

Μη Άλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος καὶ Σακχαρώδης Διαβήτη: Ἀπὸ τὴ διάγνωση στὴ θεραπεία

↔ **Ἀθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου**

Παθολόγος με ἐξειδίκευση στὸ Διαβήτη, PhD, MSc στὴ Βιοστατιστική, Ἐπιμελήτρια Α', Α' Παθολογικὴ Κλινικὴ καὶ Διαβητολογικὸ Κέντρο, "Τζάνειο" Γ.Ν.Π.

Ἡλίας Ι. Γεωργόπουλος

Εἰδικευόμενος Παθολογίας, Α' Παθολογικὴ Κλινικὴ καὶ Διαβητολογικὸ Κέντρο, "Τζάνειο" Γ.Ν.Π.

Ἀνδρέας Ι. Μελιδώνης

Παθολόγος-Διαβητολόγος, Συντ. Διευθυντὴς Α' Παθολογικῆς Κλινικῆς καὶ Διαβητολογικὸ Κέντρο, "Τζάνειο" Γ.Ν.Π.

1. Εἰσαγωγή

Ἡ Μη Άλκοολικὴ Λιπώδης Νόσος τοῦ Ήπατος (ΜΑΛΝΗ) εἶναι ἡ πιὸ κοινὴ αἰτία τρανσαμινασαιμίας καὶ χρόνιας ἥπατικῆς νόσου, ἀφοῦ ἀφορᾶ περίπου στὸ 30% τοῦ γενικοῦ πληθυσμοῦ. Ἡ ΜΑΛΝΗ περιλαμβάνει τὴν ἥπατικὴ στεάτωση, ἡ ὁποία δὲν σχετίζεται μετὰ τὴν κατανάλωση ἀλκοόλ. Στὴ ΜΑΛΝΗ, ἡ ἱστοπαθολογικὴ ἐξέταση τῆς βιοψίας ἥπατος ἀποκαλύπτει τὴν ὑπαρξὴ περίσσειας λιπιδίων (προεξαρχούσης κυρίως τῆς ἐναπόθεσης λίπους ὑπὸ μορφή τριγλυκεριδίων) ἐντὸς τῶν ἥπατοκυττάρων. Ἡ ΜΑΛΝΗ ἀφορᾶ σὲ μία κατάσταση, ἡ ὁποία δυναμικὰ μπορεῖ νὰ ἐξελιχθεῖ ἀπὸ τὴ στεάτωση στὴ στεατοηπατίτιδα, ἐν συνεχείᾳ στὴν κίρρωση τοῦ ἥπατος καὶ τελικὰ στὴν ἥπατικὴ ἀνεπάρκεια¹.

Ἡ παχυσαρκία ἀφορᾶ σὲ ἕναν πλήρως τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου, ὁ ὁποῖος συσχετίζεται μετὰ τὴν ἐμφάνιση ΣΔ2, καρδιαγγειακῶν παθήσεων, παθήσεων χοληδόχου κύστεως, ὀστεοαρθρίτιδας καὶ ΜΑΛΝΗ. Εἶναι ἀξιοσημείωτο τὸ γεγονός, ὅτι ἕως καὶ τὸ 70% τῶν ἀσθενῶν μετὰ ΣΔ2 θὰ ἀναπτύξει ΜΑΛΝΗ, ἐνῶ ἡ ΜΑΛΝΗ καὶ ὁ ΣΔ2 μοιράζονται κοινούς παθογενετικούς μηχανι-

σμούς, ὅσον ἀφορᾶ στὴν ἐμφάνιση τῶν ἐπιπλοκῶν τους. Ἐπιπροσθέτως, ἡ πρόγνωση τῶν ἀσθενῶν μετὰ ΜΑΛΝΗ καὶ ΣΔ2 χειροτερεῖ ἐξαιτίας τοῦ αὐξημένου κινδύνου γιὰ τὴν ἐμφάνιση τόσο καρδιαγγειακῶν συμβαμάτων ὅσο καὶ ἥπατοκυτταρικοῦ καρκινώματος (ΗΚΚ). Σημειώνεται πῶς οἱ ἀσθενεῖς μετὰ ΜΑΛΝΗ εἶναι ἀσθενεῖς ὑψηλοῦ καρδιαγγειακοῦ κινδύνου, διότι ἡ ΜΑΛΝΗ προάγει τὴ δυσλιπιδαιμία, τὴν ὑπερινσουλαιμία καὶ τὴν ὑποκλινικὴ φλεγμονή, παράγοντες οἱ ὁποῖοι εὐοδώνουν τὴ διαδικασία τῆς ἀθηροσκλήρωσης. Ἐπίσης, ἡ ΜΑΛΝΗ αὐξάνει τὸν κίνδυνο γιὰ τὴν ἀνάπτυξη ΗΚΚ. Σημειώνεται πῶς μία πρόσφατη μελέτη ἔδειξε ὅτι, κατὰ τὸ χρονικὸ διάστημα 2004-2009, ἡ συχνότητα ἐμφάνισης ΗΚΚ, ποὺ συσχετίζεται μετὰ ΜΑΛΝΗ-συγκεκριμένα μετὰ τὴν πιὸ ἐπιθετικὴ μορφή της, τὴν μὴ ἀλκοολικὴ στεατοηπατίτιδα-αὐξήθηκε κατὰ 9%¹.

