

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η επίδραση των νεότερων αντιδιαβητικών παραγόντων στην μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

Βαλέρια Εμινίδου, Αθανασία Παπαζαφειροπούλου

Α' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο», Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) είναι η πιο συχνή ηπατική νόσος και κύρια αιτία ηπατοπάθειας παγκοσμίως. Η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελούν τους κύριους παθογενετικούς παράγοντες που οδηγούν σε ΜΑΛΝΗ. Ο ΣΔ2 προδιαθέτει σε εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ μέσω δύο μηχανισμών: την ινσουλινοαντίσταση και την υπεργλυκαιμία. Παρά την συνύπαρξη της ΜΑΛΝΗ και του ΣΔ2, υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι τα αντιδιαβητικά δισκία εμφανίζουν πλειότροπη δράση στην ηπατική ίνωση. Αυξημένο ενδιαφέρον σημειώνεται όσον αφορά τις επιδράσεις των νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων, όπως οι SGLT2 αναστολείς και οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP1, στην ΜΑΛΝΗ καθώς υπάρχουν δεδομένα για ευεργετικό αποτέλεσμα στην ίνωση του ηπατικού παρεγχύματος. Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει τα νεότερα δεδομένα όσον αφορά την επίδραση των SGLT2 αναστολέων και των αγωνιστών του υποδοχέα GLP1 στην ΜΑΛΝΗ.

Λέξεις ευρετηρίου: Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, SGLT2 αναστολείς, αγωνιστές του υποδοχέα GLP1

B. Εμινίδου, Α. Παπαζαφειροπούλου. Η επίδραση των νεότερων αντιδιαβητικών παραγόντων στην μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος. Επιστημονικά Χρονικά 2023; 28(2): 151-166

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) ορίζεται ως: η υπερβολική συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα >5%, η οποία τεκμηριώνεται είτε με απεικονιστικές μεθόδους είτε με ιστοπαθολογικές. Ωστόσο, η ΜΑΛΝΗ περιλαμβάνει ένα φάσμα από ιστοπαθολογικά ευρήματα, που κυμαίνονται από απλή στεάτωση έως τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, με ή χωρίς ίνωση, την κίρρωση και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

(ΗΚΚ). Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της ΜΑΛΝΗ πρέπει να αποκλειστούν δευτεροπαθή αιτία συσσώρευσης λίπους στα ηπατοκύτταρα, όπως η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (≥ 30 g/ ημέρα στους άντρες και ≥ 20 g/ημέρα στις γυναίκες) [1,2].

Η ΜΑΛΝΗ επηρεάζει 25% του παγκόσμιου πληθυσμού, συνεπώς μπορεί να θεωρηθεί ως η πιο κοινή ηπατική νόσος παγκοσμίως [3]. Δυστυχώς, η επίπτωση της ΜΑΛΝΗ και της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (ΜΑΣΗ), αναμένεται να αυξηθεί στα επόμενα χρόνια. Πρόσφατα

δημοσιευμένη μελέτη, που έλαβε χώρα στην Κίνα, στην Γαλλία, στην Γερμανία, στην Ιταλία, στην Ιαπωνία, στην Ισπανία, στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Αμερική, έχει προβλέψει σημαντική αύξηση του επιπολασμού της ΜΑΛΝΗ, με υπερδιπλασιασμό των περιστατικών που αφορούν προχωρημένη ηπατική νόσο και την θνητότητα οφειλόμενη σε ηπατική νόσο. Ανησυχητικό γεγονός αποτελεί ότι η αύξηση του επιπολασμού της ΜΑΛΝΗ είναι παράλληλη με την αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) [4]. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι δεδομένα από το United Network for Organ Sharing (UNOS) επιβεβαιώνουν το εξής: η λίστα αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος, συμπεριέλαβε το 2.017 περισσότερους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ παρά με ηπατίτιδα C [5].

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη των υπάρχοντων βιβλιογραφικών δεδομένων για την επίδραση των νεότερων αντιδιαβητικών αγωγών στη ΜΑΛΝΗ.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΜΑΛΝΗ αντιπροσωπεύει μία νόσο που επηρεάζει το 15% του παγκόσμιου πληθυσμού: μία πρόσφατη μετα-ανάλυση με δεδομένα από 20 διαφορετικές χώρες ανέφερε ότι ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ είναι διπλάσιος στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) από ότι στον υπόλοιπο πληθυσμό. Μεταξύ των Ευρωπαίων, ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ στα άτομα με ΣΔ2 είναι τριπλάσιος από ότι στον υπόλοιπο πληθυσμό [6].

Αντιστρόφως, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ διατρέχουν 2,2 φορές μεγαλύτερο αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ΣΔ2 [7]. Εκτός από τον αυξημένο επιπολασμό της ΜΑΛΝΗ μεταξύ των ατόμων με ΣΔ2, η παρουσία της φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στα κλινικά αποτελέσματα. Σε μία διαχρονική μελέτη με παρακολούθηση 150 μηνών, σε ασθενείς με αποδεδειγμένη με βιοψία ΜΑΛΝΗ, η συνύπραξη ΜΑΛΝΗ και ΣΔ2 συσχετίστηκε με διπλασιασμό της θνητότητας από ηπατικά και μη αίτια (σχετικός κίνδυνος: 2,09, 95% όρια αξιοπιστίας: 1,39–3,14 και 2,19 όρια αξιοπιστίας: 1,00–4,81, αντίστοιχα) [8]. Ενώ ο εκτιμώμενος επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ στον γενικό πληθυσμό είναι 3-5% [3], μία πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ στους ασθενείς με ΣΔ2 είναι 37,3% (95% όρια αξιοπιστίας: 24,7–50,0) και ότι ένα σημαντικό υψηλό ποσοστό των ασθενών με ΣΔ2 και ΜΑΛΝΗ είχαν προχωρημένη ίνωση (17%) .

