

CONTROVERSIE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON NAFLD/NASH

Giorgio Bedogni

www.giorgiobedogni.it

Domanda

- Quali sono i problemi principali da considerare per l'implementazione di un algoritmo diagnostico per la NASH?

Programma

- Cosa è una definizione operativa?
- Come definisco operativamente la NAFLD?
- Come definisco operativamente la NASH?
- Come definisco operativamente la fibrosi?
- Cosa posso fare operativamente al mio "livello ecologico di cura" della NAFLD?

Programma

- *Cosa è una definizione operativa?*
- Come definisco operativamente la NAFLD?
- Come definisco operativamente la NASH?
- Come definisco operativamente la fibrosi?
- Cosa posso fare operativamente al mio "livello ecologico di cura" della NAFLD?

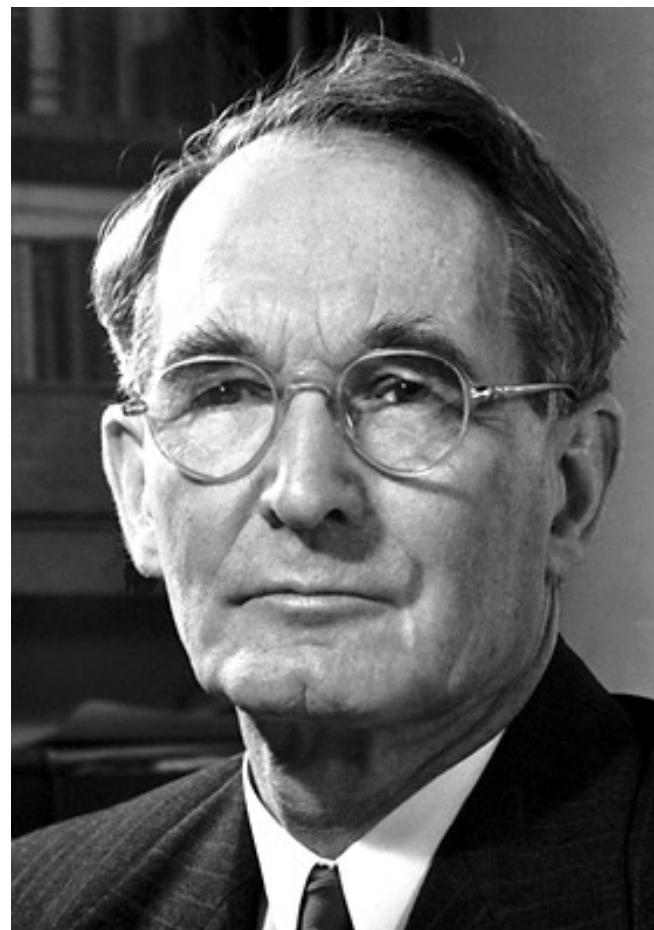
Cosa è una definizione operativa?

"An operational definition links a concept to the concrete world by telling you how to observe and / or measure the concept"

<https://www.quora.com>

Percy Williams Bridgman

(1882-1961)



Come stanno le cose

- "Il nostro strumento ultimo siamo noi stessi. Questo significa non solo che non dobbiamo mai pensare al mondo microscopico senza pensare ai microscopi, ma anche che non dobbiamo mai pensare al mondo microscopico senza pensare a noi stessi che usiamo il microscopio"

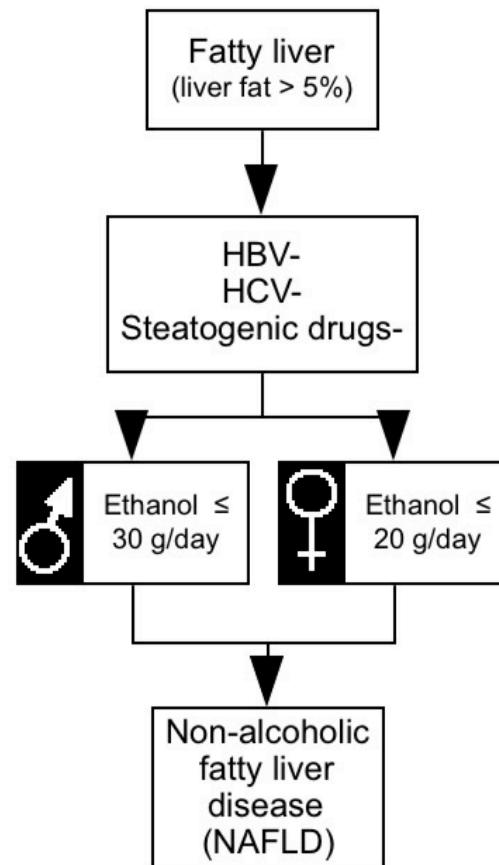
Bridgman PW. Come stanno le cose. Odradek: 2012, p. 132 (1a ed. 1959).

Programma

- Cosa è una definizione operativa?
- *Come definisco operativamente la NAFLD?*
- Come definisco operativamente la NASH?
- Come definisco operativamente la fibrosi?
- Cosa posso fare operativamente al mio "livello ecologico di cura" della NAFLD?

Cosa è la NAFLD?

La definizione EASL/EASD/EASO



Cosa è la NAFLD?

La definizione EASL/EASD/EASO

- Reference methods
 - Liver biopsy
 - Liver MRS
- Surrogate methods
 - "Ultrasonography is the preferred first-line diagnostic method"
 - "Whenever imaging is not available serum biomarkers and scores are viable alternatives"

EASL-EASD-EASO J Hepatol 2016;64:1388

Cosa è la NAFLD?

Ecografia vs. biopsia epatica

Se steatosi $\geq 33\%$:

- True positive fraction = 85% (95%CI 80 to 89%)
- True negative fraction = 94% (95%CI 88 to 97%)
- Diagnostic likelihood ratio + = 13.3 (95%CI 6.4 to 27.6)
- Diagnostic likelihood ratio - = 0.16 (95%CI 0.12 to 0.22)

Hernaez R et al. Hepatology 2011;54:1082
(systematic review & metanalysis; outcome = fatty liver).

Cosa è la NAFLD?

Perché dicotomizzare?

- La dicotomizzazione NAFLD vs. AFLD è utile nella pratica clinica perché l'etanolo non è per lo più tossico a quantità ≤ 30 g/die
- Nasconde però il fatto che l'introito di etanolo e l'obesità interagiscono nel determinare la prevalenza di epatopatia cronica nella popolazione generale

EASL-EASD-EASO J Hepatol. 2016;64:1388

Hart CL et al. BMJ. 2010;340:c1240

Bellentani S et al. Ann Intern Med. 2000;132:112

Cosa è la NAFLD?

Un'istanza generale di dicotomania?