2. Ἐπιδημιολογία

Ἐξαιτίας τῶν ἐπιδημικῶν διαστάσεων ποὺ ἔχει λάβει ἡ παχυσαρκία, ἡ ΜΑΛΝΗ ἔχει γίνῃ ἡ κύρια αἰτία χρόνιας ἥπατικῆς νόσου στὶς ΗΠΑ, μετὰ τὸν ἐκτιμώμενο ἐπιπολασμό τῆς ΜΑΛΝΗ στὸ γενικὸ

πληθυσμό να ανέρχεται στο 34%. Στους ασθενείς με ΣΔ2, ο έπιπολασμός της ΜΑΛΝΗ ανέρχεται από 57% στο 80%, αναλόγως και των διαγνωστικών δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται κάθε φορά. Σε μία πρόσφατη μελέτη, με παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ2 και φυσιολογικές τιμές αμινοτρανσφερασών, ο έπιπολασμός της ΜΑΛΝΗ ήταν 56%, ενώ από το σύνολο των συμμετεχόντων, το 50% (οι όποιοι υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος) εμφάνιζε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ)².

Η παρουσία του ΣΔ2 έχει συσχετιστεί με ταχεία πρόοδο της ΜΑΛΝΗ σε ΜΑΣΗ και προχωρημένη ίνωση. Σημειώνεται πώς σε μία πρόσφατη μελέτη με ασθενείς με ΣΔ2 ο έπιπολασμός της ΜΑΣΗ ήταν 78%, ενώ περίπου το 50% των συμμετεχόντων εμφάνιζε προχωρημένη ίνωση. Μία άλλη μελέτη με ασθενείς με ΣΔ2³, κατέδειξε την ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ ΣΔ2 και ΜΑΣΗ. Επίσης, σε μία αναφορά από το Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN)⁴, οι ασθενείς με ΜΑΣΗ ήταν πιο πιθανό να εμφανίζουν ΣΔ2, συγκριτικά με αυτούς που εμφάνιζαν ήπιοτερη ήπατική νόσο. Τέλος, δύο μεγάλες μελέτες, στις οποίες έχει γίνει χρήση μη έπεμβατικών διαγνωστικών εργαλείων, κατέδειξαν πώς το 17% των ασθενών με ΣΔ2 εμφάνιζε προχωρημένη ίνωση.

3. Παθογένεια

Η παθοφυσιολογία της ΜΑΛΝΗ είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική. Υπάρχουν σαφείς συσχετίσεις μεταξύ της ΜΑΛΝΗ, παχυσαρκίας και ΣΔ2, ανεξαρτήτως της παρουσίας παχυσαρκίας. Είναι πλέον σαφές, ότι η αντίσταση στην ίνσουλίνη (insulin resistance, IR) είναι ένας μείζων παράγοντας, ο οποίος συμβάλλει στην παθογένεση της ΜΑΛΝΗ. Η IR χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα TNF-α, IL-6 και ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα. Οι ανωτέρω φλεγμονώδεις παράγοντες, σε συνδυασμό τόσο με την υπεργλυκαιμία νηστείας όσο και με τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ήπατικής στεάτωσης. Επίσης, η IR οδηγεί σε αύξηση της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία και, ως εκ τούτου, την εμφάνιση της λιποτοξικότητας,

ή οποία οδηγεί τόσο σε κυτταρική δυσλειτουργία όσο και στον κυτταρικό θάνατο. Επιπροσθέτως, η αντίσταση στην ίνσουλίνη οδηγεί σε διαταραγμένη έκκριση της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C), έχοντας ως αποτέλεσμα την επίταση του φαινομένου της έναπόθεσης λίπους στο ήπαρ. Επίσης, η ΜΑΛΝΗ οδηγεί σε αύξηση της ήπατικής γλυκονογένεσης, μέσω της οποίας επιδεινώνεται τόσο η υπεργλυκαιμία όσο και η IR⁵.

Ο ΣΔ2 και η IR έχουν συνδεθεί με την επιδείνωση της καταστροφής των ήπατοκυττάρων και της ήπατοκυτταρικής απόπτωσης. Η εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ σε ΜΑΣΗ οδηγεί σε οξειδωτικό stress, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την υπεροξείδωση των λιπιδίων και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οδηγώντας στην ίνωση. Επιδημιολογικά δεδομένα προτείνουν, ότι οι ασθενείς με ΣΔ2 έχουν υψηλότερο έπιπολασμό ΜΑΣΗ και είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν ίνωση⁵, ενώ υπάρχει διπλάσιος κίνδυνος για πρόοδο σε κίρρωση του ήπατος και ΗΚΚ, καταστάσεις οι οποίες συσχετίζονται με αύξημένη θνησιμότητα.

Έχει αποδειχθεί, πώς μία σειρά γονιδίων συσχετίζεται με αύξημένο κίνδυνο ΜΑΛΝΗ, στα οποία συμπεριλαμβάνονται και αυτά που έχουν συσχετισθεί με διαταραχές του μεταβολισμού γλυκόζης, των λιπιδίων, στην ανάπτυξη του ΣΔ2, του οξειδωτικού stress της φλεγμονής, με την παχυσαρκία και την ΜΑΛΝΗ. Επίσης, οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ εμφανίζουν διαταραχή του έντερικου μικροβιώματος -συγκεκριμένα διαταραχή στη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου- με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας του έντερικου βλεννογόνου, κατάσταση η οποία έχει συσχετισθεί με την εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ σε ΜΑΣΗ⁶.

