

## Tratamiento farmacológico actual y futuro de la esteatosis hepática

Núria Alonso Pedrol

Médica especialista en Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

M.<sup>a</sup> Teresa Julián Alagarda

Médica especialista en Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

### RESUMEN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) representa la enfermedad hepática crónica más prevalente en el mundo. El tratamiento de los pacientes con NAFLD debe ir dirigido a disminuir el grado de inflamación hepática, evitar o retrasar la progresión de fibrosis hepática y lograr el control de los diferentes factores de riesgo relacionados con la enfermedad cardiometabólica, con el objetivo final de reducir la morbimortalidad. La piedra angular de su tratamiento es la pérdida de peso que se asocia a una mejoría de la histología hepática de forma proporcional a la magnitud de la pérdida ponderal. Se aconseja la adherencia a hábitos de vida cardiosaludables (dieta y ejercicio), siendo la dieta mediterránea la recomendada. En sujetos con NAFLD intervenidos de cirugía bariátrica, la pérdida ponderal se asocia a una disminución del riesgo cardiovascular (CV) y de los eventos adversos de causa hepática. En la actualidad, no existe ningún fármaco aprobado de forma específica para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, del inglés *non-alcoholic steatohepatitis*).

La NAFLD se considera una enfermedad crónica multisistémica que se asocia a un número importante de comorbilidades, entre ellas la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la obesidad, la enfermedad CV y la enfermedad renal crónica, las cuales también están interrelacionadas entre sí. En los sujetos con DM2 y NAFLD, se recomienda el uso de fármacos que hayan demostrado efectos beneficiosos a nivel hepático y, además, a nivel cardiovascular y/o renal (arGLP-1, pioglitazona, iSGLT-2). Así mismo, se recomienda el control estricto de todos los factores de riesgo CV, incluida la dislipemia, considerándose el uso de estatinas seguro y recomendable en este grupo de pacientes. Es probable que en un futuro, el tratamiento más indicado para la NAFLD consista en una combinación de fármacos cuyas dianas sean la actividad metabólica y la actividad antiinflamatoria. La estrategia idónea para la evaluación y el tratamiento de la NAFLD consiste en su valoración integrada en unidades multidisciplinares. En estas unidades, los profesionales de Atención Primaria tienen un papel clave ya que pueden detectar la NAFLD en sus estadios más iniciales e implementar actuaciones dirigidas a promover los hábitos de salud cardiosaludables, modificando así el curso evolutivo de la historia natural de la enfermedad.

**Palabras clave:** esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad por hígado graso no alcohólico, diabetes mellitus tipo 2, obesidad.

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) es un término general que comprende un amplio espectro de lesiones asociadas al depósito de grasa en el hígado de causa metabólica, que va desde la esteatosis hepática benigna o esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, del inglés *non alcoholic steatohepatitis*), la fibrosis hepática y, finalmente, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Representa, en la actualidad, la enfermedad hepática crónica más prevalente en el mundo. Los principales factores de riesgo de NAFLD incluyen la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipertensión arterial y la dislipemia; los cuales también se han descrito asociados al riesgo

de enfermedad cardiometabólica y enfermedad renal crónica. Los distintos datos epidemiológicos muestran que la prevalencia de NAFLD y de NASH ha incrementado de forma notable en los últimos años, hecho muy relacionado con la epidemia global de obesidad y de diabetes. Así, en sujetos que tienen más de un factor de riesgo, por ejemplo obesidad y diabetes, se estima que la prevalencia de NAFLD es casi universal (80-100%). En los sujetos con NAFLD es conocido que la fibrosis hepática, especialmente en sus estadios más avanzados (F3-F4), es el principal factor predictivo de mortalidad por cualquier causa, y también de causa hepática<sup>1</sup>.

