



11 Ottobre
2025

Le Obesità: aspetti psico-nutrizionali e aggiornamenti terapeutici



Edoardo Dalla Nora

Ambulatorio Centro per lo Studio e il Trattamento delle Malattie del Metabolismo, Aterosclerosi e Nutrizione Clinica.

Terapia dell'obesità: Steatoepatite

DISCLOSURE INFORMATION

negli ultimi due anni ho avuto i seguenti rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

Bruno, Mundipharma, Astra Zeneca

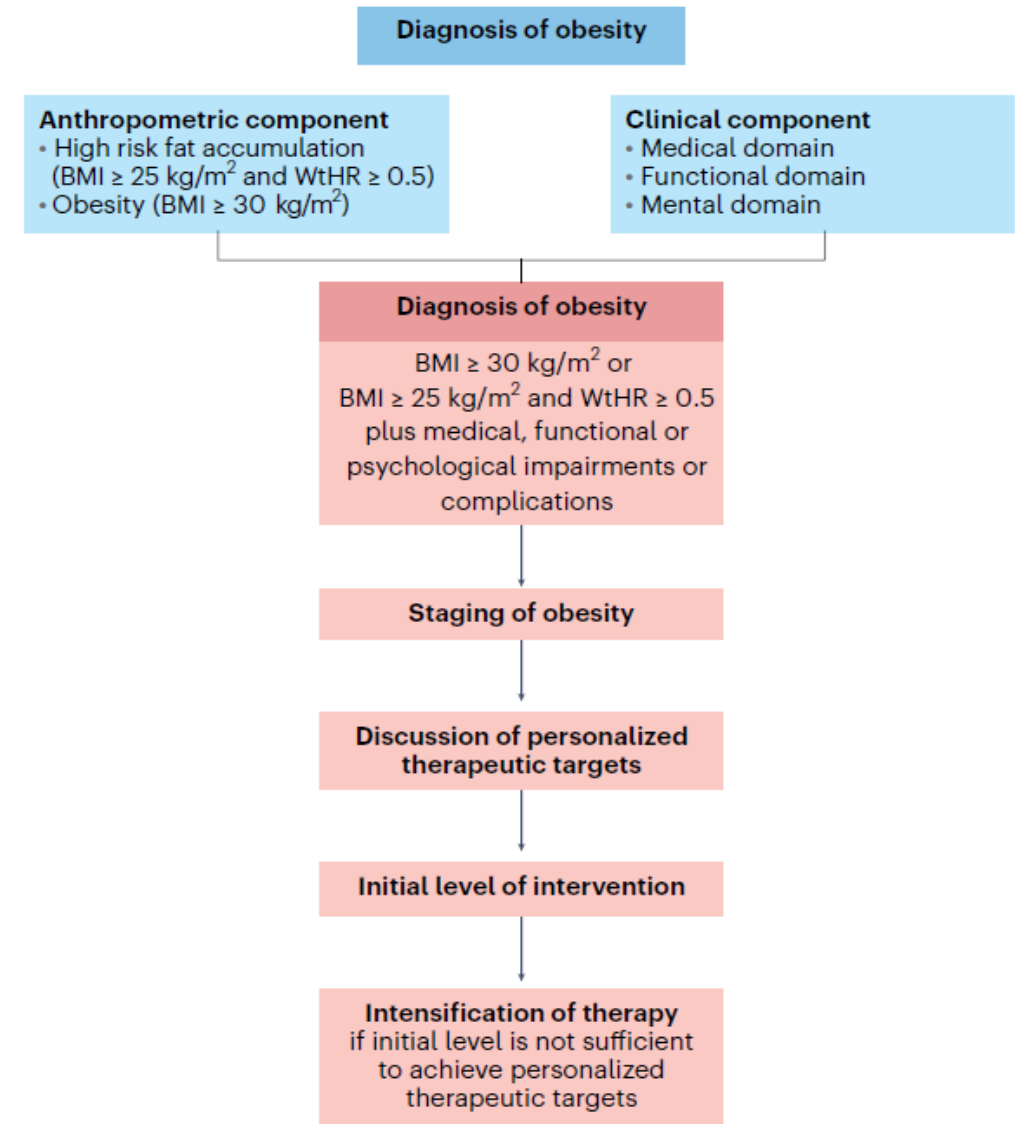
Obesità definizione

Malattia cronica, recidivante e progressiva basata sull'accumulo anomalo di grasso (adiposity-based chronic disease, ABCD)

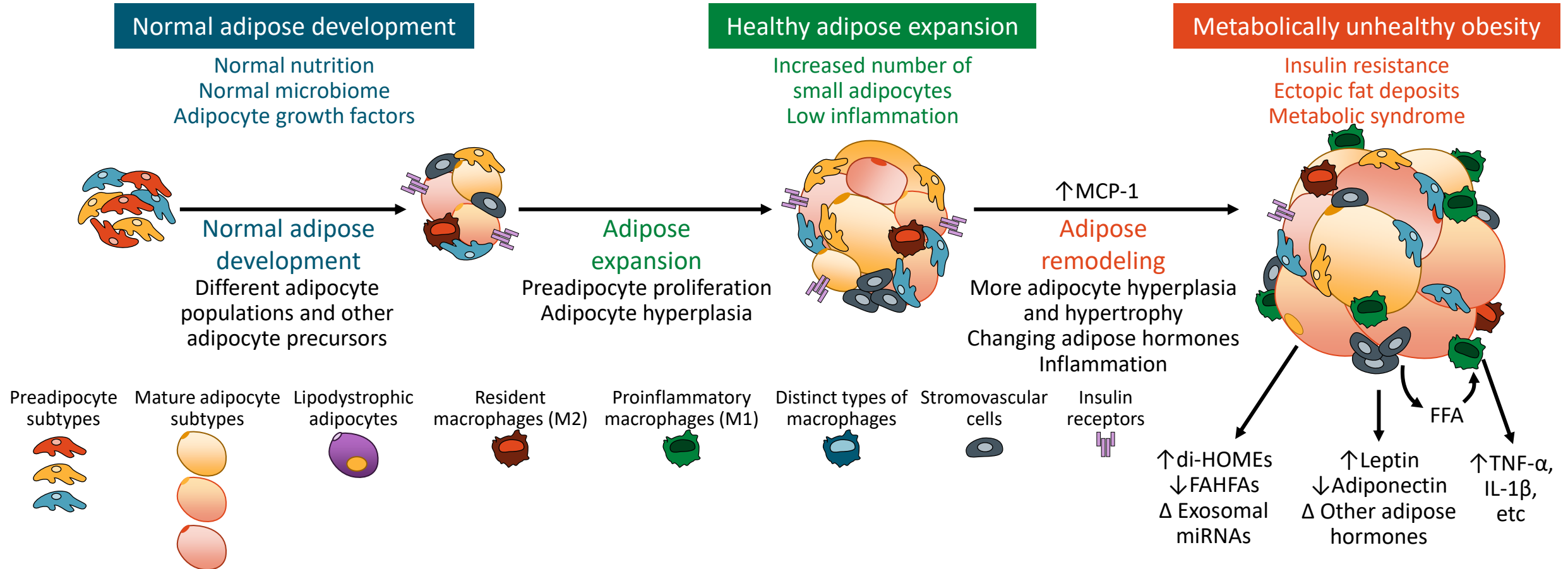
- Allinea l'obesità alle altre malattie croniche, con un approccio di gestione a lungo termine
- Riduce lo stigma
- Riconoscere la natura cronica della malattia
- Promuove un intervento precoce vista la natura progressiva
- Pone il focus sulla fisiopatologia e sul tessuto adiposo

Diagnosi e stadiazione

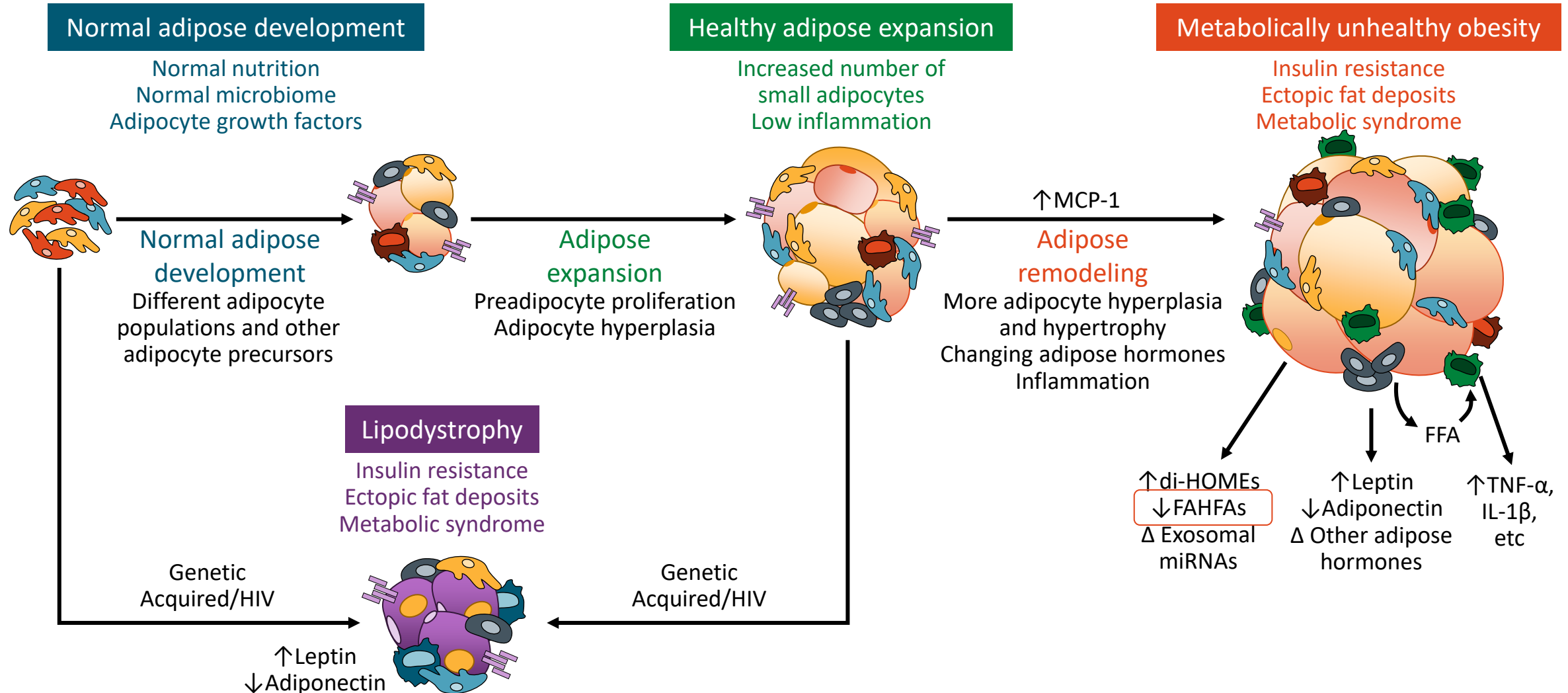
- Diagnosi: Il framework va **oltre il semplice BMI**, includendo la valutazione della distribuzione del grasso corporeo (in particolare il grasso viscerale) e gli effetti clinici di questo accumulo eccessivo.
- Viene introdotta la misura del **rapporto vita-altezza** (WtHR), poiché risulta essere un marcatore migliore di rischio cardiometabolico rispetto alla sola circonferenza vita.
- Si incoraggia anche l'uso di esami per la **composizione corporea** (ad esempio, DEXA o bioimpedenza) quando il BMI non è sufficiente.
- **Stadiazione**: L'obesità viene stadia **in base alla gravità delle complicanze** mediche, funzionali e psicologiche