PHARMACEUTICAL STATISTICS
Pharmaceut. Statist., 2003; 2: 239–240 (DOI:10.1002/pst.090)

Disappointing dichotomies

STATISTICS IN MEDICINE
Statist. Med. 2006; 25:127–141
Published online 11 October 2005 in Wiley Inter-

Dichotomizing continuous predictors
a bad idea

The Cost of Dichotomization

Jacob Cohen

Research Methods in Psychiatry

Breaking Up is Hard to Do: The Heartbreak of Dicho
Continuous Data

David L Streiner, PhD¹
Practice

Statistics Notes

The cost of dichotomising c'tinuous variables

Alman, Patrick Royston

BMJ The cost of dichotom

je.wiley.com), DOI: 10.1002/sim.2331
Research in Nursing & Health, 2005, 28, 496–503

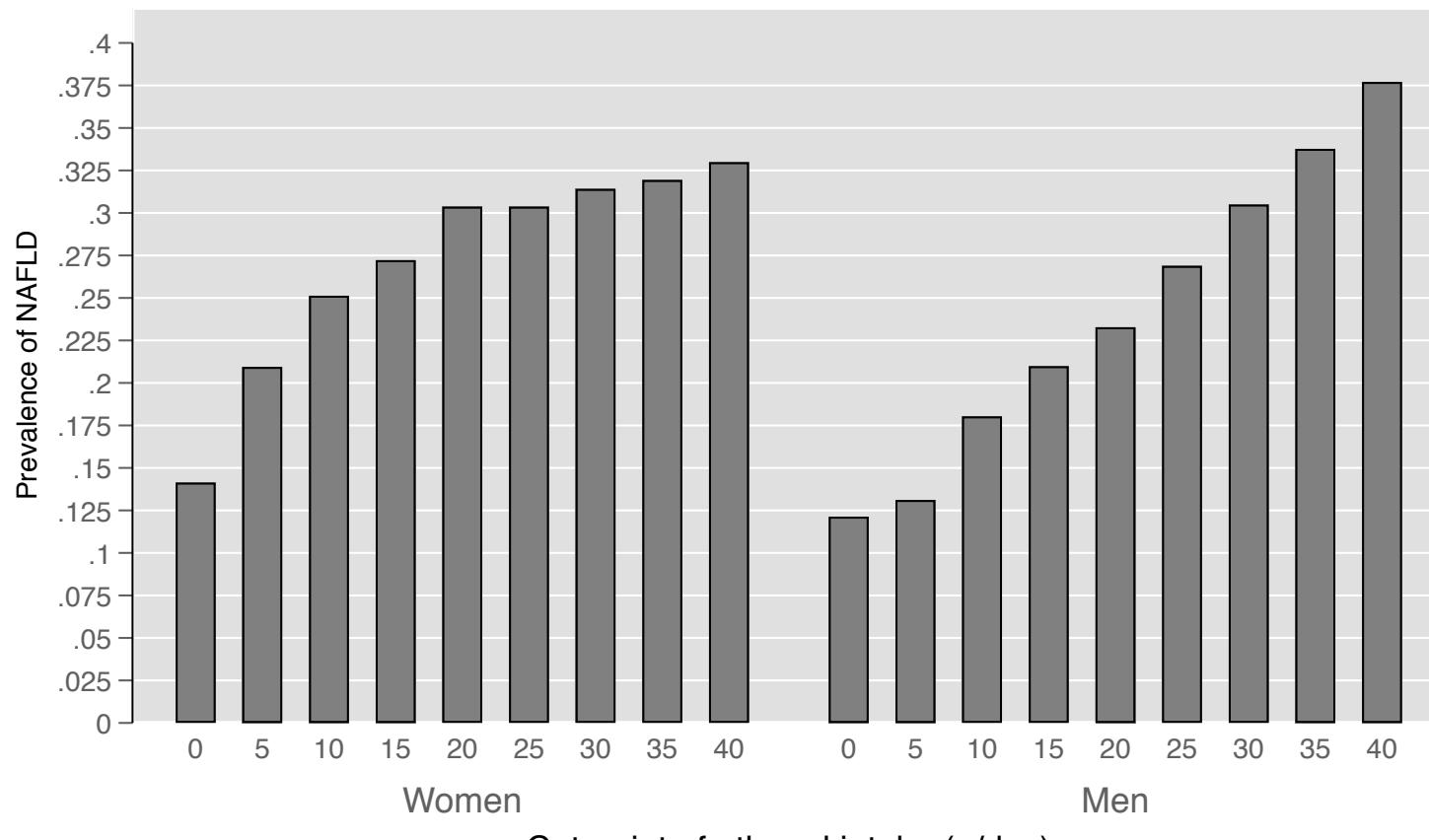
LETTERS TO THE EDITOR

PROBLEMS IN DICHOTOMIZING CONTINUOUS VARIABLES

<http://www.methodsappraisal.com/education-dicotomania>

Cosa è la NAFLD?

Uno dei problemi della dicotomizzazione...



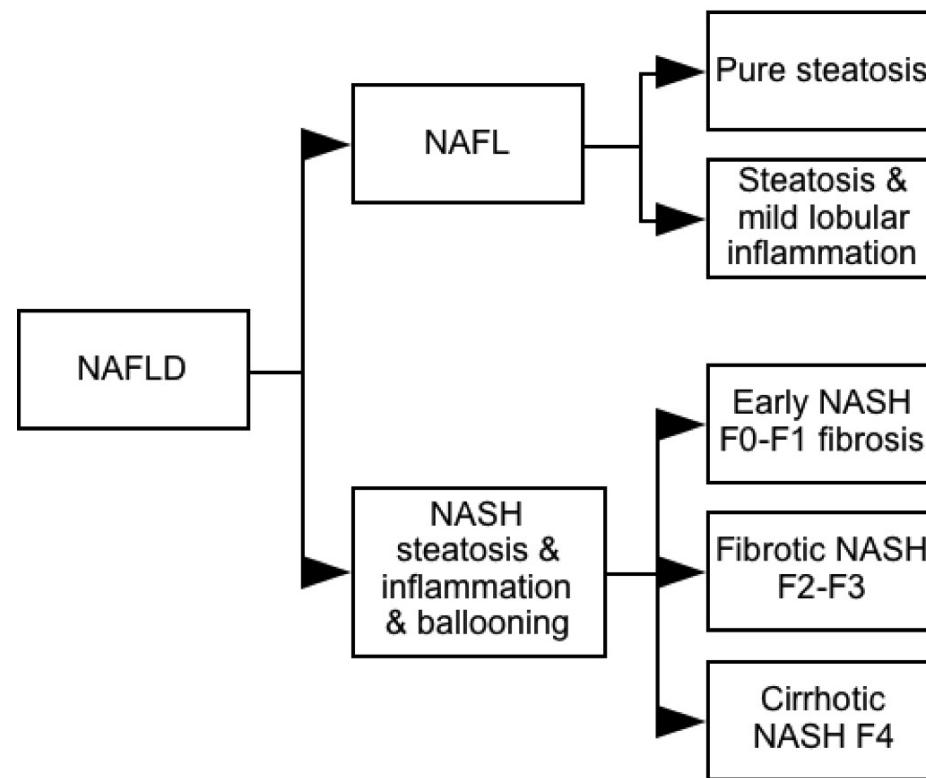
Recalculated from Bedogni G. Hepatology. 2005;42:44
Ethanol intake obtained from a 7-day weighted-food diary

Programma

- Cosa è una definizione operativa?
- Come definisco operativamente la NAFLD?
- *Come definisco operativamente la NASH?*
- Come definisco operativamente la fibrosi?
- Cosa posso fare operativamente al mio "livello ecologico di cura" della NAFLD?

Cosa è la NASH?