Ο παγκόσμιος επιπολασμός της προχωρημένης ίνωσης μεταξύ των ασθενών με ΣΔ2 εκτιμάται σε 4,8% [6]. Αυτό είναι μείζονος κλινικής σημασίας, καθώς το στάδιο της ίνωσης θεωρείται ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας που σχετίζεται με το ήπαρ [9, 10] και σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2 [11,12]. Επιπρόσθετα, ο ΣΔ2 ήταν ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ στην συγκεκριμένη κοόρτη [13]. Ο διαβήτης αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη του ΗΚΚ. Μία μεγάλη μελέτη αποτελούμενη από 18 εκατομμύρια ασθενείς αποκάλυψε ότι ο διαβήτης είναι ο ισχυρότερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για

ΗΚΚ ή κίρρωση του ήπατος (σχετικός κίνδυνος: 2,3, όρια αξιοπιστίας: 1,9-2,78) [14], κάτι το οποίο επιβεβαιώνεται και από μία πρόσφατη μελέτη που αφορούσε 354 ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα - κίρρωση, όπου ο κίνδυνος για ανάπτυξη ΗΚΚ ήταν σημαντικά αυξημένος μεταξύ ατόμων με ΣΔ2 (σχετικός κίνδυνος: 4,2, όρια αξιοπιστίας: 1,2-14,2) [15].

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΜΑΛΝΗ

Ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ σε άτομα με ΣΔ2 εκτιμάται σε 59,67% (95% όρια αξιοπιστίας: 54,31-64,92) [6]. Σε συνολικό αριθμό 49,419 ατόμων με ΣΔ2, σε 80 μελέτες από 20 χώρες, ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ ήταν 55,5% (όρια αξιοπιστίας: 47,3-63,7). Μεταξύ 10 μελετών που εκτίμησαν τον επιπολασμό της ΜΑΛΝΗ, ο παγκόσμιο επιπολασμός σε άτομα με ΣΔ2 ήταν 37,3% (όρια αξιοπιστίας: 24,7-50). Επτά μελέτες εκτίμησαν τον επιπολασμό της προχωρημένης ίνωσης σε ασθενείς με ΣΔ2, στους οποίους η ΜΑΛΝΗ είχε επιβεβαιωθεί με βιοψία, ο οποίος ήταν 17% (όρια αξιοπιστίας: 7,2-34,8) [16].

Ανάλυση των δεδομένων 18,2 εκατομμυρίων ατόμων στις ΗΠΑ με ΣΔ2 και ΜΑΛΝΗ, έδειξε ότι 6,4 εκατομμύρια είχαν ΜΑΣΗ [17]. Σε άλλη μελέτη σε άτομα με ΣΔ2, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της προχωρημένης ίνωσης ήπατος ήταν 7,3-24,9% με την μέθοδο FibroScan και 4,3-7,1% με μαγνητική ελαστογραφία [18]. Η μεγαλύτερη ηλικία, υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, και το κάπνισμα αποτελούσαν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για προχωρημένη ίνωση

(FibroScan > 10.6 kPa) μεταξύ των ατόμων με ΣΔ2 [19].

Είναι γνωστό ότι η παρουσία ΣΔ2 είναι στενά συνδεδεμένη, όχι μόνο με την ίνωση [20-22] αλλά και με την ταχεία εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης [23-26]. Αντίστροφα, τα άτομα με ΜΑΛΝΗ έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2, συγκριτικά με εκείνα που δεν έχουν ΜΑΛΝΗ [25,26]. Το ετήσιο ποσοστό εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη (HbA1c ≥ 6,5%) στους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ είναι 2% [26] με την αντίσταση στην ινσουλίνη να αποτελεί τον βασικό παθογενετικό μηχανισμό [22,24]. Συμπερασματικά, ο ΣΔ2 και η ΜΑΛΝΗ συνδέονται αμοιβαία, στενά και αμφίδρομα [27].

ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ GLP-1

Το παρόμοιο με τη γλυκαγόνη πεπτιδιο-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) απελευθερώνεται από τα L-κύτταρα του εντερικού επιθηλίου, ως απόκριση στα γεύματα και εκκρίνεται στην συστηματική κυκλοφορία. Το ενεργό GLP-1 που κυκλοφορεί επάγει στην έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και μειώνει την έκκριση της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος με γλυκοζο-εξαρτώμενο τρόπο. Καθώς το GLP-1 έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, αναπτύχθηκαν οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1, οι οποίοι διεγείροντας τους GLP-1 υποδοχείς, έδειξαν ότι μειώνουν την τιμή της γλυκόζης. Εκτός από την μείωση της τιμής της γλυκόζης, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 μειώνουν την όρεξη, καθυστερούν την γαστρική κένωση και προκαλούν σημαντική απώλεια

βάρους [28]. Ως εκ τούτου, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 αποτελούν ελκυστικό θεραπευτικό παράγοντα για την θεραπεία της ΜΑΛΝΗ, καθώς μπορούν να μειώσουν το βάρος και να ενισχύσουν την δράση της ινσουλίνης. Ωστόσο, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2018, του American Association for the Study of Liver Disease, είναι νωρίς ακόμη να τεθούν οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 στη θεραπευτική φαρέτρα της αντιμετώπισης της ΜΑΛΝΗ και της ΜΑΣΗ, λόγω περιορισμένων ενδείξεων. Ωστόσο, πολλαπλές μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 έχουν επιπρόσθετο όφελος που αφορά την μείωση του κινδύνου για σοβαρά ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα και θνητότητα που σχετίζεται με το καρδιαγγειακό σύστημα σε άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ΣΔ2 [28].

