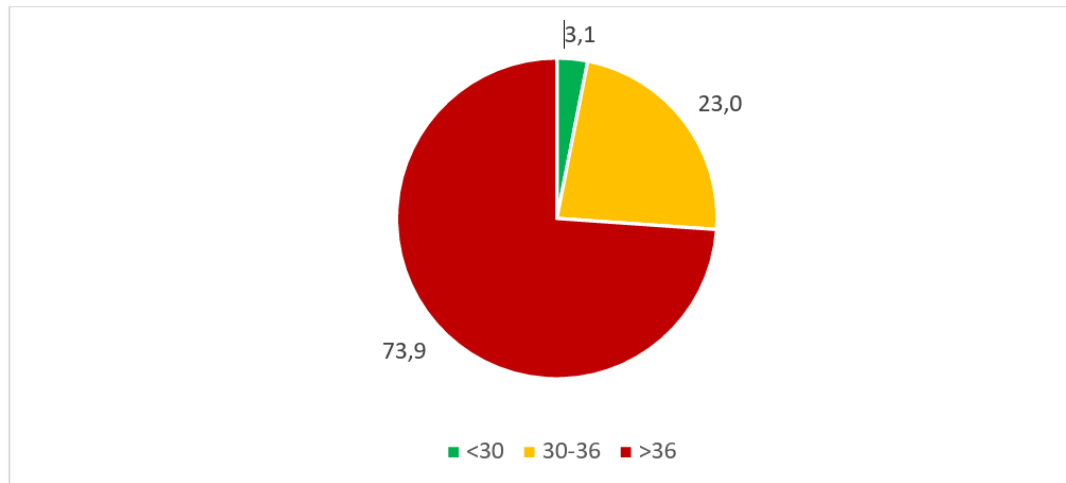
Dati Raccolti

- Età
- Sesso
- BMI
- Durata diabete
- Pressione arteriosa sistolica e diastolica
- Presenza di complicanze micro- e macroangiopatiche del diabete
- Dati di laboratorio:
 - HbA1c
 - colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi,
 - eGFR, micro/macroalbuminuria,
 - GOT, GPT, GGT e conta piastrinica

Annali 2019 (250.181 pazienti)

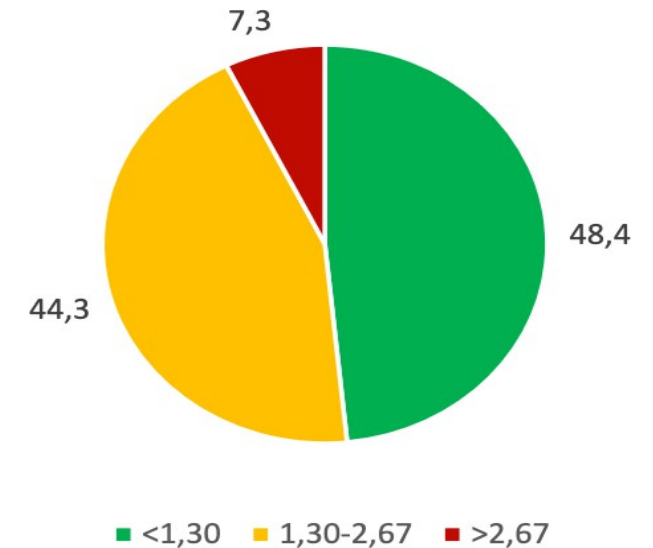


Distribuzione della popolazione con DM2 per classi di HSI (popolazione totale)



La prevalenza di MASLD, valutata mediante l'indice HSI, è molto elevata nella popolazione con DM2, essendo presente nel 73,9% della popolazione con Diabete

Tra i soggetti con steatosi epatica (HSI >36), la fibrosi (FIB-4 >2,67) è presente nel 7,3%, mentre nel 44,3% il dato è borderline. Livelli inferiori a 1,30 si trovano in poco meno di un paziente su due



HSI	<30	30-36	>36
N	7.771	57.511	184.899
Età media (anni)	74,9±10,6	72,5±10,5	67,9±11,0
Età in classi (%):			
Durata diabete (anni)			11,6±9,2
Durata diabete in classi (%):			
HbA1c medio (%)			7,3±1,2
BMI (Kg/m2)			31,2±5,0
Colesterolo totale (mg/dl)			168,3±38,6
Colesterolo LDL (mg/dl)			91,6±32,5
Colesterolo HDL (mg/dl)			47,7±12,4
Trigliceridi (mg/dl)			146,4±85,2
Pressione sistolica (mmHg)			135,2±18,2
Pressione diastolica (mmHg)	73,1±9,7	74,6±9,4	77,2±9,8
PA ≥140/90 mmHg	39,4	42,2	47,3



pazienti MASLD

sono più rappresentati nella classe di età inferiore a 65 anni

minor durata di malattia

maggior presenza di micro-macroalbuminuria,

incremento di eventi cardiovascolari pregressi

con controllo metabolico e pressorio peggiore

alterazioni dell'assetto lipidico in senso pro-aterogeno

peggiori indici di funzione epatica

elevato tasso di obesità

Caratteristiche della popolazione in base alle classi di HSI nei soggetti con età <65 anni

HSI	<30	30-36	>36
eGFR in 4 classi (%):			
<30	4,8	4,6	4,0
30-59	5,9	5,9	6,6

Maggiore prevalenza di Malattia Renale Cronica (DKD)

Micro	3,8	3,5	0,1
-------	-----	-----	-----

I soggetti con HSI elevato mostrano minore prevalenza di eGFR patologico e maggiore prevalenza di micro e macroalbuminuria



Caratteristiche della popolazione in base alle classi di HSI nei soggetti con età > 65 anni

HSI	<30	30-36	>36
30-59	32,3	36,4	41,1
60-89	51,8	50,6	46,3
≥90	4,9	3,5	2,6
Albuminuria (%)			
Normo	66,3	69,5	69,7
Micro	23,3	21,7	21,1
Macro	10,4	8,8	9,2

I soggetti con HSI elevato mostrano più spesso un eGFR ridotto e minore prevalenza di micro e macroalbuminuria

Caratteristiche dei pazienti con maggiore probabilità di fibrosi epatica (FIB4>2,67)

- età più avanzata
- maggiore durata di malattia
- sesso maschile
- non sostanziali differenze di compenso metabolico e peso rispetto ai soggetti con FIB-4 <2,67
- eGFR più spesso al di sotto di 60 ml/min e presenza di micro/macroalbuminuria.
- più elevata prevalenza di eventi cardiovascolari pregressi

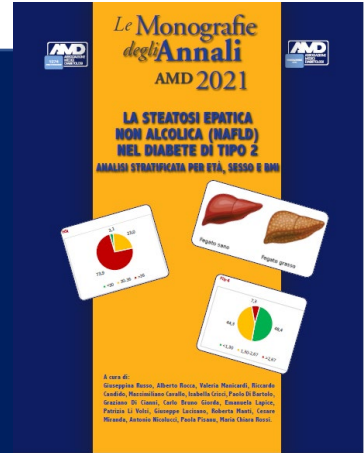


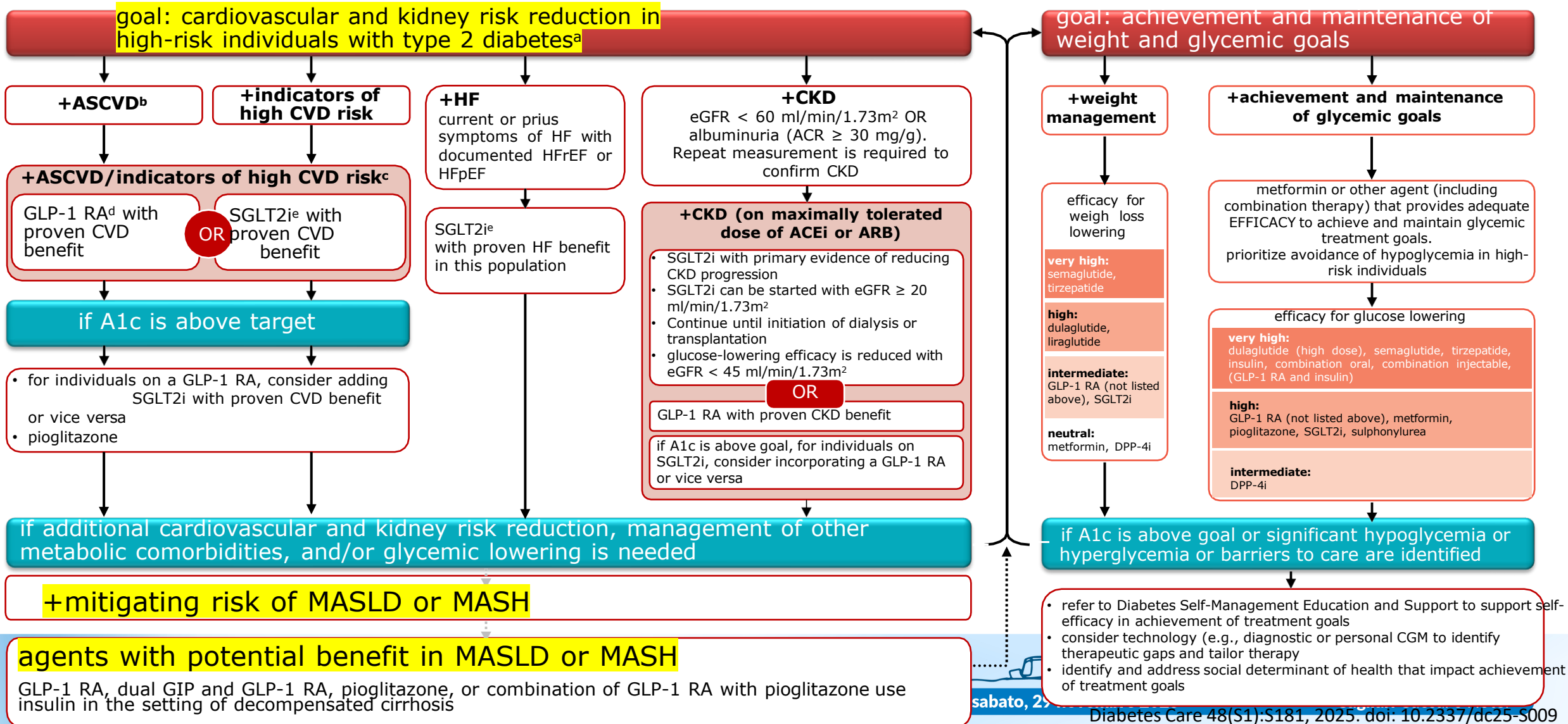
Tabella 4: Terapia anti-iperglicemizzante e cardioprotettiva in base ai livelli di HSI

