



Πανελλήνια Εκπαιδευτική
Συνάντηση ΕΛΙΓΑΣΤ

Εξελίξεις στη Γαστρεντερολογία και Ηπατολογία

Περίπτωση ασθενούς με MASLD

Μαργαρίτα Παπαθεοδωρίδη

Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας,

Α Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική

Γ.Ν.Α. Λαϊκό

NEW NAFLD= **MASLD** (Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease)



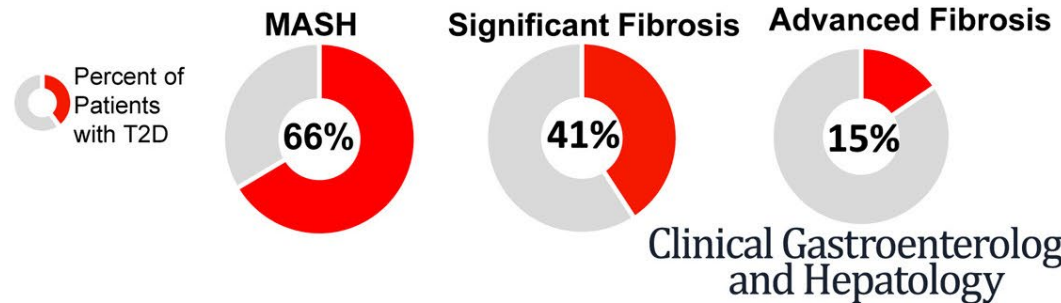
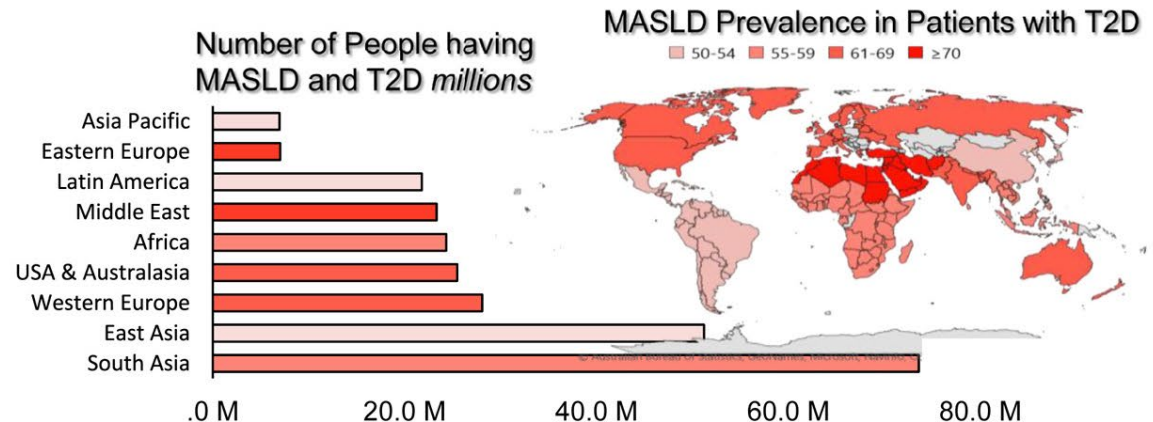
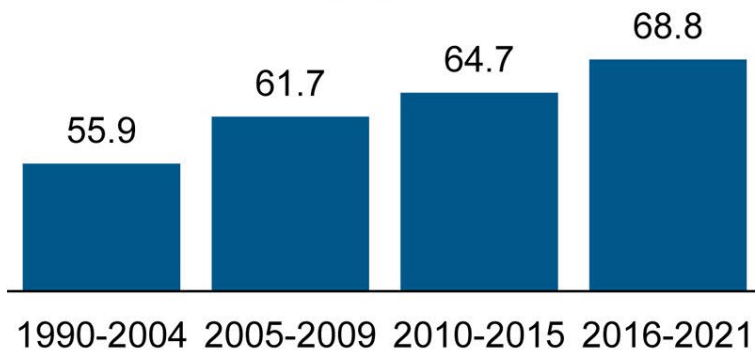
25.5% → 30-32%

Globally

436 Million Adults with T2D

65% of T2D with MASLD

MASLD in T2D (%) IS ON THE RISE





Άνδρας, 72 ετών, προσέρχεται στο Εξωτερικό Ηπατολογικό ιατρείο λόγω αυξημένων τρανσαμινασών και φερριτίνης από ετών.

Ατομικό αναμνηστικό: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, Δυσλιπιδαιμία, TTP (1984), Καπνιστής (5-6 τσιγάρα/24ωρο), Αλκοόλ όχι

Φαρμακευτική αγωγή κατ'οίκον: Μετφορμίνη, Εμπαγκλιφοζίνη, Ροσουβαστατίνη

Κλινική εξέταση: χωρίς παθολογικά ευρήματα, BMI 25,4 kg/m², Περίμετρος μέσης 98 cm

Κατευθυντήριες οδηγίες 2024

European Association for the Study of the Liver (EASL)
European Association for the Study of Diabetes (EASD)
European Association for the Study of Obesity (EASO)



Ανδρας, 72 ετών, προσέρχεται στο Εξωτερικό Ηπατολογικό ιατρείο λόγω αυξημένων τρανσαμινασών και φερριτίνης από ετών.