Εξενατίδη

Η εξενατίδη είναι μία συνθετική ορμόνη που απομονώθηκε από το ερπετό *Gila monster* και αποτελεί τον πρώτο παράγοντα GLP-1 που εγκρίθηκε για την θεραπεία του ΣΔ2. Σε μια πιλοτική μελέτη παρατήρησης, η εξενατίδη παρουσίασε μεγαλύτερη βελτίωση στην υπερηχογραφική εικόνα των ατόμων με ΜΑΛΝΗ και ΣΔ2, συγκριτικά με την γλικλαζίδη, την πιογλιταζόλη, τη σιταγλιπτίνη και τη λιραγλουτίδη, χωρίς όμως οι διαφορές να είναι στατιστικά σημαντικές [29]. Πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η εξενατίδη, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, μείωσε τα ηπατικά ένζυμα, τα τριγλυκερίδια και το

επικαρδιακό λίπος [30-33]. Ωστόσο, δεν υπήρξε καμία καλά σχεδιασμένη, διπλά τυφλή μελέτη που να συγκρίνει την εξενατίδη με εικονικό φάρμακο και η οποία να αποδεικνύει το ιστολογικό όφελος της εξενατίδης στην ΜΑΛΝΗ.

Λιραγλουτίδη

Η λιραγλουτίδη είναι ένας μακράς δράσης αγωνιστής του υποδοχέα GLP1, ο οποίος χρησιμοποιείται στη θεραπεία του ΣΔ2 σε δόσεις ως 1,8mg /ημέρα. Επίσης έχει εγκριθεί ως φάρμακο για την θεραπεία της παχυσαρκίας σε δόσεις ως 3 mg/ημέρα και περιλαμβάνεται στον μεγαλύτερο αριθμό μελετών που αφορούν την ΜΑΛΝΗ. Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η λιραγλουτίδη μειώνει τα ηπατικά ένζυμα [34,35]. Σε μία μετα-ανάλυση που αφορούσε έξι τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια του προγράμματος LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), βρέθηκε ότι 26 εβδομάδες θεραπείας με λιραγλουτίδη (1,8 mg/ημέρα) βελτίωσε τα επίπεδα της τρανσαμινάσης της αλανίνης (Alanine Transaminase, ALT) και την ηπατική στεάτωση σε 4.442 άτομα με ΣΔ2 [34]. Ωστόσο, περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης έδειξε ότι η απώλεια βάρους και ο γλυκαιμικός έλεγχος μεσολάβησαν για τις παραπάνω ευνοϊκές επιδράσεις. Σε μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη (LIRA-NAFLD), η θεραπεία με λιραγλουτίδη (1,2 mg/ημέρα) για 6 μήνες, μείωσε την λιπώδη διήθηση του ήπατος, σύμφωνα με μετρήσεις με φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού πρωτονίων σε 68 άτομα με μη ελεγχόμενο ΣΔ2 [36]. Η μελέτη,

επίσης, επιβεβαίωσε ότι η μείωση της λιπώδους διήθησης οφειλόταν στην μείωση του σωματικού βάρους. Σε μία άλλη τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή (στην οποία η ΜΑΛΝΗ ορίστηκε ως απώλεια ηπατοκυττάρων >5% με μαγνητική τομογραφία), η λιραγλουτίδη (3mg/ημέρα) βελτίωσε την ηπατική στεάτωση και την ηπατοκυτταρική απόπτωση έπειτα από 26 εβδομάδες θεραπείας σε 30 παχύσαρκα άτομα [37]. Ωστόσο, τα παραπάνω οφέλη δεν διατηρήθηκαν μετά την διακοπή του φαρμάκου [37].

Η επίδραση της λιραγλουτίδης στα ιστολογικά χαρακτηριστικά της ΜΑΛΝΗ αξιολογήθηκε σε δύο δοκιμές, LEAN (Liraglutide Safety and Efficacy in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis) και LEAN-J (Liraglutide Effects in Non-Alcoholic Steatohepatitis and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Glucose Intolerance in Japanese Patients). Στη μελέτη LEAN, συμπεριλήφθηκαν 52 ασθενείς με ΜΑΛΝΗ (η οποία είχε πιστοποιηθεί με βιοψία) οι οποίοι έλαβαν λιραγλουτίδη για 48 εβδομάδες (1,8 mg/ημέρα). Παρατηρήθηκε υποστρόφη της ΜΑΛΝΗ σε 9 από τους 23 ασθενείς, ενώ στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο, η ΜΑΛΝΗ υπέστρεψε σε 2 από τους 22 ασθενείς [38]. Η μελέτη LEAN-J, η οποία συμπεριέλαβε 19 Ιάπωνες ασθενείς με αποδεδειγμένη με βιοψία ΜΑΛΝΗ. Σε 10 από τα άτομα της μελέτης πραγματοποιήθηκε επαναληπτική βιοψία ήπατος, έπειτα από λήψη λιραγλουτίδης (0,9mg/ημέρα) για 96 εβδομάδες. Επτά ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση της φλεγμονής ιστολογικά, σε 6 ασθενείς μειώθηκε η ίνωση του ήπατος και 8 παρουσίασαν βελτίωση της στεάτωσης [39]. Όπως θα αναμενόταν, σε

αμφότερες τις μελέτες, LEAN και LEAN-J, η λιραγλουτίδη συσχετίστηκε με εντυπωσιακή μείωση του σωματικού βάρους και του ΔΜΣ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η λιραγλουτίδη φαίνεται να είναι ο πιο πολλά υποσχόμενος αγωνιστής GLP-1 στην πρόληψη και/ή την θεραπεία της ΜΑΣΗ/ΜΑΛΝΗ, ωστόσο αυτό πρέπει να επιβεβαιωθεί από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες.