La definizione EASL/EASD/EASO



EASL-EASD-EASO J Hepatol 2016;64:1388 (self-drawn figure)

Cosa è la NASH?

La definizione EASL/EASD/EASO

- "The NAFLD activity score system (NAS) should not be used for the diagnosis of NAFLD"
- "CK-18 fragments do not perform better than ALT in identifying biological responders"

EASL-EASD-EASO J Hepatol 2016;64:1388

Cosa è la NASH?

Significato prognostico della fibrosi

	N	Studies	Fibrosis progression (years to progress 1 stage, mean [95%CI])
NAFLD	366	11	7.7 [5.5 to 14.8]
NAFL	133	6	14.3 [9.1 to 50.0]
NASH	116	7	7.1 [4.8 to 14.3]

Singh S Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:643
(systematic review & metanalysis)

Cosa è la NASH?

Il modello ecologico della malattia

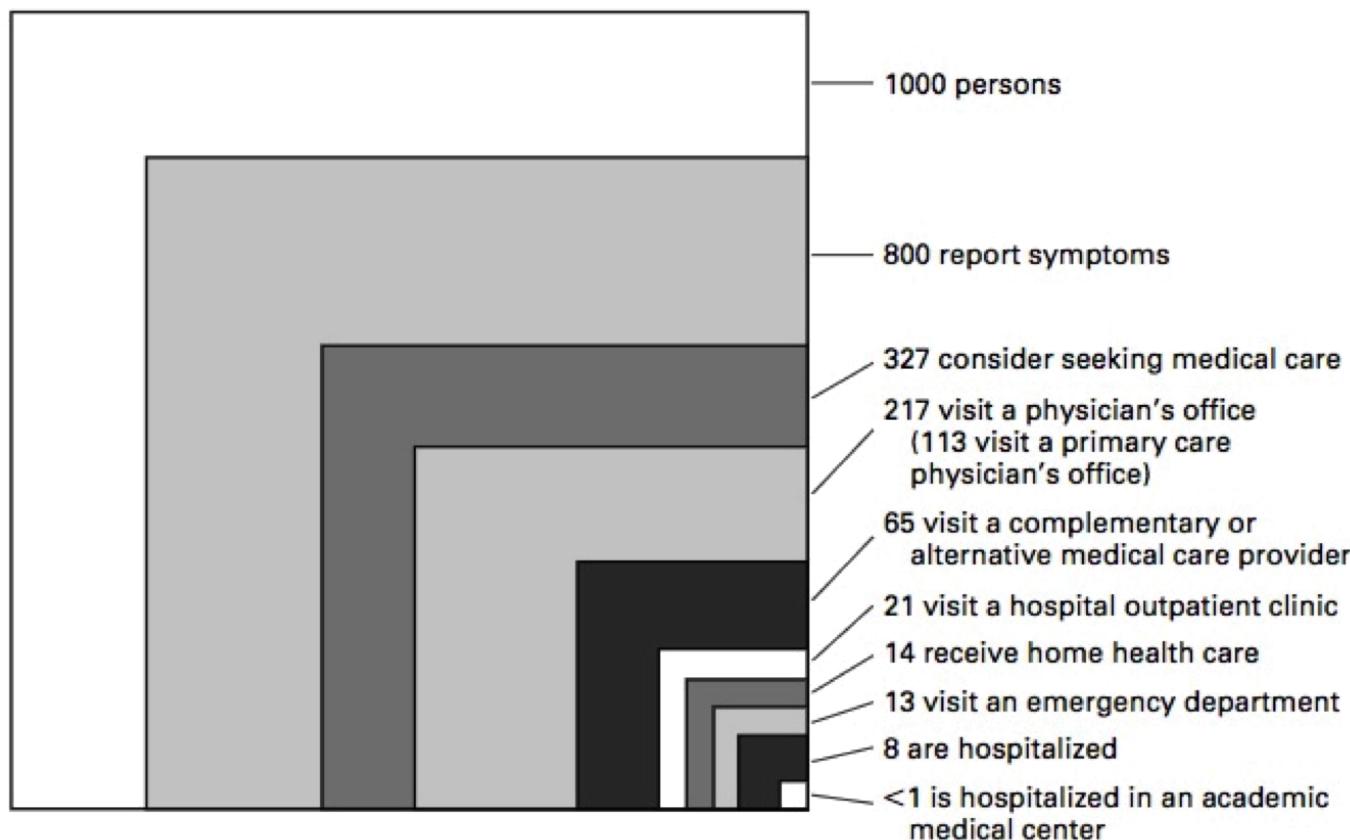


Figure 2. Results of a Reanalysis of the Monthly Prevalence of Illness in the Community and the Roles of Various Sources of Health Care.

Each box represents a subgroup of the largest box, which comprises 1000 persons. Data are for persons of all ages.

Goldberg W et al. N Engl J Med. 2001;345:1211

Cosa è la NASH?

Il modello ecologico della malattia

- Posso davvero stimare la prevalenza della NASH a livello della popolazione generale?

Cosa è la NASH?

Il modello ecologico della malattia

- Se anche avessi a disposizione un metodo diagnostico non invasivo validato contro il "metodo di riferimento" o un "hard outcome" a livello di un centro terziario, posso "trasportarlo" a livello di un centro secondario o primario o della popolazione generale?

Cosa è la NASH?

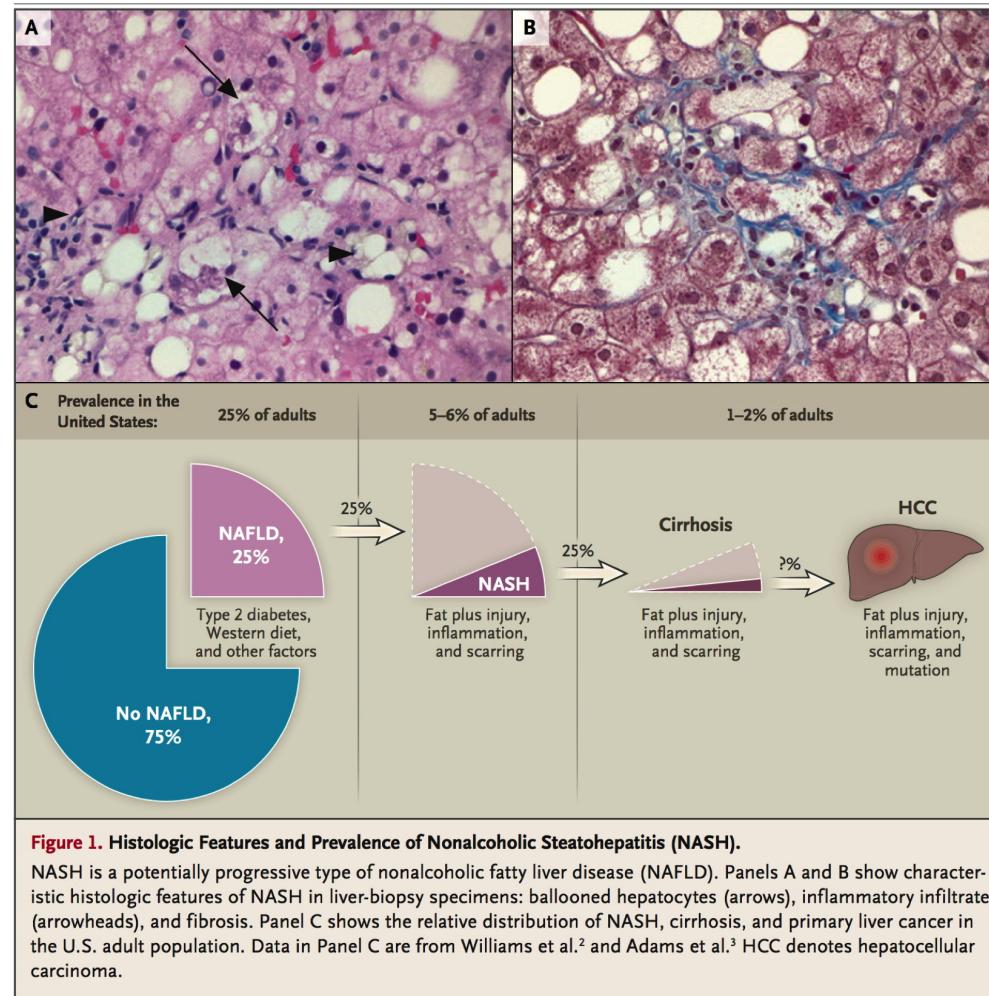
Quale definizione?

