

Potenciál Glucagon-like peptide-1 receptor agonistů (GLP1a) a Sodium-Glucose Co-transporter-2 inhibitorů (SGLT2i) v léčbě MASLD

Anna Török Zapletalová^{1,3}, Boris Focko^{3,4}, Martin Jozef Péč^{3,4}, Daniel Ján Havaj², Ľubomír Skladaný², Emil Martinka¹, Peter Galajda^{1,4}

¹Diabetologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n. o., Ľubochňa, Slovensko

²HEGITO (Oddelenie hepatológie, gastroenterológie a transplantácie pečene) Kliniky vnútorného lekárstva II, Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Fakultnej nemocnice F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovensko

³Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Slovensko

⁴I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin, Slovensko

Ciele: U diabetikov 2. typu dosahuje MASLD prevalenciu 65,33 %. Samotný DM2 je rizikovým faktorom progresie ochorenia. Agonisty GLP-1 receptorov a SGLT2 inhibítory preukázali významnú kardioprotektívitu a hypoglykemizujúci účinok. V súčasnosti sú skúmané pre ich potenciál v liečbe MASLD. Cieľom našej pilotnej prospektívnej observačnej štúdie bolo stanoviť prevalenciu MASLD vo vzorke hospitalizovaných pacientov s DM2 a vyhodnotiť účinok GLP1a a SGLT2i na steatózu a fibrózu pečene.

Materiál a metóda: Do štúdie bolo zaradených 112 hospitalizovaných pacientov s DM2 a MASLD. Prítomnosť stupňa steatózy a fibrózy bola stanovovaná pomocou neinvazívnych skóre a 2D-SWE. Z nich bola u 53 pacientov iniciovaná liečba GLP1a (n = 36) alebo SGLT2i (n = 17), a následne boli u nich hodnotené parametre steatózy (AT – atenuačný koeficient), fibrózy (E – elasticita), zápalové markery (IL-6, CRP) a pečňové enzýmy (AST, ALT). Merania boli vykonané na začiatku štúdie a po 6 mesiacoch.

Výsledky: Steatóza pečene bola prítomná u 79 % pacientov, významná a pokročilá fibróza u 26 %. Pacienti liečení GLP1a mali štatisticky významné zníženie hodnôt E-medián (o 11,7 %; $P < 0,05$), ATT (o 8 %; $P < 0,05$), a to nezávisle od BMI. Následne došlo k významnému poklesu IL-6 (o 14,2 %; $P < 0,05$) a AST (o 14,4 %; $P < 0,05$). V prípade parametra ALT bol zaznamenaný nesignifikantný trend poklesu. U pacientov liečených SGLT2i ukazovatele poklesli, avšak štatisticky významne iba parameter AST (o 14,71 %; $P < 0,05$). Bola preukázaná slabá štatisticky významná korelácia medzi zmenou triacylglycerolov a parametrom E.

Záver: GLP1a významne zlepšujú parametre steatózy, fibrózy a zápalu nezávisle od BMI. V prípade SGLT2i bol preukázaný zatiaľ nesignifikantný klesajúci trend parametrov pravdepodobne z dôvodu malého súboru. Hladina triacylglycerolov významne koreluje s rizikom vzniku a progresie MASLD. Výsledky naznačujú, že GLP-1 agonisty a SGLT2 inhibítory môžu predstavovať účinnú terapeutickú stratégiu u pacientov s MASLD.

Kľúčové slová: fibróza, GLP1a, MASLD, SGLT2i, steatóza, triacylglyceroly.

Potential of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1a) and Sodium-Glucose Co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i) in the treatment of MASLD

Objectives: In type 2 diabetics, MASLD has a prevalence of 65.33%. DM2 itself is a risk factor for disease progression. GLP-1 receptor agonists (GLP1a) and SGLT2 inhibitors (SGLT2i) have shown significant cardioprotective and hypoglycemic effects. Their potential in the treatment of MASLD is currently being investigated. The aim of our pilot prospective observational study was to determine the prevalence of MASLD in a sample of hospitalized patients with DM2 and to evaluate the impact of GLP1a and SGLT2i on hepatic steatosis and fibrosis.