Λιξιθενατίδη

Η λιξιθενατίδη αποτελείται από την εξενδίνη-4 με την προσθήκη 6 λυσινών και την αφαίρεση μίας προλίνης από το καρβοξυλικό άκρο. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές με την λιξιθενατίδη σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ. Σε μία μετα-ανάλυση από 12 τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την λιξιθενατίδη με εικονικό φάρμακο και 3 τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές με δραστικούς παράγοντες σύγκρισης, η λιξιθενατίδη αύξησε το ποσοστό των ασθενών με βελτίωση της ALT συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή τους δραστικούς παράγοντες [40].

Ντουλαγλουτίδη

Η ντουλαγλουτίδη είναι ένας αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1 που έχει πλεονεκτήματα της εβδομαδιαίας χρήσης έχοντας παρόμοιο προφίλ ασφαλείας παρόμοιο με τους υπόλοιπους αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1. Η επίδραση της ντουλαγλουτίδης στην ΜΑΛΝΗ δεν είναι γνωστή, καθώς οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί είναι ελάχιστες. Σε μία post

hoc ανάλυση της δοκιμής AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY2189265 [dulaglutide] in Diabetes), η ντουλαγλουτίδη (1,5mg/εβδομάδα) βελτίωσε την τιμή των ηπατικών ενζύμων συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο [41]. Σε μία αναδρομική μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία, η ντουλαγλουτίδη (0,75mg εβδομαδιαίως) βελτίωσε σημαντικά τα ηπατικά ένζυμα και την ηπατική δυσκαμψία, όπως μετρήθηκε με ελαστογραφία μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας σε άτομα με ΣΔ2 και ΜΑΣΗ επιβεβαιωμένη με βιοψία [42].

Σεμαγλουτίδη

Η σεμαγλουτίδη είναι ο νεότερος αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1 που κυκλοφορεί σε δύο μορφές, σε εβδομαδιαία ενέσιμη μορφή και σε από του στόματος δισκία σε καθημερινή χορήγηση. Επί του παρόντος, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της σεμαγλουτίδης στην ΜΑΛΝΗ. Σε μία υπο-ανάλυση της μελέτης για τις καρδιαγγειακές εκβάσεις της σεμαγλουτίδης βρέθηκε ότι η χορήγηση της για 104 εβδομάδες (0,5 ή 1,0 mg/ημέρα) οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους και η χορήγηση της για 52 εβδομάδες (σεμαγλουτίδη 0,05-0,4 mg/ημέρα) οδήγησε σε μείωση της ALT [43]. Προκειμένου να διερευνηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σεμαγλουτίδης (άπαξ ημερησίως υποδόρια ένεση) στην ΜΑΣΗ (σταδίου 1-3 ίνωση) ξεκίνησε μία τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη, φάσης II (SEMA-NASH μελέτη, αριθμός πρωτοκόλλου: NCT02970942) τα αποτελέσματα της οποίας αναμένονται. Για την από του στόματος μορφή της σεμαγλουτίδης δεν υπάρχουν δεδομένα για

την αποτελεσματικότητα στην εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ.

Τιρζεπατίδη

Η τιρζεπατίδη είναι ένα ανάλογο με δράση αγωνιστή τόσο του υποδοχέα του γλυκοζοεξαρθώμενου ινσουλινοτρόπου πεπτιδίου (Gastric inhibitory polypeptide, GIP) όσο και του GLP-1. Το GIP είναι μία ινκρετινη η οποία συντίθεται στα Κ κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου μετά από την λήψη τροφής. Αντίθετα από το GLP-1, το GIP παρουσιάζει τόσο γλυκαγονοτροπική όσο και ινσουλινοτρόπο δράση εξαρτώμενη από την γλυκόζη, διεγείροντας δοσοεξαρτώμενα την έκκριση της γλυκαγόνης κάτω από συνθήκες υπογλυκαιμίας και την έκκριση ινσουλίνης σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας [44].

Ο αριθμός των μελετών που πραγματοποιήθηκαν προκειμένου να καθοριστεί η επίδραση της τιρζεπατίδης στην ΜΑΛΝΗ είναι περιορισμένος. Σε post hoc αναλύσεις, η τιρζεπατίδη έδειξε στην τιμή της ALT (σε όλες τις ομάδες), στην τιμή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (Aspartate transaminase, AST) (σε όλες τις ομάδες εκτός από αυτήν που έλαβε τιρζεπατίδη 10 mg), μείωση της κερατίνης 18 (τιρζεπατίδη 5, 10, 15 mg) και μείωση του προ κολλαγόνου τύπου 3 (τιρζεπατίδη 15 mg) μετά από 26 εβδομάδες αγωγής [45]. Παρόλο που μία μελέτη δεν μπορεί να δώσει αρκετά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της τιρζεπατίδης σε ασθενείς με ΜΑΣΗ, η μείωση του βάρους και οι αλλαγές σε βιοδείκτες της ΜΑΣΗ, τονίζουν την

ανάγκη για περαιτέρω δοκιμές της τριζεπατίδης σε άτομα με ΜΑΣΗ.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΣΥΜΜΕΤΑΦΟΡΕΑ ΝΑΤΡΙΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Ο συµμεταφορέας νατρίου γλυκόζης τύπου 2 (SGLT2) είναι υπεύθυνος για το µεγαλύτερο µέρος της επαναρρόφησης γλυκόζης που πραγµατοποιείται στα εγγύς εσπειραµένα σωληνάκια των νεφρών. Οι SGLT2i είναι µία νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρµάκων που βελτιώνουν τα επίπεδα γλυκόζης πλάσµατος αναστέλλοντας την επαναρρόφηση γλυκόζης από τον νεφρό [46]. Εκτός από την µείωση στις τιµές της γλυκόζης, οι SGLT2i έχουν καρδιονεφρικά και µεταβολικά οφέλη, συµπεριλαµβανοµένης και της απώλειας βάρους. Εποµένως, θεωρείται ότι οι SGLT2i είναι πολλά υποσχόµενοι όσον αφορά την θεραπευτική αντιμετώπιση των ατόµων µε ΜΑΛΝΗ [47]. Ωστόσο, παρόλη την καταγραφή των θετικών αποτελεσµάτων των SGLT2i, δεν υπάρχει ακόµη επίσηµη σύσταση για χρήση τους στην θεραπεία της ΜΑΛΝΗ.