4. Διαγνωστική προσέγγιση

Για τη διάγνωση της ΜΑΛΝΗ απαιτείται να μην υπάρχει ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ (ως κατανάλωση αλκοόλ ορίζεται η μεγαλύτερη των 20 gr/ήμερησίως πρόσληψη αλκοόλ), μη έκθεση σε στεατογόνους παράγοντες, κληρονομικά και μεταβολικά νοσήματα του ήπατος, διατροφικές διαταραχές, έγκυμοσύνη, χρόνια ηπατίτιδα C⁷. Διαταραχές ήπατικής βιοχημείας είναι ασυνήθεις στην πλειοψηφία των περιπτώσεων της ΜΑΛΝΗ. Ωστόσο, μόνο το 20%

των ασθενών με ΜΑΛΝΗ εμφανίζει ήπια αύξηση των αμινοτρανσφερασών. Συνήθεις διαταραχές είναι ή αύξηση της γ-γλουταμυλοτρανσπεπτιδάσης (γ-GT) και της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT), ενώ το πηλίκο της AST/ALT χρησιμοποιείται για να ταυτοποιήσει ασθενείς με προχωρημένη ίνωση, και τιμή >1 υποδεικνύει προχωρημένη ίνωση σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ⁷.

Το υπερηχογράφημα (ultrasound scan, US) είναι το πιο συχνό διαγνωστικό μέσο για τη διάγνωση της ΜΑΛΝΗ, αφού αφορά σε ένα φθινό, ασφαλές και άμεσα διαθέσιμο διαγνωστικό μέσο. Το US εμφανίζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη στεάτωση, όταν ή τελευταία αφορά σε ποσοστό >30% του ήπατικού παρεγχύματος. Ωστόσο δεν μπορεί να ανιχνεύσει με ακρίβεια τη στεάτωση σε ποσοστό 5-30% και σε ασθενείς με σοβαρή παχυσαρκία, καθώς ή ευαισθησία της μειώνεται⁸. Σημειώνεται πως για τους ασθενείς με στεάτωση >30%, το US ήπατος εμφανίζει: ευαισθησία 91%, ειδικότητα 93%, θετική προγνωστική αξία 89% και αρνητική προγνωστική αξία 94%.

Η αξονική τομογραφία (computed tomography, CT) επιτρέπει την ποσοτική και ποιοτική εκτίμηση της ήπατικής στεάτωσης με υψηλότερη ακρίβεια⁹. Η CT scan έχει ευαισθησία της τάξεως του 73-100% και ειδικότητα της τάξεως του 95-100% για τη διάγνωση της ΜΑΛΝΗ, αλλά εμφανίζει το μειονέκτημα της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI) αναφέρεται πως ανιχνεύει το ήπατικό λίπος, όταν αυτό ανευρίσκεται σε ποσοστό <3%. Η μαγνητική φασματοσκοπία είναι μία από τις πιο ακριβείς μεθόδους για την εκτίμηση της ήπατικής στεάτωσης, αφού έχει ισχυρή συσχέτιση με την ιστολογική εικόνα της βιοψίας ήπατος και δύναται να ανιχνεύσει πολύ χαμηλά επίπεδα στεάτωσης⁹.

Η έλαστογραφία ήπατος αφορά σε μία μη επεμβατική μέθοδο διάγνωσης της ήπατικής ίνωσης. Είναι μία τεχνική βασισμένη στη χρήση υπερήχου, μέσω της οποίας γίνεται μέτρηση της ελαστικότητας ή της άκαμψιας του ήπατικού παρεγχύματος, διαμέσου μία υπερηχογραφικής κεφαλής. Η έλαστογραφία εμφανίζει υψηλή ευαισθησία, όσον αφορά, στη διάγνωση της ήπατικής ίνωσης και κίρρωσης⁹. Ωστόσο

ή εφαρμογή και ή ακρίβειά της στους παχύσαρκους ασθενείς είναι θέμα υπό συζήτηση, επειδή ή ακρίβεια της προβλεπόμενης κίρρωσης επηρεάζεται τόσο από τη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα όσο και από την παρουσία λίπους στο ήπαρ.

Δοθέντων των περιορισμών της βιοψίας του ήπατος και του κόστους των απεικονιστικών τεχνικών, έχουν αναπτυχθεί και επικυρωθεί μη επεμβατικά score, τα όποια βασίζονται σε βιοδείκτες ή και κλινικές παράμετρους, όπως ή ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, ή παρουσία μεταβολικού συνδρόμου και αντίστασης στην ίνσουλίνη. Ωστόσο, ή βιοψία του ήπατος είναι ή εξέταση αναφοράς για τη διάγνωση της ΜΑΛΝΗ και της ΜΑΣΗ. Η ιστολογική διάγνωση της ΜΑΛΝΗ ορίζεται ως ή παρουσία της συσσώρευσης λίπους σε ποσοστό >5% στα ήπατοκύτταρα, ανεξαρτήτως της παρουσίας του έντος των ήπατικών λοβίων. Αυτό βοηθά στον προσδιορισμό της σοβαρότητας και της πρόγνωσης της νόσου. Ωστόσο είναι επεμβατική μέθοδος, με υψηλό κόστος και σχετίζεται με επιπλοκές, όπως ή αιμορραγία, ή όποια δυνητικά είναι θανατηφόρα⁹.

5. Διαχείριση της ΜΑΛΝΗ σε ασθενείς με ΣΔ2

5.1 Άλλαγή τρόπου ζωής

Η αλλαγή του τρόπου της ζωής και ή απώλεια βάρους αποτελούν τον άκρογωνιαίο λίθο της διαχείρισης της ΜΑΛΝΗ. Ο συνήθης στόχος στους παχύσαρκους ασθενείς είναι ή επίτευξη απώλειας βάρους της τάξης του 7-10% του αρχικού τους σωματικού βάρους, σε συνδυασμό με ίσορροπημένη-όλιγοθερμιδική δίαιτα και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Σημειώνεται πως σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ, ασφαλής ρυθμός απώλειας βάρους θεωρείται ή μείωση κατά 1 kg/έβδομάδα.