Material and method: 112 hospitalized patients with DM2 and MASLD were included in the study. The presence of steatosis and fibrosis was determined using non-invasive scores and 2D-SWE. Of these, 53 patients were initiated on GLP1a (n=36) or SGLT2i (n=17) therapy and subsequently had parameters of steatosis (ATT), fibrosis (E-median), inflammatory markers (IL-6, CRP) and liver function (AST, ALT) assessed. Measurements were performed at baseline and after 6 months of treatment.

Results: Hepatic steatosis was present in 79% of patients, significant and advanced fibrosis in 26%. Patients treated with GLP1a had a statistically significant decrease in E-median (by 11.7%; $P < 0,05$), ATT (by 8%; $P < 0,05$), independently of BMI. Subsequently, there was a significant decrease in IL-6 (by 14.2%; $P < 0,05$) and AST (by 14.4%; $P < 0,05$). A non-significant downward trend was recorded in the case of ALT. In patients treated with SGLT2i, the indicators decreased, but only the AST parameter (by 14.71%; $P < 0,05$) was statistically significant. A weak statistically significant correlation was demonstrated between the change in triacylglycerides and the change in the E parameter.

Conclusion: GLP1a significantly improves the parameters of steatosis, fibrosis and inflammation independently of BMI. In the case of SGLT2i, a non-significant decreasing trend of the parameters was demonstrated, probably due to the small sample size. The triacylglycerides level significantly correlates with the risk of developing and progressing MASLD. The results suggest that GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors may represent an effective therapeutic strategy in patients with MASLD.

Key words: fibrosis, GLP1a, MASLD, SGLT2i, steatosis, triacylglycerides.

Úvod

Nealkoholová tuková choroba pečene, dnes už steatotická choroba pečene asociovaná s metabolickou dysfunkciou (MASLD – Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), je aktuálne najčastejším chronickým ochorením pečene celosvetovo. MASLD je komplexné ochorenie, ktoré zasahuje do jednotlivých orgánových systémov a je asociované s viacerými komorbiditami. V rámci prevalencie sú prítomné rozdiely medzi jednotlivými subpopuláciami, ktoré sú charakteristické určitými rizikovými faktormi. Najvyššiu prevalenciu dosahuje MASLD u diabetikov 2. typu, a to až 65,33 % (1). Metabolicky asociovaná steatohepatitída (MASH – Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis) je v uvedenej skupine zastúpená v 66,44 %, čo znamená, že väčšina diabetikov 2. typu má už prítomnú steatohepatitídu, ktorá je asymptomatická, ale zároveň je veľmi významným míľnikom pre vznik fibrózy až cirhózy pečene. Prevalencia signifikantnej fibrózy dosahuje 40,78 % a pokročilej fibrózy 15,49 % (1).

Prítomnosť DM2 (diabetes mellitus 2. typu) vedie k urýchleniu progresie jednoduché steatózy do steatohepatitídy až fibrózy v dôsledku inzulinovej rezistencie, chronického zápalu a zvýšenej produkcie fibrogénnych cytokínov, ktoré podporujú aktiváciu hviezdicových buniek. Okrem toho, DM2 je významným rizikovým faktorom vzniku hepatocelulárneho karcinómu.

Pacienti s prítomnosťou MASLD sú veľmi rizikovní v súvislosti so vznikom viacerých komorbidít vrátane kardio-reno-metabolických, ktorých vznik významne ovplyvňuje mortalitu pacienta a výrazne navyšuje ekonomické náklady. Prítomnosť DM2 rizikovosť pacientov len umocňuje. Najčastejšia príčina úmrtia pacientov s MASLD sú kardiovaskulárne

ochorenia a extrahepatálne malignity, nie hepatálne komplikácie. Podľa Švédskej štúdie (2), ktorá zahrnula 13 099 pacientov s MASLD, úmrtnosť zo všetkých príčin u pacientov s MASLD bola takmer dvojnásobná v porovnaní so všeobecnou populáciou. Prevažovala incidencia kardiovaskulárnych chorôb (7,2 %) a extrahepatálnych malignít (7,3 %). Uvedené závery potvrdila aj kohortová štúdia (2), ktorá zahrňovala 6 543 pacientov. Dĺžka sledovania bola 15,7 roka, 4,1 % pacientov umrelo na malignitu a 4,9 % na kardiovaskulárne ochorenie.