Δαπαγλιφλοζίνη

Πολλές, µικρής κλίµακας µελέτες, έδειξαν ότι η θεραπεία µε δαπαγλιφλοζίνη βελτίωσε την τιµή των ηπατικών ενζύµων και την περιεκτικότητα του ήπατος σε λίπος σε ασθενείς µε ΜΑΛΝΗ [48,49]. Σε µία ανοιχτή, ενός σκέλους, µη τυχαιοποιηµένη µελέτη, η θεραπεία µε δαπαγλιφλοζίνη (5 mg/ηµέρα) για 24 εβδοµάδες µείωσε την τιµή των ηπατικών ενζύµων και των µεταβολικών παραµέτρων σε

11 ασθενείς µε ΜΑΣΗ που έχει τεκµηριωθεί µε βιοψία [50]. Στην µελέτη EFFECT 2, που αφορούσε άτοµα µε διαβήτη, µελετήθηκε η επίδραση των ω3 λιπαρών οξέων και της δαπαγλιφλοζίνης στο λίπος του ηπατικού παρεγχύµατος και ανευρέθησε ότι 10 mg/ηµέρα δαπαγλιφλοζίνης συνδυασµένα µε ω3 λιπαρά οξέα µείωσαν την περιεκτικότητα του ήπατος σε λίπος. Επίσης, η δαπαγλιφλοζίνη ως µονοθεραπεία µείωσε όλους τους δείκτες ηπατοκυτταρικής βλάβης σε ασθενείς µε ΣΔ2 και ΜΑΛΝΗ [51]. Σε µία ανοιχτή-τυχαιοποιηµένη κλινική δοκιµή, η θεραπεία µε δαπαγλιφλοζίνη (5 mg/ηµέρα) για 24 εβδοµάδες βελτίωσε την τιµή των ηπατικών ενζύµων, τη στεάτωση και την ίνωση, όπως αυτή εκτιµήθηκε µε ελαστογραφία σε άτοµα µε ΣΔ2 και ΜΑΛΝΗ (επιβεβαιωµένη µε υπερηχογράφηµα) [52]. Επιπρόσθετα, η αποτελεσµατικότητα και η δράση της δαπαγλιφλοζίνης στην ΜΑΣΗ θα εκτιµηθεί από µία µελέτη (µε αριθµό πρωτοκόλλου NCT03723252), η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη. Στην µελέτη αυτή, στόχος είναι η εκτίµηση της αποτελεσµατικότητας και της ασφάλειας της δαπαγλιφλοζίνης προκειµένου να βελτιωθεί η ΜΑΣΗ (επιβεβαιωµένη µε βιοψία) και οι µεταβολικοί παράγοντες κινδύνου. Η µελέτη αυτή είναι φάσης 3, πολυκεντρική, τυχαιοποιηµένη, διπλή-τυφλή και θα συµπεριλάβει 100 ασθενείς ως τον Νοέµβριο του 2021.

Καναγλιφλοζίνη

Πολλές µελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσµατικότητα της καναγλιφλοζίνης στην ΜΑΛΝΗ [85-88]. Μία µετα-ανάλυση 11

μελετών που συμπεριέλαβε 6.745 άτομα με ΣΔ2 ανέφερε σημαντική μείωση των ηπατικών ενζύμων κατά την χρήση της καναγλιφλοζίνης [53]. Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η οποία συμπεριέλαβε 37 άτομα με ΣΔ2 και ΜΑΛΝΗ, η καναγλιφλοζίνη (300 mg/ημέρα) για 24 εβδομάδες μείωσε την τιμή των ηπατικών ενζύμων και των τριγλυκεριδίων [54]. Ομοίως, σε μία μικρή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη, η καναγλιφλοζίνη (100 mg/ημερισίως) για 12 μήνες μείωσε σημαντικά το ηπατικό λίπος σε άτομα με ΣΔ2 και ΜΑΛΝΗ, όπως αυτό εκτιμήθηκε με μαγνητική τομογραφία [55]. Σε εννέα ασθενείς με ΣΔ2 και ΜΑΣΗ (τεκμηριωμένη με βιοψία), η καναγλιφλοζίνη (100 mg/ημέρα) για 24 εβδομάδες βελτίωσε τα ιστολογικά ευρήματα της ΜΑΣΗ, τη στεάτωση, τη λοβιδιακή φλεγμονή και την ίνωση [56].

Εμπαγλιφλοζίνη

Ελάχιστες είναι οι μελέτες που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης στην ΜΑΛΝΗ. Στην μελέτη (EMPA-REG OUTCOME), φάνηκε ότι η εμπαγλιφλοζίνη μειώνει τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων σε άτομα με ΣΔ2 και ALT>AST [57]. Σε μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης διαπιστώθηκε ότι η εμπαγλιφλοζίνη (5 mg/ημέρα) για 6 μήνες βελτίωσε σημαντικά την τιμή των ηπατικών ενζύμων σε 46 άτομα με ΣΔ2 [58]. Στην μελέτη ELIFT, η οποία ήταν μία αναδρομική μελέτη, συμπεριλήφθηκαν 50 άτομα με ΣΔ2 και ΜΑΛΝΗ. Φάνηκε ότι η εμπαγλιφλοζίνη (10 mg/ημέρα), η οποία χορηγήθηκε για 20 εβδομάδες, μείωσε σημαντικά την τιμή των

ηπατικών ενζύμων και το ηπατικό λίπος όπως αυτό μετρήθηκε από MRI-PDFF [59].