Πολλές μελέτες καταδεικνύουν, πως ή δίαιτα και ή άσκηση μειώνουν τόσο τις αμινοτρανσφεράσες όσο και τη στεάτωση, όπως εκτιμάται από τις απεικονιστικές τεχνικές σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε, πως ή ιδανική απώλεια βάρους της τάξης του 7% συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση στη στεάτωση, στη λοβιώδη φλεγμονή των ήπατοκυττάρων, στη συσσώρευση λίπους υπό μορφή τριγλυκεριδίων των ήπατοκυττάρων και του NAFLD Activity Score. Η διαιτητική παρέμβαση για

διάστημα δύο εβδομάδων είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του σωματικού βάρους κατά 4,3% και μείωση του ποσοστού λίπους υπό μορφή τριγλυκεριδίων εντός των ήπατοκυττάρων κατά 42% σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ. Η αλλαγή του τρόπου ζωής, ακολουθώντας ως διαιτητικό πρότυπο τη Μεσογειακή Διατροφή για διάστημα 6 εβδομάδων, συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της ήπατικής στεάτωσης -όπως εκτιμήθηκε με τη μέθοδο MRS- με συνοδό αύξηση της ίνσουλινοευσαιμίας σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΜΑΛΝΗ¹⁰. Σημειώνεται πως μία μετα-ανάλυση 28 προοπτικών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών έδειξε, πως η φυσική δραστηριότητα μείωσε σημαντικά το ένδοηπατικό λίπος και τους βιοδείκτες ήπατοκυτταρικής καταστροφής. Επίσης, σε ασθενείς με ΜΑΣΗ, η μείωση του σωματικού βάρους κατά 10% οδηγεί σε μείωση της στεάτωσης, της νέκρωσης και της φλεγμονής σε βιοψίες ήπατος, μία κατάσταση που εμφανίζεται μετά από βαριατρική χειρουργική. Μία μελέτη σε διαβητικούς με ΜΑΛΝΗ έδειξε, πως η γαστρεκτομή Sleeve εμφανίζει ευνοϊκότερα αποτελέσματα, όσον αφορά στη ΜΑΛΝΗ, συγκριτικά με το γαστρικό By-Pass, ενώ η επίδραση στη γλυκόζη του αίματος είναι παρόμοια¹⁰.

5.2 Μεταφορμίνη

Η μεταφορμίνη βελτιώνει την ίνσουλινοευσαιμία με πολλούς μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της γλυκονογένεσης, της αύξησης της πρόσληψης της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς και της αύξησης της οξείδωσης των λιπαρών οξέων. Παρόλο που η μεταφορμίνη βελτιώνει θεωρητικά τη ΜΑΛΝΗ, μία πρόσφατη κλινική δοκιμή δεν έδειξε πλεονέκτημα από τη χρήση της μεταφορμίνης στη θεραπευτική του ΣΔ2 σε διαβητικούς με ΜΑΛΝΗ. Βάσει μίας μετα-ανάλυσης 9 μελετών, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 417 ασθενείς, που έλαβαν μεταφορμίνη σε δοσολογία 0,5-3 gr για θεραπεία της ΜΑΛΝΗ, δεν παρατηρήθηκε ιστολογική βελτίωση, δηλαδή βελτίωση της στεάτωσης, της φλεγμονής, της ήπατοκυτταρικής καταστροφής και της ίνωσης. Σε μία άλλη μελέτη, στην οποία έγινε αξιολόγηση βιοψιών ήπατος, σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ που έγινε χορήγηση μεταφορμίνης για 48 εβδομάδες (σε δοσολογία 20 mg/kg/ημέρα σε 3 διαιρεμένες δόσεις),

έδειξε πως μόνο 3 ασθενείς εκ των συμμετεχόντων έπτυχαν μείωση της ήπατικής στεάτωσης στο τέλος της μελέτης¹¹.

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της μεταφορμίνης είναι η συνεισφορά της στη μείωση του σωματικού βάρους, πιθανώς μέσω της επίδρασής της στην αντίσταση στην ίνσουλίνη. Μία άλλη μελέτη έδειξε πως η χορήγηση της μεταφορμίνης έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ της απώλειας σωματικού βάρους και της βελτίωσης της ήπατοκυτταρικής καταστροφής, καθώς επίσης και σημαντική βελτίωση όμοιοστατικού μοντέλου, όπου έγινε αξιολόγηση της αντίστασης στην ίνσουλίνη¹². Στις ανωτέρω μελέτες έχει παρατηρηθεί βελτίωση των αμινοτρανσφερασών -μία κοινή εργαστηριακή διαταραχή σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ- σε όλους σχεδόν τους συμμετέχοντες.

5.2 Σουλφονουλουρίες

Μέχρι στιγμής δεν έχει τεκμηριωθεί το όφελος των σουλφονουλουριών σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ και ΣΔ2. Ωστόσο, αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει, πως η χρήση των σουλφονουλουριών σε διαβητικούς με ΣΔ2 και ΜΑΛΝΗ αυξάνει τον κίνδυνο της ανάπτυξης ίνωσης, λόγω της προ-ινωτικής δράσης της ίνσουλίνης. Σε μία συνδυασμένη ανάλυση πολλών μελετών, στις οποίες οι συμμετέχοντες έλαμβαναν αντιδιαβητικούς παράγοντες για 1 έτος, η χορήγηση γλιγκλαζίδης συσχετίστηκε με μικρή επίδειξη των ήπατικών ενζύμων είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με λοιπές αντιδιαβητικές αγωγές¹³.

5.3 Θειαζολιδινεδιόνες: Πιογλιταζόνη

Οι Θειαζολιδινεδιόνες (thiazolidinediones, TZD's) είναι αγωνιστές που στοχεύουν στους ενεργοποιημένους υποδοχείς πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωμάτων (peroxisome proliferator activated receptor-γ/PPAR-γ), με πολλαπλές επιδράσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, μέσω της επίδρασής της στην ένδοκυττάρια σηματοδότηση της ίνσουλίνης και της οξείδωσης λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια.