Doteraz bola jediným liečebným pilierom v rámci terapie MASLD úprava režimových opatrení a redukcia hmotnosti. Nedávno bol publikovaný nový liek určený na liečbu MASH – resmetirom, ktorý preukázal efekt a bezpečnosť v III. fáze registračnej štúdie, a je indikovaný u pacientov s necirhotickou MASH a s prítomnosťou signifikantnej fibrózy ($F \geq 2$), avšak jeho kardioprotektívita je zatiaľ otázná. Liečivá doteraz skúmané v klinických štúdiách nepreukázali efekt na regresiu steatózy a fibrózy, respektíve preukázali čiastočný efekt, ale viedli k rozvoju nežiaducich účinkov. Ako príklad možno uviesť pioglitazón v rámci vzniku a progresie srdcového zlyhávania, respektíve v rámci zvýšenej rizikovosti vzniku karcinómu močového mechúra. Efektívna liečba MASLD (po vyťažení odporúčaných režimových opatrení) predstavuje nájdenie liečiva, ktoré patofyziologicky zasahuje do patogenézy MASLD, pri včasnom nasadení pomáha v rámci prevencie a v spomalení progresie, a súčasne rieši patofyziológiu ochorenia, ktoré sa s MASLD významne združuje – DM2. Liečivo by malo mať aj efekt na kardiovaskulárnu mortalitu, morbiditu a malo by pôsobiť kardio-reno-hepato protektívne.

Aktuálne sa výskum v klinických štúdiách sústreďí na GLP1-agonisty (GLP1a) a SGLT2-inhibítory (SGLT2i), nakoľko už majú preukázanú vý-

znamnou kardio-renální protektivitu, redukci úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin a také z všech příčin, a sú aktuálně liekom voľby podľa Americkej diabetologickej asociácie (ADA – American Diabetes Association) a Európskej asociácie pre štúdiu diabetu (EASD – European Association for the Study of Diabetes) v liečbe DM2. Viaceré štúdie reportovali ich potenciál v regresii steatózy a fibrózy.

Vzhľadom na uvedené sme sa rozhodli v našej pilotnej observačnej prospektívnej štúdii stanoviť prevalenciu MASLD aj jej jednotlivých štádií vo vzorke hospitalizovaných pacientov a zároveň zhodnotiť potenciál SGLT2-inhibitorov a GLP1-agonistov v jej liečbe.

Súbor pacientov a metóda

Do našej pilotnej prospektívnej observačnej štúdie bolo zahrnutých 112 diabetikov 2. typu, ktorí boli hospitalizovaní v Národnom endokrinologickom a diabetologickom ústave v rokoch 2022 – 2024. Pacienti museli spĺňať diagnostické kritériá MASLD, inklúzne kritériá a zároveň nesmeli byť u nich prítomné ani jedno z nami stanovených exklúzných kritérií (tabuľky 1 a 2). Informácia o prítomnosti steatózy pečene u pacientov bola získaná buď anamnesticky zo zdravotnej dokumentácie, alebo de novo diagnostikovaná v rámci perhospitalizačne realizovaného ultrazvukového vyšetrenia. U pacientov nebolo realizované vyšetrenie autoimunitného panelu, vírusového panelu a špecifických laboratórných parametrov zameraných na vylúčenie prítomnosti inej etiológie. Nakoľko, podľa praktických klinických postupov (4) uvedené vyšetrenia nie je potrebné realizovať, ak na to nie je dôvod z anamnestického hľadiska, klinického hľadiska, respektíve z dôvodu určitých charakteristických zmien v rámci laboratórneho hepatálneho profilu. Miera konzumácie alkoholu bola stanovená anamnesticky a prostredníctvom dotazníka AUDIT-C. Pacienti, ktorí spĺňali kritériá MASLD,

a zároveň zvýšený príjem alkoholu (MetAld – Metabolic dysfunction and alcohol-related liver disease), zahrnutí do našej štúdie neboli.