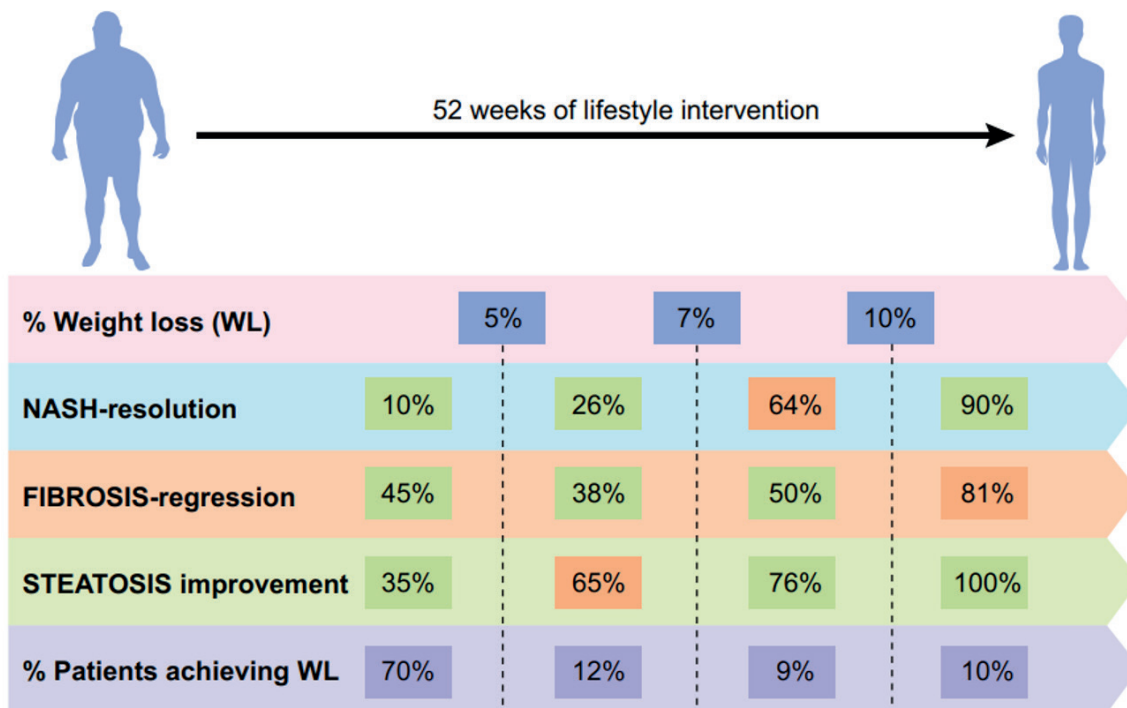
El tratamiento y manejo del paciente con NAFLD se fundamenta en tres pilares: 1) medidas orientadas a inducir una pérdida de peso significativa (cambios en el estilo de vida tanto de la alimentación como de ejercicio físico, fármacos para el tratamiento de la obesidad y, si es necesario, cirugía bariátrica o metabólica), 2) abordaje farmacológico y 3) cribado y prevención de las complicaciones hepáticas y extrahepáticas.

En la actualidad, la piedra angular del tratamiento de la NAFLD consiste en la pérdida ponderal. El motivo principal es que se ha descrito que la mejoría en la histología hepática es proporcional a la magnitud de pérdida ponderal. Así, la pérdida de un 5-7% del peso corporal se asocia a una reducción del grado de esteatosis hepática sin efectos beneficiosos sobre NASH, reducciones entre 8 y un 10% del peso reducen la esteatohepatitis o NASH, y reducciones superiores al 10% se asocian a una regresión significativa de la fibrosis hepática<sup>2</sup> (Figura 1). En este sentido, una de las acciones principales en el enfoque terapéutico de sujetos con NAFLD es la de promover la realización de programas estructurados orientados a favorecer y mantener cambios en el estilo de vida, en los que se debe hacer énfasis en la importancia de la adherencia a una dieta cardiosaludable así como en la práctica de ejercicio físico de forma regular. Conviene destacar la importancia del compartimento corporal en el que se deposita el tejido adiposo. Así,

está claramente establecido que la adiposidad de tipo central o visceral está claramente asociada a un mayor riesgo de comorbilidades, entre ellas la ECV, debido a que se trata de un tejido metabólicamente muy activo. En este sentido, se ha descrito recientemente que la pérdida de tejido adiposo subcutáneo profundo y visceral se asocia de forma clara a una mejoría en los parámetros histológicos de NASH<sup>3</sup>.

