

Ruolo dei farmaci antidiabete nel trattamento della NAFLD

Alessandro Mantovani

Sezione di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo,
Dipartimento di Medicina, Università ed Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2102b>

INTRODUZIONE

La steatosi epatica non alcolica, nota con l'acronimo inglese NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*), è attualmente l'epatopatia cronica di più frequente riscontro nella pratica clinica in molti paesi occidentali, dal momento che colpisce più del 30% degli adulti nella popolazione generale (1), circa il 70% dei pazienti affetti da diabete di tipo 2 (T2DM) (2), quasi il 40% dei pazienti con diabete di tipo 1 (T1DM) (3) e praticamente tutti i soggetti obesi (4). Dal punto di vista istopatologico, la NAFLD comprende uno spettro di condizioni che vanno dalla steatosi semplice (NAFL, *Nonalcoholic Fatty Liver*), alla steatoepatite non alcolica (NASH, *Nonalcoholic Steatohepatitis*), alla fibrosi epatica avanzata e, infine, alla cirrosi (5-6). La NAFLD si associa frequentemente a sovrappeso/obesità, diabete mellito (soprattutto T2DM) ed aumentata resistenza all'insulina (7-8); condizioni che svolgono un ruolo chiave nella sua eziopatogenesi, così come nello sviluppo delle sue complicanze epatiche ed extra-epatiche (7-12). Sulla base di ciò, nel 2020, numerosi esperti ed alcune società scientifiche (13-15), anche se non tutte (16-17), hanno proposto un cambiamento della nomenclatura e della definizione della steatosi epatica, suggerendo di passare dal termine NAFLD a quello MAFLD (*Metabolic Associated Fatty Liver Disease*). Nello specifico la diagnosi di MAFLD può essere fatta dal riscontro di steatosi epatica ed almeno uno dei seguenti criteri: (a) sovrappeso o obesità, (b) T2DM e (c) disfunzione

metabolica (almeno 2 dei seguenti fattori: circonferenza vita aumentata, ipertrigliceridemia, bassi livelli sierici di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa, alterata glicemia a digiuno, insulino-resistenza, infiammazione cronica) (13). In questa rassegna, tuttavia, dal momento che è ancora in corso la discussione su quale termine utilizzare, si è ritenuto opportuno mantenere l'uso del termine NAFLD.

Nonostante una maggiore comprensione dei principali meccanismi fisiopatologici implicati nello sviluppo e nella progressione della NAFLD e delle sue complicanze,

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

attualmente non esistono trattamenti farmacologici specifici per questa malattia epatica (18). La gestione della NAFLD si basa, pertanto, sui seguenti obiettivi: (i) perdita di peso attraverso la dieta (ipocalorica) e l'esercizio fisico, (ii) controllo dei principali fattori di rischio cardio-metabolici, e (iii) prevenzione delle complicanze epatiche ed extraepatiche (18-20). Ipoteticamente, la terapia ottimale per la NAFLD dovrebbe essere in grado di ridurre l'infiammazione di grasso epatico, la necro-infiammazione e la fibrosi, con l'obiettivo di prevenire le complicanze epatiche (18-20). Inoltre, un'ipotetica terapia dovrebbe anche essere in grado di migliorare il *background* metabolico, al fine di prevenire il T2DM, le malattie cardiovascolari ed i tumori extra-epatici (18-20). È ragionevole pensare che un singolo agente (o un unico approccio) non sia in grado di raggiungere tutti questi obiettivi. Pertanto, oggi, vengono studiati diversi approcci terapeutici combinati, inclusi gli ipoglicemizzanti (18).

Scopo di questa rassegna è quello di discutere le attuali evidenze sul ruolo degli ipoglicemizzanti (orali e non) nel trattamento della NAFLD e delle sue forme avanzate nei pazienti con e senza T2DM. La tabella 1 riassume schematicamente tali evidenze.

DIETA ED ESERCIZIO FISICO

Prima di addentrarci nel ruolo specifico dei farmaci ipoglicemizzanti nel trattamento della NAFLD/NASH, vale la pena spendere due parole sul ruolo della dieta e dell'esercizio fisico, dal momento che una grande mole di dati supporta il ruolo delle modifiche dello stile di vita come approccio iniziale per la gestione ed il trattamento della NAFLD (5-6, 19-21). A questo proposito, è importante ricordare il fatto che è stato ampiamente dimostrato come la perdita di peso è in grado di far regredire la NAFLD/NASH, oltre che a ridurre il rischio cardiovascolare e quello di sviluppare T2DM (22). Nello specifico, una riduzione del peso superiore o uguale al 10% può contribuire a far regredire la NASH e la fibrosi epatica (22). Una perdita di peso compresa tra il 5% ed il 10%, invece, ha effetti positivi sui vari componenti del NAFLD *Activity Score* (NAS) (uno score istologico che rappresenta la somma degli scores per la fibrosi, l'infiammazione lobulare ed il ballooning [presenza di epatociti rigonfi caratterizzati da un citoplasma chiaro e rarefatto e da un nucleo ipercromatico]) (22). Per tale ragione, le linee guida europee delle società scientifiche

EASL-EASD-EASO (*European Association for the Study of the Liver-European Association for the Study of Diabetes-European Association for the Study of Obesity*) e quelle americane dell'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) raccomandano, come obiettivo principale, una perdita di peso compresa tra il 5% ed il 10% in tutti i pazienti con NAFLD, che sono anche obesi o in sovrappeso (5-6). Raccomandazioni del tutto simili vengono fornite anche dalle linee guida inglesi NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (21) (Tab. 2). L'effetto della perdita di peso sui vari componenti istologici della NAFLD sembra essere in relazione all'entità della riduzione del peso più che al modo in cui esso viene raggiunto (22).

Tutti i pazienti con NAFLD, indipendentemente dalla presenza di T2DM, dovrebbero evitare il consumo di alcol (anche moderato) e, quando possibile, l'uso di farmaci epatotossici (5-6, 21). Andrebbe evitato anche il fumo di sigaretta (5-6, 21) ed il consumo di bevande e/o cibi contenenti grandi quantità di fruttosio (5-6, 21).

Negli ultimi due decenni, nei pazienti con NAFLD, sono state studiate diverse tipologie di diete ipocaloriche (22-23). Studi osservazionali, così come alcuni piccoli RCTs, hanno documentato che la dieta mediterranea ha importanti effetti positivi nei pazienti con NAFLD, dal momento che è in grado, da sola, di ridurre il contenuto di grasso epatico e migliorare il profilo metabolico (23-25). Per tale ragione, attualmente, la dieta mediterranea è il modello dietetico maggiormente raccomandato nei pazienti con NAFLD da parte delle principali linee guida internazionali (5). In sintesi, la dieta mediterranea è caratterizzata da un elevato apporto di verdure, legumi, cereali integrali, olio d'oliva (come fonte principale di grassi aggiunti), pesce, frutti di mare, noci e frutta, oltre che ad un basso apporto di carne rossa e dolci (26). Rispetto alle diete a basso contenuto di grassi, che normalmente contengono fino al 30% di grassi, nella dieta mediterranea il 40% delle calorie proviene dai grassi, in particolare i grassi monoinsaturi e polinsaturi (26). Inoltre, è stato chiaramente documentato che la dieta mediterranea è in grado di ridurre anche il rischio di malattie cardiovascolari (27) e quello di sviluppare T2DM (28); due condizioni comunemente osservate nei pazienti con NAFLD (8). Per contro, il consumo di bevande zuccherate, fruttosio, carne rossa e acidi grassi saturi ha effetti deleteri per lo sviluppo e la progressione della NAFLD (23). In un piccolo RCT, che ha arruolato 12 pazienti non diabetici con NAFLD, diagnosticata median-

Tabella 1 ♦ **Caratteristiche dei farmaci ipoglicemizzanti che sono stati studiati per il trattamento della NAFLD**