Ιπραγλιφλοζίνη

Η ιπραγλιφλοζίνη χρησιμοποιείται σε χώρες όπως είναι η Νότιος Κορέα και η Ιαπωνία. Σε 43 άτομα με ΣΔ2 και ΜΑΛΝΗ, δόθηκε ιπραγλιφλοζίνη (50 mg/ημέρα) για 24 εβδομάδες και φάνηκε ότι μειώθηκε σημαντικά η τιμή των ηπατικών ενζύμων [60]. Παρά τον μικρό αριθμό μελετών, η ιπραγλιφλοζίνη έδειξε όμοιο όφελος με την πιογλιταζόνη στην ΜΑΛΝΗ. Πραγματοποιήθηκε μία ανοιχτή, τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της ιπραγλιφλοζίνης (50 mg/ημέρα) ενάντια στην πιογλιταζόνη (15-30 mg/ημέρα) σε 66 άτομα με ΣΔ2 και ΜΑΛΝΗ. Σε διάστημα 24 εβδομάδων η ιπραγλιφλοζίνη έδειξε εξίσου ευεργετικά αποτελέσματα με την πιογλιταζόνη στην ΜΑΛΝΗ [61]. Επιπρόσθετα, η ιπραγλιφλοζίνη (50 mg/ημέρα) χορηγούμενη για 24 εβδομάδες βελτίωσε σημαντικά την στεάτωση του ήπατος και μείωσε το λίπος σε 44 ευγλυκαιμικούς άτομα με ΣΔ2 και ΜΑΛΝΗ που ελάμβαναν μετφορμίνη και πιογλιταζόνη [62].

Άλλοι SGLT2i

Πολλές προκλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η χορήγηση της λουσεογλιφλοζίνης και της ρεμογλιφλοζίνης θα μπορούσε να συσχετιστεί με βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης [63,64]. Σε 32 άτομα με ΣΔ2 και ΜΑΛΝΗ, η οποία τεκμηριώθηκε με αξονική

τομογραφία κοιλίας ή υπερηχογράφημα, η λουσεογλιφλοζίνη (2,5mg/ημέρα) για 6 μήνες μείωσε την εναπόθεση ηπατικού λίπους συγκρινόμενη με την μετφορμίνη [65]. Μία προοπτική δοκιμή έδειξε ότι η θεραπεία με λουσεογλιφλοζίνη (2,5 mg/ημέρα), χορηγούμενη για 24 εβδομάδες, μείωσε το ηπατικό λίπος (με μαγνητική τομογραφία) σε άτομα με ΣΔ2 και ΜΑΛΝΗ [66].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι νεότεροι αντιδιαβητικοί παράγοντες έχουν αξιολογηθεί σε αρκετές μελέτες όσον αφορά την επίδραση τους στη ΜΑΛΝΗ και φαίνεται να μειώνουν τα επίπεδα των

τρανσαμινασών και να βελτιώνουν την στεάτωση. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της ίνωσης είναι λιγότερο καλά μελετημένα καθώς και η επίδραση τους σε μείζονες εκβάσεις που αφορούν το ήπαρ (εξέλιξη σε κίρρωση και ΗΚΚ). Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1, η λιραγλουτίδη και η σεμαγλουτίδη, φαίνεται να εκπροσωπούν την πρώτη γραμμής επιλογή σε άτομα με ΜΑΛΝΗ και ΣΔ2 καθώς μειώνουν το σωματικό βάρος και φαίνεται να υποστρέφουν βιοχημικούς, κυρίως, δείκτες της ΜΑΛΝΗ. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά τους στα ηπατικά και καρδιαγγειακά συμβάματα σε άτομα με ΜΑΛΝΗ, ιδιαίτερα σε αυτούς που δεν πάσχουν από ΣΔ2.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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). EASL-EASDEASO Clinical Practice Guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–1402
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328–357
3. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, Wai-Sun Wong V, Yilmaz Y, George J, Fan J, Vos MB. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69: 2672–2682
4. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, Craxi A, Crespo J, Day CP, Eguchi Y, Geier A, Kondili LA, Kroy DC, Lazarus JV, Loomba R, Manns MP, Marchesini G, Nakajima A, Negro F, Petta S, Ratziu V, Romero-Gomez M, Sanyal A, Schattenberg JM, Tacke F, Tanaka J, Trautwein C, Wei L, Zeuzem S, Razavi H. Modeling NAFLD disease burden

- in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 2018; 69: 896–904
5. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, Charlton M. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology* 2017; 152: 1090-1099.e1
 6. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019; 71: 793–801
 7. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut* 2021; 70: 962–969
 8. Stepanova M, Rafq N, Makhoul H et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3017–3023
 9. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547–1554
 10. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, Yang H, Liu C, Kam LY, Tan XXE, Chien N, Trinh S, Henry L, Stave CD, Hosaka T, Cheung RC, Nguyen MH. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 739–752
 11. Wei L, Cheng X, Luo Y, Yang R, Lei Z, Jiang H, Chen L. Lean non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes in a euglycaemic population undergoing health check-ups: A cohort study. *Diabetes Metab* 2021; 47: 101200
 12. Sinn DH, Kang D, Cho SJ, Paik SW, Guallar E, Cho J, Gwak GY. Lean non-alcoholic fatty liver disease and development of diabetes: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2019; 181: 185–192
 13. Park H, Yoon EL, Cho S, Jun DW, Nah EH. Diabetes is the strongest risk factor of hepatic fibrosis in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gut* 2022 May;71(5):1035-1036
 14. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med* 2019; 17: 95