En relación a la dieta es importante tener en cuenta su calidad ya que esta repercute directamente en parámetros relacionados con el riesgo cardiometabólico. En la actualidad, la recomendación es que la dieta debe adaptarse a las preferencias culturales y personales de cada paciente. Existen datos con una clara evidencia científica que muestran una asociación protectora e independiente sobre el hígado graso de una dieta basada en un patrón de alimentación saludable como el recomendado en la dieta mediterránea. Este tipo de dieta se caracteriza por la ingesta alimentos mínimamente procesados, bajos en el contenido de azúcares libres y grasas saturadas y altos en polifenoles y grasas consideradas saludables. En la actualidad no se dispone de datos suficientemente robustos que demuestren que las dietas altamente restrictivas, como pueden ser las muy bajas en carbohidratos, las cetogénicas, las muy bajas en calorías o el ayuno intermitente se asocian a efectos beneficiosos directo sobre el hígado graso. Además, no se dispone de datos clínicos relacionados con el

**Figura 1.** Repercusión de la pérdida ponderal en la regresión de los diferentes parámetros de la esteatosis.



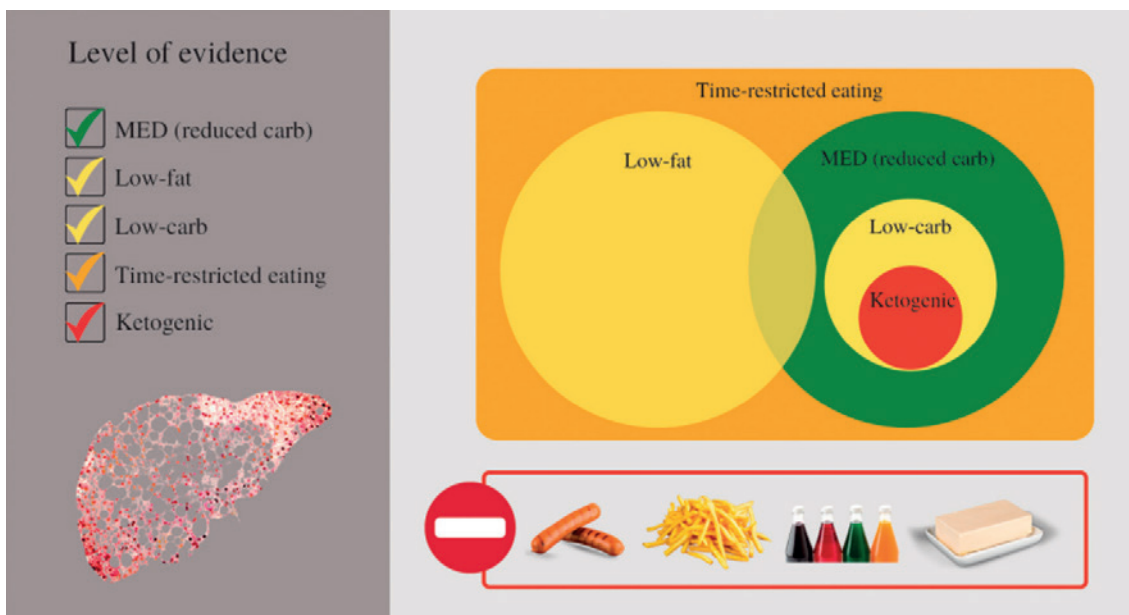
Fuente: Gastroenterol 2015;149:367.

seguimiento de este tipo de dietas a largo plazo<sup>4</sup> (Figura 2). Con respecto al efecto beneficioso de la actividad física en sujetos con NAFLD, se ha descrito que este se observa incluso en aquellos casos en los que dicho incremento de actividad no se asocia a una pérdida de peso. Para que se produzcan cambios significativos a nivel de la histología hepática se recomienda la práctica de un mínimo de 150 minutos a la semana de ejercicio físico de moderada intensidad distribuidos en 3-5 sesiones. Se recomienda que en las sesiones se combine el ejercicio aeróbico (caminar a paso ligero, andar en bicicleta, nadar) con el ejercicio anaeróbico o de resistencia (por ejemplo, levantamiento de pesas). Al igual que con la dieta, las recomendaciones efectuadas se deben adaptar a las necesidades, preferencias y habilidades de cada individuo con el objetivo de facilitar al máximo el cumplimiento de los mismos y que puedan mantenerse a largo plazo.