Ατομικό αναμνηστικό: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, Δυσλιπιδαιμία, ΤΤΡ (1984), Καπνιστής (5-6 τσιγάρα/24ωρο)

Φαρμακευτική αγωγή κατ'οίκον: Μετφορμίνη, Εμπαγκλιφοζίνη, Ροσουβαστατίνη

Κλινική εξέταση: χωρίς παθολογικά ευρήματα, BMI 25,4 kg/m², Περίμετρος μέσης 98 cm

	5/2/2012	8/10/2020	4/6/2021	9/9/2022	11/7/2023
GL		95 (70-100)	124 (70-115)	126 (74-109)	98
Hemoglobin a1c	5,9	6,3 (4,5-6,2)		6,2	4,8
Cholesterol		177 (<200)	166 (<200)	179 (143-170)	
LDL		42 (<40)	38 (<35)		56
LDL		122 (<100)	103		121
LDL		96 (<85)	31 (<40)		72
Sept	82	105 (13,6)	90 (<57)	116	26
Ferritin	608	698	884 (125-274)	776	997
ESR	52	66	52	52	16
lgG	1620	1380		1550	
IgM	30	35		36	
FIB				280 (180-300)	301 (180-350)
QUICK				0,79 (0,10-1,00)	1,03 (0,10-1,00)
ΣΚΛΗΡΥΤΩΣΗ					
TSU	4,930	2,960 (0,330-4,500)	4,971 (0,35-4,94)	3,207	1,672 (0,550-4,780)
FT4		1,20 (0,88-2,00)		0,97 (0,89-1,78)	1,12 (0,88-1,76)
ANA	+	(1/80)	(-)	-1/160	
ANKA		(-)			
LKM		(-)	(-)	(-)	(-)
Anti TPO	>1300	397(0,5-60,0)	58,83 (<5,61)		
ASMA	+	(1/20)	(-)	+(1/20)	
Anti TG	+	(1/40)		(1/40)	
Anti TG		>1000 (<4,11)			
Eosinophils	4,2	7,9		6,6	7,7
MONO%				7,6	10,3
Basils				2,02	
Albherogenic Index		4,2			
Liver Elastography		Absence of liver fibrosis			
Metavir Score:					
F0 - F1					F2, S1

Ηλικία 72,

ALT 116, AST 52, PLT 175 → **FIB-4= 2.2**

MD CALC Search "QT interval" or "QT" or "EKG"

Fibrosis-4 (FIB-4) Index for Liver Fibrosis

Noninvasive estimate of liver scarring in HCV and HBV patients, to assess need for biopsy.

When to Use Pearls/Pitfalls Why Use

Age years
Use with caution in patients <35 or >65 years old, as the score has been shown to be less reliable in these patients

AST Aspartate aminotransferase Norm: 15 - 41 U/L

ALT Alanine aminotransferase Norm: 1 - 35 U/L

Platelet count Norm: 150 - 350 × 10⁹/L

Result:
Please fill out required fields.

Παρακλινικός έλεγχος αλλαχού

US άνω κοιλίας: Ηπατομεγαλία, ετερογένεια, υπερτροφία κερκοφόρου λοβού, εστιακή λίπωση

	5/2/2019	8/10/2020	4/6/2021	9/9/2022	11/1/2023
GL	-	95 (70-100)	124 (70-115)	126 (74-106)	98
Hemoglobin a1c	5,9	6,3 (4,5-6,2)	-	6,2	4,8
Cholesterol	-	177 (<200)	166 (<200)	179 (<170)	-
HDL Cholesterol	-	42 (>40)	38 (>35)	-	-
LDL	-	122 (<100)	103	121	56
Sgot	38	56 (5-37)	31 (5-40)	52	27
Sgpt	82	105 (13-63)	50 (5-35)	116	28
Ferritin	668	698	464 (21-274)	736	597
ESR	52	30	-	22	16
IgG	1620	1380	-	1550	-
IgM	36	35	-	35	-
FIB	-	-	-	280 (180-350)	351(180-350)
ΟΛΙΚΗ ΧΩΛΕΡΥΘΙΝΗ	-	-	-	0,73 (0,10 - 1,00)	1,03 (0,10-1,00)
TSH	4,930	2,960 (0,300 - 4500)	4,971 (0,35-4,94)	3,207	1,672 (0,550 - 4,780)
FT4	-	1,20 (0,80- 2,00)	-	0,97 (0,89- 1,76)	1,12 (0,89-1,76)
ANA	+ (1/80)	(-)	-	- 1/160	-
	+ - (1/166)	-	-	-	-
ANKA	-	(-)	-	(-)	-
LKM	- (1/20)	s	-	αρνητικό	-
Anti TPO	> 1300	397(0,5 - 60,0)	58,83 (<5,61)	-	-
ASMA	+ (1/20)	(-)	-	+/(1/20)	-
	+ - (1/40)	-	-	- (1/40)	-
Anti TG	-	-	>1000 (<4,11)	-	-
Eosinophils	4,2	7,9	-	6,6	7,7
MONO%	-	-	-	7,6	10,3
Bir B12	-	-	-	202	-
Atherogenic Index	-	4,2	-	-	-
Liver Elastography	-	Absence of liver fibrosis	-	-	-

Metavir Score:
F0 - F1

F2, S1

Ελαστογραφία ήπατος 20/11/2022

Shear wave 12.3 kPa (IQR 1.4)

Fibroscan 10.3 kPa (IQR 0.8)