HSI	<30	30-36	>36
Classi di trattamento (%)			
Solo dieta	6,9	5,8	4,5
Schemi con GLP1-RA	2,2	4,5	13,7
Monoterapia orale	29,0	29,2	26,9
Duplica terapia orale	22,0	23,1	21,0
≥3 iporali	6,4	6,9	5,5
Insulina+Iporali	13,9	15,4	16,7
Solo insulina	19,7	15,1	11,8
Uso dei farmaci ipoglicemizzanti:			
Metformina	56,3	65,1	72,5
Sulfanilurea	12,9	13,2	12,6
Glinide	3,6	3,0	2,2
Glitazone	4,2	4,6	4,4
Acarbose	2,6	2,2	1,8
DPPIVi	31,9	28,8	19,8
GLP1-RA	2,2	4,5	13,7
SGLT2i	4,6	8,1	13,7
Insulina	34,4	32,4	33,6
Insulina basale	28,5	28,1	28,9
Insulina rapida	21,3	19,0	19,9
Uso dei farmaci cardioprotettivi:			
Anti-ipertensivi	63,0	67,7	72,5
Statine	53,4	61,8	63,5
Antiaggreganti	43,1	44,0	39,7



**l'uso di GLP1RA e SGLT2i
(entrambi 13,7%) è più frequente
in quello con HSI >36**

ADA: 2025 standards of care



What has changed ? ADA 2025

- **Section 9: Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment**

This section was reorganized and priority is given to prevent long term complications:

- Two new subsections added : "Additional Recommendations for All Individuals With Diabetes" and "Special Circumstances and Populations."
- **Recommendations were revised** to explicitly advise on choice of pharmacotherapy for individuals with T2D and ASCVD/HF/CKD to improve

Trattamento di soggetti con diabete di tipo 2 e MASLD o MASH con GLP-1RA, doppio GIP e GLP-1RA, pioglitazone o una combinazione di GLP-1RA e pioglitazone in base allo stadio del rischio di malattia epatica e alla necessità di gestione del peso

- Individualization of pharmacologic therapies, and regular treatment plan evaluations for both T1D and T2D, with prioritization of agents that reduce cardiovascular and kidney disease risk.
- Recommendations were added to advise on actions to take when medications are not available (such as medication shortages) and to address care considerations for individuals of childbearing potential.
- Table 9.2 has been updated: Counsel people with diabetes about potential for ileus (subcutaneous semaglutide) and to include that dual GIP and GLP-1RA treatment is not recommended for individuals with a history of gastroparesis.

- **Section 10: Cardiovascular Disease and Risk Management**

- **Recommendation 10.41 has been modified:** In asymptomatic individuals with diabetes and age ≥ 65 years, microvascular disease in any location, or foot complications or any end-organ damage from diabetes, screening for PAD with ankle-brachial index testing is recommended if a PAD diagnosis would change management. In individuals with diabetes duration ≥ 10 years and high cardiovascular risk, screening for PAD should be considered.
- **Recommendation 10.46d has been added:** In individuals with T2D, obesity, and symptomatic heart failure with preserved ejection fraction, therapy with a GLP-1RA with demonstrated benefit for reduction of heart failure-related symptoms, physical limitations, and exercise function is recommended.

JAMA | Review

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Adults A Review

Herbert Tilg, MD; Salvatore Petta, MD; Norbert Stefan, MD; Giovanni Targher, MD

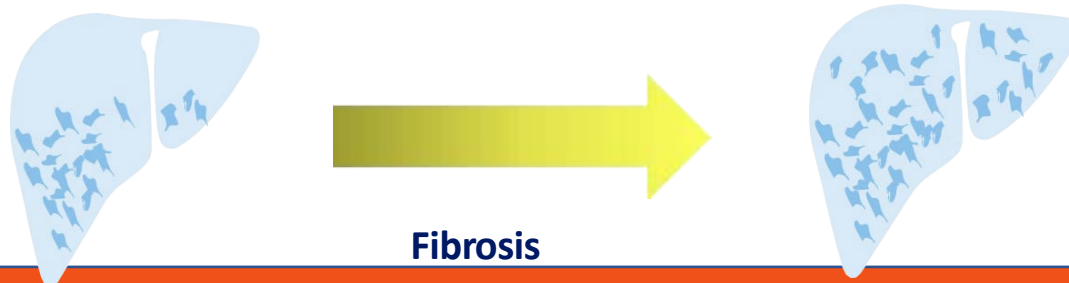
Publ. novembre 2025

Gli obiettivi principali del trattamento della MASLD mirano a:

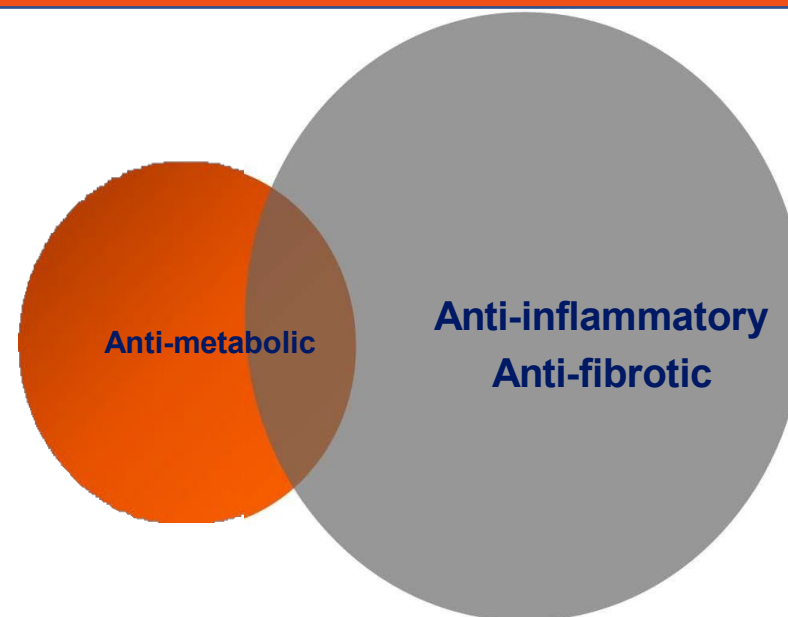
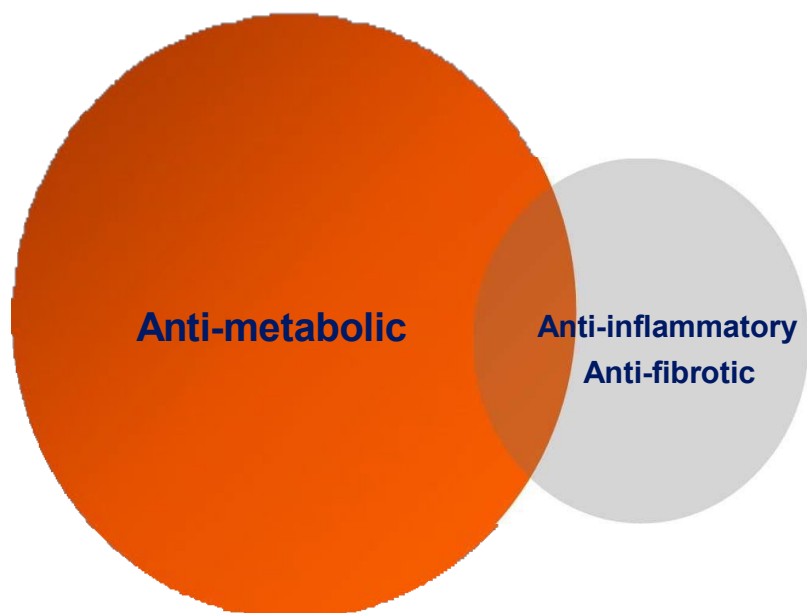
Indurre la risoluzione della MASH

Prevenire la progressione della fibrosi epatica e degli eventi epatici a lungo termine

Gestire in maniera efficace le comorbidità metaboliche (obesità, diabete di tipo 2, iperlipidemia e ipertensione) per ridurre il rischio di progressione della MASLD, della malattia renale cronica (stadio ≥ 3), dell'insufficienza cardiaca