FARMACI IPO-GLICEMIZZANTI	MECCANISMI D'AZIONE	STUDI PRINCIPALI	ENDPOINT PRIMARIO	PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI	COMMENTO
Metformina	- Attivazione della AMPK e delle pathways correlate - Modulazione del bilancio energetico cellulare - Modulazione dello stato <i>redox</i> delle cellule - Gluconeogenesi	- TONIC trial	- Minimi effetti positivi sulla steatosi epatica e sull'infiammazione - Nessun effetto sulla fibrosi epatica e sulla risoluzione della NASH	Acidosi lattica, diarrea, nausea, vomito, flatulenza, carenza di vitamina B12 (uso a lungo termine)	- Non raccomandato per il trattamento della NAFLD dalla maggior parte delle linee guida - Potenziale effetto protettivo sul rischio di cirrosi ed epatocarcinoma
Pioglitazone	- Agonista del PPAR-gamma	- PIVENS trial	- Miglioramento del NAFLD <i>activity score</i> senza peggioramento della fibrosi - Miglioramento della fibrosi epatica	Aumento di peso (solitamente 2-4% del peso corporeo), ritenzione di liquidi, fratture ossee (soprattutto nelle donne), cancro della vescica (dati non consistenti)	- Le principali linee guida internazionali raccomandano l'uso del pioglitazone nei pazienti con NASH (documentata alla biopsia) con o senza T2DM - Questo agente non è ancora stato approvato dalla maggior parte delle agenzie del farmaco per il trattamento al di fuori del T2DM - L'uso <i>off-label</i> richiede quindi il consenso del paziente - Benefici cardiovascolari nei pazienti con T2DM o prediabete
Agonisti del recettore del GLP-1 (soprattutto liraglutide e semaglutide)	- Agonisti del recettore del GLP-1	- LEAN trial - LEAD study - LEAD-2 study - Meta-analisi	- Risoluzione della NASH - Miglioramento della steatosi epatica e del ballooning - Nessun effetto sulla fibrosi epatica	Perdita di appetito, nausea, costipazione, diarrea	- Dati ancora poco consistenti per considerare questi farmaci nei pazienti con NASH - Benefici cardio-renali rilevanti nei pazienti con T2DM
Inibitori SGLT-2 (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ipragliflozin)	- Inibizione di SGLT-2 che è altamente espresso sulle cellule epiteliali renali localizzate nel segmento S1 del tubulo contorto prossimale	- Meta-analisi	- Riduzione dei livelli delle transaminasi - Miglioramento del contenuto di grasso epatico	Infezioni genito-urinarie, chetoacidosi, ipotensione	- Dati ancora poco consistenti per considerare questi farmaci nei pazienti con NASH - Non sono disponibili studi con endpoint istologici - Benefici cardio-renali rilevanti nei pazienti con e senza T2DM

Abbreviazioni: AMPK, activated protein kinase; GLP-1, glucagon-like peptide 1; LEAD, Liraglutide effect and action in diabetes; LEAN, Liraglutide Efficacy and Action in NASH; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; PIVENS, Pioglitazone vs vitamin E vs placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis; SGLT-2, cotrasportatore 2 di sodio-glucosio; T2DM, diabete di tipo 2; TONIC, Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children.

Nota: considerati i dati poco promettenti degli inibitori del DPP-IV nel trattamento della NAFLD, questa classe di farmaci ipoglicemizzanti non è stata inclusa nella tabella, mentre è stata discussa nel testo

te biopsia epatica, randomizzati alla dieta mediterranea o ad una dieta a basso contenuto di grassi e carboidrati, Ryan et al. hanno dimostrato che, dopo un follow-up di 6 settimane, la dieta mediterranea era in grado di determinare una maggiore riduzione del contenuto di grasso epatico (-39% vs -7%, misurato attraverso la spettroscopia in risonanza magnetica, $p < 0,05$) (29). Risultati simili sono stati riportati anche nei pazienti con T2DM (30). In un piccolo trial randomizzato, ad esempio, che ha incluso 45 pazienti con T2DM randomizzati ad una dieta ad alto contenuto di carboidrati/fibre o ad una dieta ad alto contenuto di acidi grassi monoinsaturi, per un totale di otto settimane, Bozzetto et al. hanno dimostrato che il contenuto di grasso epatico, misurato attraverso la spettroscopia in risonanza magnetica, diminuiva significativamente nei soggetti trattati con la dieta ad alto contenuto di acidi grassi monoinsaturi, rispetto a quelli trattati con la dieta ad alto contenuto di carboidrati/fibre (-29% vs -4%, $p < 0,05$, rispettivamente) (30). Recentemente, in un altro trial che ha incluso 51 pazienti obesi con NAFLD, che sono stati randomizzati alla dieta mediterranea isocalorica *ad libitum* o ad una dieta a basso contenuto di grassi, Properzi et al. hanno documentato che la steatosi epatica (valutata mediante la spettroscopia in risonanza magnetica) migliorava in entrambi i gruppi, senza differenze significative in termini di riduzione della percentuale media del contenuto di grasso epatico (31). I potenziali meccanismi molecolari che stanno alla base degli effetti favorevoli della dieta mediterranea sulla NAFLD/NASH includono la presenza di polifenoli, carotenoidi, acido oleico, acidi grassi polinsaturi e fibre (25). Benché ci siano molti dati a sostegno degli effetti positivi della dieta mediterranea nel trattamento della NAFLD, un problema potrebbe essere quello dell'aderenza da parte del paziente (32). A tale proposito, è importante notare il fatto che la dieta mediterranea non è la dieta tipica di ogni paese o popolazione (25). Alcuni autori hanno, quindi, proposto un atteggiamento “wise choices” attraverso cui il singolo paziente compie la migliore scelta dietetica possibile, cercando di mantenere almeno alcuni dei principi nutrizionali che caratterizzano la dieta mediterranea (25). Dato che ogni componente della dieta mediterranea ha un effetto positivo sulla NAFLD, questo atteggiamento potrebbe essere un compromesso accettabile nella comune pratica clinica (25). Diversi tipi di esercizio fisico (ad esempio, esercizio fisico aerobico, esercizio contro resistenza, esercizio intermit-

tente ad alta intensità) sembrano avere effetti del tutto simili sul contenuto di grasso epatico (33-34). Tuttavia, è interessante notare il fatto che nello studio di Oh et al. l'esercizio intermittente ad alta intensità era in grado di migliorare anche la funzione delle cellule di Kupffer (35), che sono implicate nei processi di fibrogenesi.

Recentemente, in un RCTs che ha incluso 220 pazienti obesi con NAFLD, randomizzati all'esercizio fisico intenso, all'esercizio fisico moderato o a nessun esercizio (controlli), Zhang et al. hanno documentato che, dopo 12 mesi di follow-up, il contenuto di grasso epatico (valutato mediante la spettroscopia in risonanza magnetica) era significativamente ridotto nei 2 gruppi di pazienti randomizzati all'esercizio fisico, rispetto ai controlli (36). Tuttavia, se i pazienti smettevano di essere fisicamente attivi, i benefici ottenuti venivano persi (22).

Il *background* genetico (ad esempio, il polimorfismo rs738409 del gene *PNPLA3* [patatin like phospholipase domain containing 3], che è la variante genetica maggiormente associata alla NAFLD ed alle sue complicanze epatiche) potrebbe influenzare la risposta all'attività fisica nei pazienti con NAFLD. Alcuni studi suggeriscono, ad esempio, che i pazienti con NAFLD e genotipo G/G del polimorfismo rs738409 del gene *PNPLA3* potrebbero rispondere meglio all'esercizio fisico, rispetto a quelli con genotipo C/C o C/G (22, 37). Inoltre, la percentuale di soggetti che va incontro ad una risoluzione della NASH e/o alla regressione della fibrosi dopo l'esercizio fisico potrebbe essere modesta in alcune categorie di pazienti, come quelli con più di 65 anni, i diabetici o quelli che hanno un NAFLD *activity score* >5 (22).

I meccanismi fisiopatologici che stanno alla base della regressione della NAFLD a seguito dell'esercizio fisico potrebbero essere i seguenti: (i) miglioramento del bilancio energetico, (ii) miglioramento della sensibilità insulinica e (iii) riduzione dei livelli dei lipidi in circolo (22, 38). L'esercizio fisico migliora, infatti, sia la sensibilità insulinica epatica che quella sistemica, determinando, a sua volta, un miglioramento dell'azione dell'insulina nei tessuti periferici e riducendo la lipogenesi *de novo* (22, 38). L'esercizio fisico ha anche effetti diretti sul controllo della glicemia e sul flusso dei lipidi a livello epatico (22, 38). Inoltre, l'esercizio fisico promuove anche la riduzione del tessuto adiposo viscerale (22, 38). Il grasso viscerale è direttamente coinvolto nell'infiammazione e nella fibrosi epatica (22, 38). Infine, dato che i pazienti con NAFLD sono a maggior

rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari, è importante ricordare che gli effetti benefici dell'esercizio sono estesi a tutto il sistema cardiovascolare (39).