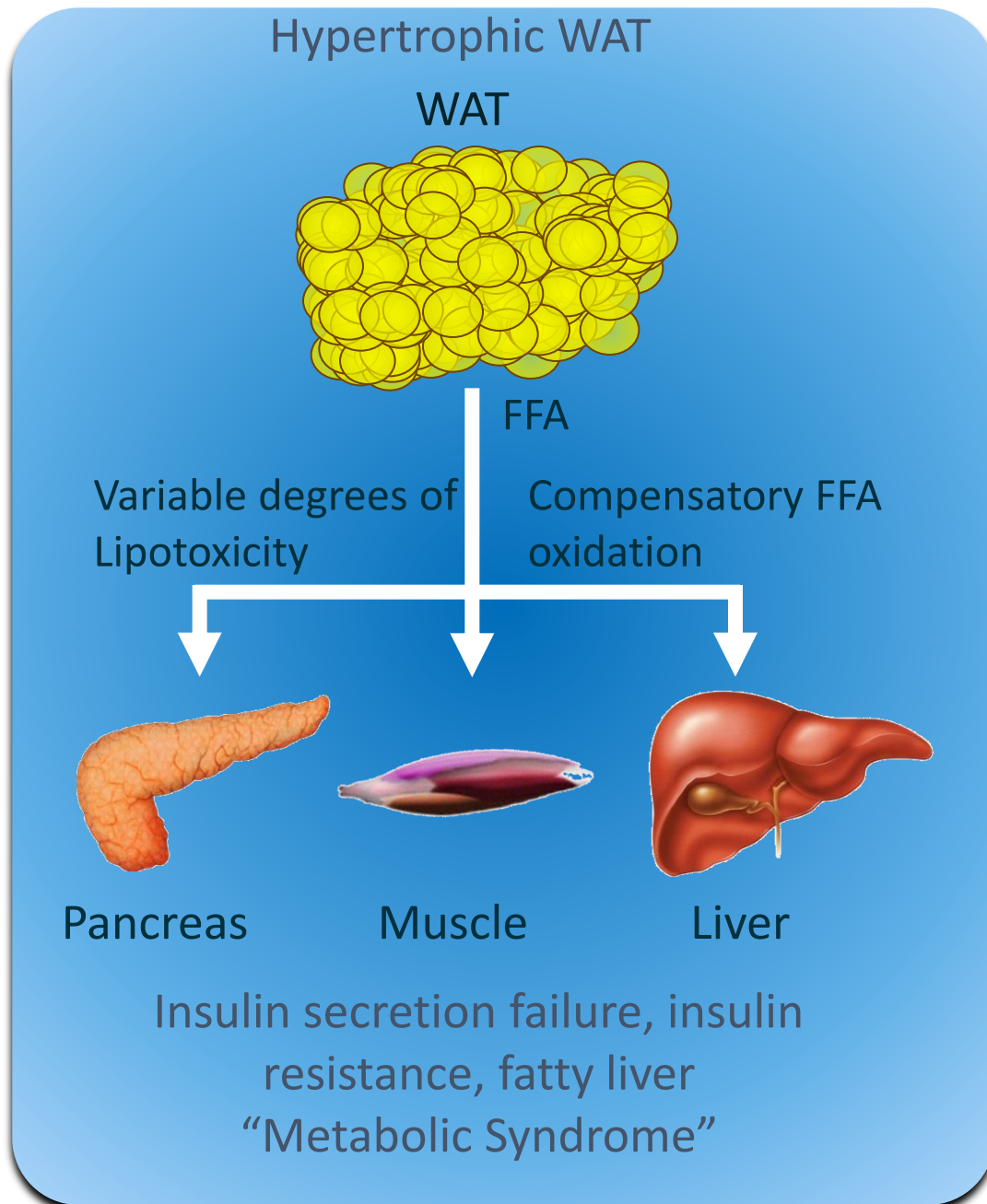


Adiposopatia alla base delle complicanze



Adiposopatia alla base delle complicanze

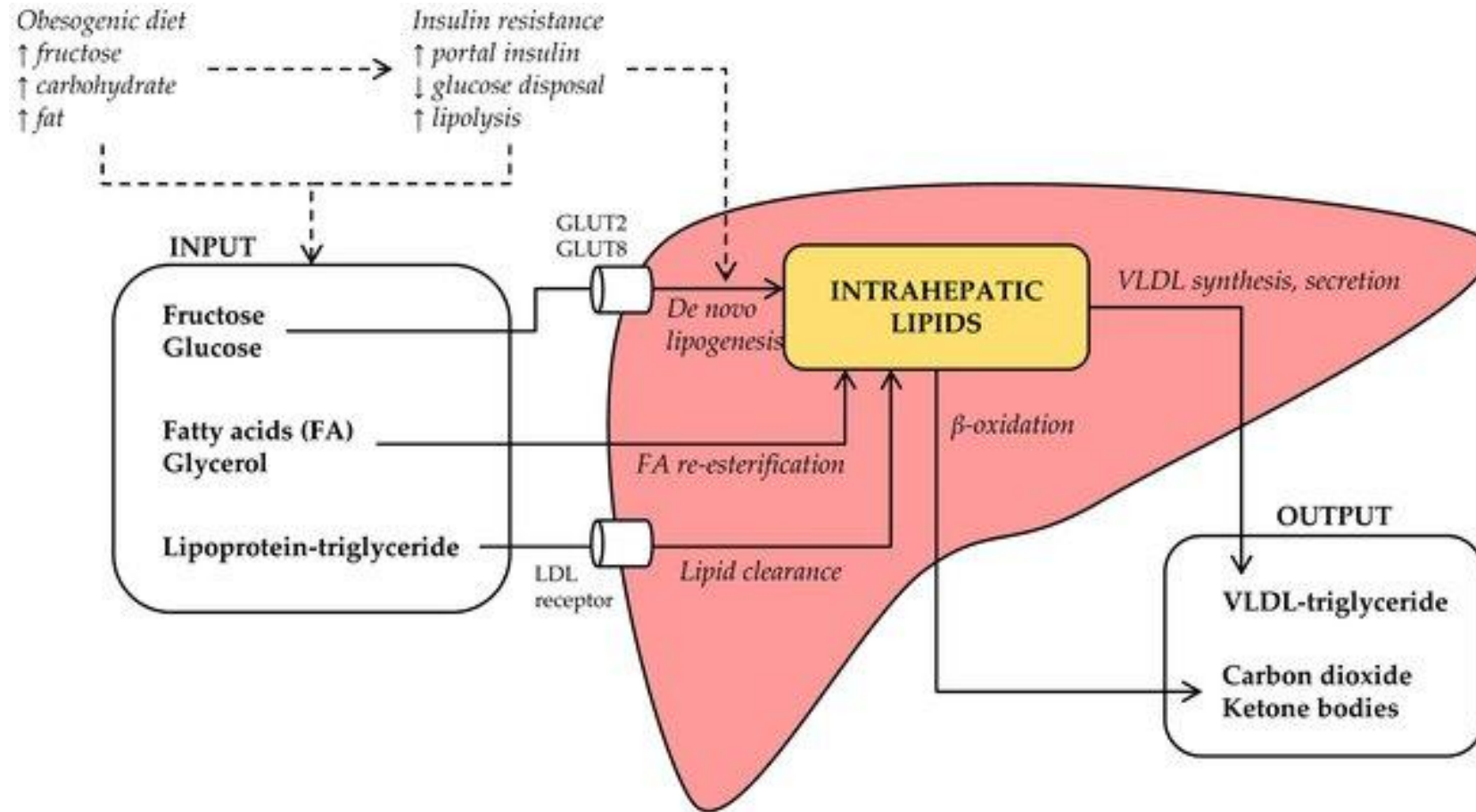




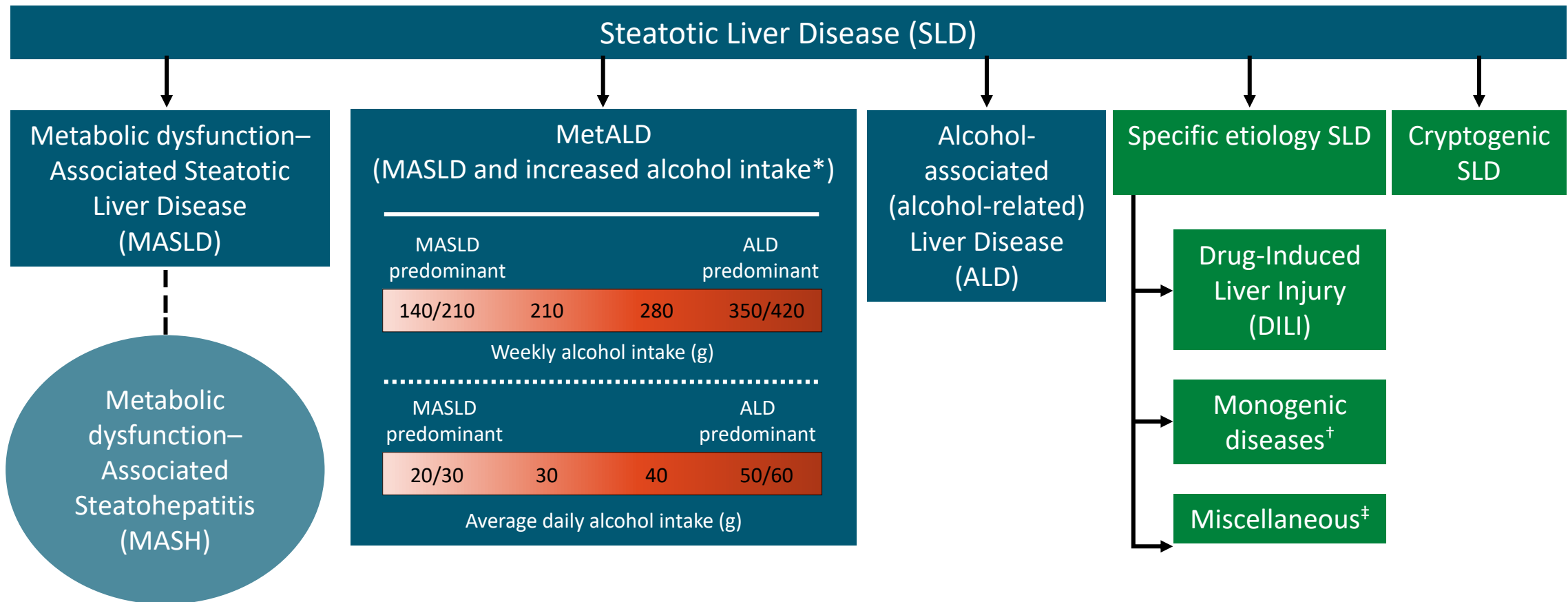
Accumulo ectopico di TA e trigliceridi

- Tessuto adiposo viscerale
- Fegato
- Pancreas
- Muscolo
- Cuore

Steatosis: fisiopatologia



Epatosteatosi : Classificazione

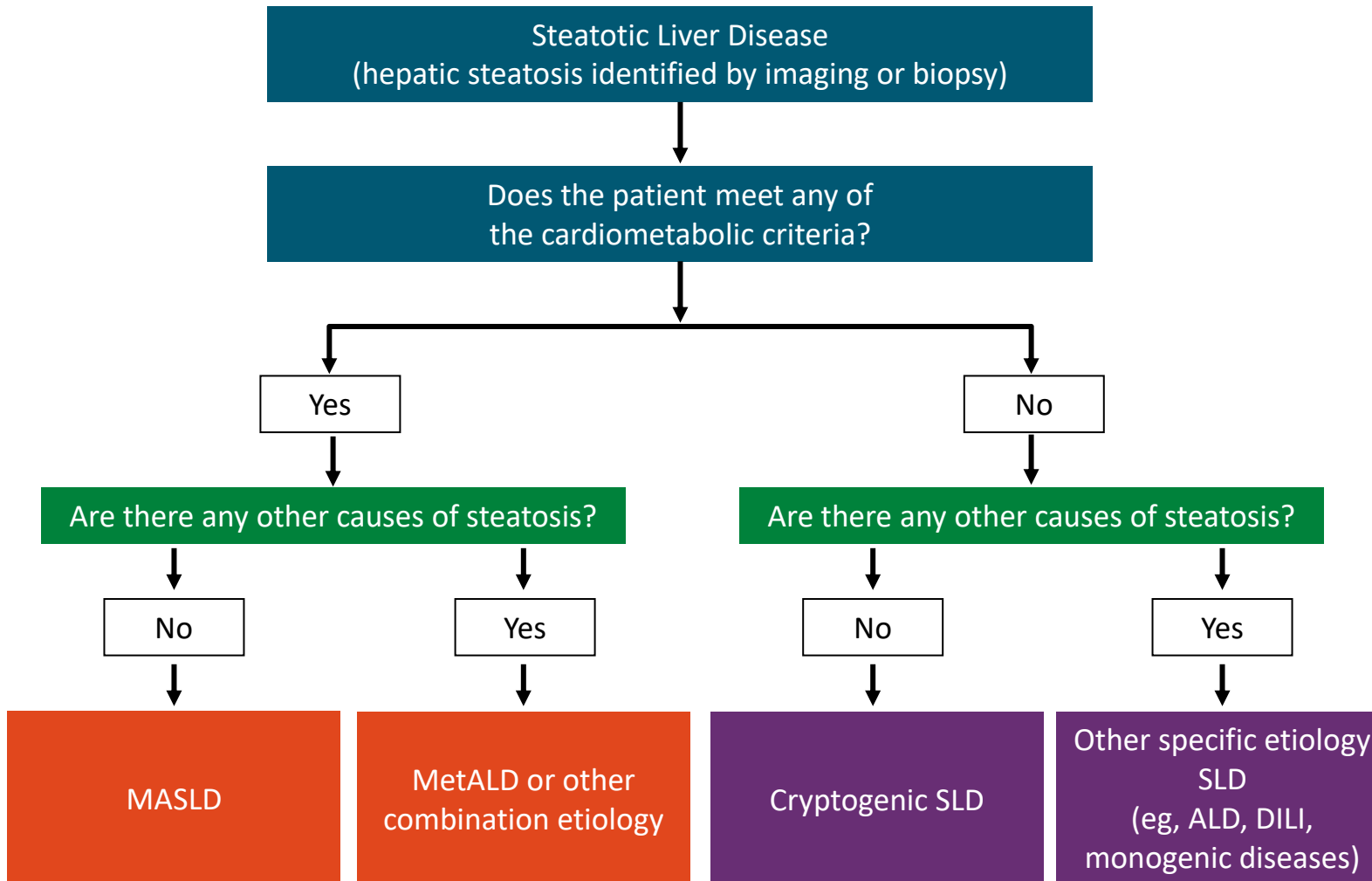


*Weekly intake 140-350 g female, 210-420 g male (average daily: 20-50 g female, 30-60 g male).

[†]eg, lysosomal acid lipase deficiency, Wilson disease, hypobetalipoproteinemia, inborn errors of metabolism.

[‡]eg, hepatitis C virus, malnutrition, celiac disease.

Epatosteatosi : Classificazione (2)



Cardiometabolic Criteria

At least 1 of 5:

- BMI ≥ 25 kg/m² (23 Asia) OR WC >94 cm (M) and 80 cm (F) OR ethnicity-adjusted equivalent
- Fasting serum glucose ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL) OR 2-hr postload glucose levels ≥ 7.8 mmol/L (≥ 140 mg/dL) OR A1C $\geq 5.7\%$ (39 mmol/L) OR T2D OR treatment for T2D
- Blood pressure $\geq 130/85$ mm Hg OR specific antihypertensive drug treatment