Η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη της πιογλιταζόνης σε ασθενείς με ΜΑΣΗ συμπεριέλαβε ασθενείς τόσο με προδιαβήτη όσο και ΣΔ2, η οποία διήρκεσε 6 μήνες. Η θεραπεία με πιογλιταζόνη μείωσε σημαντι-

κά την ήπατική στεάτωση και τη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα, ενώ παρατηρήθηκε υποστροφή της ίνωσης σε αυτούς τους ασθενείς. Αυτή η μελέτη ήταν σημαντική, διότι απέδειχθη πως η χορήγηση της πιογλιταζόνης οδήγησε σε υποστροφή της ίνωσης σε τόσο μικρό χρονικό διάστημα (6 μήνες). Πρόσφατα, μία μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθησαν 101 ασθενείς με προδιαβήτη ή ΣΔ2 και ΜΑΣΗ, με διάρκεια παρακολούθησης 36 μηνών, έδειξε πως η πιογλιταζόνη εμφάνιζε μεταβολικό/ίστολογικό πλεονέκτημα, ενώ ήπια αύξηση του σωματικού βάρους αποτελούσε μία δυσμενή έκβαση (2,5 kg vs placebo)⁴. Λοιπές δυσμενείς εκβάσεις της χρήσης της πιογλιταζόνης αφορούν στην πρόσκτηση βάρους, στην επίταση της δύσπνοιας καρδιακής αίτιολογίας στην εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και στην εμφάνιση οστεοπενίας. Όσον αφορά στη συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης πιογλιταζόνης και ανάπτυξης καρκίνου ούροδόχου κύστεως, που έχει περιγραφεί, 10ετής προοπτική μελέτη απέδειξε πως δεν υπάρχει συσχέτιση της πιογλιταζόνης και καρκίνου ούροδόχου κύστεως⁵.

5.5 Ίνκρετινικές αγωγές

5.5.1 Άναστολεῖς διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης 4 (dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor/ DDP-4 i)

Ο μηχανισμός της δράσης των DDP-4i είναι η αναστολή της δράσης του ένζυμου DDP-4 (τὸ ὁποῖο ἀδρανοποιεῖ τὸ GLP-1), ἡ δραστηριότητα τοῦ ὁποῖου ρυθμίζει τὴ μεταγευματικὴ γλυκαιμία. Μελέτες με DDP-4i σε ασθενείς με ΜΑΣΗ ἀναφέρουν πολλαπλὰ ἀποτελέσματα. Σὲ πειραματόζωα με ΜΑΣΗ, οἱ DDP-4i ἐμποδίζουν τὴν ἀνάπτυξη τῆς στεατοηπατίτιδας, ἐπιδρώντας τόσο στὸ μονοπάτι τῆς φλεγμονῆς ὅσο καὶ τῆς ἰνωσης (μείωση τῆς ἔκφρασης τῶν προφλεγμονωδῶν παραγόντων, μείωση τοῦ stress τοῦ ἐνδοπλασματικοῦ δικτύου, μείωση τῆς ἀπόπτωσης τῶν ἡπατοκυττάρων, μείωση τῆς ἀλληλεπίδρασης μεταξύ φιμπρονεκτίνης καὶ α-ακτίνης στὶς λείες μυϊκὲς ἴνες καὶ μείωση τῆς ἔκφρασης τοῦ ἀναστολέα ἐνεργοποίησης τοῦ πλασμινογόνου-1)⁶.

Μελέτες σὲ ἀνθρώπους δείχνουν ἐπίσης ποικίλα ἀποτελέσματα ἀπὸ τὴ χορήγηση σιταγλιπίνης. Σὲ ἰάπωνες διαβητικούς με ΣΔ2 καὶ ΜΑΣΗ, ἡ χορήγηση σιταγλιπίνης ὀδηγεῖ σὲ μείωση τῶν ἀμινοτρανσφε-

ρασῶν. Συγκεκριμένα, ἡ χορήγηση σιταγλιπίνης σὲ δοσολογία 50 mg/ἡμέρα σὲ 30 διαβητικούς με ΣΔ2 καὶ ΜΑΣΗ μείωσε σημαντικὰ τὰ ἐπίπεδα τῶν ἀμινοτρανσφερασῶν καὶ τῆς γ-GT. Σὲ μία ἄλλη μελέτη 15 ἀσθενῶν, ἡ χορήγηση σιταγλιπίνης διάρκειας 1 ἔτους, παρατηρήθηκε μείωση τῶν score τῆς ΜΑΣΗ καὶ τάση μείωσης τῆς ἡπατικῆς στεάτωσης. Ἐπίσης, παρατηρήθηκε μείωση τῶν ἀμινοτρανσφερασῶν καὶ τοῦ δείκτη μάζας σώματος. Ἀντιθέτως, σὲ μία ἄλλη μελέτη, στὴν ὁποία χορηγήθηκε σιταγλιπίνη γιὰ διάστημα 12 μηνῶν, δὲν παρατηρήθηκε ἱστολογικὴ βελτίωση τῆς ΜΑΣΗ στὴ βιοψία ἡπατος. Σὲ μία ἄλλη μελέτη διάρκειας, ἐξετάστηκαν ὑπέρβαροι ἀσθενείς με ΣΔ2, οἱ ὁποῖοι τυχαιοποιήθηκαν νὰ λάβουν σιταγλιπίνη εἴτε λιραγλουτίνη ἢ placebo: Στὸς παραπάνω ἀσθενείς ἐξετάστηκε ἡ ἐπίδραση τῶν ἀνωτέρω ἀντιδιαβητικῶν παραγόντων τόσο στὸ ἡπατικὸ λίπος ὅσο καὶ στὴν ἡπατικὴ ἰνωση. Στὸ τέλος τῆς μελέτης δὲν παρατηρήθηκε διαφορὰ ἀνάμεσα στὶς 3 ὁμάδες τόσο στὸ ἡπατικὸ λίπος ὅσο καὶ στὴν ἡπατικὴ ἰνωση⁷. Ἡ θεραπεία με βιλνταγλιπίνη, σὲ ἀσθενείς με ΣΔ2 καὶ ἡπια στεάτωση διάρκειας 6 μηνῶν, ἔδειξε μείωση στὴ συσσώρευση τῆς τριακυλογλυκερόλης τῶν ἡπατοκυττάρων⁸.