METFORMINA

Come è noto, la metformina è una biguanide ampiamente utilizzata nei pazienti con T2DM ed, ancora oggi, viene raccomandata come terapia di prima linea (40). La metformina è considerata sicura ed efficace (con una riduzione dei livelli di HbA1c di almeno 1%) nei pazienti con T2DM in assenza di specifiche controindicazioni (ad esempio, malattia renale cronica in stadio 4-5, scompenso cardiaco avanzato, malattia polmonare avanzata e storia di acidosi lattica) (40). La metformina riduce i livelli di glucosio nel sangue mediante pathways che attivano la AMPK (5' AMP-activated protein kinase), così da migliorare il metabolismo epatico del glucosio e promuovere il riassorbimento del glucosio da parte delle cellule muscolari (18, 20). Altri meccanismi che potrebbero spiegare l'azione ipoglicemizzante della metformina sono: la modulazione dello stato redox nelle cellule attraverso l'inibizione diretta del glicerolo-3-fosfato deidrogenasi nei mitocondri e la modificazione della carica energetica cellulare (18, 20). La metformina può anche ridurre il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali nei pazienti con T2DM, che sono in sovrappeso o obesi (40-41).

Diversi RCTs hanno testato il ruolo della metformina nel trattamento della NAFLD nei pazienti con e senza T2DM (42). Complessivamente, se consideriamo tutti i RCTs in cui erano disponibili dati di istologia epatica, emerge che, nonostante gli effetti positivi della metformina sulle transaminasi, sull'HbA1c e su altri parametri metabolici, essa ha una minima efficacia sulla steatosi epatica e nessun effetto sulla NASH e sulla fibrosi (42). Addirittura, nello studio *Treatment of NAFLD in Children* (TONIC), che ha incluso bambini e adolescenti obesi con diagnosi istologica di NASH, la metformina ha mostrato un effetto neutro (43). Benché la metformina sia generalmente ben tollerata (come accennato sopra), i sintomi gastrointestinali (quali diarrea, gonfiore, e dolore addominale) possono verificarsi in circa un quinto dei pazienti (con T2DM) (40). L'uso a lungo termine della metformina è stato inoltre associato ad una carenza di vitamina B12, nonché al peggioramento della neuropatia periferica (40). Al momento, le linee guida EASL-EASD-EASO (5) e quelle AASLD (6) per

la gestione ed il trattamento della NAFLD non raccomandano l'uso della metformina nei pazienti con NAFLD. Le linee guida NICE (21) sono in linea con quelle europee (5) ed americane (6).

Ciò detto, è importante sottolineare il fatto che i possibili vantaggi della metformina nel contesto della malattia epatica cronica, indipendentemente dall'eziologia, potrebbero essere dovuti al suo potenziale effetto benefico nel ridurre il rischio di cirrosi e/o epatocarcinoma (18, 44). A questo proposito, vale la pena ricordare che alcuni studi osservazionali, così come alcune meta-analisi, hanno documentato l'esistenza di un'associazione indipendente tra il trattamento con metformina e la riduzione dell'incidenza di epatocarcinoma nei i pazienti con T2DM e malattia epatica cronica (45-48). Ad esempio, in uno studio retrospettivo, che ha coinvolto 191 pazienti con T2DM e NAFLD (età media 57 anni; percentuale di soggetti di sesso femminile 58%; BMI medio 35 kg/m²; durata media del diabete 9 anni), diagnosticata mediante biopsia epatica, Vilar-Gomez et al. hanno documentato che l'utilizzo della metformina era associato ad un ridotto rischio di mortalità totale e ad un ridotto rischio di sviluppare epatocarcinoma, durante un follow-up medio di quasi 7 anni (46). In una meta-analisi pubblicata l'anno scorso, che ha incluso 6 studi osservazionali per un totale di circa 14.000 pazienti con epatocarcinoma, Zhou et al. hanno dimostrato che il trattamento con metformina, rispetto a quello con altri ipoglicemizzanti, si associava ad una migliore sopravvivenza (47). Dal punto di vista sperimentale, la metformina potrebbe inibire lo sviluppo del cancro e delle metastasi attraverso l'attivazione di AMPK, EMT (Epithelial-mesenchymal transition) ed alcune modifiche epigenetiche (18, 44, 49). Tuttavia, benché le evidenze descritte indichino che l'utilizzo della metformina si associa ad un ridotto rischio di sviluppare l'epatocarcinoma, così come ad un miglioramento della prognosi nei pazienti con neoplasia, è fondamentale sottolineare il fatto che sono necessari trial clinici controllati randomizzati specifici per corroborare questi risultati (18, 44).

AGONISTI PPAR GAMMA (CHIAMATI ANCHE GLITAZONI O TIAZOLIDINDIONI)

Il rosiglitazone ed il pioglitazone (che è, attualmente, il solo tiazolidindione disponibile sul mercato) sono degli agonisti selettivi del recettore PPAR-γ (peroxisome pro-

liferator-activated receptor-gamma) (18, 50). In breve, i PPARs, costituiti da 3 differenti isotipi (α , β/δ and γ), sono dei recettori nucleari in grado di modulare selettivamente diversi elementi chiave implicati nel metabolismo del glucosio e dei lipidi (18, 50). I PPARs sono espressi nel tessuto adiposo, ma anche nelle cellule beta del pancreas, nell'endotelio, nei macrofagi e, in misura minore, nel muscolo scheletrico, nel cuore, nel fegato, nella milza, nell'intestino e nel surrene (18, 50). I PPARs sono in grado di modulare anche alcuni meccanismi implicati nell'attivazione delle cellule infiammatorie e dei processi fibrotici (18, 41, 50).

Considerate le tre isoforme dell'isotipo PPAR- γ , l'isoforma 2 è particolarmente espressa nel tessuto adiposo, svolge un ruolo chiave nella redistribuzione del tessuto adiposo intra-addominale e sottocutaneo e favorisce l'accumulo di trigliceridi nei depositi periferici di tessuto adiposo (18, 41, 50). Questa isoforma è anche espressa nelle cellule di Kupffer, che sono le cellule maggiormente coinvolte nei processi di fibrosi a livello epatico. Sperimentalmente, nella cirrosi, l'attivazione del recettore PPAR- γ è in grado di ridurre la pressione portale, l'infiammazione, l'angiogenesi e gli shunt porto-sistemici (18, 41, 50). Sulla base di questi dati (18, 41, 50), non sorprende pertanto il fatto che nell'ultimo decennio sono stati condotti numerosi trials (51-55), con lo scopo di testare gli effetti benefici dei tiazolidindioni nei pazienti con NAFLD/NASH. Una recente revisione sistematica, condotta dal nostro gruppo di ricerca, ha dimostrato come l'uso del pioglitazone nei pazienti con NASH è in grado di determinare importanti benefici sulla funzionalità epatica, sul contenuto di grasso epatico e sulla risoluzione della NASH (42). Per contro, l'effetto del pioglitazone sulla fibrosi epatica sembra essere modesto (42). In un RCT che ha incluso 101 pazienti diabetici di tipo 2 con NASH, randomizzati alla terapia con pioglitazone (45 mg una volta al giorno) o a placebo per un totale di 18 mesi, Cusi et al. hanno documentato che quasi il 60% dei pazienti trattati con pioglitazone aveva raggiunto l'endpoint primario, definito dalla riduzione di almeno 2 punti del NAFLD activity score in assenza di un peggioramento della fibrosi, e quasi il 50% di loro aveva raggiunto la risoluzione della NASH (53). In una meta-analisi pubblicata nel 2017, che ha incluso 8 RCT per un totale di quasi 500 pazienti adulti con NASH, Musso et al. hanno documentato che il pioglitazone migliorava la fibrosi avanzata nei pazienti con NASH, indipendentemente dalla pre-

senza di T2DM, dopo un periodo di follow-up di 24 mesi (56). I dati relativi al rosiglitazone sono invece limitati, anche perché è stato ritirato dal commercio a causa di un presunto aumento del rischio cardiovascolare. Lo studio FLIRT (*Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy*) ha documentato che la steatosi epatica migliorava significativamente nei pazienti trattati con rosiglitazone, rispetto a quelli con placebo (47% vs 16%, rispettivamente; $p < 0,05$) (55). Per contro, non si sono osservati cambiamenti significativi sulla fibrosi epatica tra i 2 gruppi (55).