- Plasma triglycerides ≥ 1.70 mmol/L (150 mg/dL) OR lipid-lowering treatment
- Plasma HDL cholesterol ≤ 1.0 mmol/L (40 mg/dL) (M) and ≤ 1.9 mmol/L (50 mg/dL) (F) OR lipid-lowering treatment

MASLD: Clinica

Sintomi

- Generalmente assenza di sintomi; riscontro casuale
- Astenia
- Disconfort in ipocondrio dx

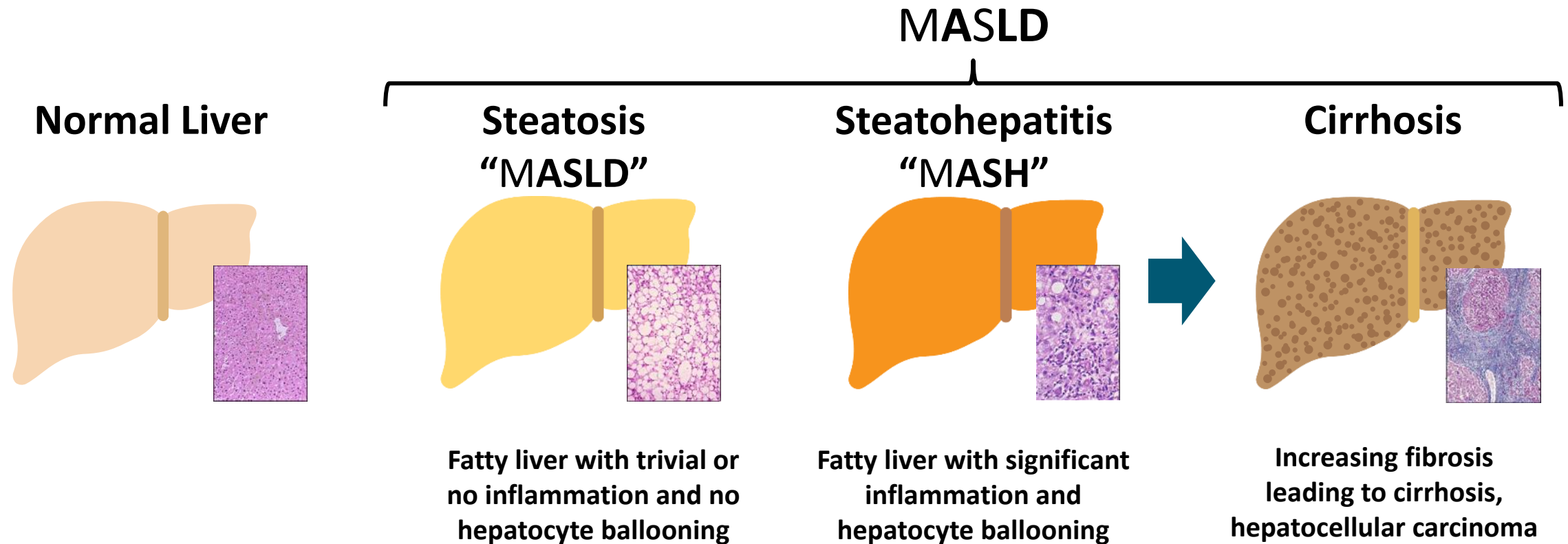
Spesso “Riscontro occasionale”

- Alterazione indici di funzionalità
- All'imaging (fegato brillante all'eco)
- Epatomegalia

Scenari comuni

- Monitoraggio per LLDs
- Esami di routine

MASLD e MASH: prevalenza



Worldwide prevalence:

25%¹

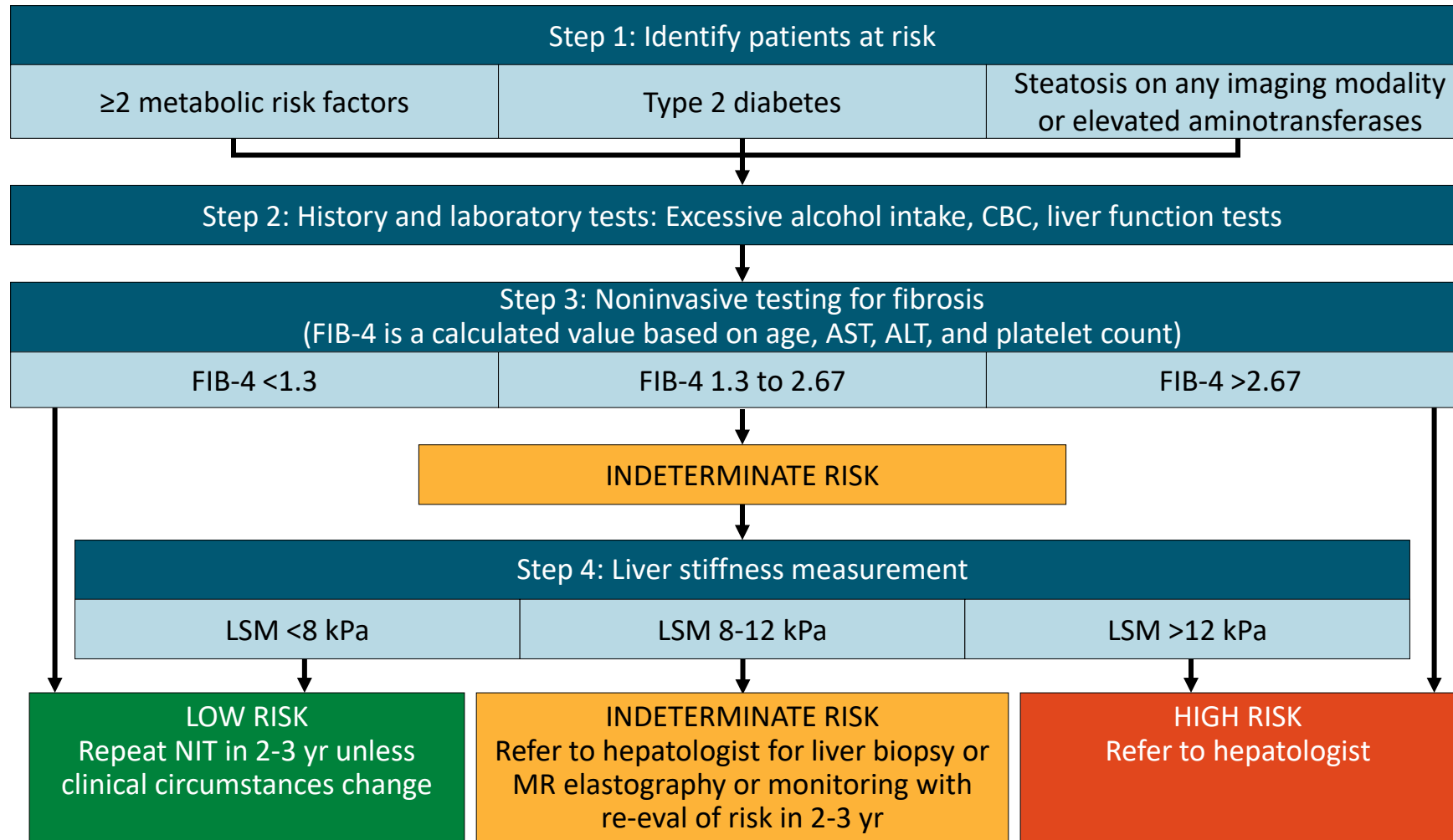
3%-5%¹

1%-2% at risk*

*Based on analysis of NHANES data estimating 1.74% prevalence of MASH with advanced fibrosis.²

Screening per MASLD/MASH

Primary care, endocrinologists, gastroenterologists, and obesity specialists should screen for MASLD with advanced fibrosis



MASLD Fibrosis Score e FIB-4 Score: Disponibilità di calcolatori on line

- Basati su età, conta piastrinica, AST, ALT, ± altre variabili ematochimiche

10:48

NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) Fibrosis Score

Estimates amount of scarring in the liver based on several laboratory tests.