Sin embargo, es conocido que solo una minoría de sujetos consigue alcanzar y mantener la pérdida de peso con las medidas higiénico-dietéticas recomendadas. En este sentido, la cirugía bariátrica se ha descrito que se asocia a pérdidas importantes de peso, a una disminución del riesgo CV y de los eventos adversos de causa hepática en sujetos con NAFLD<sup>5</sup>. Más recientemente, un estudio aleatorizado muestra que en sujetos con un índice de masa corporal entre 30 y 55 kg/m<sup>2</sup>, con y sin DM2 asociada, la cirugía bariátrica metabólica, en comparación con un enfoque dirigido a cambios en el estilo de vida junto con la mejor práctica médica, es más efectiva para el tratamiento del NASH<sup>6</sup>.

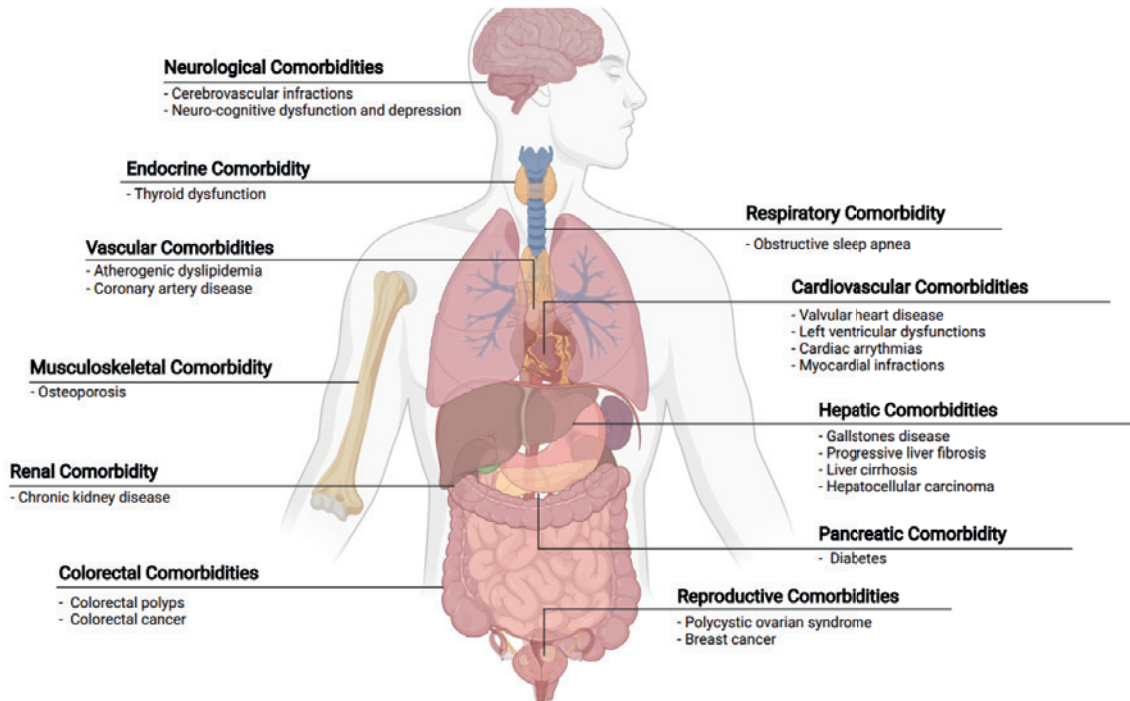
Las opciones no quirúrgicas de tipo farmacológico para favorecer la pérdida de peso en los sujetos con obesidad incluyen los fármacos antiobesidad. En relación a los fármacos orales, entre ellos orlistat, no existen en la actualidad datos suficientes que demuestran que su tratamiento se asocia a una mejoría histológica del NASH o de la fibrosis en sujetos con NAFLD<sup>7</sup>. Referente a los fármacos inyectables, se ha descrito que el tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) se asocia a una mejoría de los parámetros histológicos de NASH sin efectos beneficiosos sobre la fibrosis. En este sentido, se dispone del resultado de dos ensayos aleatorizados controlados efectuados con arGLP-1 en sujetos con el diagnóstico histológico de NASH. El primero de ellos evaluó el efecto del tratamiento con liraglutida (1,8 mg/día) durante 48 semanas en 52 sujetos con sobrepeso (30 % con DM2)<sup>8</sup>. El segundo de ellos se realizó con semaglutida subcutánea en distintas dosis (0,1 mg, 0,2 mg y 0,4 mg/semana) en 320 sujetos (62 % DM2) que fueron seguidos durante 72 semanas. En este caso, la mejoría de los parámetros histológicos fue mayor en aquellos casos tratados con la dosis más alta del fármaco<sup>9</sup>. Los datos disponibles en la actualidad no permiten identificar diferencias en relación a la respuesta al fármaco entre sujetos con y sin DM2 o con sobrepeso u obesidad. Sin embargo, los resultados esperanzadores que se han obtenido en relación a NASH con esta familia farmacológica han motivado que se estén llevando a cabo estudios de fase III en los que se han incluido un número importante de sujetos para evaluar su efecto sobre NASH y fibrosis hepática en sujetos con NAFLD<sup>10</sup>.