Σημειώνεται, πὼς σὲ αὐτὴ τὴ μελέτη δὲν παρατηρήθηκε βελτίωση τῆς ἰνσουλινοευαισθησίας τοῦ ἡπατος, τοῦ μυϊκοῦ καὶ τοῦ λιπώδους ἰστοῦ. Τέλος, ἡ ἀλογλιπίνη πέτυχε μείωση τῆς ΜΑΣΗ, τῆς φερριπίνης, τῆς ἰνσουλίνης, τοῦ type 4 collagen 7S score σὲ ἀσθενείς με ΣΔ2 καὶ ΜΑΣΗ, οἱ ὁποῖοι παρακολούθηθηκαν γιὰ 12 μῆνες⁹.

Συμπερασματικά, τὰ τρέχοντα δεδομένα δὲν υποστηρίζουν πὼς οἱ DDP-4i βελτιώνουν τὴν ἱστολογικὴ εἰκόνα τῆς ΜΑΣΗ. Ὡστόσο, ἀπαιτοῦνται προοπτικὲς τυχαιοποιημένες μελέτες, μεγαλύτερου δείγματος, με μεγαλύτερο χρονικὸ διάστημα παρακολούθησης, συγκριτικὰ με τὶς ἀνωτέρω προαναφερθεῖσες μελέτες, προκειμένου νὰ καταδειχθεῖ ὁ ρόλος τῶν DDP-4i στὴ θεραπευτικὴ τοῦ ΣΔ2 με συνοδὸ ΜΑΣΗ.

5.5.2 Ἀγωνιστὲς γλουκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (glucagon-peptide like-1 agonists, ἀγωνιστὲς GLP-1)

Ἡ συγκεκριμένη κατηγορία ἀντιδιαβητικῶν φαρ-

μάκων άσκει τή δράση της στο πάγκρεας, στον έγκέφαλο και στο λιπώδη ίστό, μέσω του έλέγχου πρόσληψης τροφής, τής άπορρόφησης ένέργειας και τής γλυκοζο-εξαρτώμενης έκκρισης ίνσουλίνης. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει, ότι οι άγωνιστές GLP-1 βελτιώνουν τήν ήπατική εύαισθησία τής ίνσουλίνης, τήν ήπατική στεάτωση καθώς και τήν ίνωση²⁰. Σημειώνεται πώς ή exendin-4 μειώνει σημαντικά τήν de novo λιπογένεση τόσο in vitro όσο και in vivo. Σε μία άλλη μελέτη, στην όποία συμμετείχαν 60 άσθενείς με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ2, παχυσαρκία και ΜΑΛΝΗ, με αύξημένα επίπεδα άμινοτρανσφερασών, συγκρίθηκε ό συνδυασμός έξενατίδης + γλαργινική ίνσουλίνη με τόν συνδυασμό γλαργινικής ίνσουλίνης + ίνσουλίνη aspart: Στην ομάδα τής έξενατίδης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση τών άμινοτρανσφερασών και τής γ-GT και αύξηση του ρυθμού τής ύποστροφής του λίπους έντός τών ήπατοκυττάρων. Σε μία μετα-άναλυση, όπου έγινε σύγκριση τής λιξισενατίδης με τόν εικονικό φάρμακο ή ένεργους μεταβολίτες, παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού τής όμαλοποίησης τής ALT στην ομάδα τής λιξισενατίδης, συγκριτικά με τόν εικονικό φάρμακο ή τούς ένεργους μεταβολίτες²¹.

Η λιραγλουτίδη μείωσε τόν ήπατικό λίπος -όπως άξιολογήθηκε από τήν άπεικονιστική μέθοδο MRS - σε άνεπαρκώς ρυθμισμένους διαβητικούς με ΣΔ2, συγκριτικά με τή γλαργινική ίνσουλίνη, ή όποία δέν πέτυχε μείωση του σωματικού βάρους και του ήπατικού λίπους. Όστόσο, σε μία άλλη μελέτη, όπου συγκρίθηκε ή γλαργινική ίνσουλίνη με τή λιραγλουτίδη σε διάρκεια 12 έβδομάδων (35 συμμετέχοντες με άνεπαρκώς έλεγχομένο ΣΔ2, οι όποιοι είτε ελάμβαναν μονοθεραπεία με ίνσουλίνη ή και συνδυασμό άντιδιαβητικών άγωγών), ή γλαργινική ίνσουλίνη μείωσε τόν ήπατικό λίπος (όπως αυτό άξιολογήθηκε άκτινολογικά), συγκριτικά με τήν ομάδα τής λιραγλουτίδης, όπου δέν παρατηρήθηκε άνάλογη μείωση. Και στις δύο ομάδες έπετεύχθη παρόμοιος γλυκαιμικός έλεγχος. Σε συμφωνία με τά άνωτέρω άποτελέσματα, σε μία άλλη μελέτη, στην όποία συμμετείχαν 52 υπέρβαροι διαβητικοί με ΣΔ2, που ελάμβαναν είτε μετφορμίνη είτε σουλφονουλουρία, ή προσθήκη λιραγλουτίδης ή σιταγλιπίνης ή placebo, δέν παρατηρήθηκε μείωση του ήπατικού λίπους και τών βιοδεικτών στο χρονικό