Favorite ★

When to Use ▼ Pearls/Pitfalls ▼ Why Use ▼

Age years

BMI Norm: 20 - 25 kg/m²

Impaired fasting glucose/diabetes ☒ No 0 ☐ Yes +1

[AST](#) Norm: 1 - 40 U/L

[ALT](#) Norm: 1 - 35 U/L

Platelet count Norm: 150 - 350 × 10⁹/L ↗

Albumin Norm: 35 - 55 g/L ↗

10:48

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

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

Favorite ★

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: 1 - 40 U/L

Platelet count Norm: 150 - 350 × 10⁹/L ↗

ALT Alanine aminotransferase Norm: 1 - 35 U/L

Platelet count Norm: 150 - 350 × 10⁹/L ↗

Albumin Norm: 35 - 55 g/L ↗

Obiettivi del trattamento della MASLD

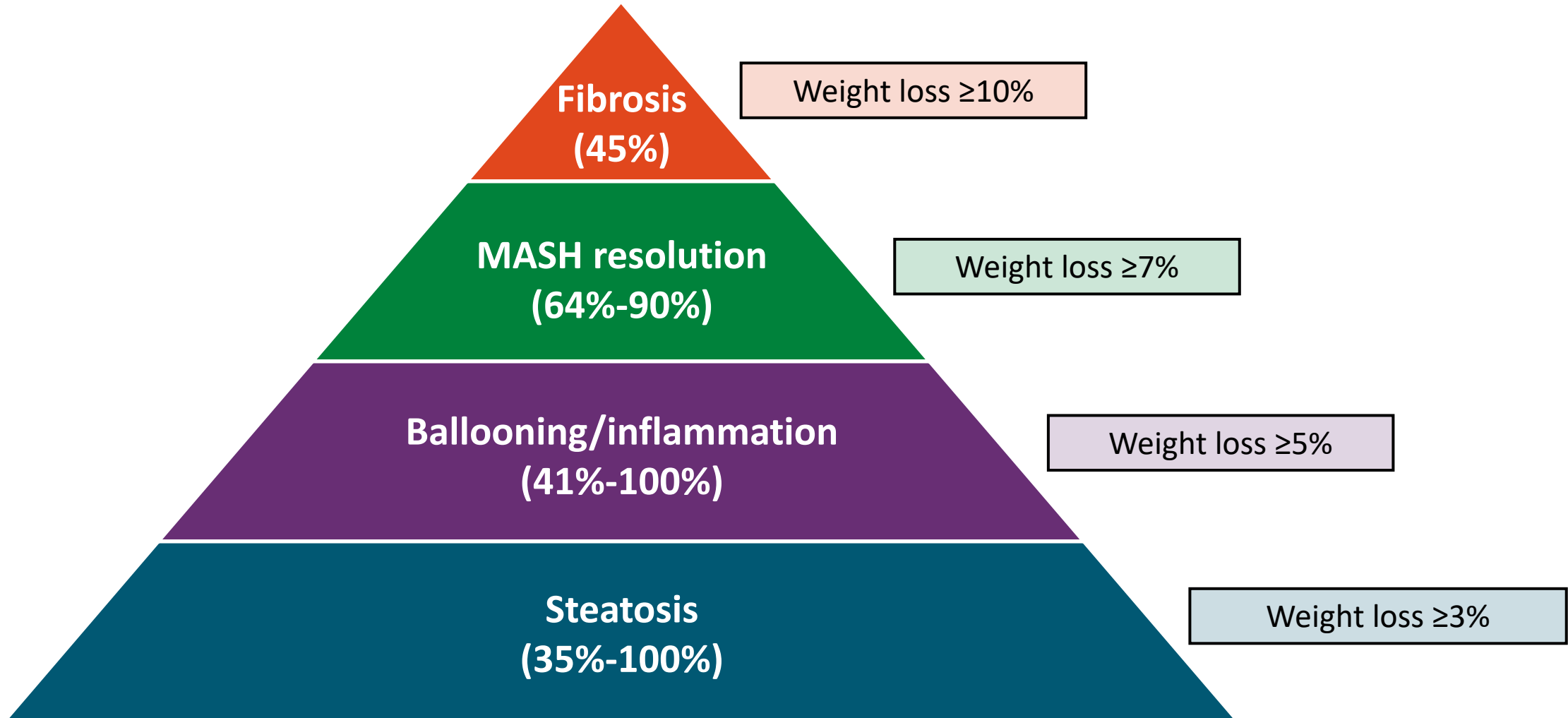
- **Idealmente:** risoluzione della MASH e regressione della fibrosi epatica

Esiti standard dei trial clinici:

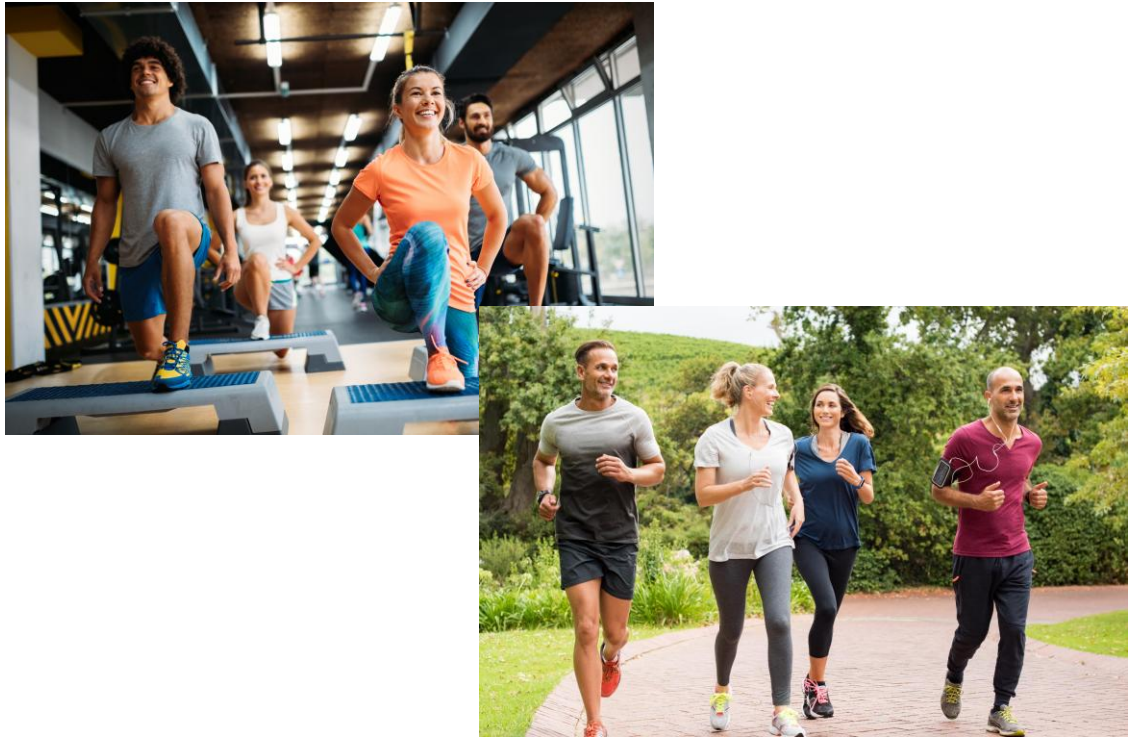
- Risoluzione della MASH senza peggioramento della fibrosi
- Miglioramento della fibrosi di ≥ 1 stadio senza peggioramento della MASH