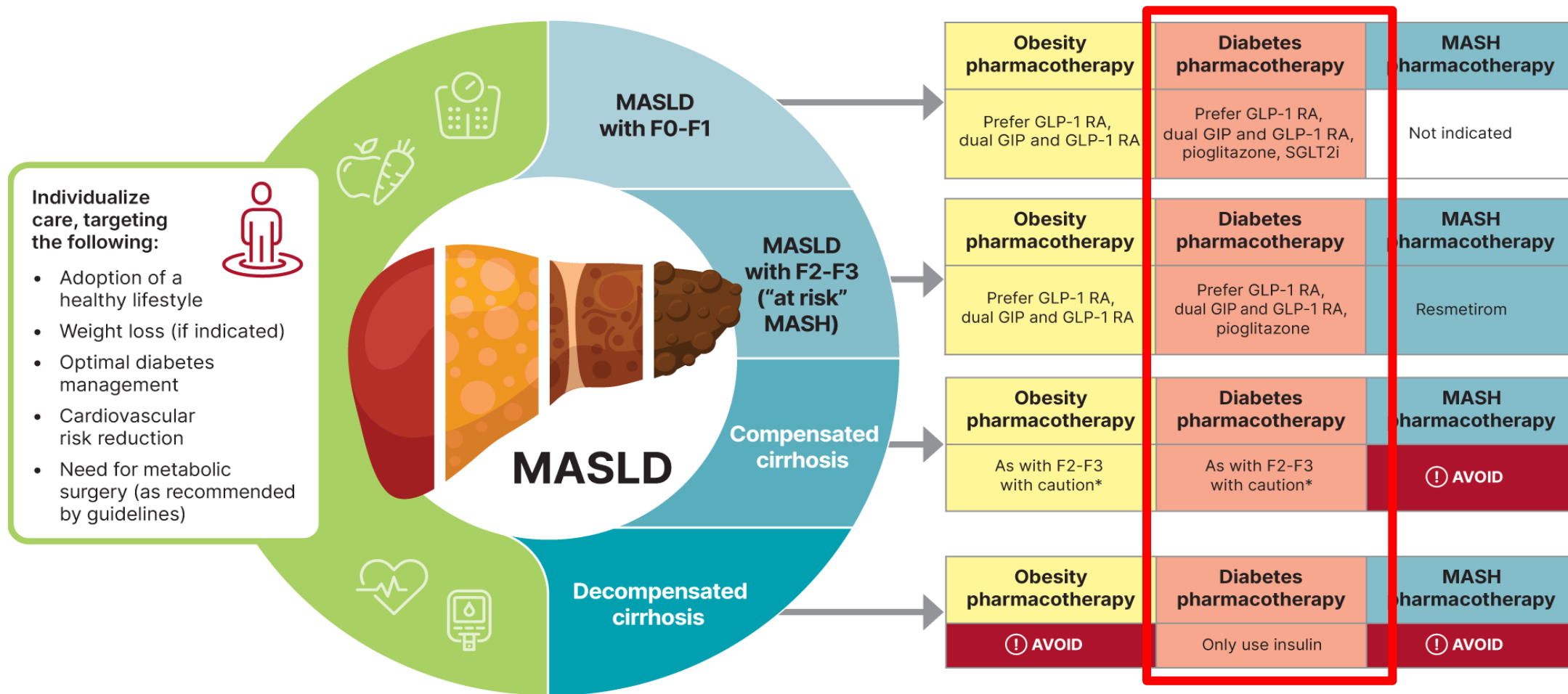


Farmaci che agiscono sul Metabolismo



Farmaci che agiscono sull'infiammazione e sulla Fibrosi

Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) Treatment Algorithm



*Individualized care and close monitoring needed in compensated cirrhosis given limited safety data available.

Numerosi Studi sul Ruolo degli SGLT2 nella MASLD



► Int J Mol Sci. 2022 Mar 13;23(6):3107. doi: [10.3390/ijms23063107](https://doi.org/10.3390/ijms23063107)

SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection

[Theodoros Androutsakos](#)^{1,†}, [Narjes Nasiri-Ansari](#)^{2,†}, [Athanasios-Dimitrios Bakasis](#)¹, [Ioannis Kyrou](#)^{3,4,5,6,7}, [Efsthathios Efsthathopoulos](#)⁸, [Harpal S Randeva](#)^{3,4,*}, [Eva Kassi](#)^{2,9,*}



International Immunopharmacology

Volume 94, May 2021, 107492



The SGLT2 inhibitor empagliflozin negatively regulates IL-17/IL-23 axis-mediated inflammatory responses in T2DM with NAFLD via the AMPK/mTOR/autophagy pathway

Ziyu Meng, Xiaohuan Liu, Ting Li, Ting Fang, Ying Cheng, Liping Han, Bei Sun ,
Liming Chen

SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection?

Theodoros Androutsakos, Narjes Nasiri-Ansari, Athanasios-Dimitrios Bakasis, [Ioannis Kyrou](#), Efsthathios Efsthathopoulos, Harpal S. Randeva, Eva Kassi

National and Kapodistrian University of Athens, University Hospitals Coventry and Warwickshire NHS Trust, University of Warwick, Agricultural University of Athens, Aston University

Research output: Contribution to journal > Review article > peer-review



REVIEW | Open Access |

Sodium–glucose linked transporter 2 inhibitors in liver cirrhosis: Beyond their antidiabetic use

Christos Siafarikas, Chris J. Kapelios, Margarita Papatheodoridi, John Vlachogiannakos, Nikolaos Tentolouris, George Papatheodoridis

First published: 31 January 2024 | <https://doi.org/10.1111/liv.15851>

Review

Comparison of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and thiazolidinediones for management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis

Ishaque Hameed^a, Javeria Hayat^a  , Shayan Marsia^a, Syed Abdus Samad^b, Rafay Khan^c,
Omer Mustafa Siddiqui^a, Mohammad Omer Khan^a, Shanza Malik^a, Kaneez Fatima^a,
Marat Fudim^{d e}, Richard A Krasuski^d

CONCLUSIONI

Miglioramento di ALT, AST, di steatosi e di fibrosi con SGLT2 e Pioglitazone. Gli SGLT2-i, tuttavia, hanno portato a una significativa riduzione del peso corporeo. Poiché è stato dimostrato che la perdita di peso ha un effetto positivo sulla risoluzione della steatosi e della fibrosi nei pazienti con MASLD, gli SGLT2-i potrebbero essere considerati per la gestione a lungo termine.

Necessarie ulteriori ricerche per determinare l'utilità della classe di farmaci SGLT2-i per il trattamento efficace della MASLD.

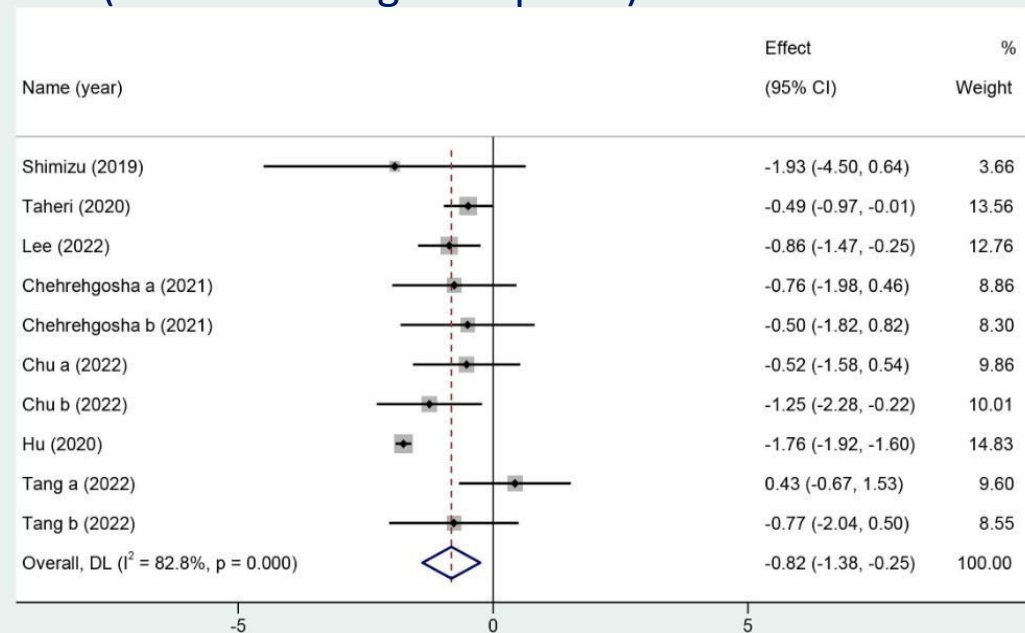
Effects of SGLT2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis: A systematic review and meta-analysis

Peipei Zhou^{1,2}, Ying Tan^{1,2}, Zhenning Hao^{1,2}, Weilong Xu^{1,2}, Xiqiao Zhou^{1*} and Jiangyi Yu^{1,2*}

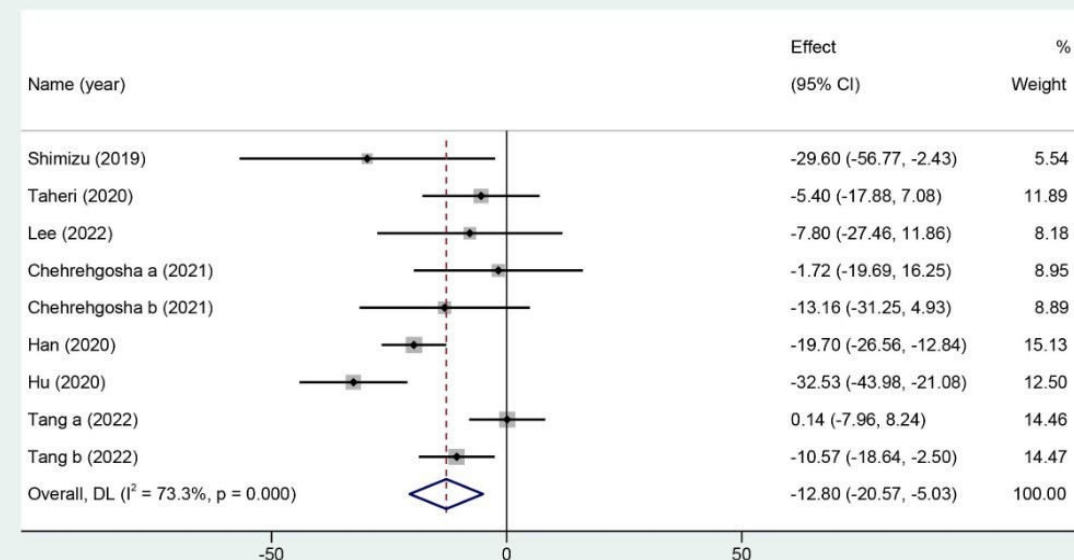
¹Department of Endocrinology, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, China, ²The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, China

Conclusioni: gli SGLT2i potrebbero ridurre la LSM (Rigidità epatica) e la CAP a differenza di altri farmaci antidiabetici. Tuttavia, gli studi inclusi non sono definitivi e sono necessari studi clinici randomizzati, multicentrici e in cieco, ben progettati, per stabilire evidenze affidabili.