Sulla base di questi dati, le linee guida EASL-EASO-EASD (5), AASLD (6) e NICE (21) per la gestione della NAFLD raccomandano l'uso del pioglitazone nei pazienti con NASH, soprattutto se affetti anche da T2DM (Tab. 2). Tuttavia, è importante sottolineare il fatto che il pioglitazone non è ancora stato ufficialmente approvato dalla maggior parte delle principali agenzie del farmaco all'utilizzo del trattamento al di fuori del T2DM. Pertanto, attualmente, l'uso del pioglitazone nei pazienti con NAFLD/NASH senza T2DM è *off-label* e richiede il consenso da parte del paziente (18, 41). Le preoccupazioni riguardanti l'aumento di peso (in particolare, è stato segnalato un aumento del peso corporeo intorno al 2-4% dopo 6-36 mesi di terapia con pioglitazone nella maggior parte degli RCTs), la ritenzione di liquidi ed il rischio di fratture ossee (soprattutto nelle donne) sembrerebbe limitare l'uso di questa molecola nei pazienti con NAFLD. È importante sottolineare anche il fatto che il pioglitazone esercita importanti benefici sul sistema cardiovascolare, diminuendo il rischio di infarto del miocardio e quello di ictus cerebri nei pazienti con T2DM o prediabete (57-58). Dato che i pazienti con NAFLD sono a maggior rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari fatali e non fatali (59), indipendentemente dalla presenza di T2DM, l'utilizzo del pioglitazone in questi pazienti potrebbe, pertanto, avere importanti benefici extra-epatici (18). È interessante notare il fatto che, ad oggi, esistono evidenze che suggeriscono come alcuni specifici polimorfismi genetici siano in grado di favorire (o meno) la risposta al trattamento con pioglitazone nei pazienti con NAFLD. Per esempio, in un piccolo studio pilota condotto su 55 pazienti giapponesi appartenenti ad un RCT inizialmente disegnato per valutare l'efficacia del trattamento con pioglitazone a lungo termine nei pazienti con NASH (NCT00994682), Kawaguchi-Suzuki et al. hanno documentato che nei pazienti trattati con pioglitazone il polimorfismo rs903361 del gene *ADORA1* (che codifica per il

recettore A1 dell'adenosina) si associava alla risoluzione della NASH ed al miglioramento del *ballooning* (60).

Sono in fase di studio diverse molecole in grado di legarsi agli altri isotipi del recettore PPAR (18, 50). A questo proposito, è importante ricordare che, sperimentalmente, l'isotipo PPAR- α è in grado di promuovere l'ossidazione degli acidi grassi, mentre l'isotipo PPAR- δ esercita importanti effetti anti-infiammatori (50). Elafibrinor è un duplice agonista PPAR- α/δ che può, quindi, migliorare sia l'insulino resistenza che l'infiammazione cronica (50). In un trial di fase 2b condotto su 274 pazienti con NASH che sono stati randomizzati al trattamento con elafibrinor (120 mg una volta al giorno) o a placebo per un totale di 52 settimane, elafibrinor è risultato superiore (al placebo) nell'ottenere la risoluzione della NASH senza un peggioramento della fibrosi epatica (20% nel gruppo elafibrinor vs 11% nel gruppo placebo, $p < 0,05$) (61). L'analisi post-hoc di questo studio, basata su una re-definizione della risoluzione della NASH, ha ulteriormente corroborato questi risultati (61). Per contro, l'analisi *ad interim* del trial di fase 3 chiamato RESOLVE-IT (NCT02704403), che ha incluso pazienti con NASH e diversi gradi di fibrosi randomizzati al trattamento con elafibrinor o a quello con placebo, non ha documentato il raggiungimento dell'endpoint primario, costituito dalla risoluzione della NASH senza il peggioramento della fibrosi. Di conseguenza, questo studio è stato interrotto anzitempo (50).

Modelli animali della NASH suggeriscono, inoltre, che il doppio agonista PPAR- α/γ , saroglitazar, potrebbe avere effetti positivi sul fegato (50). Una meta-analisi di 18 studi osservazionali (5 pubblicati e 13 abstracts) ha dimostrato che, nei pazienti con dislipidemia diabetica, saroglitazar (4 mg una volta al giorno per almeno 12 settimane) è in grado di ridurre le concentrazioni sieriche delle transaminasi e migliorare il profilo cardio-metabolico (62). Risultati incoraggianti riguardo all'efficacia di saroglitazar nei pazienti con NASH provengono anche da un'analisi preliminare di un trial di fase 2, chiamato EVIDENZE II (NCT03061721) (50)). Infine, alcuni studi clinici che sono attualmente in corso indicano che anche gli agonisti pan-PPAR potrebbero avere effetti positivi nei pazienti con NASH (50).

AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP-1

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) sono una classe di farmaci ipoglicemizzanti in grado di promuovere la perdita di peso (in media 3-5 kg), migliorare l'insulino resistenza e ridurre la glicemia plasmatica (18, 40-41). Sperimentalmente, i recettori del GLP-1 sono stati localizzati negli epatociti e la loro attivazione è in grado di promuovere la risoluzione della steatosi epatica, migliorare l'insulino resistenza epatica, ma anche la lipotossicità e la funzione mitocondriale degli epatociti (18, 40-41). Per tale ragione, negli ultimi anni, gli agonisti del recettore del GLP-1 sono stati ampiamente studiati per il trattamento della NASH (18). In una recentissima meta-analisi che ha incluso 11 RCTs di fase 2, per un totale di quasi 950 soggetti adulti con NAFLD/NASH che sono stati randomizzati alla terapia con agonisti del recettore del GLP-1 (liraglutide, exenatide, dulaglutide o semaglutide) o a placebo o ad altre classi di ipoglicemizzanti, Mantovani et al. hanno documentato che il trattamento con gli agonisti del recettore del GLP-1, dopo un follow-up di 26 settimane, si associava ad una riduzione significativa della percentuale assoluta del contenuto di grasso epatico misurato attraverso la risonanza magnetica (*Weighted Mean Difference* [WMD]: -3,92%, intervallo di confidenza al 95%: da -6,27% al -1,56%; $I^2 = 97\%$) (Fig. 1), ad una riduzione significativa dei livelli sierici degli enzimi epatici (principalmente ALT), nonché alla risoluzione della NASH senza un peggioramento della fibrosi epatica (random-effects odds ratio: 4,06; intervallo di confidenza al 95%: da 2,52 a 6,55; $I^2 = 0\%$; dato disponibile solo per liraglutide e semaglutide) (63).

Nello specifico, la liraglutide (che è un agonista del recettore del GLP-1 a lunga durata d'azione) è stata studiata per il trattamento della NAFLD nel contesto del programma LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*), LEAD-2 (64), nonché nello studio LEAN (*Liraglutide Efficacy and Action in NASH*) (65). Questi studi hanno documentato che la liraglutide migliora significativamente i livelli sierici degli enzimi epatici, riduce il contenuto di grasso epatico, promuove la risoluzione della NASH (64-65), mentre non sembra avere un effetto rilevante sulla fibrosi epatica (65). È ragionevole pensare che gli effetti benefici della liraglutide (così come degli altri agonisti del recettore del GLP-1) sui livelli sierici degli enzimi epatici, sulla steato-

Tabella 2 ♦ **Trattamento della NAFLD secondo le linee guida EASL-EASD-EASO (5), AASLD (6) e NICE (21)**

	DIETA	ESERCIZIO FISICO	FARMACI
Linee guida EASL-EASD-EASO (5)	Preferire diete che abbiano un deficit di 500-1000 Kcal/giorno con l'obiettivo di una perdita di peso intorno al 7-10%; limitare il consumo di alcol; preferire la dieta mediterranea	Esercizio fisico aerobico di intensità moderata o esercizio contro resistenza (150-200 min/settimana in 3-5 sessioni)	Preferire il pioglitazone
Linee guida AASLD (6)	Preferire diete che abbiano un deficit di 500-1000 Kcal/giorno; limitare il consumo di alcol	Esercizio fisico di intensità moderata (≥150 min/settimana)	Preferire il pioglitazone nei pazienti con T2DM; preferire la vitamina E* in quelli che non sono diabetici
Linee guida NICE (21)	Preferire diete che abbiano un deficit di 600 Kcal/giorno o quelle a basso contenuto di grassi; limitare il consumo di alcol	Almeno 45-60 min al giorno di esercizio fisico di tipo aerobico di intensità moderata	Preferire il pioglitazone nei pazienti con T2DM; preferire la vitamina E* in quelli che non sono diabetici, ma hanno una fibrosi epatica avanzata

Abbreviazioni: AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; EASL-EASD-EASO, European Association for the Study of the Liver - European Association for the Study of Diabetes - European Association for the Study of Obesity; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

Nota: * la vitamina E è un potente anti-ossidante che può essere utilizzato nel trattamento della NASH in alcune categorie di pazienti. Dato il contesto specifico di questa rassegna, tale farmaco non è stato discusso. Per ulteriori informazioni si rimanda alle seguenti rassegne: Mantovani A, Dalbeni A. Treatments for NAFLD: State of Art. *Int J Mol Sci* 22(5):2350. doi: 10.3390/ijms22052350; Petroni ML, Brodosi L, Bugianesi E, Marchesini G. Management of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*. 372:m4747. doi: 10.1136/bmj.m4747, 2021

si e sulla NASH siano dovuti alla perdita di peso ma anche all'effetto diretto sul fegato (42).