Pazienti candidati alla farmacoterapia: MASH con fibrosi di stadio ≥ 2

Impatto del calo ponderale sulla MASLD

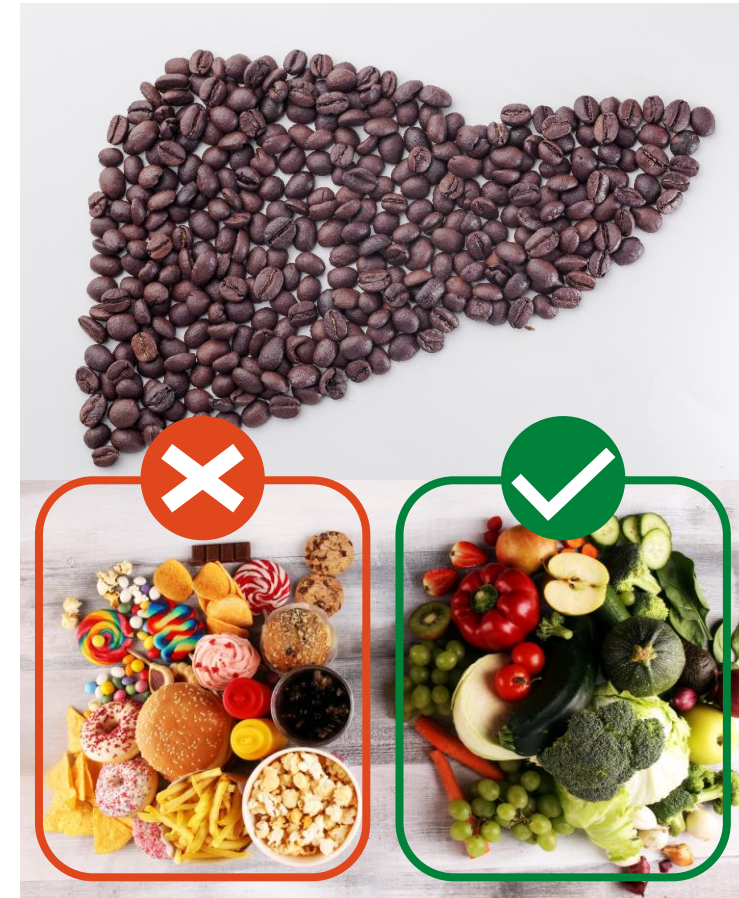


Trattamento della MASLD: Dieta ed esercizio fisico



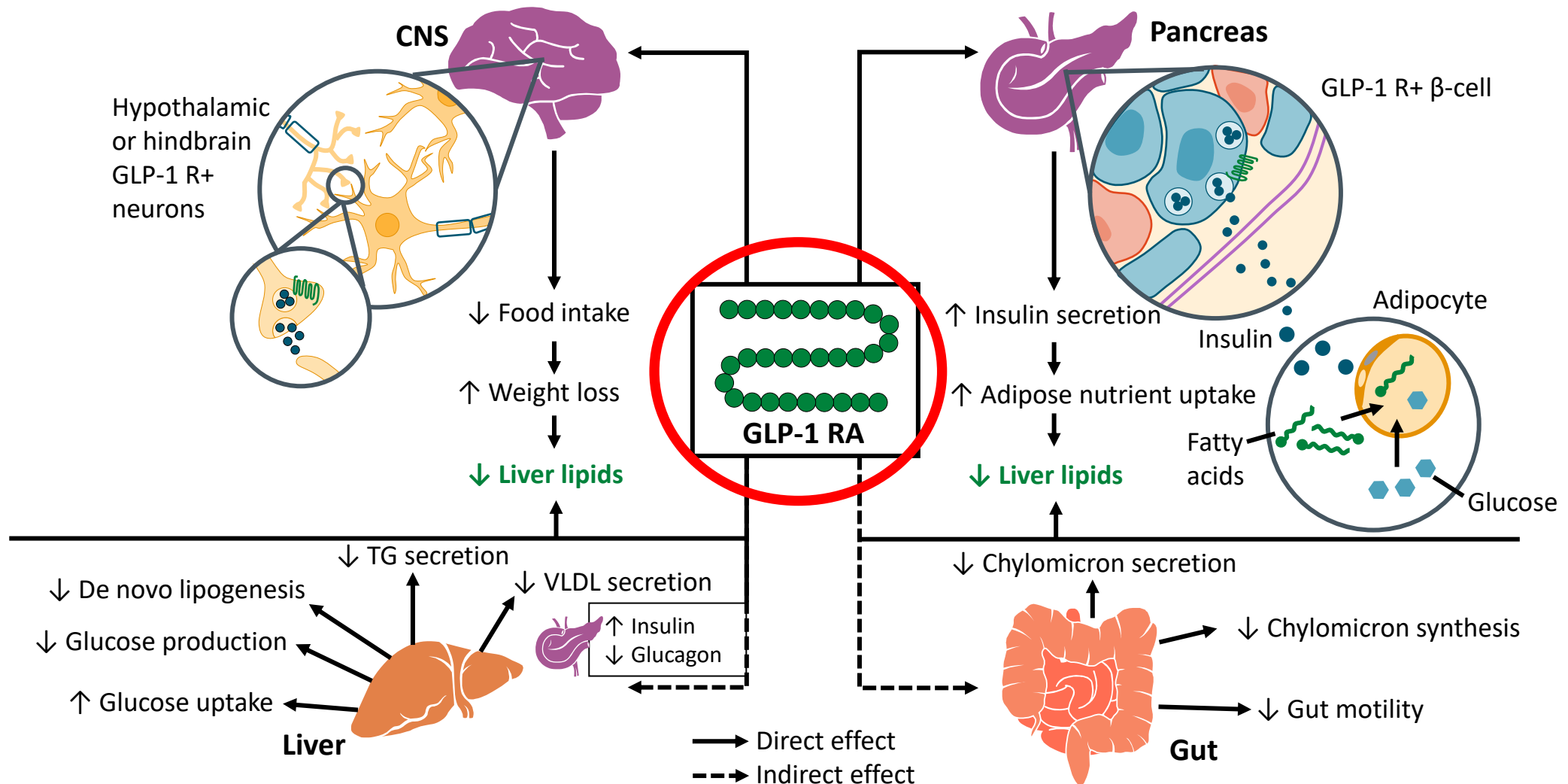
Exercise alone reduces liver fat

- Aerobic >150-250 min/wk
- Resistance training 45 min/day x 3 days/wk



Avoid fructose-sweetened beverages, added sugars

GLP-1 RAs: Semaglutide



Studio ESSENCE: Semaglutide in Pazienti con MASH

- Studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato di fase III

Adults with biopsy-confirmed MASH
and fibrosis stage 2 or 3;
randomized 2:1 to
(N = 1197; Part 1 n = 800)



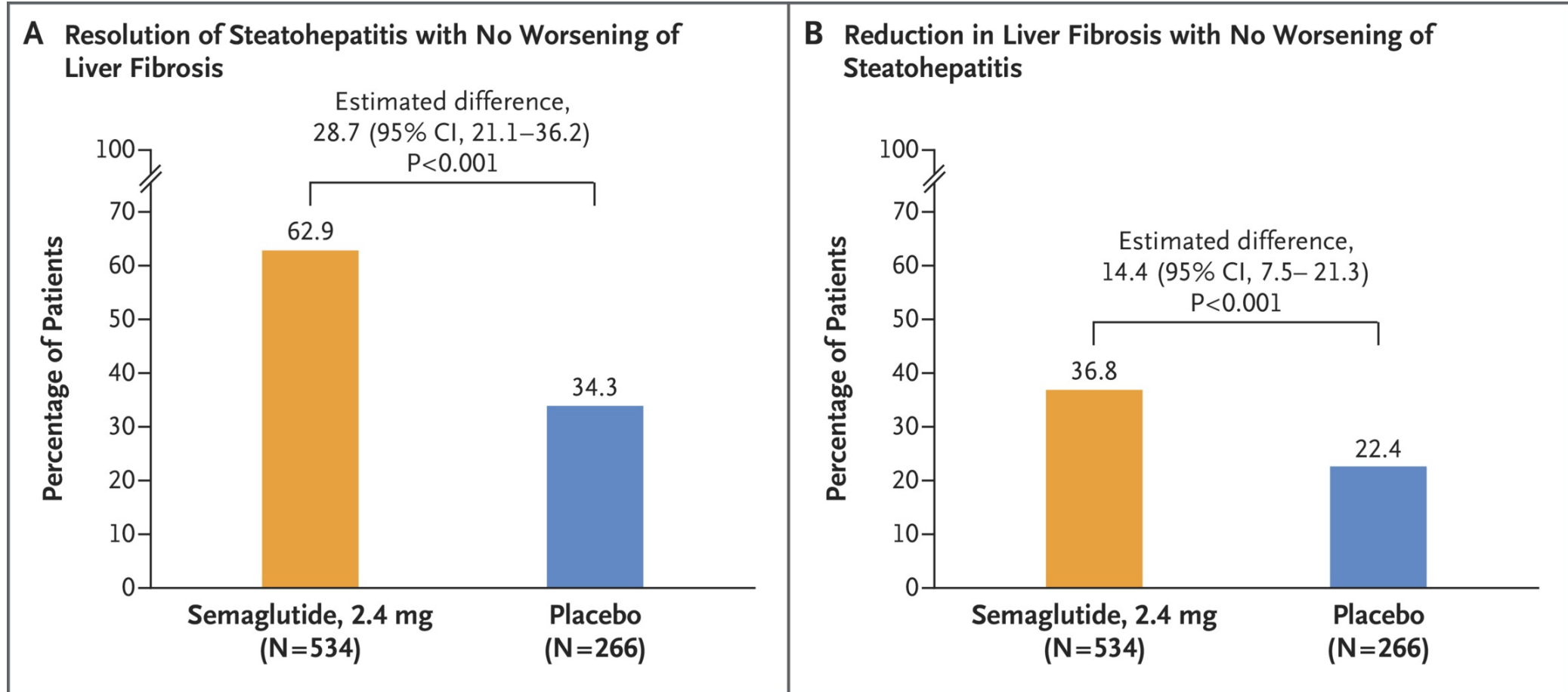
Semaglutide 2.4 mg SC once-weekly
(n = 533)



Placebo
(n = 267)

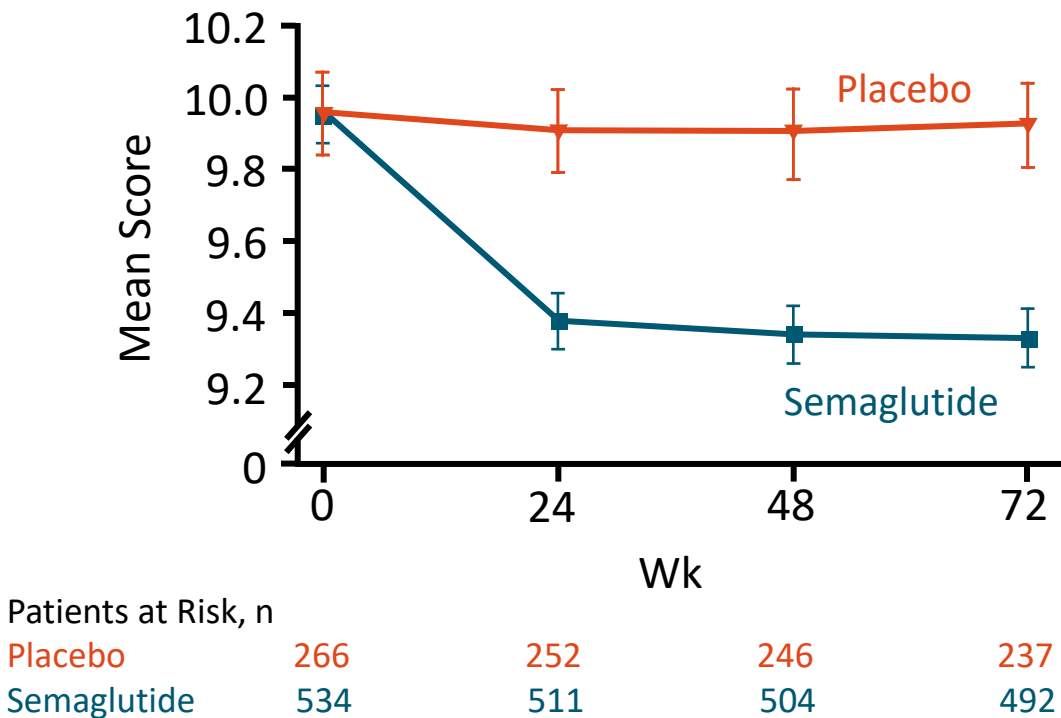
- **Endpoint primario:**
 - Risoluzione della steatoepatite senza peggioramento della fibrosi epatica
 - Miglioramento della fibrosi epatica (riduzione ≥ 1 stadio) senza peggioramento della steatoepatite
- **Endpoint secondari principali:**
 - Combinazione di risoluzione della steatoepatite e miglioramento della fibrosi epatica
 - Variazioni delle prove di funzionalità epatica (LFTs), miglioramento dei marcatori non invasivi di fibrosi, perdita di peso, profilo di sicurezza e tollerabilità