CAP 285dB/m

παρεγχυματικά κύτταρα (βαθμός 2+, χρωστήρας) με εστιακή λιπώδη αλάτωση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Εικόνα ηπατικού παρεγχύματος με **σοβαρή στεάτωση** και **ήπια στεατοηπατίτιδα** μη αλκοολικής (μεταβολικής) αιτιολογίας με βάση το ιστορικό του ασθενούς με γεφυροποιό ίνωση (NAS score 5 και στάδιο ίνωσης F3 κατά Kleiner 2005, S3A2F3 κατά FLIP/Bedossa 2012). **Ήπια σιδήρωση** βαθμού 2+ με κυτταρική και υποκυτταρική κατανομή ενδεικτική δευτεροπαθούς αιτιολογίας και έμμεσα στοιχεία ήπιας χρόνιας χολόστασης προφανώς δευτεροπαθούς αιτιολογίας σχετιζόμενης με τη γεφυροποιό ίνωση.

Δεν παρατηρούνται διαγνωστικά στοιχεία πρωτοπαθούς χολαγγειοπάθειας ή πρότυπο χρόνιας ηπατιδικής βλάβης άλλης αιτιολογίας.

Τι χρειάζεται για τη διάγνωση MASLD το 2025?

1. Στεάτωση ήπατος (απεικόνιση ή βιοψία)
2. Τουλάχιστον 1 καρδιομεταβολικό κριτήριο
3. Αποκλεισμός άλλης αιτίας στεάτωσης

ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ (≥1/ 5)

1. BMI ≥25 ή **Περίμετρος μέσης >94/80 cm** (Α/Γ)
2. Γλυκόζη νηστείας ≥100 mg/dL ή γλυκόζη ≥140 mg/dL 2 ώρες μετά από φόρτιση ή HBA1c ≥5.7% ή **ΣΔ2 ή αντιδιαβ. θεραπεία**
3. ΑΠ ≥130/80 mmHg ή αντιϋπερτασική θεραπεία
4. Τριγλυκερίδια ≥150 mg/dL ή **αντιλιπιδαιμική θεραπεία**
5. HDL ≤40 mg/dL ή αντιλιπιδαιμική θεραπεία

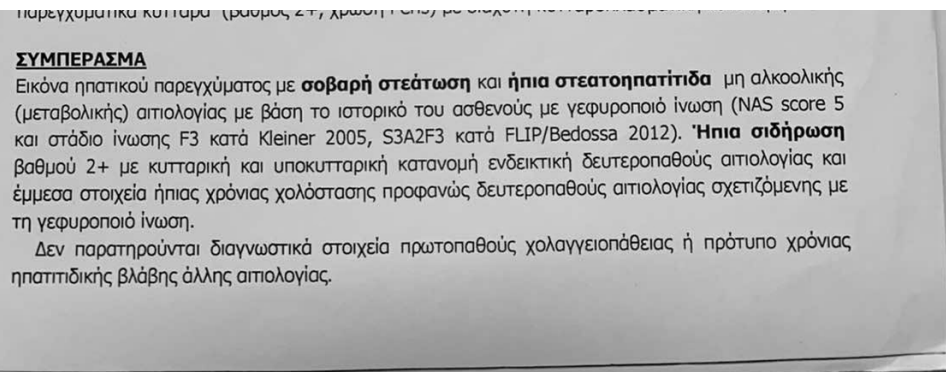


Πίσω στο περιστατικό

72χρ. άνδρας με ΣΔ2 και MASLD

Επειδή $FIB-4 > 1,3$  Περαιτέρω έλεγχος ίνωσης
Ελαστογραφία ήπατος = 12.3kPa

Η ΒΙΟΨΙΑ ήπατος παραμένει το gold standard



Δεύτερης γραμμής εκτίμηση βαρύτητας ίνωσης



Πίσω στο περιστατικό

72χρ. άνδρας με ΣΔ2 και MASLD και
προχωρημένη ίνωση

Shear wave 12.3 kPa (IQR 1.4)
Fibroscan 10.3 kPa (IQR 0.8)

Ιστολογική εξέταση: Σοβαρή στεάτωση και ήπια στεατοηπατίτιδα μεταβολικής (μη αλκοολικής αιτιολογίας) με ίνωση F3 κατά Kleiner.

Θεραπευτική αντιμετώπιση?

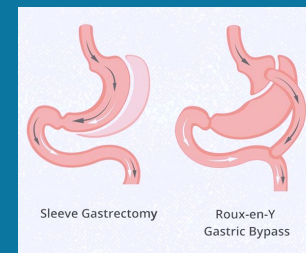
ΑΛΛΑΓΕΣ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ



- BMI ≥ 40 kg/m²
- BMI ≥ 35 kg/m² + συννοσηρότητες
- BMI $\geq 30^*$ kg/m² + ΣΔ2 και/ή ΑΥ με κακή ρύθμιση

GLP-1 receptor agonist

Semaglutide 0.4mg



- Multicenter double-blinded RCT phase II
- N=320 w/BMI>25 +/- DM2
- 72 weeks rando 3:3:3:1:1:1 sema 0.1/0.2/0.4mg sc vs placebo

Semaglutide 0.4 vs placebo:

Primary endpoint **Βελτίωση της NASH χωρίς επιδεινωση ίνωσης** (OR 6.87, 95% CI 2.6-17.6)

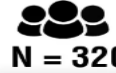
Secondary endpoint: Βελτίωση ίνωσης (OR 1.42, 95%CI 0.62, 3.28)

A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis

A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled intervention trial



Rationale : Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a common disease that is associated with increased morbidity and mortality, with limited treatment options. The efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide in NASH is unknown.