- "More than a quarter of adults with NAFLD are presumed to have NASH on the basis of [?] elevated serum aminotransferase levels and an absence of identifiable causes of liver injury"

Diehl AM N Engl J Med. 2017;377:2063

Cosa è la NASH?

Quale definizione?



Cosa è la NASH?

Quale definizione?

- "NASH and its deadly sequelae, cirrhosis and liver cancer, are [?] much less prevalent than isolated hepatic steatosis in the general population"

Diehl AM N Engl J Med. 2017;377:2063

Programma

- Cosa è una definizione operativa?
- Come definisco operativamente la NAFLD?
- Come definisco operativamente la NASH?
- *Come definisco operativamente la fibrosi?*
- Cosa posso fare operativamente al mio "livello ecologico di cura" della NAFLD?

Cosa è la fibrosi?

- Metodo di riferimento
 - Biopsia epatica
- Metodi surrogati
 - Score non invasivi
 - Metodi elastografici

Cosa è la fibrosi?

- Metodo di riferimento
 - *Biopsia epatica*
- Metodi surrogati
 - Score non invasivi
 - Metodi elastografici

Biopsia epatica

The Use of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: When to Biopsy and in Whom



Nadege T. Gunn, MD^a, Mitchell L. Shiffman, MD^{b,c,*}

KEYWORDS

- Nonalcoholic fatty liver disease • Nonalcoholic steatohepatitis • Liver biopsy
- Elastography

KEY POINTS

- Liver biopsy remains the gold standard for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver and is currently the only modality that can reliably differentiate benign fatty liver from nonalcoholic steatohepatitis.
- Liver biopsy remains a valuable tool for the assessment of liver disease progression or regression in patients with nonalcoholic steatohepatitis.
- Liver biopsy is the only tool that can correctly differentiate which process may be causing liver injury in patients with clinical features of the metabolic syndrome and serologic markers of another liver disorder.

Cosa è la fibrosi?

- Metodo di riferimento
 - Biopsia epatica
- *Metodi surrogati*
 - Score non invasivi
 - Metodi elastografici

Cosa è la fibrosi?

- "Quando sono disponibili tante scelte, prendere una decisione diventa frustrante, forse per il peso di dovere tenere presente troppe possibilità"

Goldstein NJ et al. 50 segreti della scienza della persuasione. 2010: TEA.

Cosa è la fibrosi?

Current Modalities of Fibrosis Assessment in Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Mark CC Cheah¹, Arthur J McCullough^{2,3} and George Boon-Bee Goh*^{1,4}

¹*Department of Gastroenterology & Hepatology, Singapore General Hospital, Singapore;* ²*Department of Gastroenterology, Cleveland Clinic, Ohio, USA;* ³*Department of Pathobiology, Cleveland Clinic, Ohio, USA;* ⁴*Duke-NUS Medical School, Singapore*

Journal of Clinical and Translational Hepatology **2017** vol. 5 | 261–271

Table 1. Summary of non-invasive scoring systems based on biochemical markers in NAFLD/NASH

Score	Components	Formula	AUROC	Cut-off values for advanced fibrosis
NAFLD fibrosis score (NFS) ^{12,37,38}	<ul style="list-style-type: none"> • Age • Hyperglycemia • BMI • Platelet count • Albumin • AST/ALT ratio 	NFS = $-1.675 + 0.037 \times \text{age}$ (years) + $0.094 \times \text{BMI} (\text{kg}/\text{m}^2)$ + $1.13 \times \text{IFG/diabetes}$ (yes = 1, no = 0) + $0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelet} (\times 10^9/\text{L}) - 0.66 \times \text{albumin} (\text{g}/\text{dL})$	0.81–0.85	NFS < $-1.455 = \text{F0-F2}$ NFS: $1.455 - 0.675 =$ indeterminate NFS > $0.675 = \text{F3-F4}$
FibroTest® ⁴³	<ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin • GGT • α2-macroglobulin • Haptoglobin • Apolipoprotein A1 	Proprietary formula	0.86	Fibrotest > 0.30: Advanced fibrosis ($\geq \text{F3}$)
APRI ^{37,44,46,47}	<ul style="list-style-type: none"> • AST • Platelets 	APRI = [AST/AST (ULN)]/ platelet ($\times 10^9/\text{L}$)	0.67–0.78	APRI > 1: Advanced fibrosis ($\geq \text{F3}$)
FIB-4 ^{47,55}	<ul style="list-style-type: none"> • Age • AST • ALT • Platelets 	FIB-4 = (age (years) × AST (IU/L)) / ((PLT [109/L]) × (ALT (IU/L)) ²)	0.80–0.82	FIB-4 < 1.30: F0-F1 FIB-4 > 2.67: Advanced fibrosis ($\geq \text{F3}$)
BAAT ^{55,56}	<ul style="list-style-type: none"> • BMI • Age • ALT • Triglycerides 	Weighted sum of: B: BMI $\geq 28 = 1$ A: Age ≥ 50 yrs = 1 A: ALT $\geq 2\text{N} = 1$ T: Triglycerides $\geq 1.7 \text{ mmol/L} = 1$	0.67–0.84	BAAT > 2.86: Advanced fibrosis ($\geq \text{F3}$)
BARD score ^{57–59}	<ul style="list-style-type: none"> • BMI • AST/ALT ratio • DM 	Weighted sum of: B: BMI $\geq 28 = 1$ point, AAR: AST/ALT ratio $\geq 0.8 = 2$, DM = 1 point	0.67–0.87	BARD score > 2: Advanced fibrosis ($\geq \text{F3}$)
ELF ⁶³	<ul style="list-style-type: none"> • P3NP • TIMP-1 • Hyaluronic acid 	ELF = $-7.412 + (\ln(\text{HA}) * 0.681) + (\ln(\text{P3NP}) * 0.775) + (\ln(\text{TIMP-1}) * 0.494)$.	0.90	ELF > 0.3576: Advanced fibrosis ($\geq \text{F3}$)
FibroMeter for NAFLD ⁶⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Age • Body weight • Glycemia • Platelets • AST • ALT • Ferritin 	$0.4184 \text{ glucose } [\text{mmol/L}] + 0.0701 \text{ AST } [\text{U/L}] + 0.00008 \text{ ferritin } [\mu\text{g/L}] - 0.0102 \text{ platelet } [\text{g/L}] - 0.0260 \text{ ALT } [\text{U/L}] + 0.0459 \text{ body weight } [\text{kg}] + 0.0842 \text{ age } [\text{years}] + 11.6226$	0.94	FibroMeter for NAFLD > 0.49: Significant fibrosis ($\geq \text{F2}$)