LSM (misura della rigidità epatica)



CAP (parametro di attenuazione controllata)



Empaglifozin, Dapaglifozin, Ipraglifozin

Empagliflozin Improves Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial

Haleh Chehrehgosha¹, Masoud Reza Sohrabi², Faramarz Ismail-Beigi³, Mojtaba Malek⁴, Mohammad Reza Babaei⁵, Farhad Zamani², Hossein Ajdarkosh², Mahmood Khoonsari², Afshin Eshghi Fallah¹, Mohammad E Khamseh⁶

106 pts T2DM + MASLD

- 35 pts Empagliflozin 10 mg

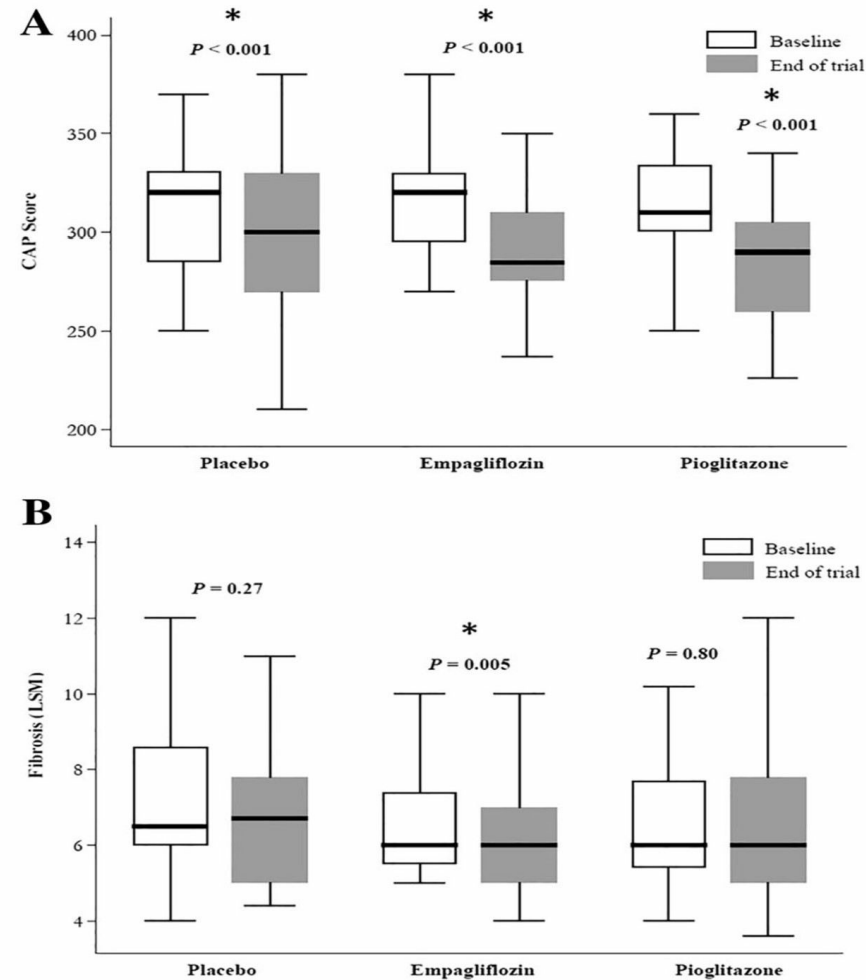
- 34 pts Pioglitazone 30 mg

- 37 pts Placebo

24 week vs Baseline

Evaluated by

- Fibroscan-CAP



Conclusioni:

Il trattamento per 24 settimane con empagliflozin, a differenza del pioglitazone, è stato associato a un miglioramento della steatosi e della fibrosi epatica nei pazienti con MASLD e diabete di tipo 2. Inoltre, il peso corporeo e l'area adiposa addominale sono risultati ridotti nel gruppo trattato con empagliflozin.

Cardiorenal outcomes by indices of liver steatosis and fibrosis in individuals with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: Analyses from VERTIS CV, a randomized trial of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor ertugliflozin

Karen D. Corbin PhD¹ | Samuel Dagogo-Jack MD² | Christopher P. Cannon MD³ | David Z.I. Cherney MD⁴ | Francesco Cosentino MD⁵ | Robert Frederick MD⁶ | Jie Liu MD^{7*} | Annpey Pong PhD⁷ | Jianxin Lin MS⁷ | Nilo B. Cater MD⁶ | Richard E. Pratley MD¹

ALT:

- $p < 0,001$ per ertu 5 mg e 15 mg ad 1 anno
- $P < 0,05$ per ertu 15 mg ad ogni punto

AST:

- $p < 0,001$ per ertu 5 mg e 15 mg ad 1 anno
- $P < 0,05$ per ertu 15 mg a 2 e 5 anni

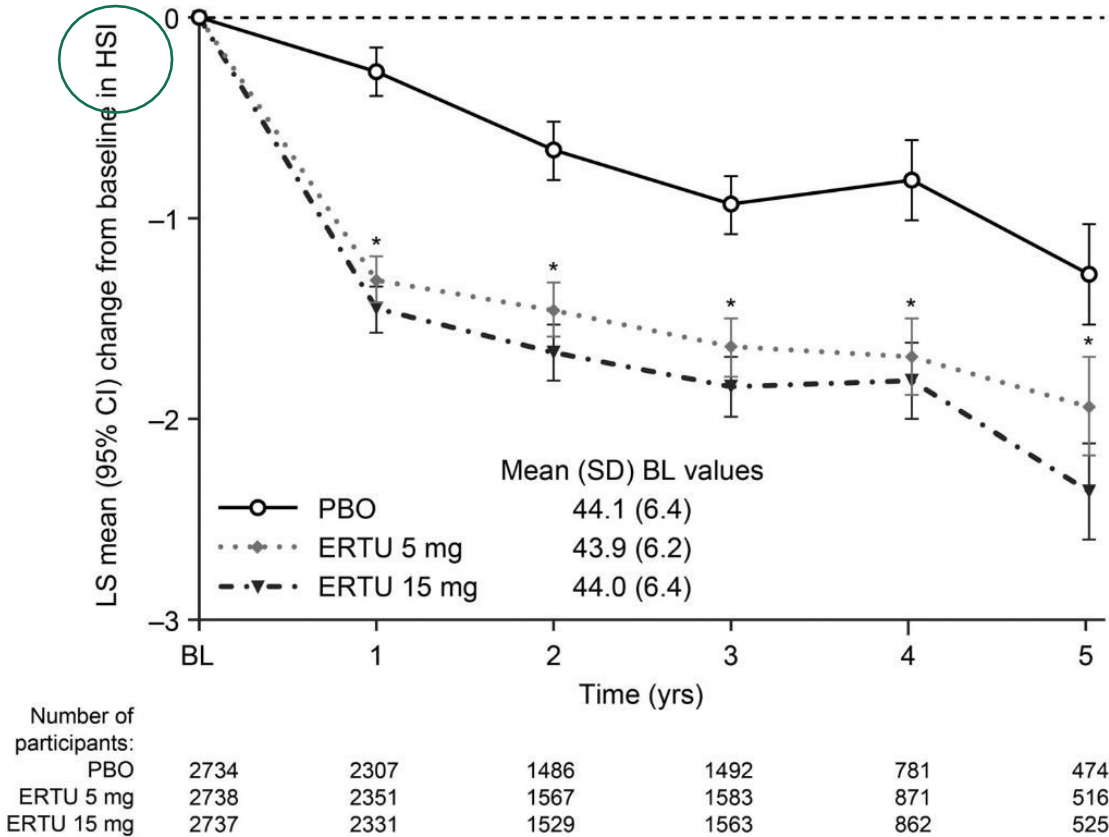


FIGURE 3 Change in hepatic steatosis index (HSI) score over time. *For the difference in least squares (LS) mean change in HSI relative to placebo (PBO); $P < 0.001$ for both ertugliflozin (ERTU) 5 mg and ertugliflozin 15 mg. BL, baseline; CI, confidence interval; SD, standard deviation; yrs, years.

Non differenze per FIB-4

Conclusioni:

Nello studio VERTIS CV, un punteggio FIB-4 più elevato è stato associato a eventi cardiovascolari. L'HSI è risultato correlato a ospedalizzazione per scompenso cardiaco. L'ertugliflozin è stato associato a una riduzione degli enzimi epatici e dell'HSI.

Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial

Sabine Kahl; Sofiya Gancheva; Klaus Straßburger; Christian Herder ; Jürgen Machann; Hisayuki Katsuyama; Stefan Kabisch ; Elena Henkel; Stefan Kopf; Merit Lagerpusch; Konstantinos Kantartzis; Yuliya Kupriyanova; Daniel Markgraf; Theresa van Gemert; Birgit Knebel; Martin F. Wolkersdorfer; Oliver Kuss ; Jong-Hee Hwang; Stefan R. Bornstein; Christian Kasperk; Norbert Stefan ; Andreas Pfeiffer; Andreas L. Birkenfeld ; Michael Roden  



Diabetes Care

- ✓ Studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo
- ✓ Soggetti (n. 84) con diagnosi di DM2
- ✓ Assegnati in rapporto 1:1 a ricevere Empagliflozin 25 mg una volta al giorno (n. 42) o Placebo (n. 42)
- ✓ Durata: 24 settimane
- ✓ Obiettivo: Studiare la riduzione del contenuto di grasso epatico (LFC) a t0 e a t1 stimata tramite RMN (MRI-PDFF)
- ✓ Risultati:
 - Riduzione assoluta della LFC non statisticamente significativa ($p=0.02$)
 - Riduzione relativa della LFC relativa rispetto al gruppo placebo ($p<0.01$)

SGLT-2 inibitori

- ✓ Non sono disponibili studi clinici controllati con endpoint istologici epatici
- ✓ Studi condotti su persone con diabete di tipo 2 hanno mostrato una moderata riduzione del contenuto lipidico epatico con Empagliflozin e Dapagliflozin
- ✓ Sono state osservate riduzioni dell'ALT e AST con Empagliflozin
- ✓ Miglioramento del FIB-4 score

**Nessun SGLT-2 inibitore è, ad oggi, approvato
per il trattamento della MASH**

Incretino-mimetici

- ✓ Studio iniziale con **Liraglutide** ha dimostrato beneficio istologico sulla MASH (attualmente non sono in corso ulteriori trials).
- ✓ **Attuali RCT in corso con:**
 - Semaglutide (sottocutanea e orale)
 - Doppi agonisti GLP1-GIP (Tirzepatide)