διάστημα τών 12 εβδομάδων που διήρκεσε ή μελέτη¹⁷. Σε μία μετα-άναλυση 6 προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, που άνήκουν στο κλινικό πρόγραμμα LEAD - φάσης 3, διάρκειας 26 εβδομάδων- ή θεραπεία με λιραγλουτίδη στην δοσολογία τών 1,8 mg όδήγησε στη μείωση τόσο τών άμινοτρανσφερασών όσο και τής ήπατικής στεάτωσης²². Τά άνωτέρω θετικά άποτελέσματα άποδόθηκαν τόσο στην άπώλεια βάρους όσο και στη γλυκαιμική ρύθμιση.

Στη μελέτη LEAN -προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, όπου 52 άσθενείς με ίστολογικά έπιβεβαιωμένη ΜΑΣΗ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε λιραγλουτίδη 1,8 mg είτε placebo για χρονικό διάστημα 48 εβδομάδων -ή χορήγηση τής λιραγλουτίδης συσχετίστηκε με ύποστροφή τής στεατοηπατίτιδας και τής προόδου τής ίνωσης. Σημειώνεται πώς τόν 32,7% τών συμμετεχόντων εμφάνισε ΣΔ2. Σε αυτή τήν ομάδα άσθενών παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, τής γλυκόζης νηστείας και τής γλυκοζυλιωμένης αίμοσφαιρίνης²³.

Πρόσφατα έλαβε έγκριση, όσον άφορα στη θεραπευτική του ΣΔ2, ή χορήγηση ένός νέου άγωνιστή ύποδοχών GLP-1, τής ντουλαγλουτίδης, ή όποία χορηγείται άπαξ έβδομαδιαίως, σε δοσολογία 0,75 και 1,5 mg. Μία πρόσφατη μελέτη, διάρκειας 12 εβδομάδων, όπου οι συμμετέχοντες εμφάνιζαν ίστολογικά έπιβεβαιωμένη ΜΑΛΝΗ, έδειξε πώς ή ντουλαγλουτίδη μείωσε τόν σωματικό βάρους, τή γλυκοζυλιωμένη αίμοσφαιρίνη και τήν ALT, παρόλο που ένα ποσοστό εκ τών συμμετεχόντων διέκοψε τήν άγωγή, λόγω γαστρεντερικών διαταραχών²⁴.

5.6 Άναστολείς συμμεταφορών νατρίου-γλυκόζης 2 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors/SGLT-2i)

Οι SGLT-2i αναστέλλουν τήν έπαναρρόφηση τής γλυκόζης στο έγγυς έσπειραμένο σωληνάριο, με άποτέλεσμα τή μείωση τών έπιπέδων γλυκόζης πλάσματος. Η χρήση τους συσχετίζεται με μείωση του σωματικού βάρους, πιθανώς μέσω τής μείωσης τών θερμίδων και τής αύξημένης διούρησης. Η θεραπεία με SGLT-2 έδειξε σε πειραματόζωα με ΜΑΣΗ άντι-ινωτική δράση. Επίσης, ή θεραπεία με SGLT-2i σε διαβητικούς με ΣΔ2 συσχετίστηκε με μείωση τών άμινοτρανσφερασών. Πρόσφατη μετα-άναλυση,

όπου οι συμμετέχοντες στις μελέτες έλαβαν είτε καναγλιφλοζίνη είτε σιταγλιπτίνη, παρατηρήθηκε μείωση της ALT στην ομάδα ασθενών που έλαβαν καναγλιφλοζίνη 300 mg²⁵. Η μεταβολή του λόγου AST/ALT όφειλόταν στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και του σωματικού βάρους.

Πολλές μικρές μελέτες έχουν δείξει σημαντικό πλεονέκτημα από τη χρήση της δαπαγλιφλοζίνης στη θεραπεία του ΣΔ2, σε συνδυασμό με ΜΑΛΝΗ, με μείωση των αμινοτρανσφερασών, του ήπατικού λίπους και της ήπατικής άκαμψίας, λόγω ίνωσης. Η μελέτη EFFECT-II έδειξε, πώς ο συνδυασμός δαπαγλιφλοζίνης και ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων οδήγησε σε μείωση του ήπατικού λίπους, όπως αυτό αξιολογήθηκε με MRI άνω κοιλίας. Σε μία άλλη μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθησαν 55 Ιάπωνες διαβητικοί με ΣΔ2 και οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για 6 μήνες, η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε τη συσσώρευση λίπους, όπως αξιολογήθηκε από CT άνω κοιλίας²⁶. Τέλος, στη μελέτη EMPAREG-OUTCOME-καρδιαγγειακή μελέτη της έμπαγλιφλοζίνης- η έμπαγλιφλοζίνη μείωσε τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών σε ασθενείς με ΣΔ2. Επίσης, στη μελέτη E-LIFT η έμπαγλιφλοζίνη μείωσε το ήπατικό λίπος, όπως αξιολογήθηκε από MRI, που πραγματοποιήθηκε ως απεικονιστική τεχνική²⁷.

Παρόλα τα ένθαρρυντικά αποτελέσματα, που αναφέρθηκαν παραπάνω, απαιτούνται επιπλέον μελέτες, προκειμένου να αναδειχθεί ο ρόλος των SGLT-2 στη θεραπευτική του ΣΔ2 σε διαβητικούς με ΜΑΛΝΗ.