Table 2. Imaging-based assessment of fibrosis in NASH

Modality	Parameter assessed	Cut-off values for advanced fibrosis	AUROC	Comment
Transient elastography (VCTE) ^{74,75,101}	LSM using assessment of shear wave velocity	Fibroscan® LSM: <7.9 kPa (in NAFLD): No advanced fibrosis LSM: >9.6 kPa (in NAFLD): Advanced fibrosis	0.82–0.93	<ul style="list-style-type: none">• Cheap• Reproducible• Use of XL probe may under-report LSM
Magnetic resonance elastography (MRE) ^{93,94}	LSM by shear wave measurement using MRI sequence with motion encoding gradient	MRE LSM: >4.15 kPa: Advanced fibrosis	0.90–0.95	<ul style="list-style-type: none">• Expensive• Allows opportunistic assessment of LSM during MRI• Mitigates issues of obesity or presence of ascites
Acoustic resonance force impulse (AFRI) ^{99,102}	LSM integrating elastography and conventional B-mode ultrasonography	AFRI > 1.98 m/s for F4	0.74–0.85	<ul style="list-style-type: none">• Cheap• Uses conventional ultrasound machines with modified algorithm
Supersonic shearwave imaging (SSI) ^{101,108}	LSM integrating elastography and conventional B-mode ultrasonography with simultaneous assessment of several shear waves of different velocity	SSI LSM > 8.3 kPa	0.83–0.92	<ul style="list-style-type: none">• Cheap• Slightly higher reported accuracy for SSI for advanced fibrosis when compared with Fibroscan®

Cosa è la fibrosi?

Scelta di un "predittore"

- Qual è l'outcome "predetto" dallo score?
 - Fibrosi alla biopsia?
 - CLD e mortalità?
- Lo score è stato "cross-validato" esternamente?
 - Considera comunque l'utilità di ricalibrarlo sulla tua casistica
- Sono disponibili dati sulle modificazioni dello score associate a quelle dell'outcome?

Cosa è la fibrosi?

Scelta di un "predittore"

- Qual è la "metrica" sulla base della quale giudico la rilevanza clinica dello score?
- Dovrebbe essere la predizione del rischio individuale*

<https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/tripod-statement>

*che in realtà si basa quasi sempre su un individuo "ideale" come identificato da una «media» o altra misura di centralità

Cosa è la fibrosi? Scelta di un "predittore"



Frank Harrell

@f2harrell

Follow



I have seen hundreds of ROC curves in the past few years. I've yet to see one that provided any insight whatsoever. They reverse the roles of X and Y and invite dichotomization. Authors seem to think they're obligatory. Let's get rid of 'em.

Cosa è la fibrosi? Scelta di un "predittore"



Frank Harrell

@f2harrell

Follow

Replies to [@KevinShahMD](#) [@GSCollins](#)

The AUROC (c-index; concordance probability) is the only thing related to the ROC curve that I care about. Almost a shame that something as neat as a concordance probability is related to ROC curves. But risk distributions are even better, usually.

Cosa è la fibrosi?

Scelta di un "predittore"

- For an individual we can compute
 - $\text{Prob}(Y = 1 \mid X = x)$;
- We don't care about
 - $\text{Prob}(Y = 1 \mid X > c)$
- An individual having $X = x$ would be quite puzzled if she were given
 - $\text{Prob}(X > c \mid \text{future unknown } Y)$
when she already knows $X = x$ so X is no longer a random variable.

Harrell F. Regression modeling strategies. Switzerland: Springer; 2015

Cosa è la fibrosi?

Scelta di un "predittore"

- Le curve ROC hanno altri problemi...

<https://stats.stackexchange.com/questions/126048/how-to-interpret-a-roc-curve>

Cosa è la fibrosi?

Scelta di un "predittore"

- Qual è l'outcome "predetto" dallo score?
 - Fibrosi alla biopsia?
 - CLD e mortalità?
- Lo score è stato "cross-validato" esternamente?
 - Considera comunque l'utilità di ricalibrarlo sulla tua casistica
- Sono disponibili dati sulle modificazioni dello score associate a quelle dell'outcome?

Table 1. Summary of non-invasive scoring systems based on biochemical markers in NAFLD/NASH

Score	Components	Formula	AUROC	Cut-off values for advanced fibrosis
NAFLD fibrosis score (NFS) ^{12,37,38}	<ul style="list-style-type: none"> • Age • Hyperglycemia • BMI • Platelet count • Albumin • AST/ALT ratio 	NFS = $-1.675 + 0.037 \times \text{age}$ (years) + $0.094 \times \text{BMI} (\text{kg}/\text{m}^2)$ + $1.13 \times \text{IFG/diabetes}$ (yes = 1, no = 0) + $0.99 \times \text{AST/ALT ratio} -$ $0.013 \times \text{platelet}$ ($\times 10^9/\text{L}$) – $0.66 \times$ albumin (g/dL)	0.81–0.85	NFS < $-1.455 = \text{F0-F2}$ NFS: $1.455 - 0.675 =$ indeterminate NFS > $0.675 = \text{F3-F4}$
FibroTest ^{®43}	<ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin • GGT • α_2-macroglobulin • Haptoglobin • Apolipoprotein A1 	Proprietary formula	0.86	Fibrotest > 0.30: Advanced fibrosis ($\geq \text{F3}$)
APRI ^{37,44,46,47}	<ul style="list-style-type: none"> • AST • Platelets 	APRI = [AST/AST (ULN)]/ platelet ($\times 10^9/\text{L}$)	0.67–0.78	APRI > 1: Advanced fibrosis ($\geq \text{F3}$)
FIB-4 ^{47,55}	<ul style="list-style-type: none"> • Age • AST • ALT • Platelets 	FIB-4 = (age (years) \times AST (IU/L)) / ((PLT [$10^9/\text{L}$]) \times (ALT (IU/L)) ²)	0.80–0.82	FIB-4 < 1.30: F0-F1 FIB-4 > 2.67: Advanced fibrosis ($\geq \text{F3}$)
BAAT ^{55,56}	<ul style="list-style-type: none"> • BMI • Age • ALT • Triglycerides 	Weighted sum of: B: BMI $\geq 28 = 1$ A: Age ≥ 50 yrs = 1 A: ALT $\geq 2N = 1$ T: Triglycerides $\geq 1.7 \text{ mmol/L} = 1$	0.67–0.84	BAAT > 2.86: Advanced fibrosis ($\geq \text{F3}$)
BARD score ^{57–59}	<ul style="list-style-type: none"> • BMI • AST/ALT ratio • DM 	Weighted sum of: B: BMI $\geq 28 = 1$ point, AAR: AST/ALT ratio $\geq 0.8 = 2$, DM = 1 point	0.67–0.87	BARD score > 2: Advanced fibrosis ($\geq \text{F3}$)
ELF ⁶³	<ul style="list-style-type: none"> • P3NP • TIMP-1 • Hyaluronic acid 	ELF = $-7.412 + (\ln(\text{HA}) * 0.681)$ + $(\ln(\text{P3NP}) * 0.775)$ + $(\ln(\text{TIMP-1}) * 0.494)$.	0.90	ELF > 0.3576: Advanced fibrosis ($\geq \text{F3}$)
FibroMeter for NAFLD ⁶⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Age • Body weight • Glycemia • Platelets • AST • ALT • Ferritin 	$0.4184 \text{ glucose } [\text{mmol/L}] +$ $0.0701 \text{ AST } [\text{U/L}] + 0.00008$ ferritin [$\mu\text{g/L}$] – 0.0102 platelet [g/L] – $0.0260 \text{ ALT } [\text{U/L}] +$ $0.0459 \text{ body weight } [\text{kg}] +$ $0.0842 \text{ age } [\text{years}] + 11.6226$	0.94	FibroMeter for NAFLD > 0.49: Significant fibrosis ($\geq \text{F2}$)