GLP-1 RAs: Semaglutide

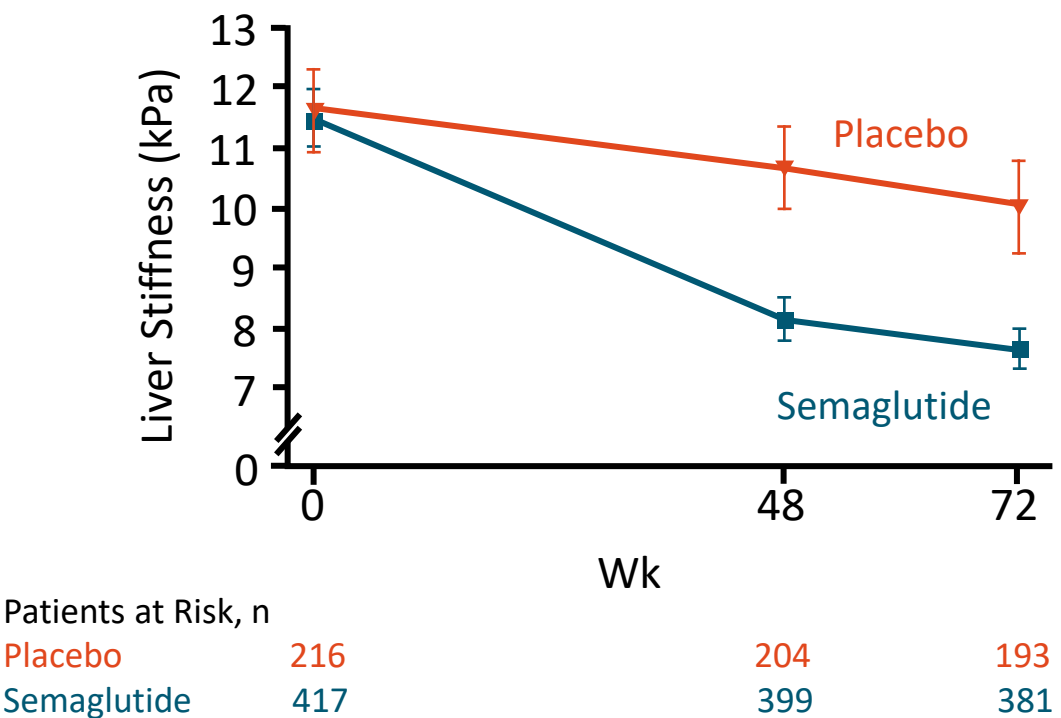


ESSENCE: Secondary Endpoints

Enhanced Liver Fibrosis Score

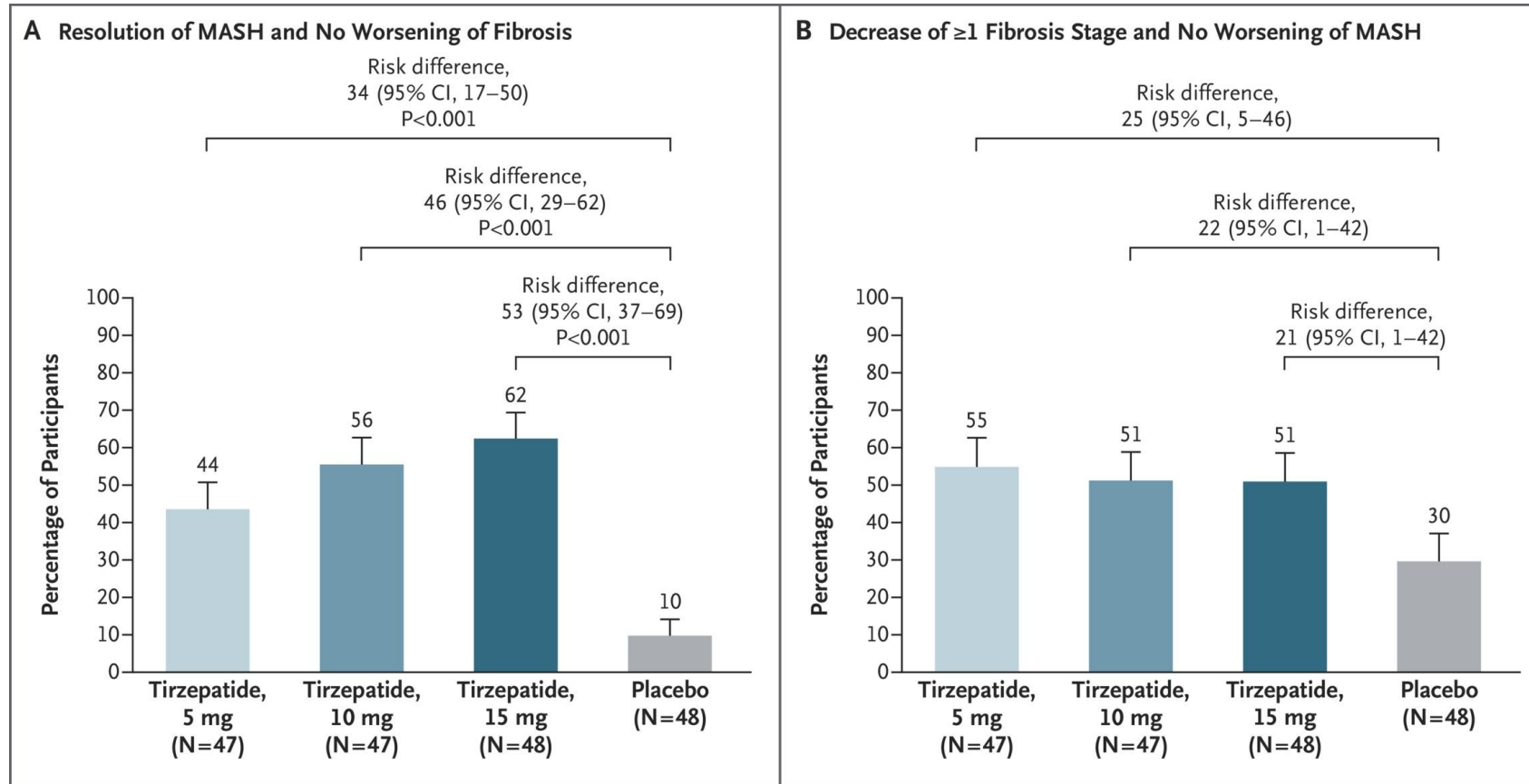


Liver Stiffness per VCTE



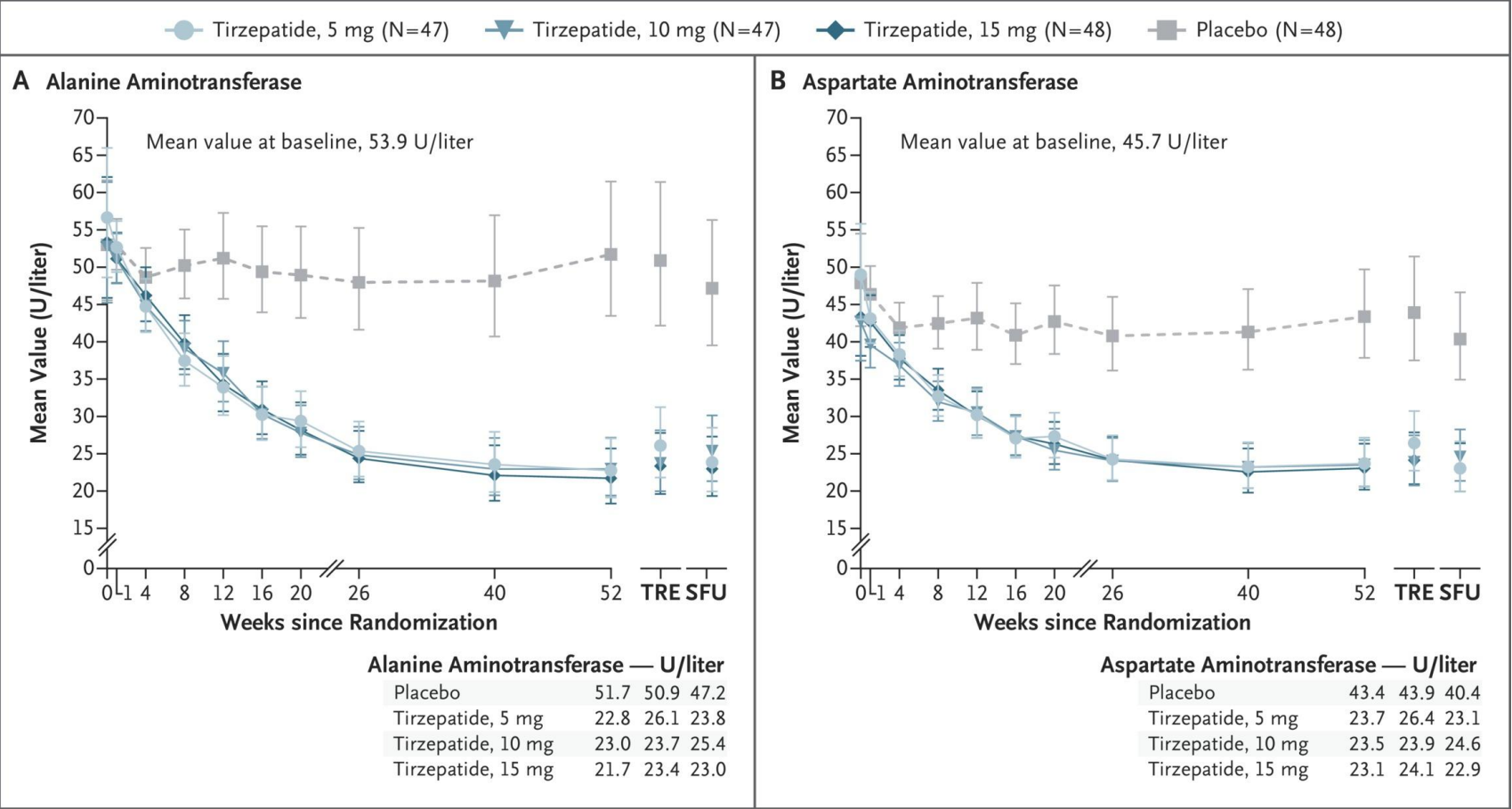
Tirzepatide in MAFLD/MASH

Primary and Key Secondary End Points.