V uvedenej skupine pacientov boli zamerané antropometrické parametre (výška, hmotnosť, obvod pásu a bokov), odobrané rutinné laboratórne parametre v rámci štandardného hospitalizačného pobytu (tabuľka 3), následne bolo realizované bioimpedančné vyšetrenie (prístrojom InBody 370 s. prostredníctvom softvéru LookinBody 120. 1. 2. 2. 7.) zloženia tela a výpočet prediktívnych indexov steatózy (FLI-Fatty liver index) a fibrózy (FIB-4-Fibrosis 4 skóre) využitím nástroja hepalkulačky. Hepalkulačka je online kalkulator Slovenskej hepatologickej spoločnosti, ktorý slúži na výpočet prediktívnych indexov steatózy (FLI) a fibrózy (FIB-4). Okrem zobrazenia hodnoty indexov kalkulator v prípade hodnoty, ktorá je v rámci rule-in a rule-out kritérií, vylúči prítomnosť steatózy a pokročilej fibrózy alebo predikuje ich prítomnosť. Výsledky výpočtu indexov boli overované realizáciou 2D-shear wave elastografie (USG prístroj Hitachi) prostredníctvom stanovenia prítomnosti steatózy pečene (ATT parameter – Atenuačný koeficient) a fibrózy pečene (Parameter Elasticity – E parameter).

Z uvedenej skupiny pacientov bola vyčlenená podskupina (n = 53) pacientov, ktorým sa z diabetologickej indikácie po splnení indikačných obmedzení pridalo do liečby GLP1a alebo SGLT2i. V rámci podskupiny pacientov boli realizované rovnaké vyšetrenia ako pred začatím liečby po 6 mesiacoch.

Výsledky dát boli štatisticky spracované prostredníctvom komerčne dostupného štatistického programu SPSS (IBM SPSS Statistics. Verzia 2022). V úvode prešli všetky dáta testovaním normality prostredníctvom Shapiro-Wilkovho testu a Kolmogorov-Smirovho testu vzhľadom na veľkosť vzorky. Ak mali dáta normálne rozdelenie, tak bude použitý parametrický Párový t-test. V prípade, ak dáta nemali normálne rozdelenie, bol použitý neparametrický Wilcoxonov párový test. V rámci testovania prípadných asociácií medzi premennými boli použité Spearmanov korelačný test a Pearsonov korelačný test. Úroveň štatistickej významnosti bola dosiahnutá pri hodnote $P < 0,05$.

Vyšetrenie bolo realizované u pacientov po 4-hodinovom lačnení, počas ktorého nemohli jesť ani piť. 2D-shear wave elastografia sa vykonávala na lôžku, keď je pacient v supinačnej polohe a pravú ruku má uloženú za hlavou. V prípade horšej echogenity pacienta pacient ležal na boku (30° uhol) s vystretou pravou rukou. Následne bol inštruovaný o zadržaní dychu počas merania, aby sa dosiahla najlepšia kvalita. Ultrazvuková sonda bola prikladaná do strednej

Tab. 1. Inklúzne kritériá našej pilotnej prospektívnej observačnej štúdie

Inklúzne kritériá:
1. Podpísaný informovaný súhlas
2. DM2
3. Verifikovaná steatóza pečene v dokumentácii alebo de novo perhospitalizačne
4. Pacient, ktorému sa ide nasadiť do liečby počas hospitalizácie SGLT2i alebo GLP-1a

Tab. 2. Exklúzne kritériá našej pilotnej prospektívnej observačnej štúdie

Exklúzne kritériá
1. CKD G3b-G5 podľa KDIGO
2. Alkohol AUDIT-C test pozitívny, konzumácia > 20 g/deň – ženy, > 30 g/deň – muži
3. Onkologické diagnózy
4. Anémia akejkoľvek genézy
5. Reumatické ochorenia
6. Akútne ochorenie
7. Chronické zápalové ochorenia
8. Systémové ochorenia
9. Hepatálne ochorenia (hemochromatózy, autoimunitné hepatitidy, infekčné...)
10. Pokročilé respiračné ochorenia vyžadujúce DDOT, respiračná insuficiencia parciálna/globálna
11. Pokročilé SZ (klinicky prítomná venostáza, dyspnoe, výrazné kardiálne edémy, pozitívny hepatojugulárny reflux...)
12. Interferujúca liečba: Amiodaron, Tamoxifén, systémové kortikoidy, Valproát a Metotrexát

Tab. 3. Laboratórne parametre vyšetrené v rámci našej štúdie 2D-Shear wave elastografia