N = 320

Eligible patients were 18 to 75 years of age with or without type 2 diabetes BMI > 25 at the time of screening
Histologic evidence of nonalcoholic steatohepatitis and an activity score of >4

Primary Outcome

Resolution of Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with no worsening of fibrosis.



Semaglutide

0.1, 0.2 or 0.4 mg
SQ once a day

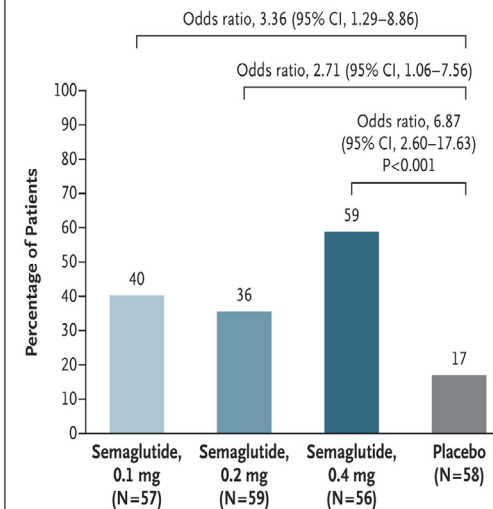
OR



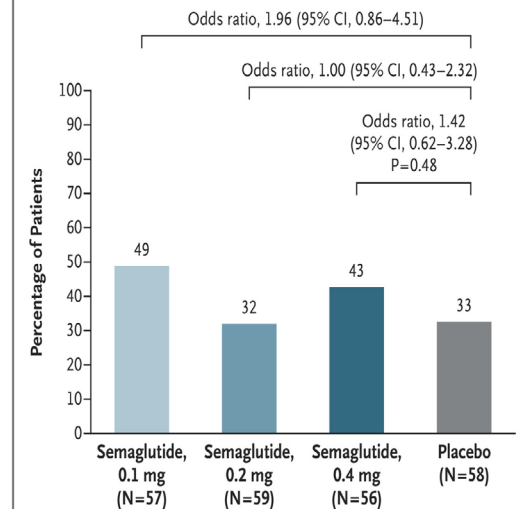
Placebo

SQ once a day

A Resolution of NASH with No Worsening of Liver Fibrosis (primary end point)



B Improvement in Liver Fibrosis Stage with No Worsening of NASH (confirmatory secondary end point)





Πίσω στο περιστατικό

72χρ. άνδρας με ΣΔ2 και MASLD **και**
προχωρημένη ίνωση

Θεραπευτική αντιμετώπιση?

20/11/2022

10/10/2023

22/11/2023

12/01/2025

Έναρξη Semaglutide 1mg/wk sc

Semaglutide 1mg/wk sc

Semaglutide 0.5mg/wk sc

SWE 12.3 kPa (IQR 1.4)

SWE 6.2 kPa (IQR 1.4)

SWE 7.6 kPa (IQR 0.6)

SWE 5.8 kPa (IQR 1.4)

(Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων)