Su pazienti obesi non diabetici

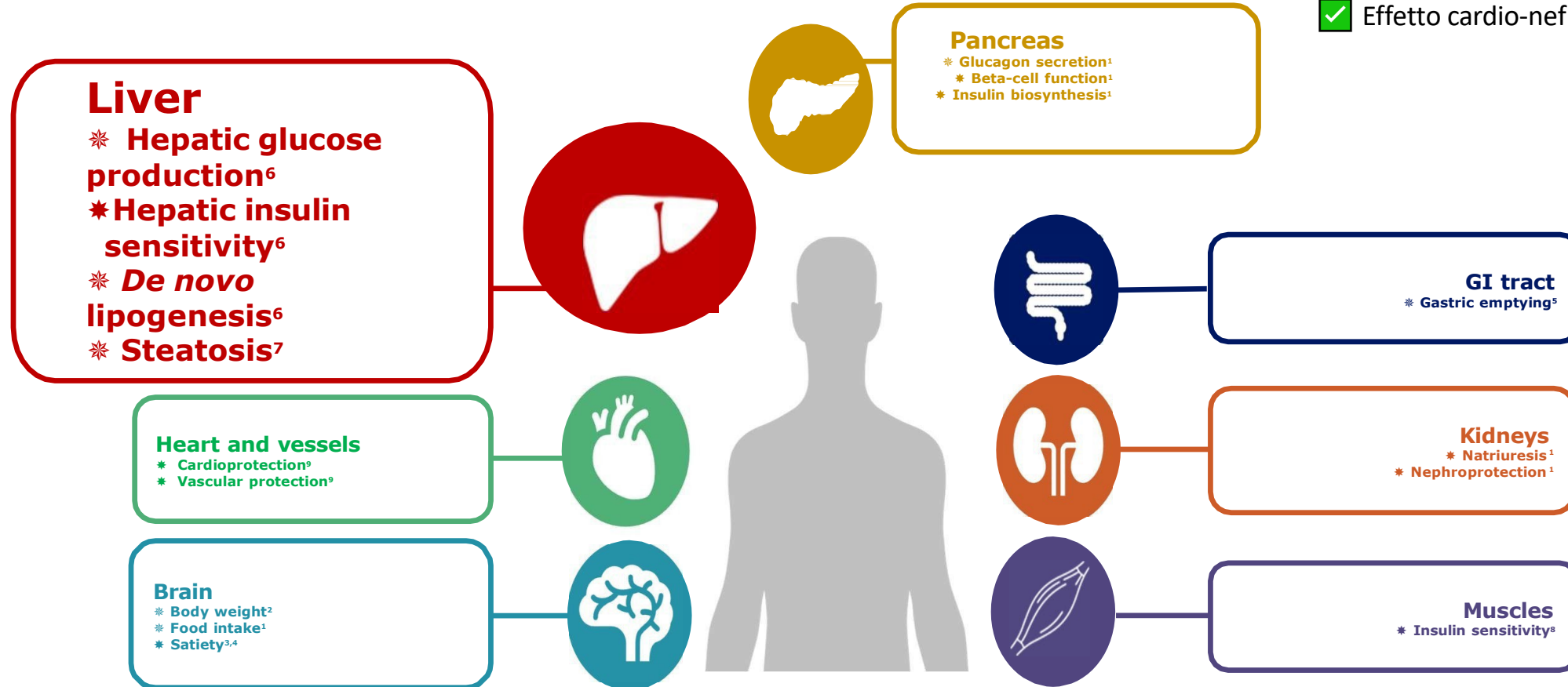
 - Doppi agonisti GLP1-glucagone (es. Cotadutide, Survodutide, Efinopegdutide)
 - Tripli agonisti GLP1-GIP-glucagone (es. Retatrutide)

Semaglutide settimanale (2,4 mg) è stata approvata dalla FDA nel 2025

Nessun farmaco incretino-mimetico è, ad oggi, approvato da EMA e AIFA

Metabolic Effects of GLP-1 Receptor Agonists

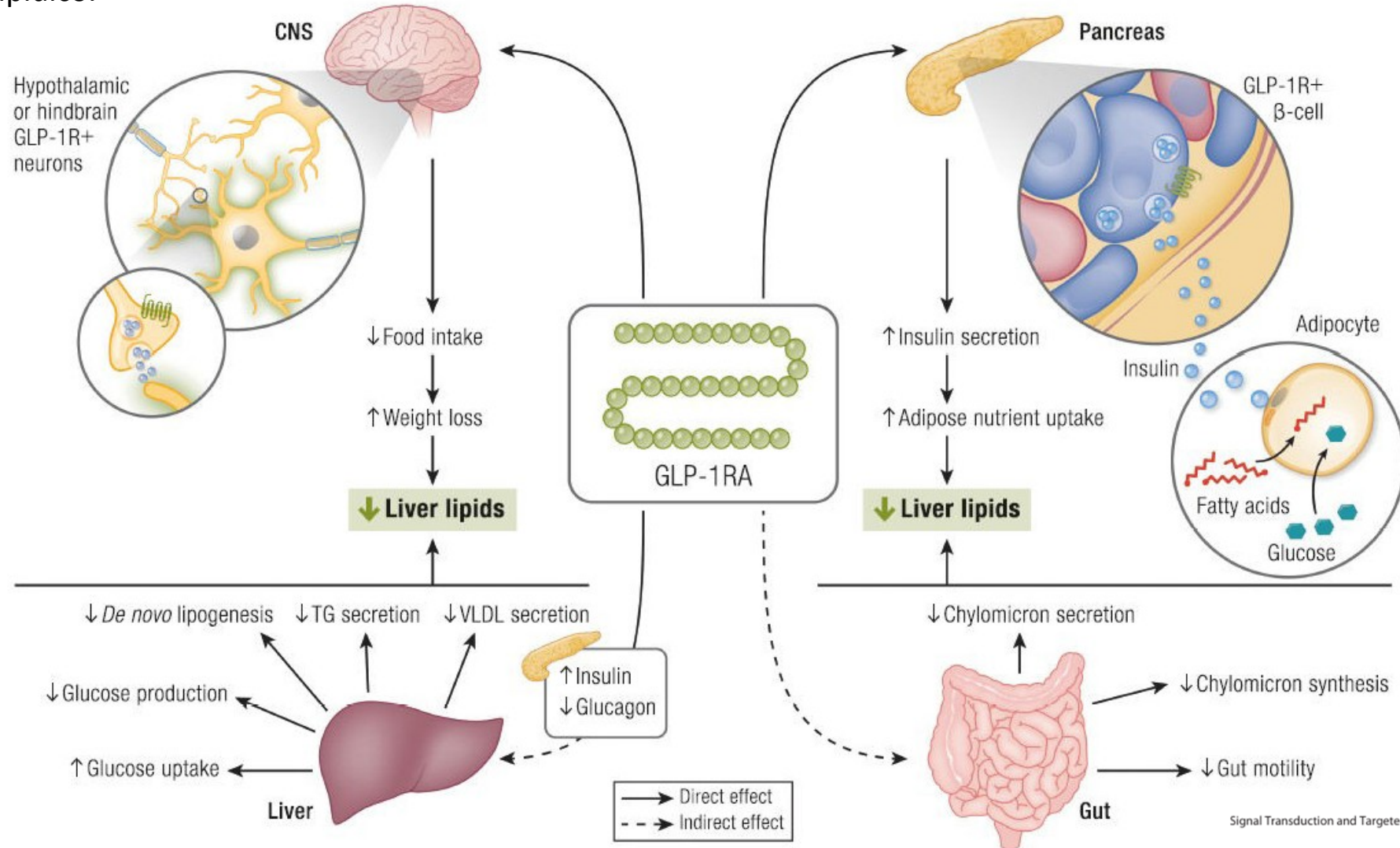
- ✓ Riduzione di HbA1c tra 0,66 e 2.3%
- ✓ Calo ponderale di 2-11.4 Kg (max con tirzepatide)
- ✓ Miglioramento del profilo lipidico e pressorio
- ✓ Effetto cardio-nefro protettivo



GI, gastrointestinal; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

1. Campbell, Drucker. *Cell Metab* 2013;17:819–37; 2. Baggio, Drucker. *J Clin Invest* 2014;124:4223–6; 3. Flint et al. *J Clin Invest* 1998;101:515–20;
4. Blundell et al. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1242–51; 5. Tong, D'Alessio. *Diabetes* 2014;63:407–9; 6. Armstrong et al. *J Hepatol* 2016;64:399–408;
7. Armstrong et al. *Lancet* 2016;387:679–90; 8. MacDonald et al. *Diabetes* 2002;51(Suppl 3):S434–42; 9. Drucker. *Cell Metab* 2016;24:15–30.

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RA) riducono l'accumulo lipidico epatico tramite meccanismi indiretti (es. perdita di peso, miglioramento della sensibilità insulinica, effetto sull'adipocita) e diretti (es. via AMPK/ β -ossidazione nel fegato). Agiscono anche sul sistema nervoso centrale (SNC) attraverso recettori neurali (ipotalamo, tronco encefalico) che regolano appetito, tono simpatico, metabolismo lipidico.