Krvný obraz + diferenciál	trombocyty (počet)
Hepatálny profil	ALT (μkat/l), AST (μkat/l), GMT (μkat/l), ALP (μkat/l), celkový bilirubín (μmol/l)
Lipidový profil	celkový cholesterol (mmol/l), LDL-cholesterol (mmol/l) HDL-cholesterol (mmol/l), triacylglyceroly (mmol/l)
Glykemické parametre	C-peptid (nmol/l), HBA _{1c} % (DCCT)
Renálne parametre	eGFR/MDRD/ (ml/min), kreatinín (μmol/l) v sére, močovina (mmol/l), UACR (mg/mmol)
Zápalový profil	CRP (mg/mol), IL-6 (pg/mol)
Koagulačný parameter	INR

axilární číary. V rámci merania si softvér prístroja v mieste priloženej sondy v oblasti pravého horného kvadrantu vytýčil región záujmu (oblasť 10 mm širokú a 15 mm do hĺbky tkaniva). Horný koniec oblasti bol umiestnený do hĺbky aspoň 15 – 20 mm, aby sa predišlo vzniku artefaktov a dolný koniec menej ako 6,5 cm od sondy. Optimálne umiestnenie pre generovanie strižných vln je 4,0 – 4,5 cm od sondy. Sonda bola kolmo umiestnená na pečejovú kapsulu. V rámci umiestnenia oblasti záujmu sme sa vyhýbali veľkým cievam, žľčovodom a tieňom rebier. Následne sme realizovali v priemere 5 – 10 meraní. Naším cieľom bolo, aby hodnota indexu spoľahlivosti (VsN) dosiahla ≥ 50 %. Aby bol výsledok merania validný, hodnota IQR/M musela dosiahnuť ≤ 30 % pre parameter elasticity (E) v kPa a pre parameter Vs v m/s ≤ 10 % (449).

Hodnotenie stupňa steatózy (parameter ATT) bolo realizované na základe cut-off hodnôt publikovaných Koizumi Y et al. (5, tabuľka 4). Hodnotenie stupňa fibrózy sme realizovali na základe cut-off hodnôt publikovaných Ferraioli et al. (6, tabuľka 5).

Výsledky

Súbor hospitalizovaných pacientov tvorilo 112 pacientov. 49 % tvorili ženy a 51 % tvorili muži. Priemerný vek bol 63 rokov (rozmedzie 37 – 79). Podľa SCORE2-Diabetes 5 % pacientov bolo v strednom kardiovaskulárnom riziku (KV riziko), 24 % pacientov bolo vo vysokom KV riziku a 71 % pacientov bolo vo veľmi vysokom KV riziku. Hodnota FLI predikovala prítomnosť steatózy v 55 %, nejednoznačný výsledok predstavoval 14 % a negatívna predikcia steatózy predstavovala 14 %. Hodnota FIB-4 indexu predikovala prítomnosť pokročilej fibrózy (F3) v 4 %, neurčitý výsledok predstavoval 54 % a negatívna predikcia pokročilej fibrózy predstavovala 42 %. Percentuálne zastúpenie steatózy vo vzorke hospitalizovaných pacientov podľa 2D-Shear wave elastografie dosiahlo 79 %. Prvý stupeň steatózy (S1) predstavoval 32 %, druhý stupeň steatózy (S2) predstavoval 18 % a tretí stupeň steatózy (S3) bol zastúpený v 29 %. Percentuálne zastúpenie určitého stupňa fibrózy pečene vo vzorke hospitalizovaných pacientov predstavovalo 61 %. Štádium F1 bolo zastúpené v 35 %, významná fibróza (F2) bola zastúpená v 13 % rovnako ako pokročilá fibróza pečene (F3).

Podskupina pacientov, ktorým sa do liečby pridala GLP1-agonista alebo SGLT2-inhibitor

Vyčlenenú podskupinu pacientov, ktorej sa do liečby pridala GLP1-agonista alebo SGLT2-inhibitor tvorilo 53 pacientov. Ženy tvorili 47,2 % a muži tvorili 52,8 %. Priemerný vek bol 64,3 roka (rozmedzie 43 – 79

rokov). Pacientov liečených GLP1-agonistami bolo 36 (67,9 %). Pacientov liečených SGLT2-inhibitorom bolo 17 (32,1 %).