**Figura 2.** Resumen conceptual del nivel de evidencia de cada tipo de dieta para el tratamiento de NAFLD y combinaciones sugeridas. Los colores representan el nivel de evidencia de cada tipo de dieta en el tratamiento de la NAFLD; el tratamiento con mayor evidencia está en verde, y el de menor, en rojo.



Fuente: Liver Int 2022;42:1731.

**Figura 3.** Hígado graso no alcohólico (NAFLD): comorbilidades sistémicas.



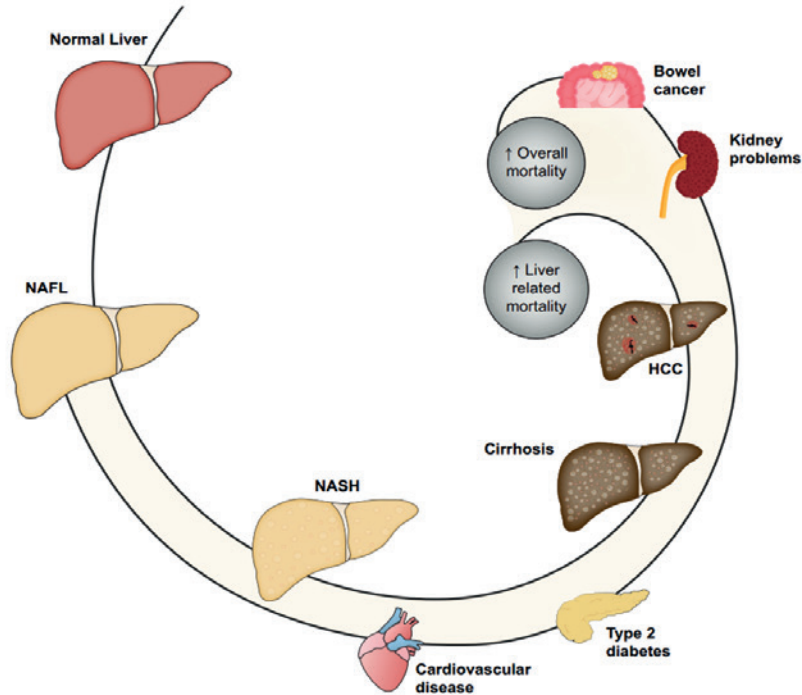
Fuente: Diabetes Obes Metab 2022; 24 Suppl 2:3.