- Καμμία

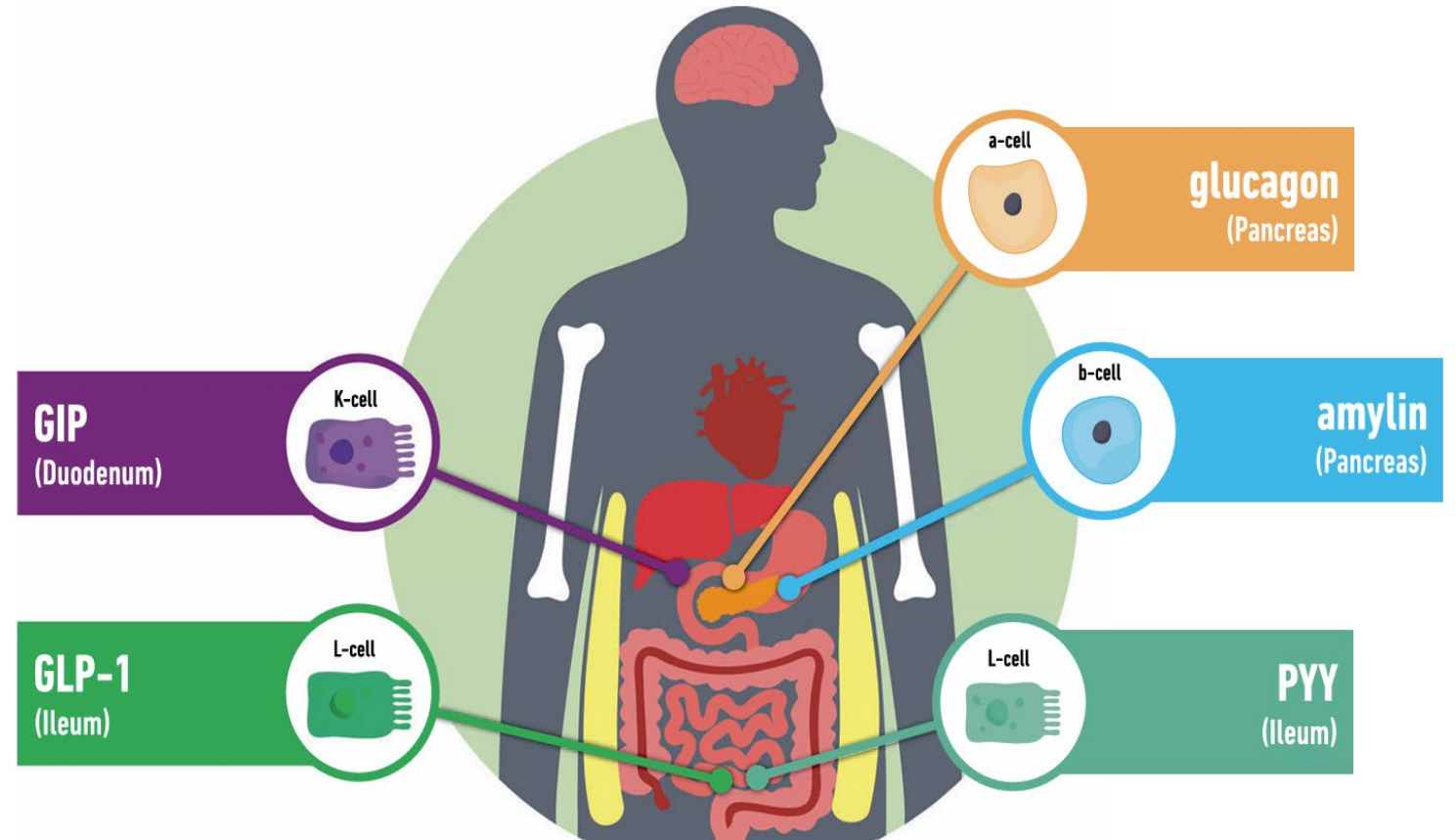
Incretins in MASLD

GLP-1

Έμμεση δράση στη MASH

- μείωση της πρόσληψης θερμίδων,
- του σωματικού βάρους
- και της αντίστασης στην ινσουλίνη

μειωμένη συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ και ηπατικής φλεγμονής



Κατευθυντήριες Οδηγίες

EASL-EASD-EASO 2024

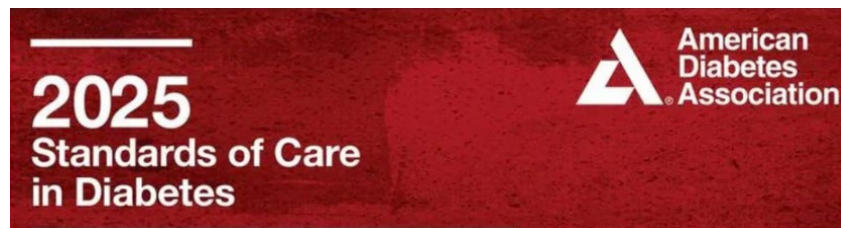
EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)^{*}

European Association for the Study of the Liver (EASL)^{*}, European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO)

Recommendations

- In the absence of a formal demonstration of histological improvement in large, well conducted, phase III trials, glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP1RA) cannot currently be recommended as MASH-targeted therapies (**LoE 5, strong recommendation, strong consensus**).
- GLP1RAs are safe to use in MASH (including compensated cirrhosis) and should be used for their respective indications, namely type 2 diabetes and obesity, as their use improves cardiometabolic outcomes (**LoE 2, strong recommendation, strong consensus**).

ADA 2025



MASLD with F0-F1

	Obesity pharmacotherapy	Diabetes pharmacotherapy	MASH pharmacotherapy
	Prefer GLP-1 RA, dual GIP and GLP-1 RA	Prefer GLP-1 RA, dual GIP and GLP-1 RA, pioglitazone, SGLT2i	Not indicated

Resmetirom (THR β agonist)



EASL-EASD-EASO 2024

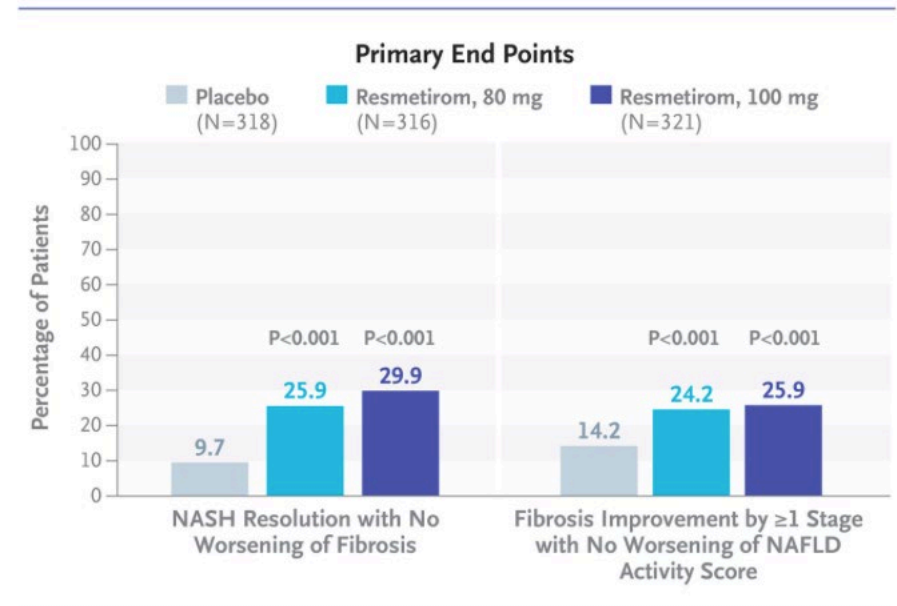
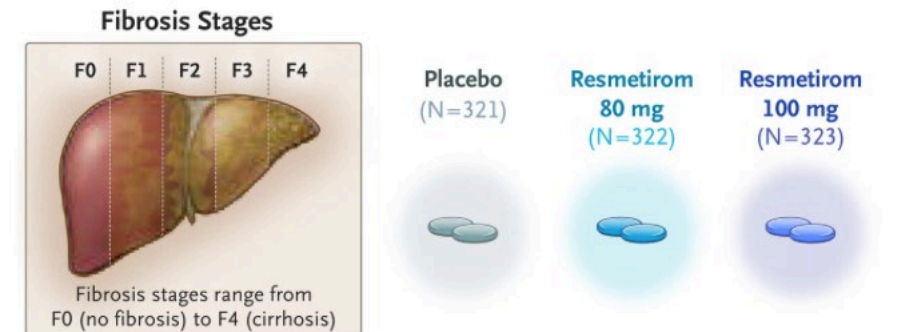
EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)^{*}