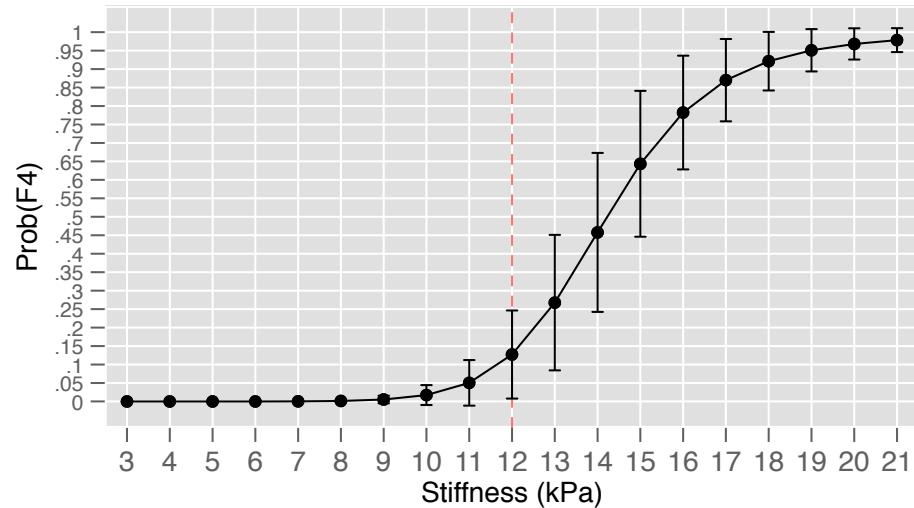
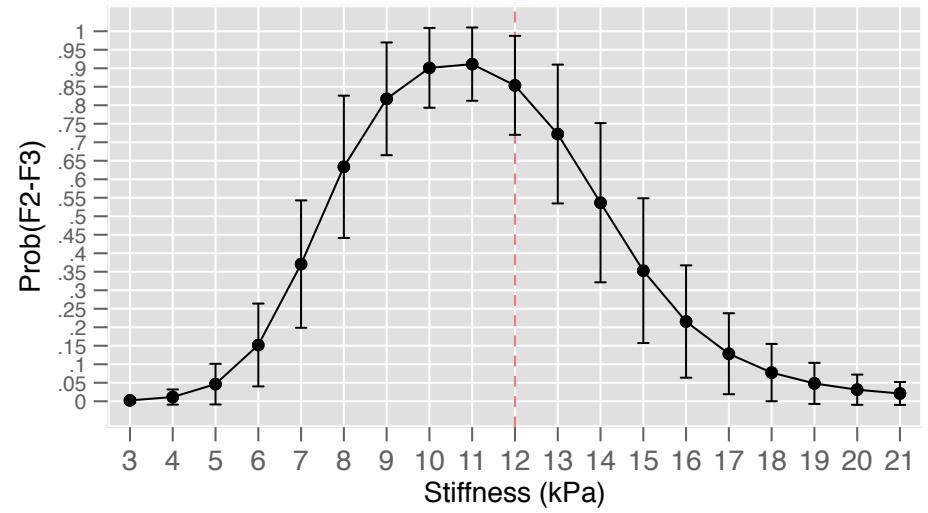
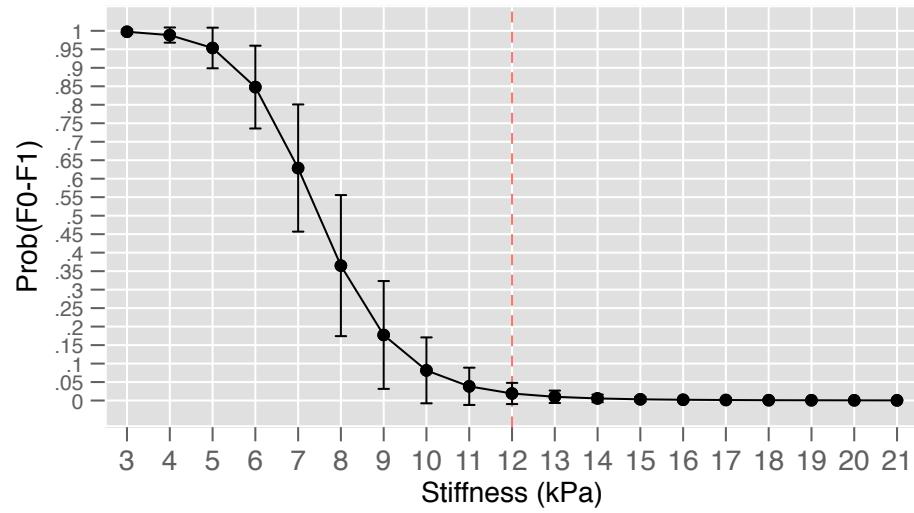
Table 2. Imaging-based assessment of fibrosis in NASH

Modality	Parameter assessed	Cut-off values for advanced fibrosis	AUROC	Comment
Transient elastography (VCTE) ^{74,75,101}	LSM using assessment of shear wave velocity	Fibroscan® LSM: <7.9 kPa (in NAFLD): No advanced fibrosis LSM: >9.6 kPa (in NAFLD): Advanced fibrosis	0.82–0.93	<ul style="list-style-type: none">• Cheap• Reproducible• Use of XL probe may under-report LSM
Magnetic resonance elastography (MRE) ^{93,94}	LSM by shear wave measurement using MRI sequence with motion encoding gradient	MRE LSM: >4.15 kPa: Advanced fibrosis	0.90–0.95	<ul style="list-style-type: none">• Expensive• Allows opportunistic assessment of LSM during MRI• Mitigates issues of obesity or presence of ascites
Acoustic resonance force impulse (AFRI) ^{99,102}	LSM integrating elastography and conventional B-mode ultrasonography	AFRI > 1.98 m/s for F4	0.74–0.85	<ul style="list-style-type: none">• Cheap• Uses conventional ultrasound machines with modified algorithm
Supersonic shearwave imaging (SSI) ^{101,108}	LSM integrating elastography and conventional B-mode ultrasonography with simultaneous assessment of several shear waves of different velocity	SSI LSM > 8.3 kPa	0.83–0.92	<ul style="list-style-type: none">• Cheap• Slightly higher reported accuracy for SSI for advanced fibrosis when compared with Fibroscan®

Fare senza curve ROC?!