15. Yang JD, Ahmed F, Mara KC, Addissie BD, Allen AM, Gores GJ, Roberts LR. Diabetes is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis from nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2020; 71: 907–916
16. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L., Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol* 2019, 71, 793–801.
17. Dai W, Ye L, Liu A, Wen SW, Deng J, Wu X, Lai Z. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8179
18. Younossi ZM, Tampi RP, Racila A, Qiu Y, Burns L, Younossi I, Nader F. Economic and clinical burden of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2020; 43: 283–289
19. Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda M, Imajo K, Takahashi H, Eguchi Y, Ono M et al. Estimated prevalence of advanced hepatic fibrosis by elastography in patients with type 2 diabetes. *Interv. Obes. Diabetes* 2020, in press
20. Zhao H, Song X, Li Z, Wang X. Risk factors associated with nonalcohol fatty liver disease and fibrosis among patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12356
21. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356–1362
22. Nakahara T, Hyogo H, Yoneda M, Sumida Y, Eguchi Y, Fujii H, Ono M, Kawaguchi T, Imajo K, Aikata H, et al. Japan study group of nonalcoholic fatty liver disease. Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1477–1484
23. Fujii H, Imajo K, Yoneda M, Nakahara T, Hyogo H, Takahashi H, Hara T, Tanaka S, Sumida Y, Eguchi Y, et al. Japan study group of nonalcoholic fatty liver disease. HOMA-IR: An independent predictor of advanced liver fibrosis in nondiabetic non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol* 2019; 34: 1390–1395
24. Lonardo A, Lugari S, Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Maurantonio M. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: Molecular targets to the rescue? *Acta Diabetol* 2019; 56: 385–396
25. Seko Y, Sumida, Tanaka S, Mori, Taketani H, Ishiba H, Hara T, Okajima A, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Kanemasa K, Yasui K, Imai S, Shimada K, Itoh Y. Insulin resistance increases the risk of incident type 2 diabetes mellitus in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2018; 48: E42–E51

26. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol* 2018; 68: 335–352
27. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, Roverato A, Guaraldi G, Lonardo A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 936–944
28. Kang YM, Cho YK, Lee J, Lee SE, Lee WJ, Park JY, Kim YJ, Jung CH, Nauck MA. Asian subpopulations may exhibit greater cardiovascular benefit from longacting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Metab J* 2019; 43: 410-421
29. García Díaz E, Guagnozzi D, Gutiérrez V, Mendoza C, Maza C, Larrañaga Y, et al. Effect of incretin therapies compared to pioglitazone and gliclazide in non-alcoholic fatty liver disease in diabetic patients not controlled on metformin alone: an observational, pilot study. *Endocrinol Nutr* 2016; 63: 194-201
30. Sathyanarayana P, Jogi M, Muthupillai R, Krishnamurthy R, Samson SL, Bajaj M. Effects of combined exenatide and pioglitazone therapy on hepatic fat content in type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 2310-2315
31. Blaslov K, Zibar K, Bulum T, Duvnjak L. Effect of exenatide therapy on hepatic fat quantity and hepatic biomarkers in type 2 diabetic patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: e61-e63
32. Dutour A, Abdesselam I, Ancel P, Kober F, Mrad G, Darmon P, Ronsin O, Pradel V, Lesavre N, Martin JC, Jacquier A, Lefur Y, Bernard M, Gaborit B. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 882-891
33. Bi Y, Zhang B, Xu W, Yang H, Feng W, Li C, Tong G, Li M, Wang X, Shen S, Zhu B, Weng J, Zhu D. Effects of exenatide, insulin, and pioglitazone on liver fat content and body fat distributions in drug-naive subjects with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2014; 51: 865-873
34. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrønd B, Gough SC, Tomlinson JW, Newsome PN. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 234-242
35. Tian F, Zheng Z, Zhang D, He S, Shen J. Efficacy of liraglutide in treating type 2 diabetes mellitus complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Biosci Rep* 2018; 38: BSR20181304

36. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, Denimal D, Bouillet B, Fourmont C, Chevallier O, Duvillard L, Vergès B. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: the Lira-NAFLD Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 407-415
37. Khoo J, Hsiang JC, Taneja R, Koo SH, Soon GH, Kam CJ, Law NM, Ang TL. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2019; 39: 941-949
38. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K, LEAN trial team; Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-690
39. Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, Araki N, Tanaka K, Yamaguchi M, Matsuda Y, Ide Y, Otsuka T, Ozaki I, Ono N, Eguchi T, Anzai K; Japan Study Group for NAFLD (JSG-NAFLD). Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatol Res* 2015; 45: 269-278
40. Gluud LL, Knop FK, Vilsbøll T. Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. *BMJ Open* 2014; 4: e005325
41. Cusi K, Sattar N, García-Pérez LE, Pavo I, Yu M, Robertson KE, Karanikas CA, Haupt A. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diabet Med* 2018; 35: 1434-1439
42. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, Hara T, Okajima A, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Kanemasa K, Yasui K, Imai S, Shimada K, Itoh Y. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res* 2017; 47: 1206-1211
43. Newsome P, Francque S, Harrison S, Ratziu V, Van Gaal L, Calanna S, Hansen M, Linder M, Sanyal A. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 193-203
44. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, Cui X, Briere DA, Cabrera O, Roell WC, Kuchibhotla U, Moyers JS, Benson CT, Gimeno RE, D'Alessio DA, Haupt A. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* 2018; 18: 3-14

45. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikooienejad A, Bray R, Karanikas CA, Duffin KL, Robins DA, Haupt A. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 1352-1355
46. Hwang YC, Kim JH, Lee BW, Lee WJ. A lower baseline urinary glucose excretion predicts a better response to the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor. *Diabetes Metab J* 2019; 43: 898-905
47. Kim GS, Park JH, Won JC. The role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in reducing cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019; 34: 106-116
48. Choi DH, Jung CH, Mok JO, Kim CH, Kang SK, Kim BY. Effect of dapagliflozin on alanine aminotransferase improvement in type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2018; 33: 387-394
49. Kurinami N, Sugiyama S, Yoshida A, Hieshima K, Miyamoto F, Kajiwara K, Jinnouch K, Jinnouchi T, Jinnouchi H. Dapagliflozin significantly reduced liver fat accumulation associated with a decrease in abdominal subcutaneous fat in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 142: 254-263
50. Tobita H, Sato S, Miyake T, Ishihara S, Kinoshita Y. Effects of dapagliflozin on body composition and liver tests in patients with nonalcoholic steatohepatitis associated with type 2 diabetes mellitus: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2017; 87: 13-19
51. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, Johansson L, Kvarnström M, Moris L, Miliotis T, Forsberg GB, Risérus U, Lind L, Oscarsson J. Effects of dapagliflozin and N-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia* 2018; 61: 1923-1934
52. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, Jojima T, Iijima T, Murohisa T, Iijima M, Takekawa H, Usui I, Hiraishi H, Aso Y. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 285-292
53. Li B, Wang Y, Ye Z, Yang H, Cui X, Wang Z, Liu L. Effects of canagliflozin on fatty liver indexes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pharm Pharm Sci* 2018; 21: 222-235
54. Cusi K, Bril F, Barb D, Polidori D, Sha S, Ghosh A, Farrell K, Sunny NE, Kalavalapalli S, Pettus J, Ciaraldi TP, Mudaliar S, Henry RR. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21 :812-821

55. Inoue M, Hayashi A, Taguchi T, Arai R, Sasaki S, Takano K, Inoue Y, Shichiri M. Effects of canagliflozin on body composition and hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 1004-1011
56. Akuta N, Kawamura Y, Watanabe C, Nishimura A, Okubo M, Mori Y, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on histological features and glucose metabolism of non-alcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus. *Hepatol Res* 2019; 49: 531-539
57. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, George JT, Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia* 2018; 61 :2155-2163
58. Lee PCH, Gu Y, Yeung MY, Fong CHY, Woo YC, Chow WS, Tan K, Ling Lam KS. Dapagliflozin and empagliflozin ameliorate hepatic dysfunction among Chinese subjects with diabetes in part through glycemic improvement: a single-center, retrospective, observational study. *Diabetes Ther* 2018 ;9: 285-295
59. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, Bansal B, Kaur P, Jevalikar G, Gill HK, Choudhary NS, Mithal A. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care* 2018; 41: 1801-1808
60. Miyake T, Yoshida S, Furukawa S, Sakai T, Tada F, Senba H, Yamamoto S, Koizumi Y, Yoshida O, Hirooka M, Kumagi T, Niiya T, Miyaoka H, Masanori A, Matsuura B, Hiasa Y. Ipragliflozin ameliorates liver damage in non-alcoholic fatty liver disease. *Open Med (Wars)* 2018; 13: 402-409
61. Ito D, Shimizu S, Inoue K, Saito D, Yanagisawa M, Inukai K, Akiyama Y, Morimoto Y, Noda M, Shimada A. Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, 24-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 1364-1372
62. Han E, Lee YH, Lee BW, Kang ES, Cha BS. Ipragliflozin additively ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes controlled with metformin and pioglitazone: a 24-week randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9: 259
63. Nakano S, Katsuno K, Isaji M, Nagasawa T, Buehrer B, Walker S, Wilkison WO, Cheatham B. Remogliflozin etabonate improves fatty liver disease in dietinduced obese male mice. *J Clin Exp Hepatol*. 2015; 5: 190-198
64. Qiang S, Nakatsu Y, Seno Y, Fujishiro M, Sakoda H, Kushiyama A, Mori K, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Kamata H, Asano T. Treatment with the SGLT2 inhibitor luseogliflozin improves

nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 104

65. Shibuya T, Fushimi N, Kawai M, Yoshida Y, Hachiya H, Ito S, Kawai H, Ohashi N, Mori A. Luseogliflozin improves liver fat deposition compared to metformin in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective randomized controlled pilot study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 438-442
66. Sumida Y, Murotani K, Saito M, Tamasawa A, Osonoi Y, Yoneda M, Osonoi T. Effect of luseogliflozin on hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective, single-arm trial (LEAD trial). *Hepatol Res* 2019; 49: 64-71.

REVIEW

The effect of newer antidiabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease

Valeria Eminidou, Athanasia K. Papazafiropoulou

First Department of Internal Medicine & Diabetes Center, General Hospital of Piraeus "Tzaneio", Greece

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease and a major cause of hepatic disease worldwide. Obesity and type 2 diabetes (T2D) are two of the major pathogenetic factors leading to NAFLD. T2D predisposes to NAFLD development and progression via insulin resistance and hyperglycemia. Despite the co-existence of NAFLD and T2D, there are evidence that agents used for their hypoglycemic effect show pleiotropic effects on liver fibrosis. There is an increasing interest regarding the effects of newer anti-diabetic drugs, such as sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) on NAFLD since there is evidence for a beneficial effect on fibrosis of hepatic tissue observed in patients with NAFLD. The present narrative review considers the up-to-date data on the impact of SGLT2 inhibitors, and GLP-1 RAs on NAFLD.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes; sodium glucose cotransporter 2 inhibitors; glucagon-like peptide-1 receptor agonists

V. Eminidou, A.K. Papazafiropoulou. The effect of newer antidiabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease. *Scientific Chronicles* 2023; 28(2): 151-166

Συγγραφέας αλληλογραφίας: **Αθανασία Παπαζαφειροπούλου**, E-mail: athpapazafiropoulou@gmail.com