European Association for the Study of the Liver (EASL)^{*}, European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO)

Recommendations

- If approved locally and dependent on the label, adults with non-cirrhotic MASH with significant liver fibrosis (stage ≥ 2) should be considered for treatment with resmetirom as a MASH-targeted therapy, as this treatment demonstrated histological efficacy on steatohepatitis and fibrosis in a large phase III registrational trial with an acceptable safety and tolerability profile (**LoE 2, strong recommendation, consensus**).

Phase III MAESTRO NASH trial: Βελτίωση της ίνωσης



Semaglutide 2.4mg- ESSENCE trial RCT Phase III

- Sema 2.4mg vs placebo (N=400) σε F2(N=250)+F3(N=550)

Primary endpoints

- Υποχώρηση στεατοηπατίτιδας χωρίς επιδείνωση ίνωσης
- Βελτίωση ίνωσης χωρίς επιδείνωση στατοηπατίτιδας

Methods Trial design

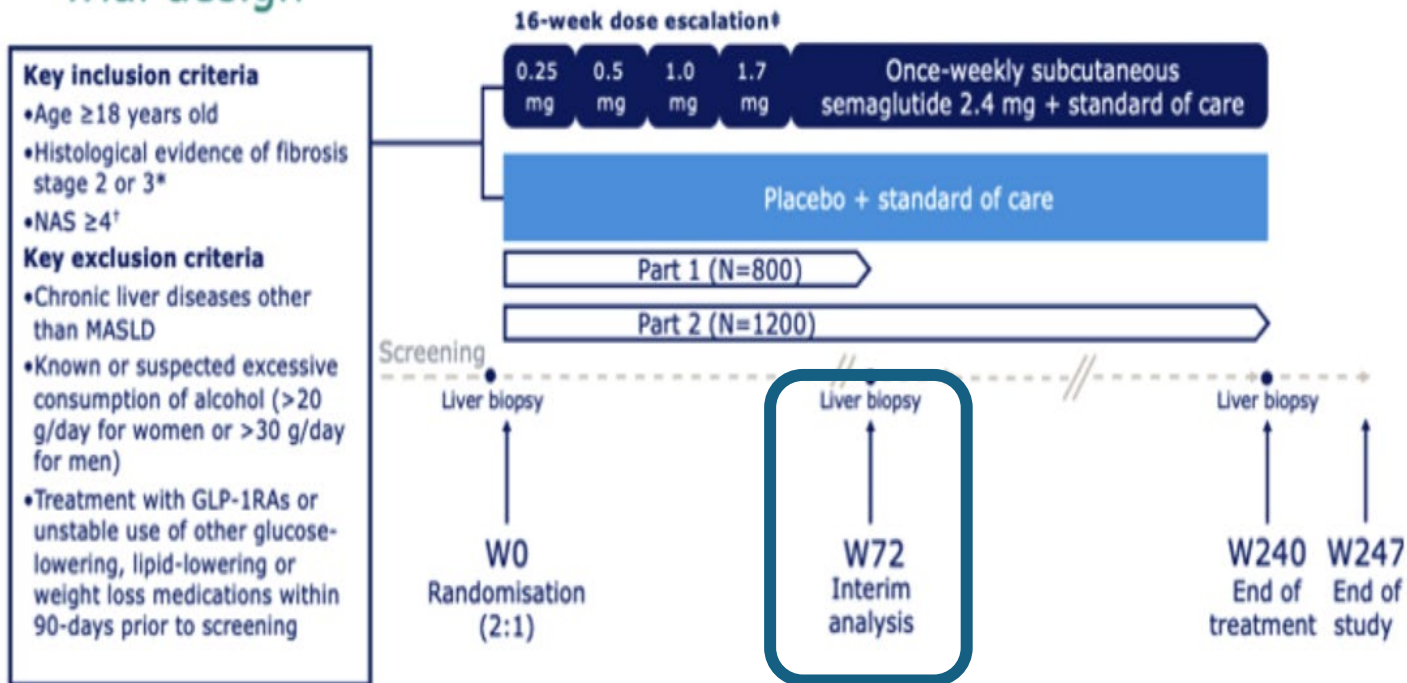
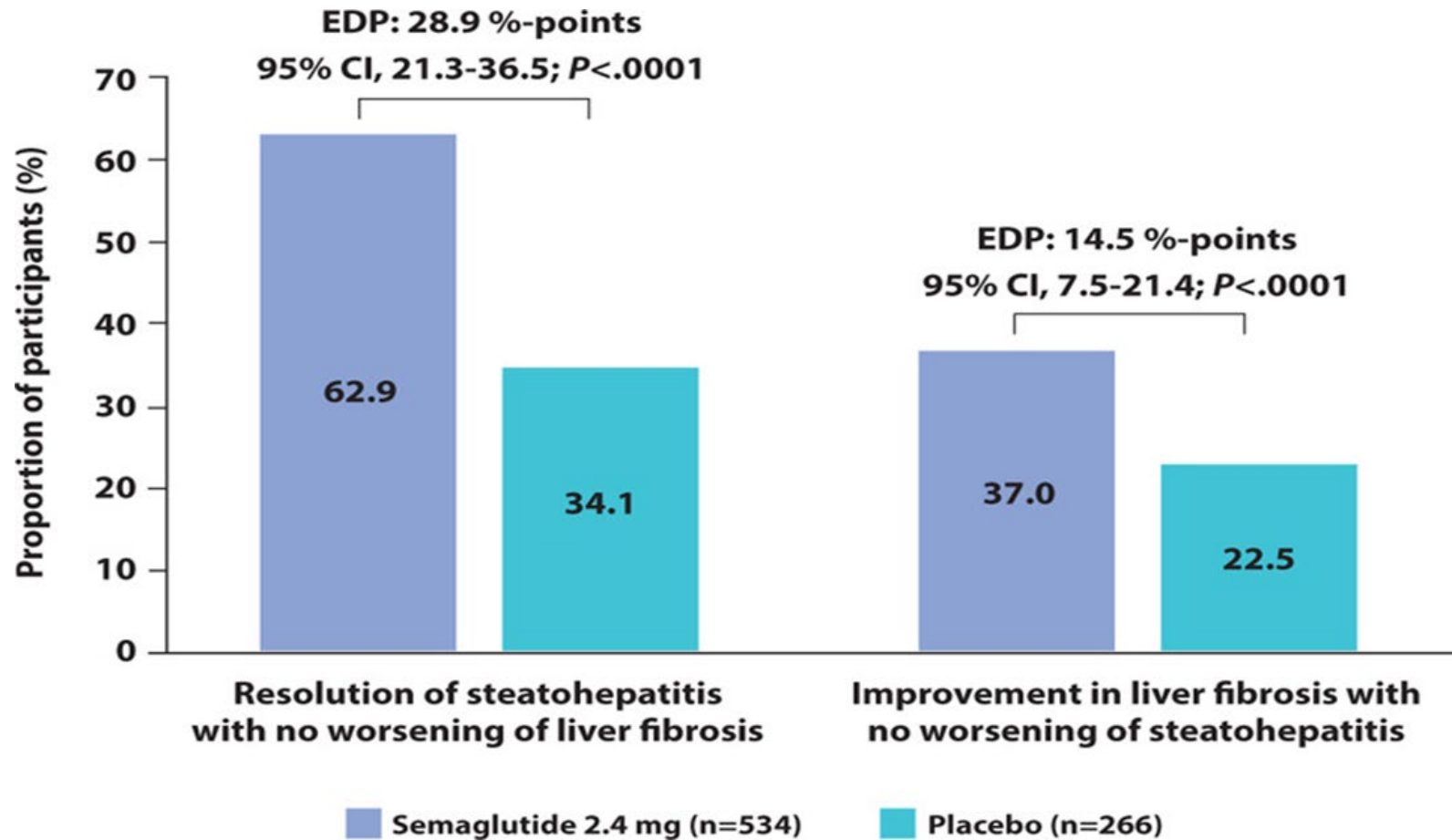


TABLE 2 | ESSENCE baseline laboratory parameters.

Fibrosis stage 2 (n = 250)	Fibrosis stage 3 (n = 550)	Total (N = 800)
----------------------------	----------------------------	-----------------

SEMAGLUTIDE 2.4 MG-ESSENCE TRIAL INTERIM ANALYSIS 72 WEEKS-PRIMARY ENDPOINTS



Name/ Agonist	Results in LFC/Body weight	Results in MASH/fibrosis	Ref study