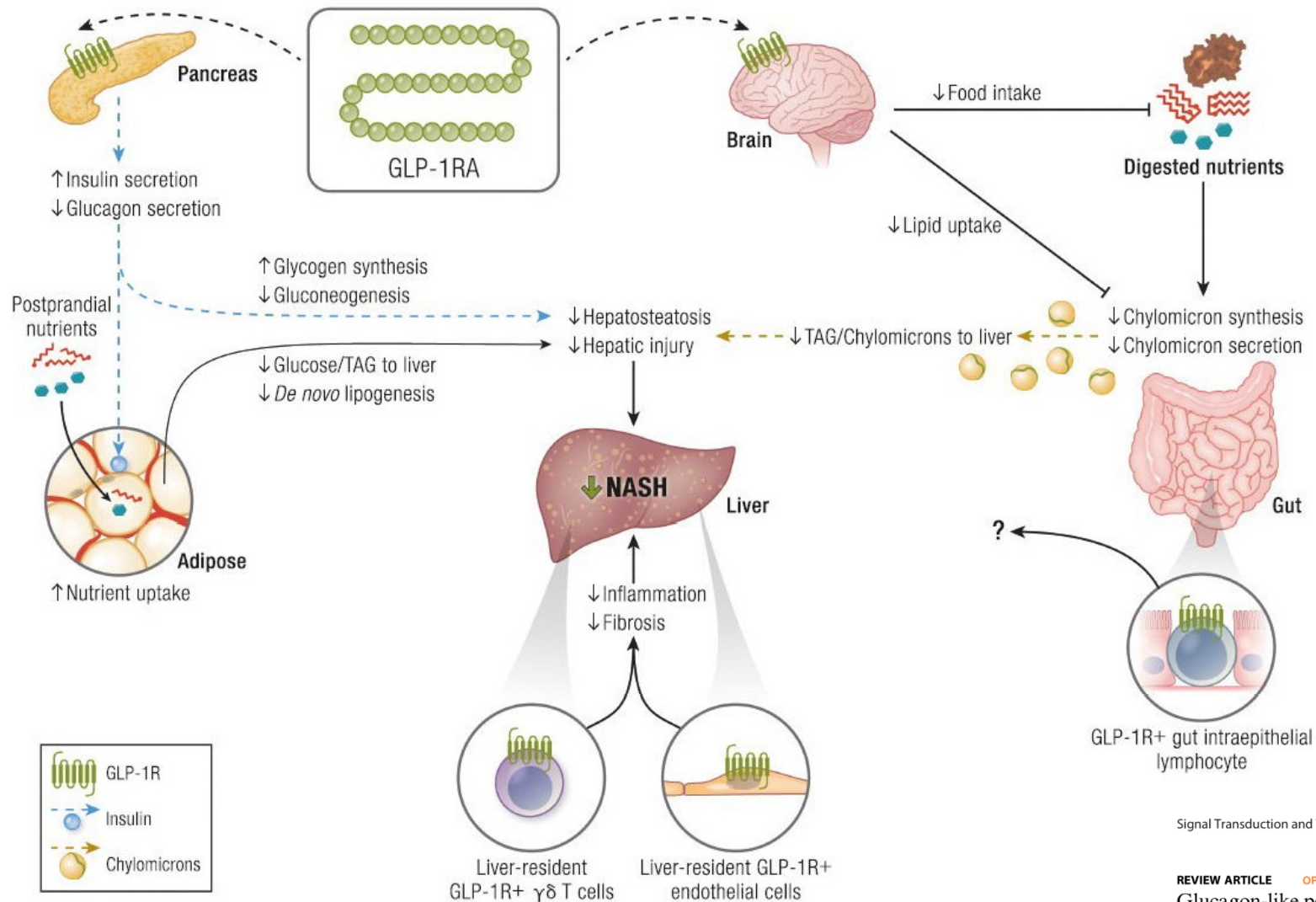
Signal Transduction and Targeted Therapy

www.nature.com/sigtrans

REVIEW ARTICLE OPEN
Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy

Zhikai Zheng^{1,2}, Yao Zong³, Yiyang Ma^{1,2}, Yucheng Tian^{1,2}, Yidan Pang^{1,2}, Changqing Zhang^{1,2} and Junjie Gao^{1,2,3}

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RA) esercitano **effetti benefici sulla MASH attraverso una combinazione di pathway periferici** (cellule β GLP-1R+) **e centrali** (neuroni del sistema nervoso centrale che modulano appetito, peso e infiammazione sistemica)



GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives

Riccardo Nevola , Raffaella Epifani, Simona Imbriani, Giovanni Tortorella, Concetta Aprea, Raffaele Galiero ,
Luca Rinaldi , Raffaele Marfella  and Ferdinando Carlo Sasso * 

Riduzione del peso corporeo dose-dipendente:

- Liraglutide 3 mg/die 3.4-6.1%
- Semaglutide 2.4 mg/sett 9,6-17,4%

Riduzione degli indici di citolisi epatica:

- Exenatide efficace nel 40% dei pz
- Dulaglutide riduzione significativa a 6 mesi
- Liraglutide riduzione dose-dipendente
- Semaglutide riduzione dose-dipendente

Riduzione del grasso viscerale:

- Exenatide riduzione del grasso (RM e FLI)
- Liraglutide riduzione del grasso (RM e FLI) e miglioramento della NASH (biopsia)
- Semaglutide miglioramento della NASH (biopsia)

Riduzione della fibrosi:

- Liraglutide migliora istologia
- Semaglutide migliora istologia

Int. J. Mol. Sci. **2023**, *24*, 1703. <https://doi.org/10.3390/ijms24021703>

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 Skalskøi 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*

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 25, 2024

VOL. 391 NO. 4

ESSENCE

- ✓ Studio di fase 3, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo (in corso)
- ✓ Soggetti (n. 1197) con MASH confermata da biopsia e fibrosi in stadio F2 o F3 (moderata o grave)
- ✓ Assegnati in rapporto 2:1 a ricevere Semaglutide 2,4 mg una volta alla settimana o placebo per 270 settimane

0.25 mg	0.5 mg	1.0 mg	1.7 mg
------------	-----------	-----------	-----------

Semaglutide 2.4 mg + standard di cura

- ✓ Analisi ad interim pianificata 72 settimane (n. 800): Semaglutide 2,4 mg (n. 534) o placebo (n. 266)
- ✓ Endpoint primari:
 - Risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi a 72 settimane
 - Miglioramento della fibrosi senza peggioramento della MASH a 72 settimane

Diabete di tipo 2: presente in 55% dei partecipanti

1200 subjects

- Histological evidence of NASH
- NAS ≥ 4
- Histological evidence of fibrosis stage 2 or 3
- Score ≥ 1 for steatosis, lobular inflammation and hepatocyte ballooning

Semaglutide 2.4 OW

Placebo 2.4 mg OW



Trial information

- Multicentre
- 37 countries
- ~440 sites
- Randomised and double blinded
- Semaglutide sc. and placebo are administered once-weekly

Trial objective

In subjects with NASH and fibrosis (F2 and F3), demonstrate that treatment with semaglutide compared to placebo:

- Improves liver histology (Part 1, 72[†] weeks)
- Lowers the risk of liver-related clinical events (Part 2, End-of-Trial)

Parte 1 – End point primario:

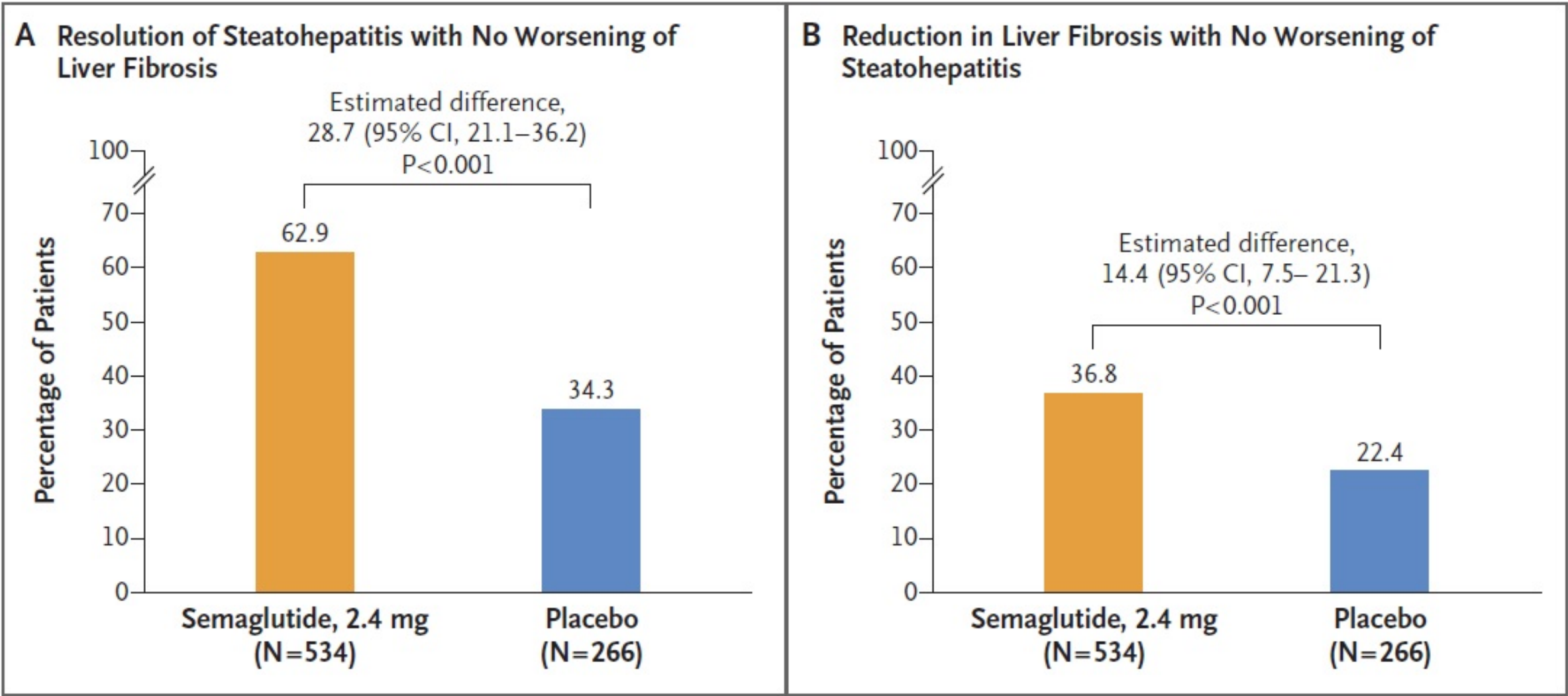
- Valutare il miglioramento dell'istologia epatica dopo 72 settimane:
- Risoluzione della steatoepatite senza peggioramento della fibrosi.
- Miglioramento della fibrosi (≥ 1 stadio) senza peggioramento della steatoepatite.

Parte 2 – obiettivo:

- Sopravvivenza libera da cirrosi e riduzione eventi epatici

*Resolution of steatohepatitis is defined as a NAS score of 0–1 for inflammation, 0 for ballooning, and any value for steatosis. †Updated compared to protocol version 1. ‡Adjudicated. No worsening of steatohepatitis is defined as no increase from baseline in score for inflammation, ballooning and steatosis. F, fibrosis stage; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; MELD, model for end-stage liver disease; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NAS, NAFLD activity score; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; OW, once-weekly; sc, subcutaneous; SoC, standard of care (GLP-1RAs disallowed).