Probabilità di fibrosi stimata dal Fibroscan

- Un paziente proveniente da un centro terziario reca una diagnosi di "steatoepatite dismetabolica" con "fibrosi F3" sulla base di un valore di Fibroscan = 12 kPa (success rate 91%).
- Come devo interpretare la "fibrosi F3"?



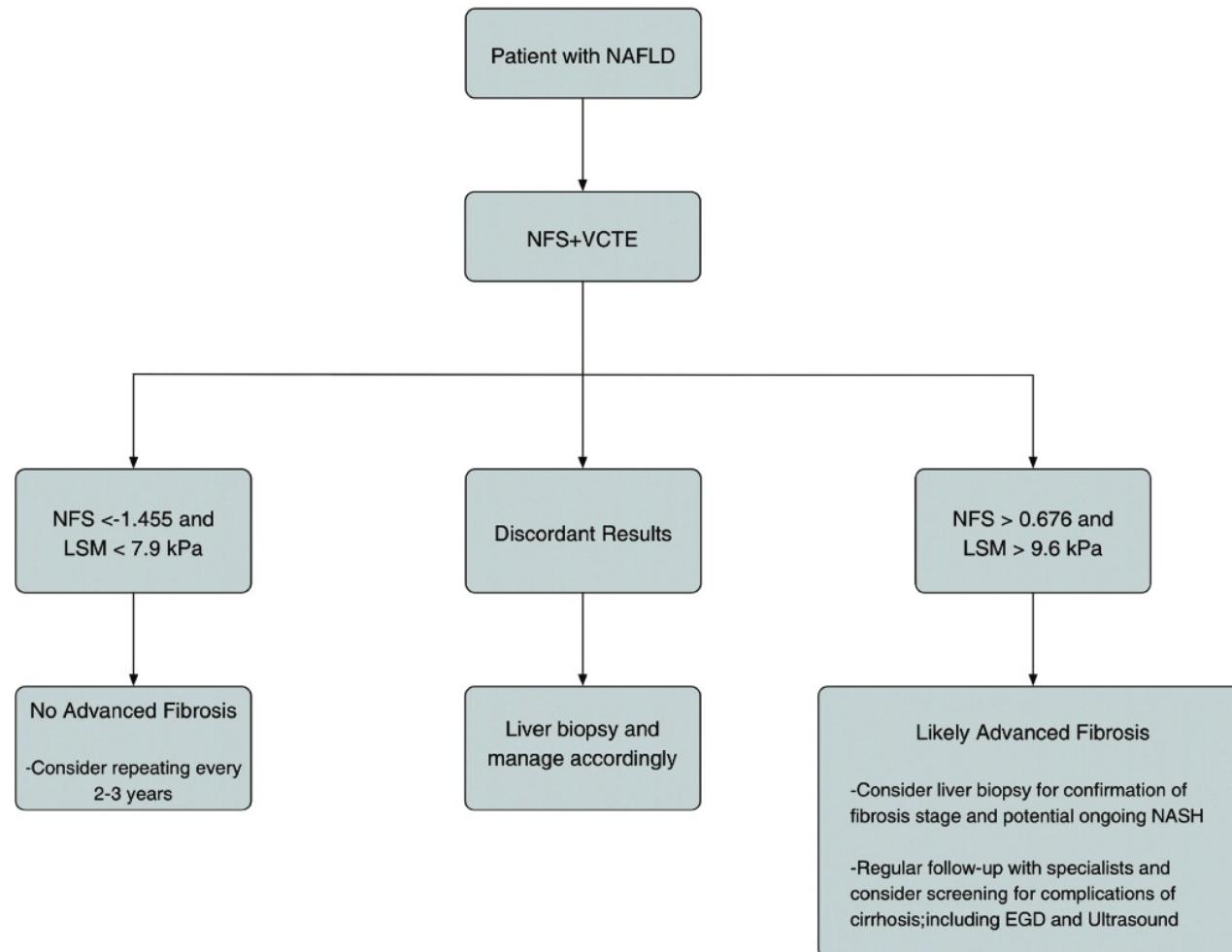
Recalculated from Arena et al. Hepatology 2013;58:65

N = 125 HCV patients but note that I *just* want to show you the probabilistic nature of the estimate.
Values are probabilities and 95%CI from an heteroskedastic OGLM.

Cosa è la fibrosi?

- Metodo di riferimento
 - Biopsia epatica
- Metodi surrogati
 - *Score non invasivi*
 - *Metodi elastografici*

Combinazione di score e fibroscan (solo un esempio)



Programma

- Cosa è una definizione operativa?
- Come definisco operativamente la NAFLD?
- Come definisco operativamente la NASH?
- Come definisco operativamente la fibrosi?
- *Cosa posso fare operativamente al mio "livello ecologico di cura" di NAFLD?*

Quale è il mio "livello ecologico di cura" della NAFLD?