Gli studi sulla semaglutide (66) e sulla dulaglutide (67), che sono due recenti agonisti del recettore del GLP-1 a dosaggio settimanale, hanno prodotto risultati interessanti. In particolare, nel trial di fase 2 che ha incluso 320 pazienti con NASH e differenti gradi di fibrosi epatica, randomizzati a semaglutide alla dose di 0,1 mg/die (80 pazienti), 0,2 mg/die (78 pazienti) e 0,4 mg/die (82 pazienti) o a placebo (80 pazienti), per un totale di 72 settimane, Newsome et al. hanno documentato che la percentuale di pazienti in cui si è osservata la risoluzione completa della NASH, senza un peggioramento della fibrosi epatica, era del 40% nel gruppo trattato con semaglutide al dosaggio di 0,1 mg, 36% nel gruppo trattato con semaglutide al dosaggio di 0,2 mg, 59% nel gruppo trattato con semaglutide al dosaggio di 0,4 mg e solo 17% nel gruppo placebo ($p < 0,05$) (66). Per contro, non si è assistito ad un miglioramento significativo della fibrosi epatica in nessun dei 4 gruppi ($p = 0,48$) (66). È fondamentale sottolineare il fatto che, in questo RCT (66), i partecipanti sono stati trattati con dosaggi giornalieri di semaglutide. Questo è un aspetto molto importante da tenere presente, perché tali dosaggi non sono quelli attualmente approvati per il trattamento del T2DM. Pertanto, ad oggi, non è certo se

i risultati di questo trial (66) possono essere traslati nella pratica clinica quotidiana.

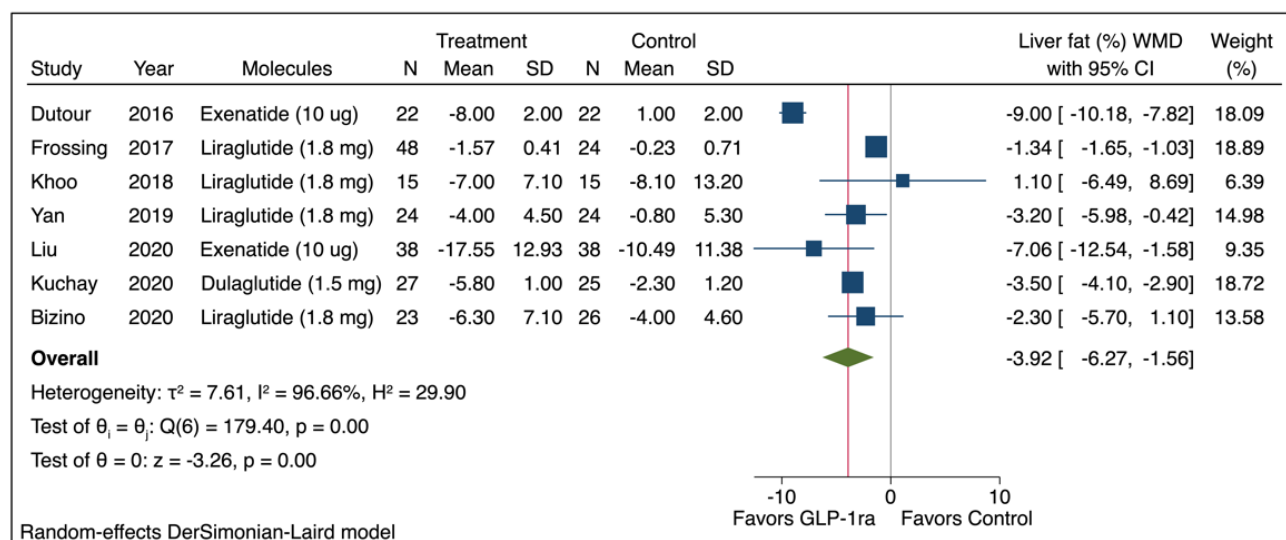
Gli agonisti del recettore del GLP-1 sono generalmente ben tollerati, anche se, rispetto al placebo o gli altri ipoglicemizzanti, si associano ad una maggiore frequenza di sintomi gastrointestinali, quali perdita di appetito, nausea, costipazione e diarrea (18, 42). Questi eventi avversi, tuttavia, sono transitori e generalmente di gravità da lieve a moderata (18, 42).

Infine, considerato il fatto che tutti gli agonisti del recettore del GLP-1 esercitano importanti effetti protettivi sul sistema cardiovascolare e renale sia nei pazienti con T2DM che in quelli senza (68-69), è ragionevole ipotizzare che questi farmaci diventeranno un'importante opzione terapeutica nei pazienti con NAFLD/NASH, specialmente per coloro che sono anche obesi o hanno T2DM (18).

INIBITORI DELLA DIPEPTIDIL-PEPTIDASI IV (GLIPTINE)

Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV), chiamati anche gliptine, sono una classe di ipoglicemizzanti orali che agiscono inibendo l'enzima DPP-IV, una proteasi capace di degradare rapidamente le incretine, inattivandole (40). Le incretine sono ormoni prodotti a livello

Figura 1 ♦ Effetto dei diversi analoghi del recettore del GLP-1 sulla percentuale assoluta di grasso epatico, valutata mediante risonanza magnetica, rispetto al placebo o ad altri ipoglicemizzanti. I dati sono espressi come weighted mean difference (WMD). Da (63).