5.7 Ίνσουλίνη

Παρόλο που η ΜΑΛΝΗ χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ίνσουλίνη, απαιτούνται ύψηλες δόσεις ίνσουλίνης συχνά στη θεραπεία του ΣΔ2, σε ασθενείς με σοβαρή παχυσαρκία. Σε μία μελέτη διάρκειας

12 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν διαβητικοί με άνεπαρκώς έλεγχομένο ΣΔ2 υπό αντιδιαβητικά δισκία από το στόμα, η χορήγηση γλαργινικής ίνσουλίνης οδήγησε σε μείωση του ήπατικού λίπους. Ένώ η ίνσουλίνη προάγει τη λιπογένεση in vitro, μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει μείωση του ήπατικού λίπους, μέσω αύξησης της εύαισθησίας του ήπατος στην ίνσουλίνη και μείωση της νεογλυκογένεσης²⁸. ■

Συμπεράσματα

Ο παγκόσμιος έπιπολασμός της ΜΑΛΝΗ θα συνεχίζει να αυξάνεται, λόγω του μεγάλου ρυθμού αύξησης του έπιπολασμού της παχυσαρκίας. Η διάγνωση της ΜΑΛΝΗ βασίζεται στην παρουσία λίπους υπό μορφή τριγλυκεριδίων σε ποσοστό μεγαλύτερο του 5%, όπως αυτό εκτιμάται είτε μέσω απεικονιστικής μεθόδου είτε μέσω βιοψίας ήπατος. Η παθογένεση της ΜΑΛΝΗ είναι σύνθετη, ωστόσο ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης της ΜΑΛΝΗ είναι η αντίσταση στην ίνσουλίνη. Η διαχείριση της ΜΑΛΝΗ βασίζεται πρωτίστως στην αλλαγή του τρόπου ζωής (δίαιτα και άσκηση), ενώ οι αντιδιαβητικοί παράγοντες εμφανίζουν πολλά υποσχόμενα ευεργετικά αποτελέσματα. Έχει παρατηρηθεί, πώς οι νέες αντιδιαβητικές άγωγες έχουν αλλάξει τη διαχείριση της ΜΑΛΝΗ σε ασθενείς με ΣΔ2. Ανάμεσά τους, οι άγωνιστές GLP-1 υποδοχέων και οι SGLT-2i άφορούν σε δύο πολλά υποσχόμενες αντιδιαβητικές άγωγες στη διαχείριση των διαβητικών ασθενών με ΜΑΛΝΗ.

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015;62(6):1723-30.
2. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty

liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48:792-8.

3. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, et al.; NASH Clinical Research Network. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:913-24.

4. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism* 2016;65(8):1096–108.
5. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49: 1877–87.
6. Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2013; 4: 51–63.
7. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011;21:87–97.
8. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 2006;239(1):105–12.
9. Billeter AT, Senft J, Gotthardt D, Knefeli P, Nickel F, Schulte T, Fischer L, et al. Combined Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Sleeve Gastrectomy or Gastric Bypass?-a Controlled Matched Pair Study of 34 Patients. *Obes Surg* 2016;26(8):1867–74.
10. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(1):23–8.
11. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(2):172–82.
12. Belcher G, Schernthaner G. Changes in liver tests during 1-year treatment of patients with type 2 diabetes with pioglitazone, metformin or gliclazide. *Diabet Med* 2005;22:973–9.
13. Cusi K, Orsak B, Lomonaco R, Bril F, Ortiz-Lopez C, Hecht J, et al. Extended treatment with pioglitazone improves liver histology in patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus and NASH. *Hepatology* 2013;58:Abstract#82.
14. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, Ehrlich SF, Mamtani R, Bilker W, Vaughn DJ, Nessel L, Van Den Eeden SK, Ferrara A. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA*. 2015;314:265–277.
15. Jung YA, Choi YK, Jung GS, Seo HY, Kim HS, Jang BK, et al. Sitagliptin attenuates methionine/choline-deficient diet-induced steatohepatitis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105(1):47–57.
16. Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O, Celikel CA, Kalayci C, Duman DG. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2012;75:240–44.
17. Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MH, Kramer MH, Pouwels PJ, Pieters-van den Bos IC, et al. Twelve week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2016;59(12):2588–93.
18. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, Thelwall PE, Al-Mrabeh A, Schweizer A, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1578–85.
19. Mashitani T, Noguchi R, Okura Y, Namisaki T, Mitoro A, Ishii H, et al. Efficacy of alogliptin in preventing non-alcoholic fatty liver disease progression in patients with type 2 diabetes. *Biomed Rep* 2016;4:183–7.
20. Trevaskis JL, Griffin PS, Wittmer C, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Dolman CS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G762–72.
21. Gluud LL, Knop FK, Vilsboll 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.
22. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrond B, Gough SC, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data metaanalysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:234–42.
23. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679–90.
24. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, et al. Effect of dulaglutide for 12week in biopsy-proven NAFLD patients with type 2 diabetes in Japan. *Hepatol Res* 2017;47(11):1206–11.
25. Leiter LA, Forst T, Polidori D, Balis DA, Xie J, Sha S. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2016;42(1):25–32.
26. Kurinami N, Sugiyama S, Yoshida A, Hieshima K, Miyamoto F, Kajiwara K, et al. 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;142:254–63.
27. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al. 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; 41:1801–8.
28. Topping DL, Mayes PA. The immediate effects of insulin and fructose on the metabolism of the perfused liver. Changes in lipoprotein secretion, fatty acid oxidation and esterification, lipogenesis and carbohydrate metabolism. *Biochem J* 1972;126:295–311.