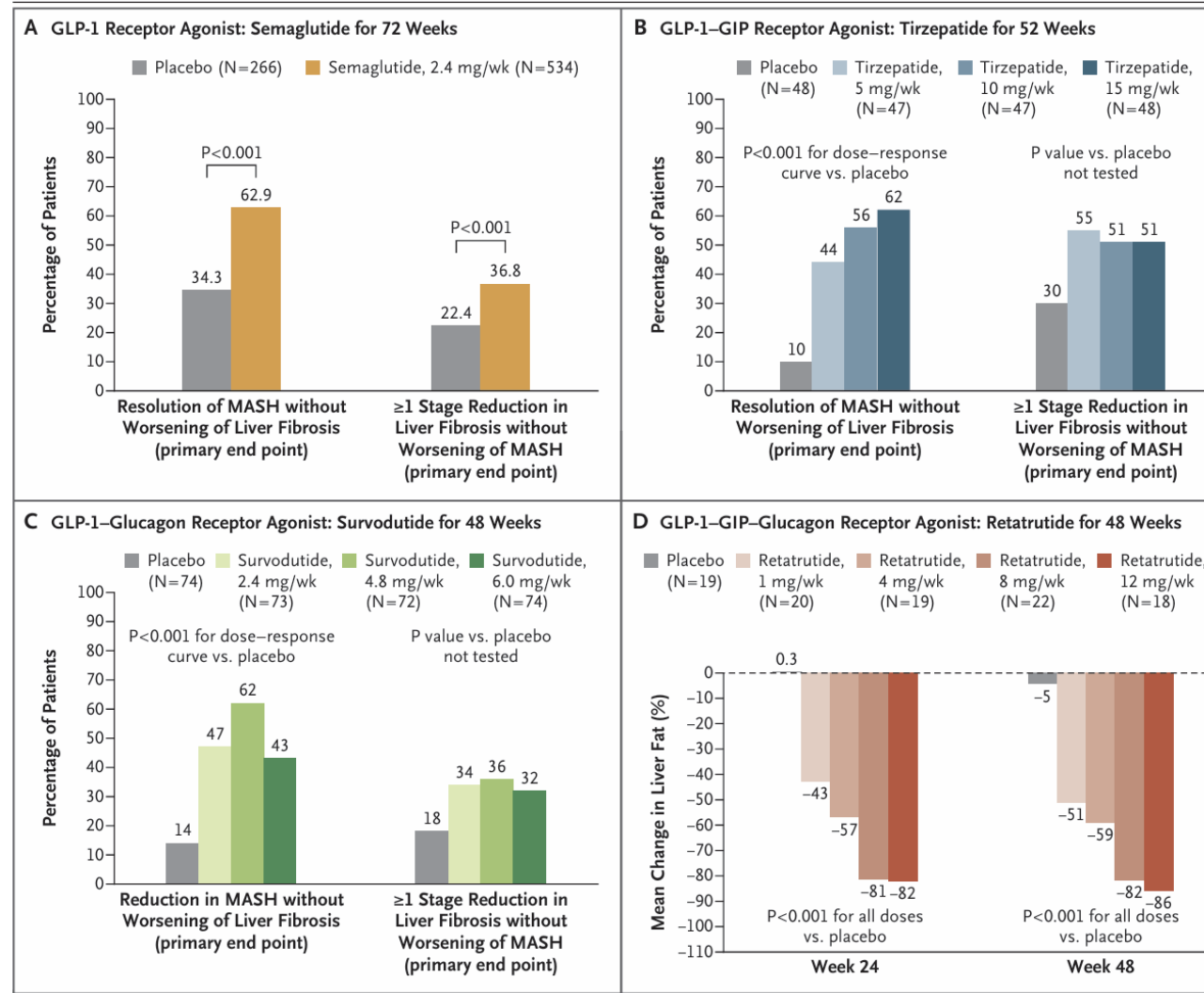


Tirzepatide in MAFLD/MASH

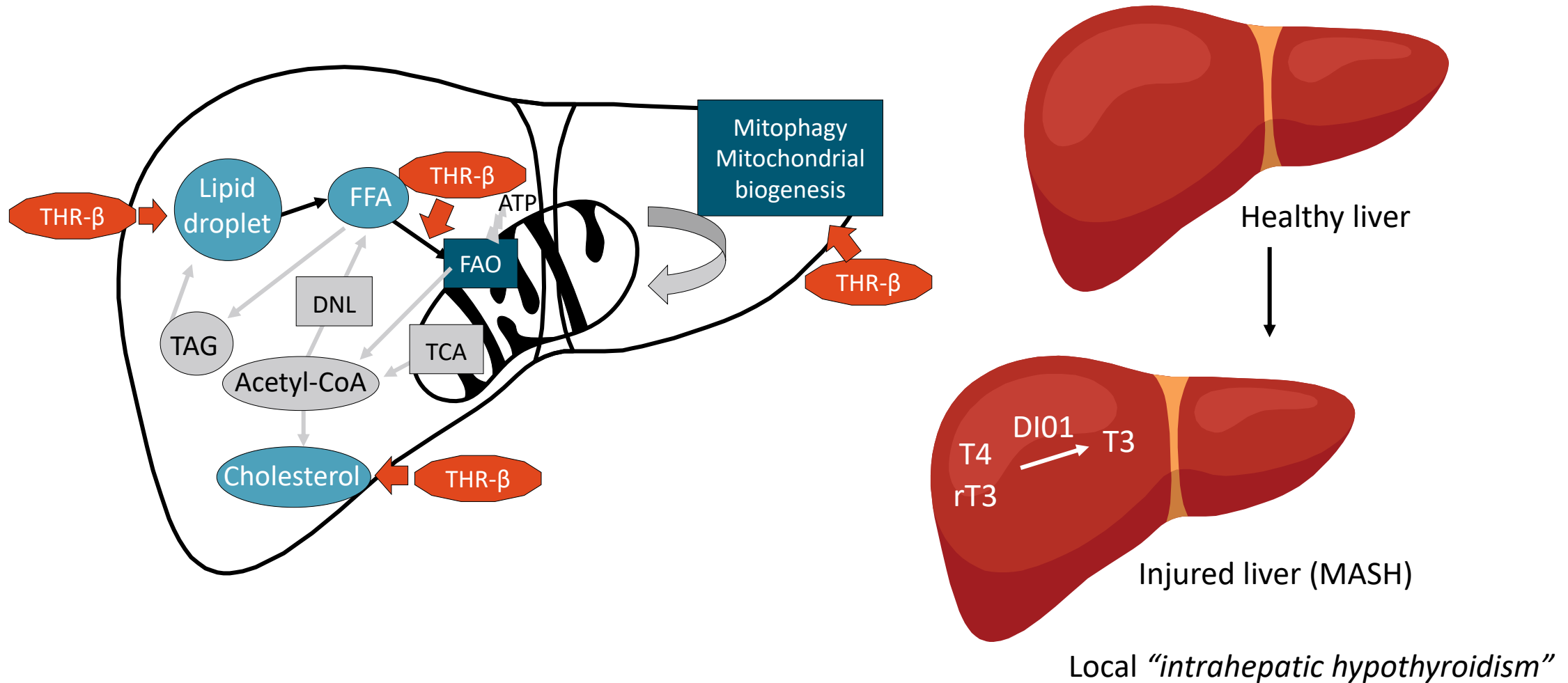
Mean Liver-Enzyme Levels over Time.



Effetto di classe? GLP-1 Ra, dual e trial agonist

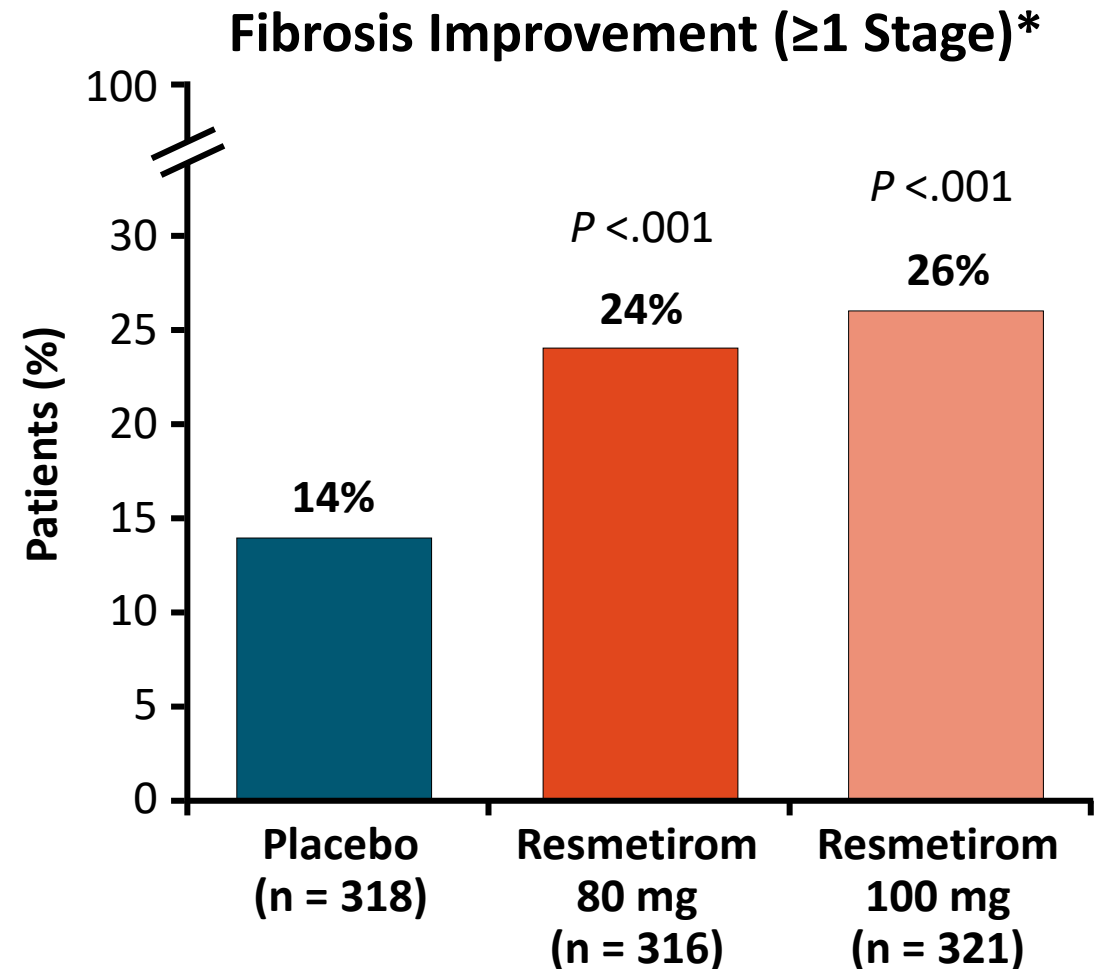
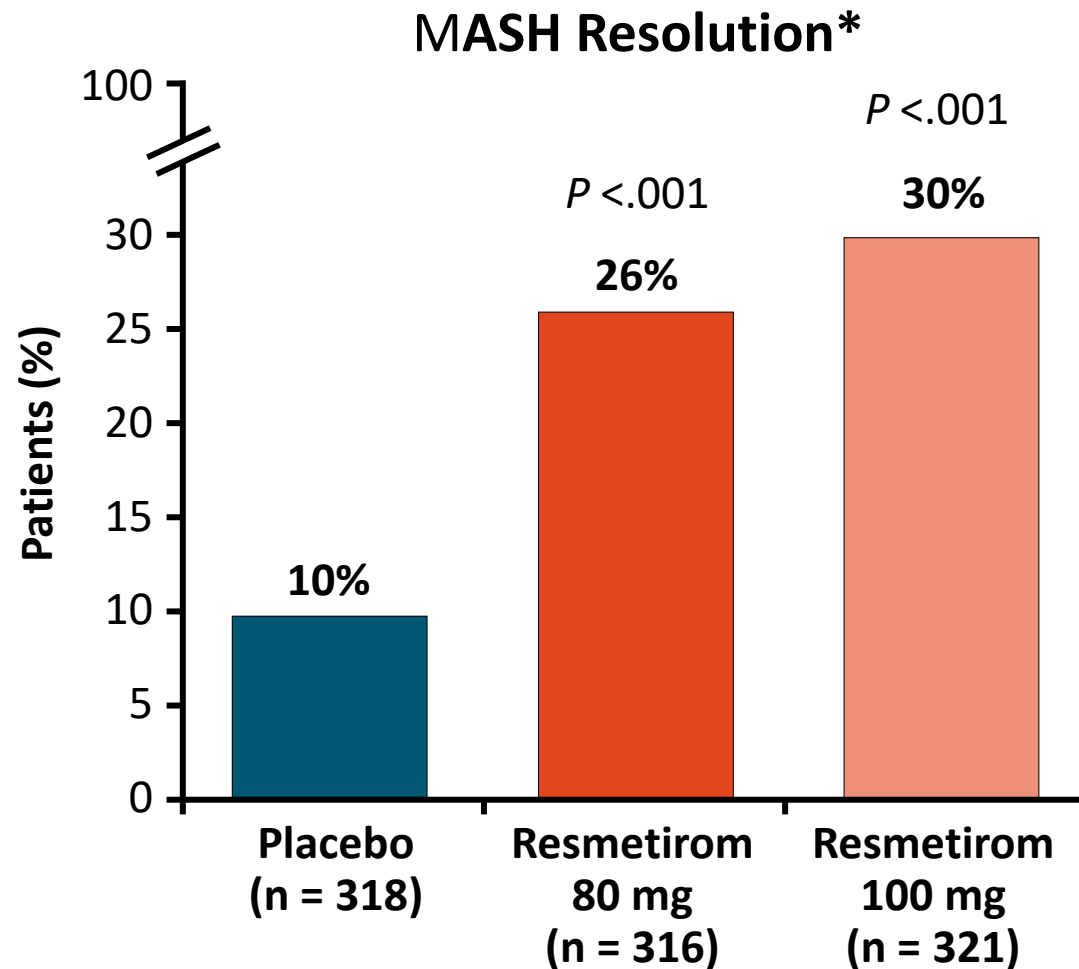


Resmetirom and the THR- β Pathway



THR- β Agonist: Resmetirom

Approved March 2024 under
accelerated approval for MASH
with F2 or F3 fibrosis



*Liver biopsy (ITT) at Wk 52.
Harrison. NEJM. 2024;390:497.