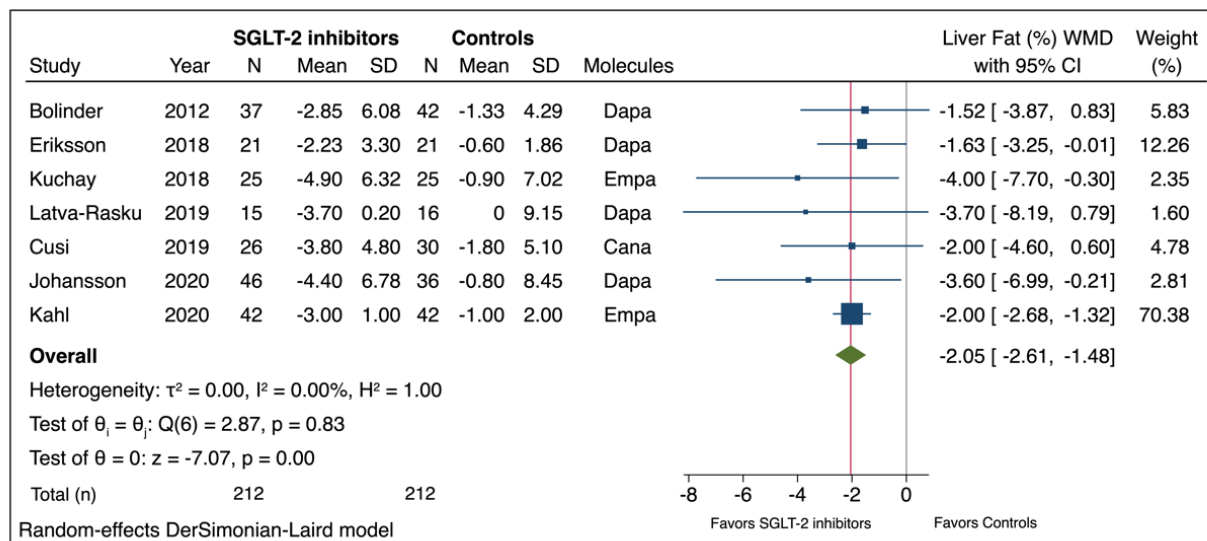


gastrointestinale (come ad esempio il GLP-1, prodotto dalle cellule L dell'ileo ed il GIP [*Gastric Inhibitory Peptide*], prodotto dalle cellule K del duodeno), che sono in grado di controllare la glicemia nel sangue attraverso l'aumento della secrezione di insulina da parte delle cellule beta del pancreas, la diminuzione della secrezione di glucagone inibendo le cellule alfa del pancreas, il rallentamento della motilità gastrica, la diminuzione dell'appetito ed il miglioramento della sensibilità insulinica attraverso diversi meccanismi (40). Va da sé che l'inibizione dell'enzima DPP-IV mediante questi farmaci permette di sfruttare l'azione favorevole delle incretine sulla glicemia e sulla resistenza insulinica (40). Ad oggi, esistono alcuni RCT e alcuni studi *open-label* (70-71) che hanno valutato l'efficacia degli inibitori della DPP-IV nei pazienti con NAFLD. Questi studi hanno evidenziato un effetto neutro di questa classe di farmaci sulla NAFLD e le sue forme avanzate (72). A questo proposito, ad esempio, una recente meta-analisi che ha incluso 7 trial per un totale di circa 270 pazienti con NAFLD ha documentato che il trattamento con sitagliptin non determinava una riduzione significativa del contenuto di grasso epatico, valutato attraverso varie tecniche radiologiche, rispetto alla terapia di controllo (73). Per tale motivo, questa classe di farmaci ipoglicemizzanti non viene attualmente considerata per il trattamento della NAFLD.

INIBITORI SGLT-2 (O GLIFLOZINE)

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio-2 (SGLT-2), chiamati anche gliflozine, sono una classe relativamente nuova di ipoglicemizzanti orali in grado di promuovere il riassorbimento del glucosio da parte dei reni (40). Il SGLT-2 è particolarmente espresso sulle cellule epiteliali renali localizzate nel segmento S1 del tubulo contorto prossimale, promuovendo glicosuria (40). Di conseguenza, la regolazione del controllo della glicemia da parte di questi farmaci è indipendente alla secrezione di insulina (40). Studi sperimentali che hanno utilizzato modelli animali di NASH hanno suggerito un effetto favorevole degli inibitori SGLT-2 sulla steatosi epatica, la necro-infiammazione e la fibrosi, probabilmente attraverso il bilancio energetico negativo determinato dalla glicosuria (74). Per tale ragione, gli inibitori SGLT-2 sono stati studiati come possibile opzione terapeutica per la NAFLD/NASH in diversi RCTs ed in alcune analisi post-hoc. In una recente meta-analisi che ha incluso 12 RCTs che hanno valutato l'efficacia degli inibitori SGLT-2 (dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin o canagliflozin) per trattare la NAFLD, Mantovani et al. hanno documentato che, rispetto al placebo o ad altri ipoglicemizzanti, il trattamento con gli inibitori SGLT-2, dopo un periodo di 24 settimane, si associava ad una maggiore riduzione dei

Figura 2 ♦ Effetto delle diverse gliflozine sulla percentuale assoluta di grasso epatico, valutata mediante risonanza magnetica, rispetto al placebo o ad altri ipoglicemizzanti. I dati sono espressi come weighted mean difference (WMD). Da (75).



livelli sierici delle transaminasi e della percentuale assoluta di contenuto di grasso epatico valutato con la risonanza magnetica (*Weighted Mean Difference* [WMD]: -2,05%, intervallo di confidenza al 95% da -2,6 a -1,5%; $I^2=0\%$) (Fig. 2) (75). Un'altra meta-analisi meno recente ha riportato risultati del tutto simili (76). Tuttavia, è importante sottolineare il fatto che la maggior parte degli RCTs pubblicati finora non ha utilizzato specifici *endpoint* istologici per valutare l'efficacia degli inibitori SGLT-2, rispetto al placebo o agli altri farmaci ipoglicemizzanti, nel trattamento della NAFLD/NASH (18). A questo proposito, recentemente, in un piccolo studio pilota che ha incluso 9 pazienti con NASH che sono stati trattati con empagliflozin 25 mg al giorno per un totale di 24 settimane e che avevano eseguito la biopsia epatica prima e dopo il trattamento, Lai et al. hanno documentato che empagliflozin era in grado di migliorare la steatosi, il *ballooning* ed addirittura la fibrosi (77).

Per quanto riguarda gli effetti avversi, negli RCTs pubblicati, gli inibitori del SGLT-2 hanno mostrato di avere un buon profilo di sicurezza ed una percentuale di eventi avversi simile al placebo (o agli ipoglicemizzanti), con l'eccezione di un rischio più elevato di avere infezioni genito-urinarie (42). Dato che gli inibitori SGLT-2 hanno documentato importanti benefici cardio-renali nei trials che hanno arruolato pazienti con e senza T2DM (78-79),

questi farmaci potrebbero avere un ruolo importante nel trattamento della NAFLD/NASH nel prossimo futuro.

CONCLUSIONI

Nonostante l'aumento della nostra comprensione sull'epidemiologia e sulla patogenesi della NAFLD, attualmente l'unico trattamento veramente efficace per questa malattia è la perdita di peso, che deve essere almeno del 5% (18). Per quanto riguarda l'uso degli ipoglicemizzanti, che è il focus di questa rassegna, possiamo dire con relativa certezza che sia il pioglitazone che gli analoghi del recettore del GLP-1 sono utili nel trattamento della NAFLD, specialmente nei pazienti con T2DM, dal momento che sono in grado di ridurre il contenuto di grasso epatico, promuovere la risoluzione della NASH e migliorare la fibrosi epatica (questo però, al momento, vale solo per il pioglitazone). Anche le gliflozine sembrano essere promettenti, ma l'assenza di dati istologici come *endpoint* primario nei trials pubblicati impedisce di trarre conclusioni solide. Ciò detto, è importante sottolineare il fatto che, ad oggi, la maggior parte dei trials che hanno valutato l'efficacia di un singolo farmaco, rispetto al placebo, per il trattamento della NASH ha documentato percentuali di successo nel determinare una risoluzione della NASH, senza il peggioramento della fibrosi, comprese tra il 30%

ed il 50% (80). Considerata la complessità della patogenesi della NASH e la percentuale di soggetti che raggiunge l'endpoint primario nei trials che hanno testato un solo farmaco, è ragionevole pensare che la combinazione di più farmaci, in associazione ai cambiamenti dello stile di vita, sia la strategia più appropriata per trattare questa patologia (80). In linea teorica, tale strategia potrebbe aumentare la percentuale di risposta al trattamento e convertire i *non responder* (o i *responder* parziali) in *responder*. Ad oggi, sono in corso diversi studi sul trattamento della NASH che utilizzano due (o più) farmaci (80). Rimanendo sempre nell'ambito degli ipoglicemizzanti, ad esempio, la semaglutide in associazione con un agonista del recettore nucleare Farnesoide X (FXR), chiamato cilofexor, è attualmente in fase di studio in un trial di fase 2 che ha incluso pazienti con NASH (NCT03987074), mentre l'agonista del FXR, tropifexor, in combinazione con un inibitore SGLT-1/2, chiamato licoglitoflozin, è in fase di studio un trial di fase 2 che ha arruolato, per un totale di 48 settimane, pazienti con NASH e diversi gradi di fibrosi epatica (NCT04065841) (80).

Data l'eterogeneità dei pazienti con la NAFLD, è fondamentale identificare i soggetti che rispondono meglio ad uno specifico principio attivo (19, 80). L'identificazione dei polimorfismi genetici potrebbe fornire utili informazioni in questo senso (80). Come abbiamo visto, il polimorfismo rs903361 del gene ADORA1 è stato associato ad una maggiore risposta al trattamento con pioglitazone nei pazienti con NASH. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi di farmacogenetica per migliorare la capacità di identificare i pazienti con NAFLD in grado di rispondere meglio al trattamento con uno specifico principio attivo o con una strategia caratterizzata da più farmaci.