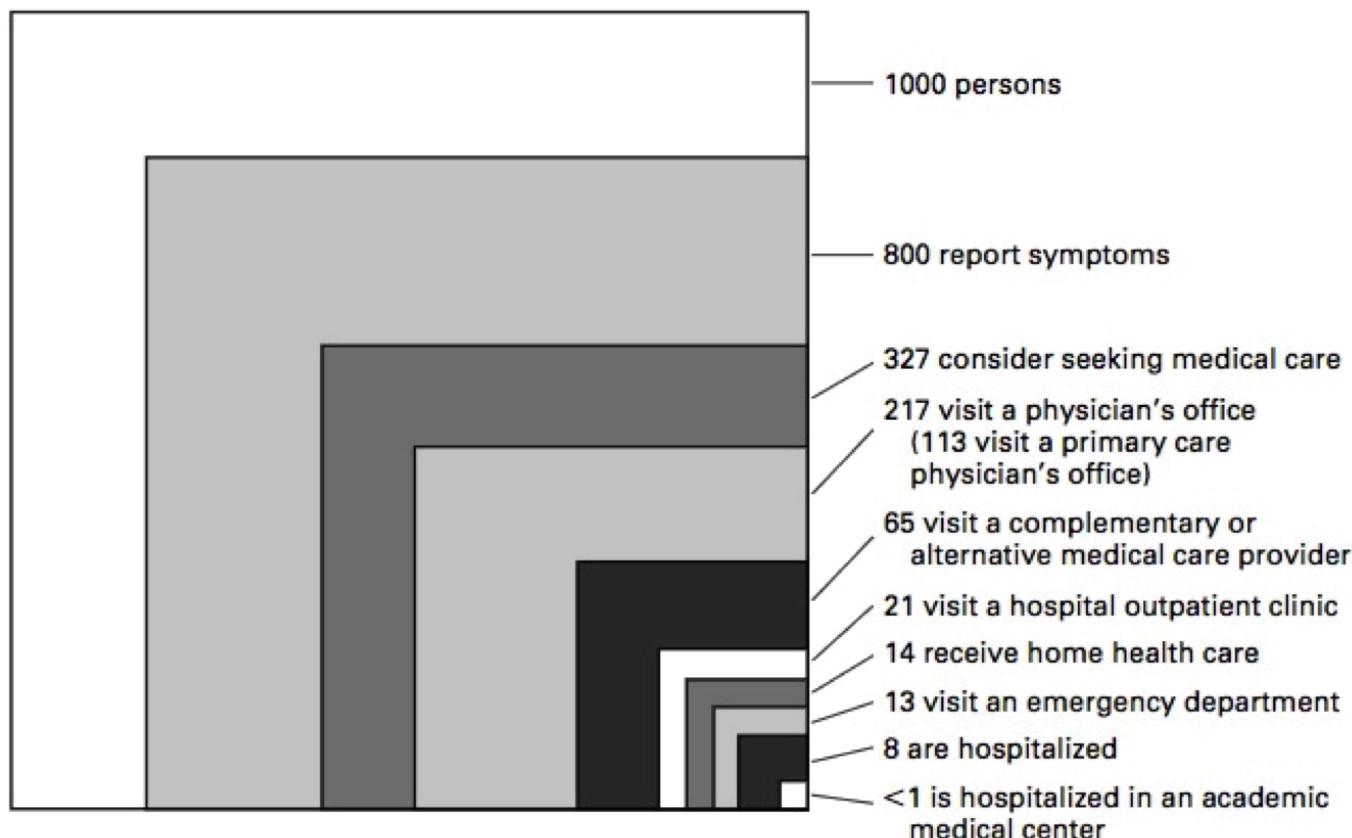


Figure 2. Results of a Reanalysis of the Monthly Prevalence of Illness in the Community and the Roles of Various Sources of Health Care.

Each box represents a subgroup of the largest box, which comprises 1000 persons. Data are for persons of all ages.

Goldberg W et al. N Engl J Med. 2001;345:1211

L'algoritmo EASL/EASD/EASO (solo un esempio)

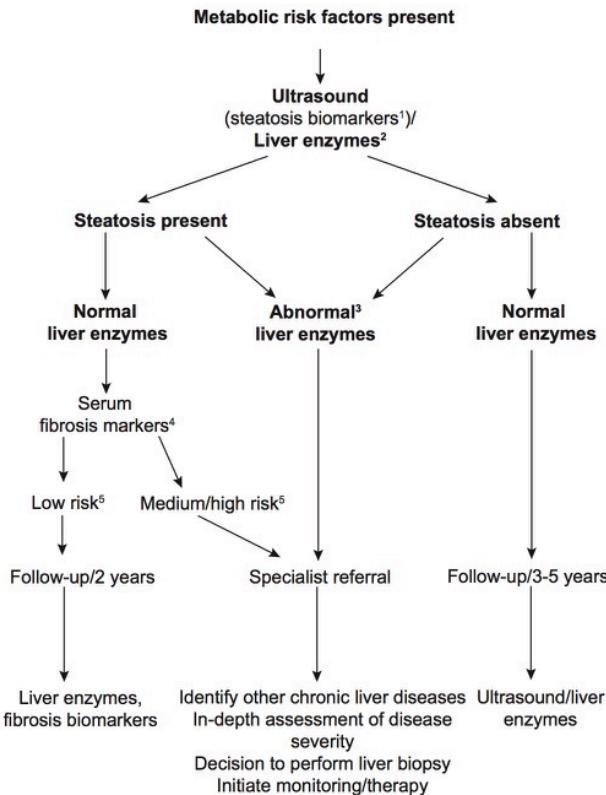


Fig. 1. Diagnostic flow-chart to assess and monitor disease severity in the presence of suspected NAFLD and metabolic risk factors. ¹Steatosis biomarkers: Fatty Liver Index, SteatoTest, NAFLD Fat score (see Tables). ²Liver tests: ALT AST, γGT. ³Any increase in ALT, AST or γGT. ⁴Serum fibrosis markers: NAFLD Fibrosis Score, FIB-4, Commercial tests (FibroTest, FibroMeter, ELF). ⁵Low risk: indicative of no/mild fibrosis; Medium/high risk: indicative of significant fibrosis or cirrhosis (see Tables).

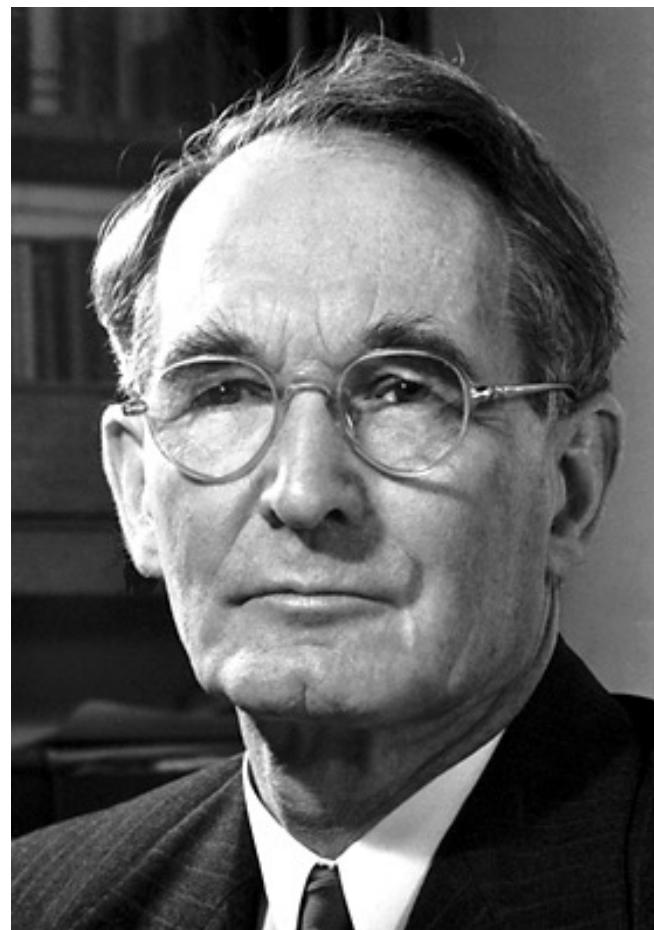
L'algoritmo EASL/EASD/EASO alcune reazioni*

- Blond E et al. Diabetologia. 2017;60:1218 - over-referral in obese persons.
- Toplak H et al. Diabetologia. 2016;5:1148 - economic aspects?!
- Byrne CD et al. Diabetologia. 2016;59:1141 - is universal screening appropriate?
- Bugianesi E. Diabetologia. 2016;59:1145 - disease mongering or call to action?

*Facile criticare chi si mette in gioco. Onore a chi si mette gioco, non a chi sta in disparte.

Percy Williams Bridgman

(1882-1961)



Come stanno le cose

- "Un'altra riflessione che cercheremo di mantenere sullo sfondo è che la certezza non esiste e che la precisione e il rigore assoluto non sono raggiungibili"

Bridgman PW. Come stanno le cose. Odradek: 2012, p. 17 (1a ed. 1959).

Grazie!
(E buon lavoro...)