En la actualidad, la NAFLD se considera una enfermedad multisistémica. Está ampliamente descrita su asociación con la enfermedad CV (arterosclerosis, arritmia cardíaca, disfunción diastólica), la enfermedad renal crónica, la obesidad y el riesgo incrementado de tumores extrahepáticos, principalmente aquellos localizados en el tracto digestivo<sup>11</sup> (Figura 3). En este sentido, se acepta que existe un vínculo estrecho entre obesidad, DM2, ECV y NAFLD. Sin embargo, cada una de estas enfermedades metabólicas tiene sus propias características, lo que implica que existen diferentes subtipos de pacientes que requieren un enfoque de tratamiento personalizado y multidisciplinario<sup>12</sup> (Figura 4).

Con respecto a la DM2, existen numerosos estudios que han analizado el efecto de diferentes fármacos hipoglucemiantes sobre la NAFLD. En este sentido, el fármaco que ha demostrado un efecto más beneficioso sobre la NAFLD es la pioglitazona. El tratamiento con pioglitazona (dosis de 30-45 mg/d) se asocia, en pacientes con y sin DM, a la resolución de los parámetros histológicos de NASH así como a una reducción en los estadios de fibrosis<sup>15</sup>. Además, la pioglitazona actúa disminuyendo la resistencia a la insulina, la cual se ha relacionado con el perfil lipídico aterogénico presente en dichos sujetos, y su tratamiento se asocia a una disminución del riesgo de eventos CV en pacientes con y sin DM<sup>14,15</sup>. Sin embargo, conviene tener presente

que el tratamiento con dicho fármaco se asocia a un incremento ponderal así como a un riesgo incrementado de insuficiencia cardíaca y de pérdida de masa ósea. El tratamiento con inhibidores del co-transportador sodio-glucosa (iSGLT-2), con claros beneficios a nivel cardiovascular y renal en sujetos con y sin DM, únicamente ha demostrado un efecto beneficioso en la reducción del grado de esteatosis hepática<sup>16,17</sup>. Hasta la fecha, no se ha descrito un efecto beneficioso sobre la mejoría histológica de NASH o de fibrosis hepática con dicho grupo farmacológico. En relación al tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1, cuyo uso en pacientes con DM2 también se asocia a una protección cardiorrenal y a una pérdida ponderal, los únicos fármacos del grupo, tal y como se ha descrito previamente, en los que se ha demostrado un efecto beneficioso sobre NASH son liraglutida y semaglutida. Finalmente, en relación al tratamiento con agonistas duales, el uso de tirzepatida (agonista dual de GIP y de GLP-1) en sujetos con DM2 se ha descrito asociado a una mejoría de las concentraciones séricas de transaminasas y de marcadores séricos de esteatohepatitis<sup>18</sup>. Dicho tratamiento también ha demostrado una disminución en el contenido de grasa intrahepática y del tejido adiposo visceral relacionada con la pérdida de peso asociada al fármaco<sup>19</sup>. En la actualidad, está en curso un ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado controlado en sujetos con NASH en los que se comparará el efecto sobre la histología hepática del tratamiento con tirzepatida con

Figura 4. Evolución natural del hígado graso no alcohólico (NAFLD).



Fuente: JHEP Reports 2021;3:100322.

el placebo. El tratamiento con otro agonista dual, en este caso de glucagón y de GLP-1 (cotadutida) en sujetos con DM2 y sobrepeso/obesidad se ha descrito asociado a una mejoría en los test séricos de fibrosis hepática (FIB-4) y en la concentración sérica de transaminasas<sup>20</sup>. No existen datos sobre la eficacia del tratamiento hipoglucemiante con metformina, acarbosa, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 o la insulina sobre la NAFLD. Sin embargo, no se desaconseja su suspensión en sujetos con NAFLD si se considera que estos son necesarios para el control de la hiperglucemia<sup>21</sup>. De forma resumida, se podría afirmar que en los pacientes con DM2 y NAFLD, se recomienda el uso de fármacos que hayan demostrado efectos beneficiosos a nivel hepático (resolución de NASH y del contenido de grasa intrahepático) y que además hayan demostrado efectos beneficiosos a nivel cardiovascular y/o renal (pioglitazona, arGLP-1, iSGLT-2). Es probable que en un futuro, el tratamiento más indicado para la NAFLD sea una combinación de los mismos.