BIBLIOGRAFIA

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64(1): 73-84. Epub 2015/12/29. doi: 10.1002/hep.28431. PubMed PMID: 26707365, 2016.
2. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 71(4): 793-801. Epub 2019/07/08. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021. PubMed PMID: 31279902, 2019.
3. de Vries M, Westerink J, Kaasjager K, de Valk HW. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 105(12). Epub 2020/08/23. doi: 10.1210/clinem/dgaas75. PubMed PMID: 32827432; PubMed Central PMCID: PMC7526735, 2020.
4. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Ann Hepatol* 19(4): 359-66. Epub 2020/05/01. doi: 10.1016/j.aohep.2020.03.001. PubMed PMID: 32349939, 2020.
5. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 64(6): 1388-402. Epub 2016/04/12. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. PubMed PMID: 27062661, 2016.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 67(1): 328-57. Epub 2017/07/18. doi: 10.1002/hep.29367. PubMed PMID: 28714183, 2018.
7. Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, Alisi A, Byrne CD, Targher G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 111S:154170. Epub 2020/02/02. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154170. PubMed PMID: 32006558, 2020.
8. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol* 68(2): 335-52. Epub 2017/11/11. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.021. PubMed PMID: 29122390, 2018.
9. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 14(2): 99-114. Epub 2017/12/30. doi: 10.1038/nrendo.2017.173. PubMed PMID: 29286050, 2018.
10. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Tilg H, Byrne CD, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers:

- a meta-analysis of observational cohort studies. *Gut*. Epub 2021/03/10. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324191. PubMed PMID: 33685968, 2021.
11. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Schattenberg JM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut*. Epub 2020/12/12. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323082. PubMed PMID: 33303564, 2020.
 12. 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*. Epub 2020/09/18. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322572. PubMed PMID: 32938692, 2020.
 13. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus P. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 158(7): 1999-2014 e1. Epub 2020/02/12. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312. PubMed PMID: 32044314, 2020.
 14. Eslam M, Ratziu V, George J. Yet more evidence that MAFLD is more than a name change. *J Hepatol* 74(4): 977-9. Epub 2021/01/17. doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.025. PubMed PMID: 33453331, 2021.
 15. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 73(1): 202-9. Epub 2020/04/12. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039. PubMed PMID: 32278004, 2020.
 16. Polyzos SA, Kang ES, Tsochatzis EA, Kechagias S, Ekstedt M, Xanthakos S, et al. Commentary: Nonalcoholic or metabolic dysfunction-associated fatty liver disease? The epidemic of the 21st century in search of the most appropriate name. *Metabolism* 113:154413. Epub 2020/11/10. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154413. PubMed PMID: 33164861, 2020.
 17. Mantovani A, Dalbeni A. NAFLD, MAFLD and DAFLD. *Dig Liver Dis* 52(12): 1519-20. Epub 2020/10/06. doi: 10.1016/j.dld.2020.09.013. PubMed PMID: 33012657, 2020.
 18. Mantovani A, Dalbeni A. Treatments for NAFLD: State of Art. *Int J Mol Sci* 22(5). Epub 2021/03/04. doi: 10.3390/ijms22052350. PubMed PMID: 33652942; PubMed Central PMCID: PMC7956331 2021.
 19. Mantovani A. Not all NAFLD patients are the same: We need to find a personalized therapeutic approach. *Dig Liver Dis* 51(1): 176-7. Epub 2018/11/16. doi: 10.1016/j.dld.2018.10.009. PubMed PMID: 30429068, 2019.
 20. Petroni ML, Brodosi L, Bugianesi E, Marchesini G. Management of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ* 372:m4747. Epub 2021/01/20. doi: 10.1136/bmj.m4747. PubMed PMID: 33461969, 2021.
 21. Glen J, Floros L, Day C, Pryke R, Guideline Development G. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *BMJ* 354:i4428. Epub 2016/09/09. doi: 10.1136/bmj.i4428. PubMed PMID: 27605111, 2016.
 22. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 67(4): 829-846. Epub 2017/05/27. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.016. PubMed PMID: 28545937, 2017.
 23. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int* 37(7): 936-49. Epub 2017/04/04. doi: 10.1111/liv.13435. PubMed PMID: 28371239, 2017.
 24. Parra-Vargas M, Rodriguez-Echevarria R, Jimenez-Chillarón JC. Nutritional Approaches for the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Evidence-Based Review. *Nutrients* 12(12). Epub 2020/12/23. doi: 10.3390/nu12123860. PubMed PMID: 33348700; PubMed Central PMCID: PMC766941, 2020.
 25. Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut* Epub 2021/01/20. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323106. PubMed PMID: 33461965, 2021.
 26. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 61(6 Suppl):1402S-6S. Epub 1995/06/01. doi: 10.1093/ajcn/61.6.1402S. PubMed PMID: 7754995, 1995.
 27. Van Horn L, Carson JA, Appel LJ, Burke LE, Economos C, Karmally W, et al. Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 134(22):e505-e29. Epub 2016/10/30. doi: 10.1161/CIR.0000000000000462. PubMed PMID: 27789558, 2016.

28. American Diabetes A. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 42(Suppl 1):S46-S60. Epub 2018/12/19. doi: 10.2337/dc19-S005. PubMed PMID: 30559231, 2019.
29. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 59(1): 138-143. Epub 2013/03/15. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.012. PubMed PMID: 23485520, 2013.
30. Bozzetto L, Prinster A, Annuzzi G, Costagliola L, Mangione A, Vitelli A, et al. Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 35(7): 1429-1435. Epub 2012/06/23. doi: 10.2337/dc12-0033. PubMed PMID: 22723581; PubMed Central PMCID: PMC3379578, 2012.
31. Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL, Ching HL, Jeffrey GP, Buckley RF, et al. Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology* 68(5): 1741-1754. Epub 2018/05/08. doi: 10.1002/hep.30076. PubMed PMID: 29729189, 2018.
32. Targher G, Byrne CD. Ad Libitum Mediterranean or Low-Fat Diets as Treatments for Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Hepatology* 68(5): 1668-1671. Epub 2018/08/03. doi: 10.1002/hep.30142. PubMed PMID: 30070378, 2018.
33. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology* 63(6): 2032-2043. Epub 2015/12/15. doi: 10.1002/hep.28392. PubMed PMID: 26663351, 2016.
34. Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology* 58(4): 1287-1295. Epub 2013/03/19. doi: 10.1002/hep.26393. PubMed PMID: 23504926, 2013.
35. Oh S, So R, Shida T, Matsuo T, Kim B, Akiyama K, et al. High-Intensity Aerobic Exercise Improves Both Hepatic Fat Content and Stiffness in Sedentary Obese Men with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep* 7:43029. Epub 2017/02/23. doi: 10.1038/srep43029. PubMed PMID: 28223710; PubMed Central PMCID: PMC5320441, 2017.
36. Zhang HJ, Pan LL, Ma ZM, Chen Z, Huang ZF, Sun Q, et al. Long-term effect of exercise on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: A 1-year follow-up study. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(2): 284-289. Epub 2016/10/21. doi: 10.1111/dom.12809. PubMed PMID: 27761987.
37. Shen J, Wong GL, Chan HL, Chan RS, Chan HY, Chu WC, et al. PNPLA3 gene polymorphism and response to lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 30(1): 139-46. Epub 2014/07/22. doi: 10.1111/jgh.12656. PubMed PMID: 25040896, 2015.
38. Golabi P, Locklear CT, Austin P, Afdhal S, Byrns M, Gerber L, et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol* 22(27): 6318-27. Epub 2016/07/29. doi: 10.3748/wjg.v22.i27.6318. PubMed PMID: 27468220; PubMed Central PMCID: PMC4945989, 2016.
39. Moreira JBN, Wohlwend M, Wisloff U. Exercise and cardiac health: physiological and molecular insights. *Nat Metab* 2(9): 829-839. Epub 2020/08/19. doi: 10.1038/s42255-020-0262-1. PubMed PMID: 32807982, 2020.
40. American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 43(Suppl 1): S98-S110. Epub 2019/12/22. doi: 10.2337/dc20-S009. PubMed PMID: 31862752, 2020.
41. Raschi E, Mazzotti A, Poluzzi E, De Ponti F, Marchesini G. Pharmacotherapy of type 2 diabetes in patients with chronic liver disease: focus on nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 19(17): 1903-14. Epub 2018/10/10. doi: 10.1080/14656566.2018.1531126. PubMed PMID: 30299993, 2018.
42. Mantovani A, Byrne CD, Scroletti E, Mantzoros CS, Targher G. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab* Epub 2020/01/11. doi: 10.1016/j.diabet.2019.12.007. PubMed PMID: 31923578, 2020.
43. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 305(16): 1659-68. Epub 2011/04/28. doi:

- 10.1001/jama.2011.520. PubMed PMID: 21521847; PubMed Central PMCID: PMC3110082, 2011.
44. Mantovani A, Targher G. Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: spotlight on nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Transl Med* 5(13): 270. Epub 2017/08/02. doi: 10.21037/atm.2017.04.41. PubMed PMID: 28758096; PubMed Central PMCID: PMC5515814, 2017.
 45. Kaplan DE, Serper M, John BV, Tessitore KM, Lerer R, Mehta R, et al. Effects of Metformin Exposure on Survival in a Large National Cohort of Patients with Diabetes and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Epub 2020/08/18. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.026. PubMed PMID: 32798709, 2020.
 46. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Desai AP, Gawrieh S, Chhabril M, Saxena R, et al. Long-term metformin use may improve clinical outcomes in diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 50(3): 317-28. Epub 2019/06/04. doi: 10.1111/apt.15331. PubMed PMID: 31157422, 2019.
 47. Zhou J, Ke Y, Lei X, Wu T, Li Y, Bao T, et al. Meta-analysis: The efficacy of metformin and other anti-hyperglycemic agents in prolonging the survival of hepatocellular carcinoma patients with type 2 diabetes. *Ann Hepatol* 19(3): 320-8. Epub 2020/01/26. doi: 10.1016/j.aohep.2019.11.008. PubMed PMID: 31980358, 2020.
 48. Schulte L, Scheiner B, Voigtlander T, Koch S, Schweitzer N, Marhenke S, et al. Treatment with metformin is associated with a prolonged survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 39(4): 714-26. Epub 2019/01/22. doi: 10.1111/liv.14048. PubMed PMID: 30663219, 2019.
 49. Chen YC, Li H, Wang J. Mechanisms of metformin inhibiting cancer invasion and migration. *Am J Transl Res* 12(9): 4885-901. Epub 2020/10/13. PubMed PMID: 33042396; PubMed Central PMCID: PMC7540116, 2020.
 50. Francque S, Szabo G, Abdelmalek MF, Byrne CD, Cusi K, Dufour JF, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: the role of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* Epub 2020/10/24. doi: 10.1038/s41575-020-00366-5. PubMed PMID: 33093663, 2020.
 51. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 362(18): 1675-85. Epub 2010/04/30. doi: 10.1056/NEJMoa0907929. PubMed PMID: 20427778; PubMed Central PMCID: PMC2928471, 2010.
 52. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355(22): 2297-307. Epub 2006/12/01. doi: 10.1056/NEJMoa060326. PubMed PMID: 17135584, 2006.
 53. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 165(5): 305-15. Epub 2016/06/21. doi: 10.7326/M15-1774. PubMed PMID: 27322798, 2016.
 54. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 135(4): 1176-84. Epub 2008/08/23. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.047. PubMed PMID: 18718471, 2008.
 55. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 135(1): 100-10. Epub 2008/05/28. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.078. PubMed PMID: 18503774, 2008.
 56. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 177(5): 633-40. Epub 2017/02/28. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9607. PubMed PMID: 28241279; PubMed Central PMCID: PMC5470366, 2017.
 57. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366(9493): 1279-89. Epub 2005/10/11. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9. PubMed PMID: 16214598, 2005.
 58. Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, Dearborn-Tomazos J, Ford GA, Gorman M, et al. Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 76(5): 526-35. Epub 2019/02/09. doi: 10.1001/jamaneu-

- rol.2019.0079. PubMed PMID: 30734043; PubMed Central PMCID: PMC6515584, 2019.
59. Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15(7): 425-39. Epub 2018/05/02. doi: 10.1038/s41575-018-0010-0. PubMed PMID: 29713021, 2018.
 60. Kawaguchi-Suzuki M, Cusi K, Bril F, Gong Y, Langae T, Frye RF. A Genetic Score Associates With Pioglitazone Response in Patients With Non-alcoholic Steatohepatitis. *Front Pharmacol* 9: 752. Epub 2018/08/02. doi: 10.3389/fphar.2018.00752. PubMed PMID: 30065651; PubMed Central PMCID: PMC6056641, 2018.
 61. Ratzl V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha and -delta, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 150(5): 1147-59 e5. Epub 2016/02/14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.038. PubMed PMID: 26874076, 2016.
 62. Kaul U, Parmar D, Manjunath K, Shah M, Parmar K, Patil KP, et al. New dual peroxisome proliferator activated receptor agonist-Saroglitazar in diabetic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease: integrated analysis of the real world evidence. *Cardiovasc Diabetol* 18(1): 80. Epub 2019/06/19. doi: 10.1186/s12933-019-0884-3. PubMed PMID: 31208414; PubMed Central PMCID: PMC6580520, 2019.
 63. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Targher G. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites* 11(2). Epub 2021/01/31. doi: 10.3390/metabo11020073. PubMed PMID: 33513761, 2021.
 64. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrond B, Cough SC, et al. 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* 37(2): 234-42. Epub 2012/11/21. doi: 10.1111/apt.12149. PubMed PMID: 23163663, 2013.
 65. 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* 387(10019): 679-90. Epub 2015/11/27. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X. PubMed PMID: 26608256, 2016.
 66. Harrison SA, Calanna S, Cusi K, Linder M, Okanou T, Ratzl V, et al. Semaglutide for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: Trial design and comparison of non-invasive biomarkers. *Contemp Clin Trials* 106:174. Epub 2020/10/12. doi: 10.1016/j.cct.2020.106174. PubMed PMID: 33039693, 2020.
 67. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Choudhary NS, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia* 63(11): 2434-45. Epub 2020/09/01. doi: 10.1007/s00125-020-05265-7. PubMed PMID: 32865597, 2020.
 68. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(4): 311-22. Epub 2016/06/14. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. PubMed PMID: 27295427; PubMed Central PMCID: PMC64985288, 2016.
 69. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(10): 776-85. Epub 2019/08/20. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9. PubMed PMID: 31422062, 2019.
 70. Yan J, Yao B, Kuang H, Yang X, Huang Q, Hong T, et al. Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 69(6): 2414-26. Epub 2018/10/21. doi: 10.1002/hep.30320. PubMed PMID: 30341767; PubMed Central PMCID: PMC6594101, 2019.
 71. 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* 59(12): 2588-93. Epub 2016/09/16. doi: 10.1007/s00125-016-4100-7. PubMed PMID: 27627981; PubMed Central PMCID: PMC6518065, 2016.
 72. Cusi K. Incretin-Based Therapies for the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type

- 2 Diabetes. *Hepatology* 69(6): 2318-2322. Epub 2019/04/22. doi: 10.1002/hep.30670. PubMed PMID: 31006135, 2019.
73. Zhang Y, Cai T, Zhao J, Guo C, Yao J, Gao P, et al. Effects and Safety of Sitagliptin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res* 52(7): 517-26. Epub 2020/06/20. doi: 10.1055/a-1186-0841. PubMed PMID: 32559768, 2020.
74. Katsiki N, Perakakis N, Mantzoros C. Effects of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Ex quo et quo vadimus? *Metabolism* 98:iii-ix. Epub 2019/07/14. doi: 10.1016/j.metabol.2019.07.009. PubMed PMID: 31301336, 2019.
75. Mantovani A, Petracca G, Csermely A, Beatrice G, Targher G. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites* 11(1). Epub 2021/01/06. doi: 10.3390/metabo11010022. PubMed PMID: 33396949, 2020.
76. Coelho FDS, Borges-Canha M, von Hafe M, Neves JS, Vale C, Leite AR, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver parameters and steatosis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev*. Epub 2020/10/04. doi: 10.1002/dmrr.3413. PubMed PMID: 33010191, 2020:e3413, 2020.
77. Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci* 65(2): 623-31. Epub 2019/01/27. doi: 10.1007/s10620-019-5477-1. PubMed PMID: 30684076, 2020.
78. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(11): 845-54. Epub 2019/09/10. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6. PubMed PMID: 31495651, 2019.
79. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bohna MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 393(10166): 31-39. Epub 2018/11/15. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X. PubMed PMID: 30424892, 2019.
80. Dufour JF, Caussy C, Loomba R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges. *Gut* 69(10): 1877-1884. Epub 2020/05/10. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319104. PubMed PMID: 32381514; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7497577, 2020.