Liraglutide 1.8mg GLP-1 agonist	Biopsy	39% MASH resolution vs 9% placebo –Worsening of Fibrosis stage: liraglutide 2 (9%) vs Placebo 8 (36%)	RCT phase II Armstrong et. al Lancet 2016
Semaglutide 2.4mg GLP-1 agonist	MRI-PDFF LFC–58% vs 17% placebo (phase II) Weight loss 11% vs 2% placebo	63% MASH resolution vs 34% placebo 37% fibrosis improvement vs 23% placebo	Interim analysis 72 weeks phase III AASLD 2024 ESSENCE trial
Cotadutide GLP- glucagon coagonist	MRI-PDFF LFC -5% hepatic fat fraction vs placebo Weight loss >5% 41%	No biopsies	RCT phase II Shankar, S.S Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2024
Pemvidutide GLP-glucagon co agonist	MRI-PDFF LFC – 68.5% vs 7% placebo, weight loss -4.3%, ALT -13% vs placebo	No biopsies	RCT phase II Harrison et al, J Hep 2025
Efino-pegdutide GLP-glucagon co agonist	MRI_PDFF LFC -72% vs -40% sema 1mg Weight loss >10% 86%	No biopsies	RCT phase II Romero-Gomez et al, J Hep 2023
Survodutide GLP- glucagon Co agonist	Biopsy LFC -64% vs 7% placebo	62% MASH improvement vs 14% placebo 52% fibrosis improvement vs 25% placebo	RCT Phase II Sanyal et al, NEJM 2024
Tirzepatide GLP1-GIP	Biopsy LFC -57% vs 10% placebo Weight loss -15.6% (15mg)vs 1% placebo	44%, 56%, 62% MASH resolution vs 10% placebo 51% fibrosis improvement vs 30% placebo	RCT phase II Loomba et al., NEJM 2024
Retatrutide GLP-GIP-GCGR agonist	MRI-PDFF LFC -86% vs 5% placebo Weight loss -24% vs 2% placebo	No biopsies	RCT phase II Sanyal et al, Nat Med 2024