En relación al efecto de la hiperglucemia sobre el NASH, existen pocos datos en la literatura de estudios que hayan analizado el efecto del control glucémico sobre los parámetros histológicos de NASH en sujetos con DM. A nivel clínico, está descrita la asociación entre el mal control glucémico y el incremento en las concentraciones séricas de transaminasas, cuyo valor disminuye con la optimización glucémica<sup>22</sup>.

Por último, debido al riesgo incrementado de enfermedad CV que presentan los sujetos con NAFLD, se recomienda el control estricto de todos los factores de riesgo CV. En relación a la dislipemia, se ha descrito que los pacientes con NAFLD presentan un perfil lipídico característico de dislipemia aterogénica, que es independiente del grado de obesidad y de lesión hepática<sup>23</sup>. En este sentido, es importante señalar que el uso de estatinas es seguro y recomendable en sujetos que presenten concentraciones de transaminasas séricas en rangos considerados aceptables (< 3LSN).

Respecto a la aprobación por las autoridades reguladoras de nuevos fármacos para el tratamiento del NASH, el requisito es que el tratamiento demuestre una resolución de NASH por histología sin un empeoramiento de la fibrosis o bien una regresión de la fibrosis sin un empeoramiento del NASH<sup>24</sup>. El número de fármacos que está siendo investigado en la actualidad para el tratamiento del NASH es importante. Entre ellos, la vitamina E es una de las que ha demostrado efectos más beneficiosos. Se trata de un compuesto con una potente actividad antioxidante. La dosis de 800 UI/día, se asocia a resolución de NASH<sup>25</sup>. Sin embargo, se ha descrito que su tratamiento se asocia a un probable aumento de la mortalidad por cualquier causa, a shock hemorrágico y a neoplasia de próstata. Entre los distintos fármacos que se están investigando se encuentran el



ácido obeticolico (agonista del receptor Farnesoid X), el resmetirom (agonista del receptor de TSH), el aramchol (inhibidor de la síntesis hepática de lípidos), la aldafermina (agonista de FGF-19), el lanifibranor (agonista PPAR $\alpha$ ) y el saroglitazar (agonista dual PPAR  $\alpha/\gamma$ ). En el futuro, será importante analizar, además de su efecto sobre la histología hepática, sus potenciales efectos beneficiosos a nivel extrahepático (control glucémico, lipídico, pérdida de peso). Otro factor importante que analizar será su tolerabilidad ya que esta determinará su adherencia y el potencial beneficio a largo plazo, entre ellos su efecto sobre la morbimortalidad CV<sup>24</sup>.

En conclusión, la NAFLD se considera una enfermedad crónica multisistémica. La estrategia idónea para su evaluación y tratamiento se considera que es la valoración integrada