Phase II Trials for MASLD/MASH

Compound	Mechanism	Status	Route
ALG-055009	THR-β agonist	Completed	Oral
HU6	Controlled metabolic accelerator	Completed	Oral
TERN-501*	THR-β agonist	Completed	Oral
PXL065	Deuterium-modified thiazolidinedione	Ongoing	Oral
Denifanstat [†]	FASN inhibitor	Completed	Oral
Saroglitazar	PPAR agonist	Completed	Oral
Icosabutate	FFAR1/FFAR4 agonist	Completed	Oral
VK2809	THR-β agonist	Completed	Oral

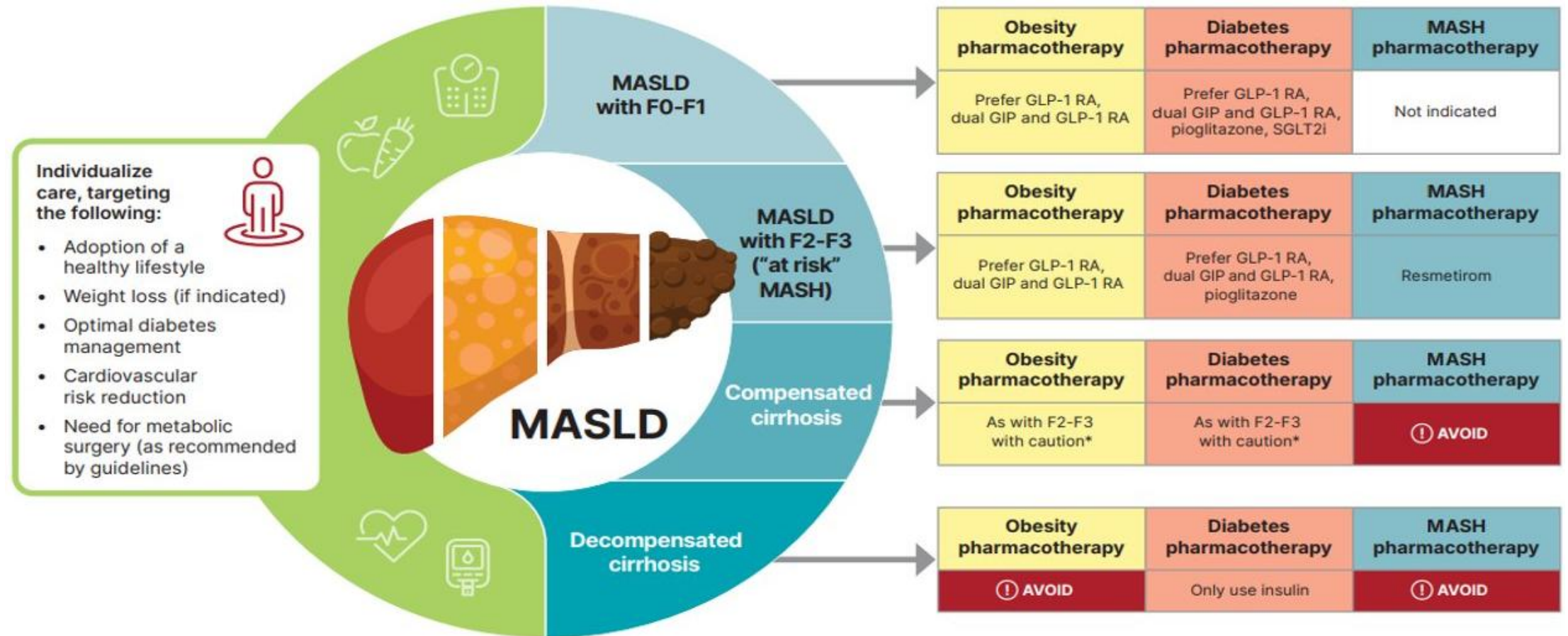
Compound	Mechanism	Status	Route
Efimosfermin alpha (BOS-580)	FGF21 analogue	Ongoing	Injectable
Efinopegdutide	GCGR/GLP-1 R agonist	MASLD completed; MASH ongoing	Injectable
Pemvidutide [‡]	GCGR/GLP-1 R agonist	MASLD completed; MASH ongoing	Injectable
Retatrutide	GCGR/GLP-1 R/ GIP R triple agonist	Completed	Injectable
Tirzepatide	GIP R/GLP-1 R dual agonist	Completed	Injectable
ION224	DGAT2 inhibitor	Completed	Injectable
GSK4532990	HSD17B13	Ongoing	Injectable

*Not progressing. [†]Denifanstat was given breakthrough therapy designation by the FDA in 2024.

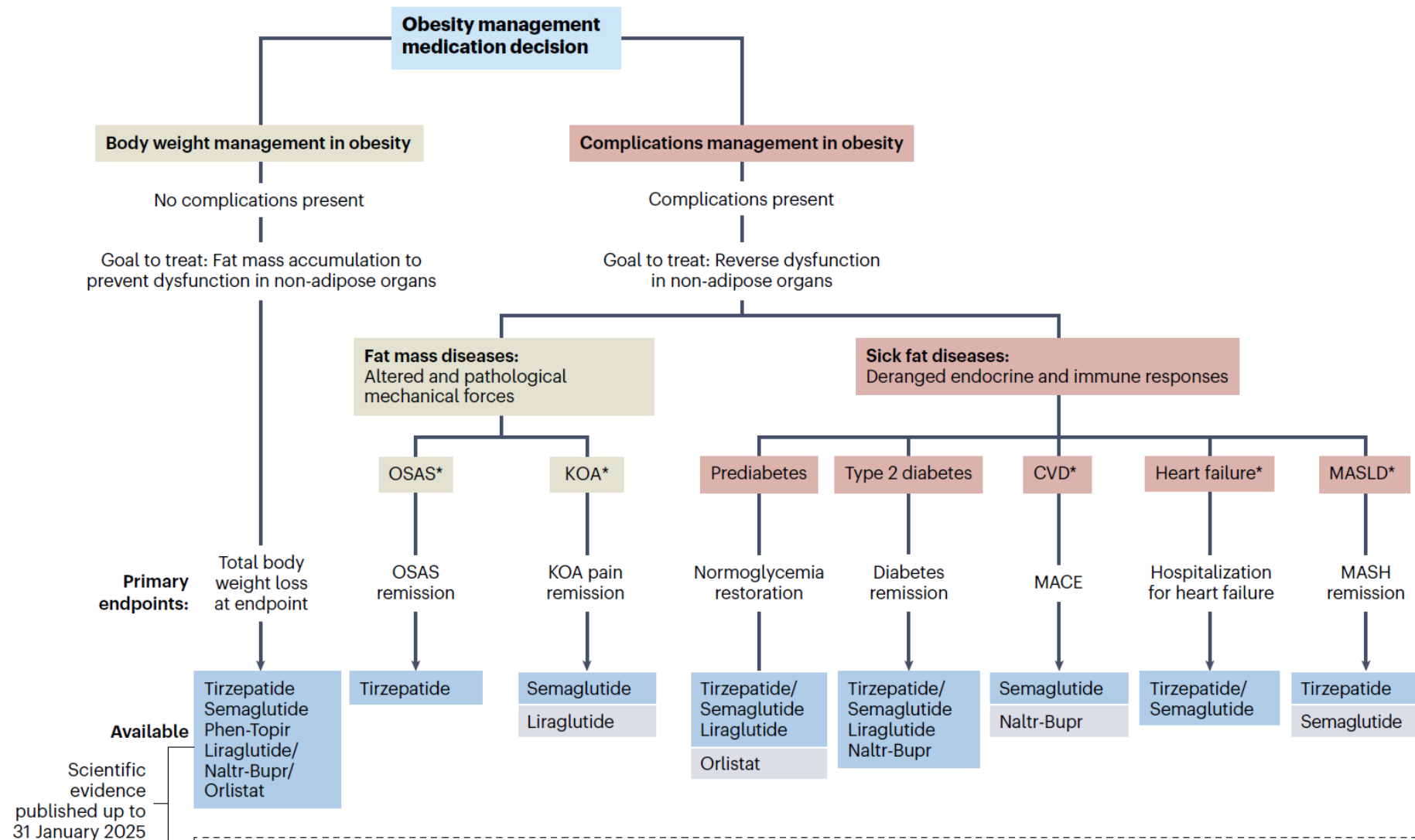
[‡]Pemvidutide has received fast-track designation by the FDA.

postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/EASL2025/aula/-SAT_451_EASL2025.pdf. Nouredin. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8:1094. ir.ternspharma.com/node/8591/pdf. Harrison. J Hepatol. 2023;78:914. NCT03061721. Zhang. Cell Biosci. 2024;14:90. Harrison. J Hepatol. 2025;S0168-8278(25)00069-8. Gastroenterol Hepatol (NY). 2024;20:13. Gastroenterol Hepatol (NY). 2024;20:15. NCT05877547. Gómez. J Hepatol. 2023;79:888. NCT05989711. Harrison. J Hepatol. 2025;82:7. Sanyal. Nat Med. 2024;30:2037. Loomba. NEJM. 2024;391:299. Brierley. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9:691. NCT05583344. Harrison. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21:2001.

Standards of Care in Diabetes: 2025



Terapia dell'obesità basata sulle complicanze



Conclusioni

- La **MASLD** è una condizione altamente prevalente, con tassi variabili di progressione verso **MASH** e **fibrosi epatica avanzata**.
Fondamentale identificare i pazienti con **MASH e fibrosi significativa**, per il rischio di evoluzione a cirrosi.
- I soggetti con **obesità e diabete tipo 2** devono essere valutati per la presenza di **MASLD**.
- L'impiego di **biomarcatori non invasivi** può supportare la **stratificazione prognostica** e ottimizzare il percorso diagnostico-terapeutico.
- La **modifica dello stile di vita** e la **riduzione del peso corporeo** restano i **pilastri fondamentali** nella gestione della MASLD
- Sul piano terapeutico, i **GLP-1 Ra e dual agonists (semaglutide e tirzepatide)** mostrano risultati promettenti nei pazienti con elevato rischio di fibrosi.