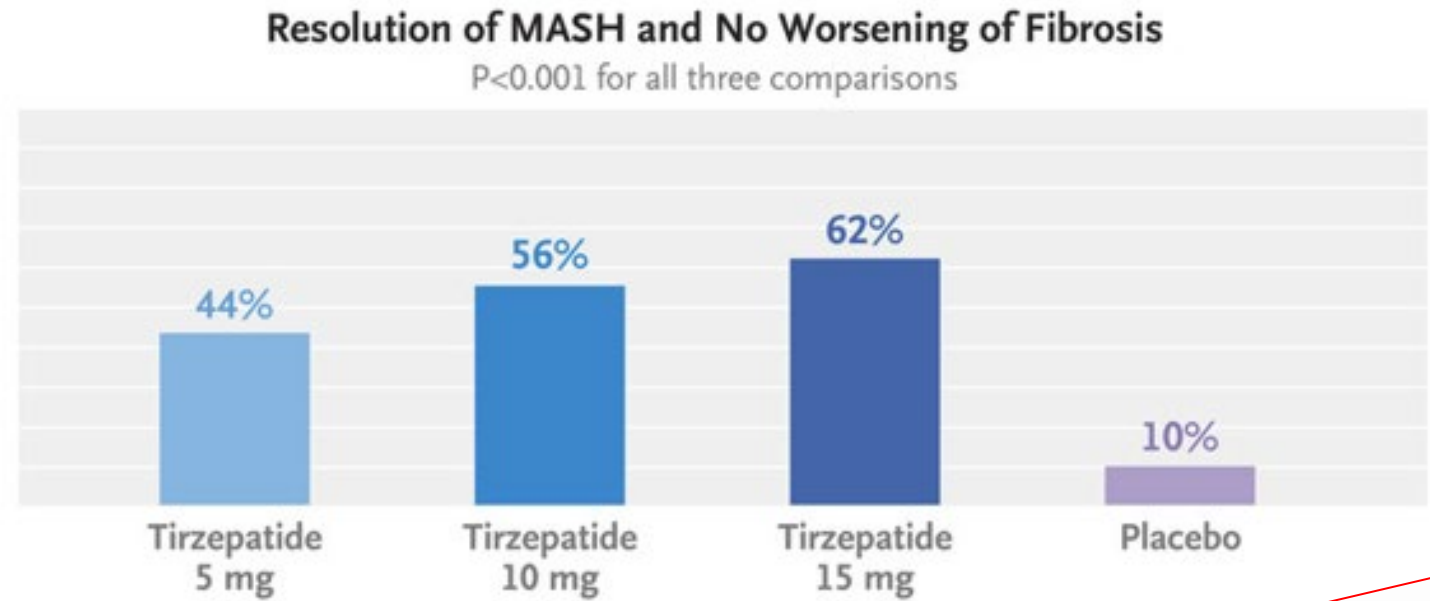
Dual GLP-1/GIP agonist **Tirzepatide**

SYNERGY-NASH Trial-phase II



- Multicenter, RCT in 150 patients with biopsy-confirmed MASH, F2-F3 fibrosis and NAFLD Activity Score ≥ 4 .
- Intervention
- Tirzepatide 5, 10, 15mg vs placebo in 52wks
- **Primary endpoint:**

MASH resolution without fibrosis worsening



LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- The small sample size did not provide adequate statistical power to evaluate the effect of tirzepatide on fibrosis.
- The trial was too short to assess the effect of tirzepatide on major adverse liver outcomes.

TAKE HOME MESSAGES

Σε κάθε ασθενή με ΣΔ2 ή παχυσαρκία και καρδιομεταβ. παράγοντες ή εμμένουσες τρανσαμινάσες πρέπει να υπολογίζεται FIB-4 score.

MASLD διάγνωση= στεάτωση (απεικονιστικά ή ιστολογικά) + ≥ 1 καρδιομεταβολικό παράγοντα κινδύνου.

Αντιμετώπιση MASLD: Αλλαγές τρόπου ζωής-απώλεια βάρους $>10\%$, φάρμακα, βαριατρική χειρουργική.

Αντιδιαβητικά φάρμακα με ευνοϊκή επίδραση στη MASLD (ινκρετινομιμητικά– semaglutide, tirzepatide) προς το παρόν συστήνονται ως θεραπεία σε MASH με ΣΔ2 ή παχυσαρκία, όχι ως θεραπεία MASH.

Αναμονή έγκρισης σεμαγλουτίδης ως θεραπεία για MASH & νέων δεδομένων από μελέτες φάσης III στο άμεσο μέλλον.