en unidades multidisciplinarias de NAFLD constituida por profesionales de salud (médicos, enfermeras, dietistas, fisioterapeutas) que visitan a sujetos, que por su patología de base presentan una alta prevalencia de NAFLD y de sus comorbilidades asociadas. En estas unidades los profesionales de Atención Primaria tienen un papel clave ya que son los que pueden detectar la NAFLD en sus estadios más iniciales y pueden implementar actuaciones dirigidas a promover los hábitos de salud cardiosaludables y modificar así el curso evolutivo de la historia natural de la enfermedad. El tratamiento farmacológico y no farmacológico de la NAFLD debe estar centrado en alcanzar una pérdida de peso significativa. Es probable que en un futuro el tratamiento más indicado para la NAFLD consista en una combinación de fármacos cuyas dianas sean la actividad metabólica y la actividad antiinflamatoria.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* (2015) 149:389-97.
2. Vilar-Gómez E, Martínez-Pérez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-González A, Gra-Oramas B, González-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gómez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* (2015) 149:367-78.
3. Shen W, Middleton MS, Cunha GM, Delgado TI, Wolfson T, Gamst A, Fowler KJ, Alazraki A, Trout AT, Ohliger MA, Shah SN, Bashir MR, Kleiner DE, Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Sanyal AJ, Zhou J, Sirlin CB, Lavine JE. Changes in abdominal adipose tissue depots assessed by MRI correlate with hepatic histologic improvement in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* (2023) 78:238-246.
4. Zelber-Sagi S, Grinshpan LS, Ivancovsky-Wajcman D, Goldenshluger A, Gepner Y. One size does not fit all; practical, personal tailoring of the diet to NAFLD patients. *Liver Int.* (2022) 42:1731-1750.
5. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazzadeh H, Singh T, Albaugh VL, Shariff FU, Rodriguez NA, Jin J, Brethauer SA, Dasarathy S, Alkhouiri N, Schauer PR, McCullough AJ, Nissen SE. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA* (2021) 326:2031-2042.
6. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, De Gaetano A, Lembo E, Capristo E, Guidone C, Angelini G, Pennestri F, Sessa L, Vecchio FM, Riccardi L, Zocco MA, Boskoski I, Casella-Mariolo JR, Marini P, Pompili M, Casella G, Fiori E, Rubino F, Bornstein SR, Raffaelli M, Mingrone G. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* (2023) 20:S0140-6736(23)00634-7.
7. Pan CS, Stanley TL. Effect of Weight Loss Medications on Hepatic Steatosis and Steatohepatitis: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2020) 11:70.
8. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team; Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson J, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* (2016) 387:679-690.
9. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* (2021) 384:1113-1124.
10. Patel Chavez C, Cusi K, Kadiyala S. The Emerging Role of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* (2022) 107:29-38.
11. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* (2015) 62:S47-64.

12. Schattenberg JM, Allen AM, Jarvis H, Zelber-Sagi S, Cusi K, Dillon JF, Caussy C, Francque SM, Younossi Z, Alkhoury N, Lazarus JV. A multistakeholder approach to innovations in NAFLD care. *Commun Med (Lond)* (2023);3:1.
13. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-López C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N, Webb A, Portillo-Sánchez P. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* (2016) 165:305-15.
14. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* (2007) 298:1180-8.
15. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* (2016) 374:1321-31.
16. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, Bansal B, Kaur P, Jevalikar G, Gill HK, Choudhary NS, Mithal A. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care* (2018) 41:1801-1808.
17. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, Jojima T, Iijima T, Murohisa T, Iijima M, Takekawa H, Usui I, Hiraishi H, Aso Y. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* (2019) 21:285-292.
18. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikooienejad A, Bray R, Karanikas CA, Duffin KL, Robins DA, Haupt A. Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* (2020) 43:1352-1355.
19. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez A. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2022) 10:393-406.
20. Nahra R, Wang T, Gadde KM, Oscarsson J, Stumvoll M, Jermutus L, Hirshberg B, Ambery P. Effects of Cotadutide on Metabolic and Hepatic Parameters in Adults With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes: A 54-Week Randomized Phase 2b Study. *Diabetes Care* (2021) 44:1433-1442.
21. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, Kashyap S, MechanickJI, Mouzaki M, Nadolsky K, Rinella ME, Vos MB, Younossi Z. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* (2022) 28:528-562.
22. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care* (2017) 40:419-430.
23. Bril F, Sninsky JJ, Baca AM, Superko HR, Portillo Sánchez P, Biernacki D, Maximos M, Lomonaco R, Orsak B, Suman A, Weber MH, McPhaul MJ, Cusi K. Hepatic Steatosis and Insulin Resistance, But Not Steatohepatitis, Promote Atherogenic Dyslipidemia in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* (2016) 101:644-52.
24. Vuppalanchi R, Noureddin M, Alkhoury N, Sanyal AJ. Therapeutic pipeline in nonalcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2021) 18:373-392.
25. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* (2000) 342:154-60.