Un numero significativamente maggiore di pazienti con MASH F2-F3 trattati con Semaglutide 2,4mg ha ottenuto una risoluzione della Steatoepatite senza peggioramento della Fibrosi e una riduzione della Fibrosi senza peggioramento della Steatoepatite rispetto a quelli trattati con placebo



Semaglutide 2,4 mg è il primo e unico GLP-1RA con benefici per i pazienti con MASH e fibrosi epatica da moderata a avanzata (stadio 2 o 3) basato sullo studio ESSENCE.

Semaglutide 2,4 mg non solo dimostra miglioramenti istologici significativi, ma contribuisce anche a migliorare la gestione del peso corporeo e i parametri metabolici

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 Skalskøi 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*

FDA Approves Treatment for Serious Liver Disease Known as 'MASH'

Action Will Provide New Therapy for Growing Public Health Issue



News & Events for
Human Drugs

Action

Content current as
of:

- Approvazione accelerata di Semaglutide 2,4 mg
- Indicato per MASH con fibrosi F2–F3
- Esclusi pazienti con cirrosi avanzata
- Basata su risultati Parte 1 (72 sett.)
- Parte 2 in corso, completamento previsto nel 2029

Beneficial effect of oral semaglutide for type 2 diabetes mellitus in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A prospective, multicentre, observational study

Taeang Arai MD, Masanori Atsukawa MD ✉, Akihito Tsubota MD, Tsunekazu Oikawa MD, Toshifumi Tada MD, Kentaro Matsuura MD, Toru Ishikawa MD, Hiroshi Abe MD, Keizo Kato MD, Asahiro Morishita MD, Joji Tani MD, Tomomi Okubo MD, Mototsugu Nagao MD, Masato Iwabu MD, Katsuhiko Iwakiri MD

DIABETES
OBESITY AND
METABOLISM

valutare l'efficacia e la sicurezza di semaglutide orale nei pazienti con diabete di tipo 2 affetti da MASLD

- ✓ Studio prospettico, multicentrico, a braccio singolo
- ✓ **Soggetti** (n. 80, di cui solo n. 70 hanno completato le 48 settimane) **con MASLD e DM2** (diagnosi istologica o evidenza ultrasonografica ed elastografico di accumulo di grasso)
- ✓ Pazienti reclutati all'inizio della terapia con **Semaglutide orale** (dosaggio variabile in base a risposta clinica ed insorgenza di effetti collaterali)
- ✓ Durata: 48 settimane.
- ✓ Risultati: **riduzione statisticamente significativa di**
 - **Stiffnes (FibroScan) ($p < 0,001$) e Controlled Attenuation Parameter (CAP) ($p < 0,001$)**
 - **Marcatori sierici di fibrosi epatica (collagene di tipo IV-7S, Wisteria floribunda agglutinin-positive e Mac-2-binding protein) ($p < 0,001$)**
 - **Score clinici (Fibrosis-4 index) ($p < 0,001$)**

SURPASS-3 MRI

ARTICLES · Volume 10, Issue 6, P393-406, June 2022

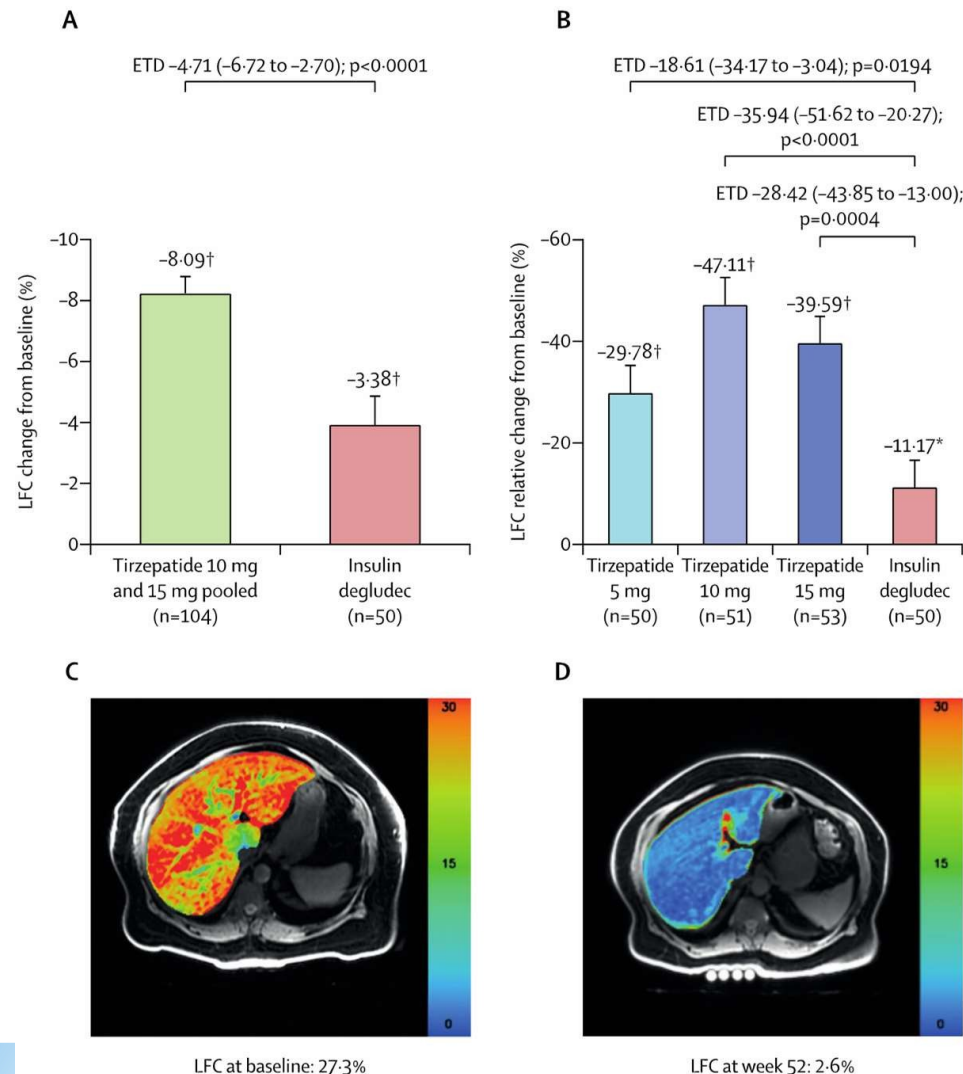
Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial

Prof Amalia Gastaldelli, PhD^a · Prof Kenneth Cusi, MD^b · Laura Fernández Landó, MD^c · Ross Bray, PhD^c · Bram Brouwers, PhD^c · Ángel Rodríguez, MD^d

THE LANCET
Diabetes & Endocrinology

- ✓ Studio di fase 3, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo
- ✓ Soggetti (n. 296) con MASH confermata da RMN (RMI-PDFF)
- ✓ Assegnati in modo casuale a ricevere:
 - Tirzepatide una volta alla settimana: 5 mg (n. 71), 10 mg (n. 79), 15 mg (n. 72)
 - Insulina Deglultec 1 volta al giorno (n. 74)
- ✓ Durata: 52 settimane
- ✓ Endpoint primario: confrontare l'effetto di Tirzepatide (10 mg e 15 mg combinati) una volta alla settimana rispetto all'insulina Degludec sulla variazione assoluta nella concentrazione di grasso epatico (LFC)
- ✓ Endpoint secondario: confrontare l'effetto di Tirzepatide (5 mg, 10 mg e 15 mg) una volta alla settimana rispetto all'insulina Degludec sulla variazione relativa rispetto al basale della (LFC)

Tirzepatide in NAFLD reduces liver fat content and abdominal adipose tissue (SURPASS-3 MRI)



Riduzione media del contenuto di grasso epatico (MRI-PDFF):

- Tirzepatide: -8,1% a -10,9% (dose-dipendente)
- Insulina degludec: -3,4%

ARTICOLO FULL TEXT

Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial

Amalia Gastaldelli Prof, Kenneth Cusi Prof, Laura Fernández Landó MD, Ross Bray PhD, Bram Brouwers PhD e Ángel Rodríguez MD
Lancet Diabetes & Endocrinology, The, 2022-06-01, Fascicolo 10, Numero 6, Pagine 393-406, Copyright © 2022 Elsevier Ltd

SummaryBackgroundTirzepatide is a novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 receptor agonist under development for the treatment of type 2 diabetes. The aim of this substudy was to characterise the c...

sabato, 29 novembre 2025

Cagliari Caesar's Hotel

STUDIO SINERGY/MASH

Con TIRZEPATIDE

(doppio Agonista GLP1/GIP)

Disegno dello studio

Studio multicentrico, fase II, doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo

- Pazienti con MASH confermata da biopsia e fibrosi F2–F3
- **Intervento:** tirzepatide s.c. 1 volta/settimana (5, 10 o 15 mg) vs placebo
- Durata: 52 settimane
- **Endpoint primario:** risoluzione MASH senza peggioramento della fibrosi
- **Endpoint secondario:** miglioramento fibrosi ≥ 1 stadio senza peggioramento della MASH

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 25, 2024

VOL. 391 NO. 4

Tirzepatide for Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis

R. Loomba, M.L. Hartman, E.J. Lawitz, R. Vuppalanchi, J. Boursier, E. Bugianesi, M. Yoneda, C. Behling, O.W. Cummings, Y. Tang, B. Brouwers, D.A. Robins, A. Nikoobiz, M.C. Bunck, A. Haupt, and A.J. Sanyal, for the SYNERGY-NASH Investigators*

Tirzepatide for MASH with Liver Fibrosis A PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Based on the NEJM publication: Tirzepatide for Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis by R. Loomba et al. (published June 8, 2024)

In this trial, researchers assessed the efficacy and safety of once-weekly tirzepatide in persons with metabolic dysfunction–associated steatohepatitis (MASH) and moderate or severe fibrosis.

MASH, formerly known as NASH (nonalcoholic steatohepatitis), is a progressive liver disease characterized by excess fat in the liver, hepatic inflammation, and hepatocyte injury, with or without fibrosis.

WHY WAS THE TRIAL DONE?

MASH is associated with liver-related complications and death. Tirzepatide, a glucose-dependent insulinotropic

PARTICIPANTS

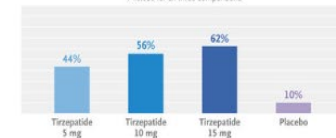


RESULTS

The percentage of participants who had resolution of MASH without worsening of fibrosis was significantly higher in all three tirzepatide groups than in the placebo group.

Resolution of MASH and No Worsening of Fibrosis

P<0.001 for all three comparisons



Gastrointestinal events were the most common adverse events with tirzepatide and were mostly mild or moderate in severity.

FIBROSIS STAGE

The percentage of participants who had an improvement (decrease) of at least one fibrosis stage without worsening of MASH (a key secondary endpoint) also favored the tirzepatide groups.



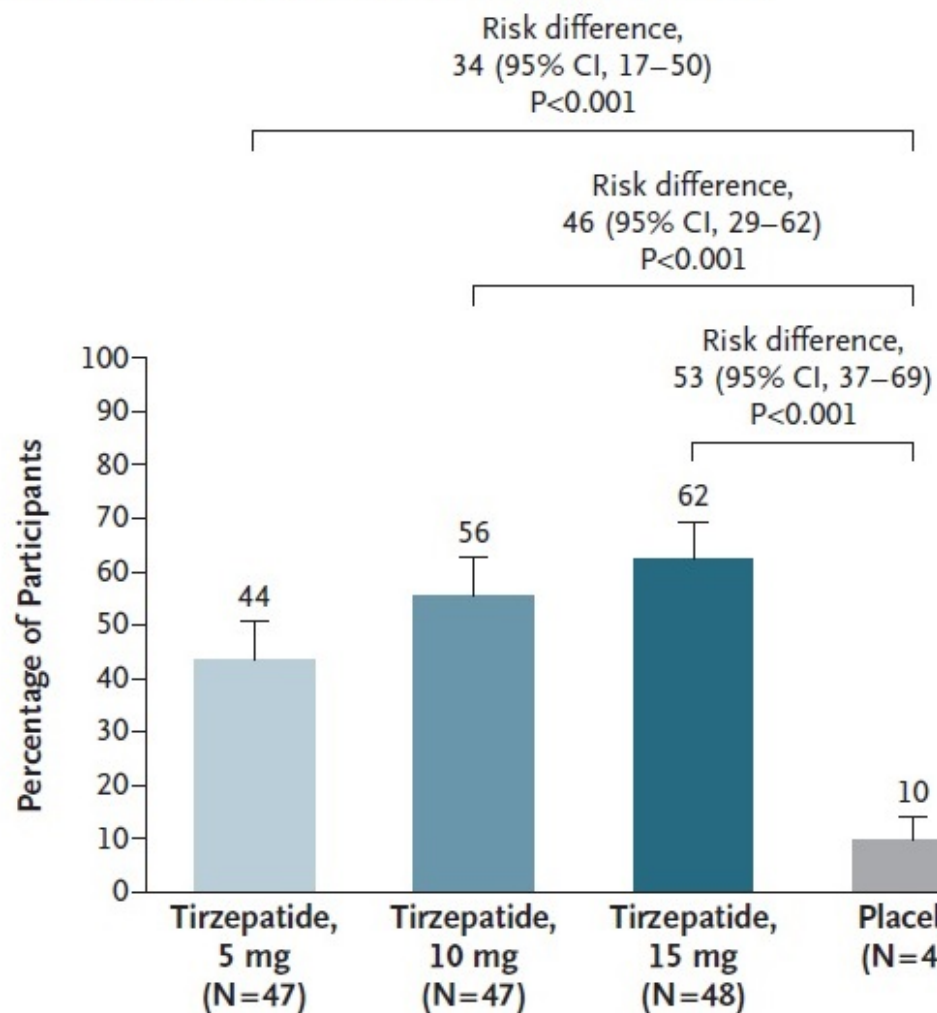
CONCLUSIONS

In participants with MASH and moderate or severe fibrosis, once-weekly tirzepatide of 5 mg, 10 mg, or 15 mg was more effective than placebo for resolution of MASH without worsening of fibrosis.

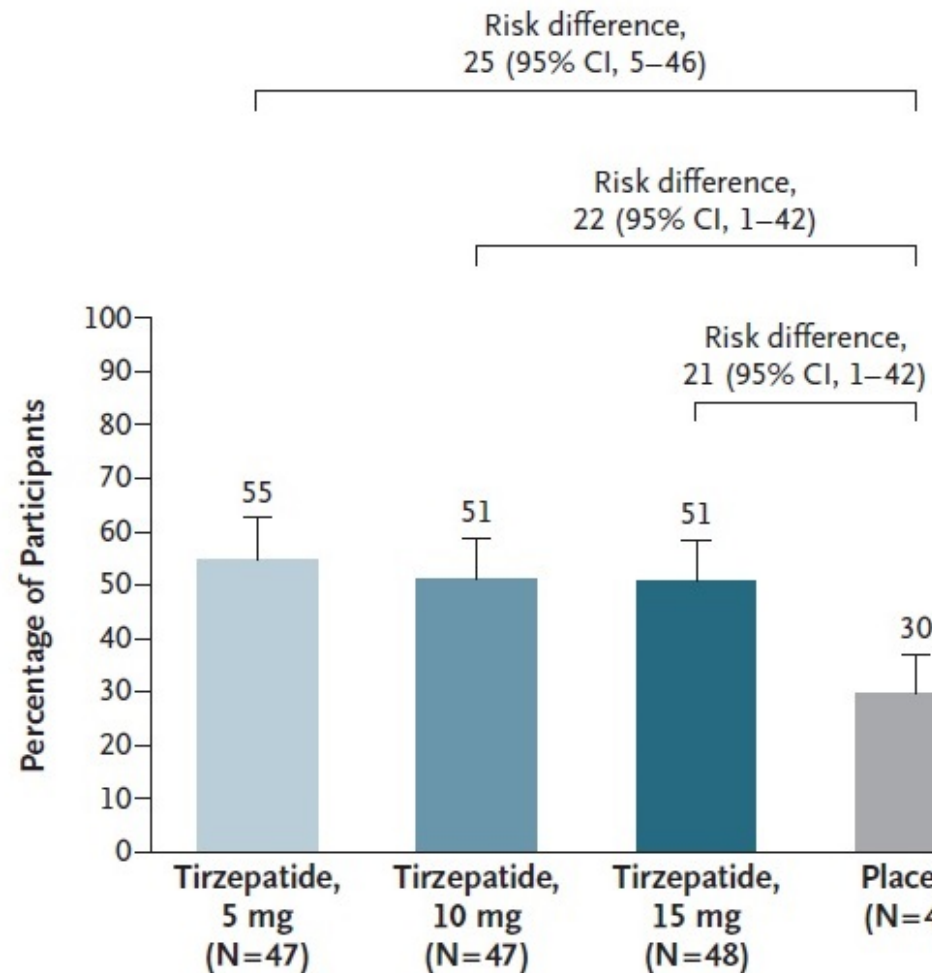
metabolic dysfunction–associated steatohepatitis with liver fibrosis.

Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society.

A Resolution of MASH and No Worsening of Fibrosis



B Decrease of ≥ 1 Fibrosis Stage and No Worsening of MASH



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 25, 2024

VOL. 391 NO. 4

Tirzepatide for Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis

R. Loomba, M.L. Hartman, E.J. Lawitz, R. Vuppalanchi, J. Boursier, E. Bugianesi, M. Yoneda, C. Behling, O.W. Cummings, Y. Tang, B. Brouwers, D.A. Robins, A. Nikooie, M.C. Bunck, A. Haupt, and A.J. Sanyal,
for the SYNERGY-NASH Investigators*

CONCLUSIONI DELLO STUDIO

- Tirzepatide ha mostrato efficacia significativa vs placebo nella MASH con fibrosi F2–F3
- Benefici sia sulla risoluzione della MASH che sul miglioramento della fibrosi
- Risultati dose-dipendenti (massimo effetto con 15 mg)
- Necessari studi di fase III più ampi e a lungo termine

Take Home Messages



Negli adulti con diabete di tipo 2, MASLD e sovrappeso o obesità, è indicato l'uso di GLP-1-RA o di GLP1/GIP come terapia per la perdita di peso, con potenziali benefici nella MASH

Negli adulti con diabete di tipo 2 e MASH confermato da biopsia o in quelli ad alto rischio di fibrosi epatica (FIB4>2.67), GLP-1 RA o GLP-1-RA/GIP sono indicati per il Management glicemico grazie ai potenziali effetti benefici sulla MASH

Negli adulti con diabete di tipo 2 e MASLD, l'uso di terapie ipoglicemizzanti diverse dai GLP-1 RA può essere continuato secondo le indicazioni cliniche (presenza di DKD, HF soprattutto indicati SGLT2), ma queste terapie non hanno prove di beneficio nella MASH

Gli adulti con diabete di tipo 2 e MASLD presentano un rischio cardiovascolare aumentato; pertanto, si raccomanda una gestione completa dei fattori di rischio cardiovascolare con le terapie che hanno mostrato effetti cardio-nefroprotettivi (SGLT2 e GLP1-ra)

Take Home Messages



Resmetirom (80 mg e 100 mg) e Semaglutide (2,4 mg) sono, attualmente, gli unici farmaci approvati per la cura della MASH da FDA (Stati Uniti).

In Italia e in Europa nessun farmaco è stato ancora approvato per la cura della MASH Da EMA e AIFA

Gli attuali RCT sulla classe degli incretino-mimetici stanno dando risultati molto importanti sull'efficacia di questi farmaci nel trattamento della MASH

Data la stretta correlazione tra diabete e MASH e l'efficacia di GLP1-ra e GLP1/GIP nella gestione di entrambe queste condizioni patologiche, il ruolo del diabetologo può essere importante nel management della MASH soprattutto nelle fasi iniziali di malattia

*Grazie per
l'attenzione!!*