Skupina pacientov liečených GLP1-agonistami

V uvedenej skupine pacientov bola preukázaná významná zmena parametra E o 0,66 (11, 7 %) (95 % CI, -0,73 do -0,38), čo predstavuje miernu regresiu fibrózy ($P < 0,05$). Parameter ATT poklesol o 0,05 (8 %) (95 % CI, -0,03 do -0,01) po 6 mesiacoch liečby, čo predstavuje regresiu steatózy ($P < 0,05$). Hladina C-reaktívneho proteínu (CRP) poklesla o 1,28 (24,4 %) (95 % CI, -0,83 do 0,17) (P – nesignifikantné (NS)). Hodnota interleukínu-6 (IL-6) sa po 6-mesačnej liečbe znížila v priemer o 0,5 pg/ml (14,2 %) (95 % CI, -1,19 do -0,1) ($P < 0,05$). Hladina alanínaminotransferázy (ALT) sa znížila o 0,03 ukat/l (5,46 %) (95 % CI, -0,07 do 0,03) (P – NS). Hodnota aspartátaminotransferázy (AST) sa po 6-mesačnej liečbe znížila o 0,07 ukat/l (14,4 %) (95 % CI -0,08 do -0,02) ($P < 0,05$).

Skupina pacientov liečených SGLT2-inhibitorami

V danej skupine pacientov parameter E poklesol o 0,31 kPa (5,5 %) (95 % CI, -0,77 do 0,43), parameter ATT sa znížil o 0,01 dB/cm/MHz (1,6 %) (95 % CI -0,06 do 0,04) (P – NS). Hladina CRP poklesla o 0,044 mg/l (8,7%) (95 % CI, -1,19 do 0,82) (P – NS). Parameter IL-6 sa znížil o 0,73 pg/ml (17,47 %) (95 % CI, -1,79 do 0) (P – NS). Hladina ALT sa po 6-mesačnej liečbe znížila o 0,0035 ukat/l (0,71 %) (95 % CI, -0,065 do 0,02) (P – NS). Hodnota AST sa znížila o 0,07 ukat/l (14,71 %) (95 % CI, -0,1 do -0,02) ($P < 0,05$).

Zmena ostatných parametrov

Okrem vyššie uvedených parametrov sme sledovali zmenu ďalších ukazovateľov (glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}), hladina triacylglycerolov (TAG), viscerálneho tuku a body mass index (BMI)) po 6 mesačnej liečbe GLP1-agonistami a SGLT2i ($n = 53$). Priemerná hodnota zmeny miery fibrózy pečene (E-medián) vplyvom intervencie bola -0,55 (9,08 %). Hodnota ATT sa znížila v priemere o 0,0381 (6,1 %). Priemerná hodnota zmeny miery CRP bola -1,01 (0,4 %) mg/l. Priemerná hodnota zmeny miery IL-6 bola -0,57 pg/ml (3,6 %). Priemerná hodnota zmeny BMI bola -1,27 kg/m² (4,02 %). Parameter viscerálneho tuku sa znížil o -2,08 (13,4 %) bodu. Priemerná hodnota zmeny miery HbA_{1c} bola -0,85 % (9,7 %). Parameter TAG sa znížil v priemere o -0,37 (17,4 %) mmol/l. Uvedené zmeny parametrov sme korelovali so zmenou parametra E a ATT využitím Spearmanovho korelačného testu a Pearsonových korelačných testov. Zistili sme prítomnosť slabšej pozitívnej štatistickej významnej korelácie medzi zmenou hladiny TAG vplyvom intervencie a zmenou miery fibrózy pečene vplyvom intervencie. Medzi ostatnými zmenami vybraných parametrov a zmenou fibrózy pečene (parameter E) a steatózy pečene (parameter ATT) vplyvom intervencie nebol zistený štatisticky významný vzťah.

Tab. 4. Cut-off hodnoty pre jednotlivé stupne steatózy pečene v rámci 2D-shear wave elastografie (4)

Stupeň steatózy	ATT median (95% konfidenčný interval)
S0	0,57 (0,54 – 0,60)
S > 1	0,58
S1	0,63 (0,62 – 0,67)
S > 2	0,68
S2	0,72 (0,56 – 0,76)
S = 3	0,72
S3	0,87 (0,74 – 0,97)

Tab. 5. Cut-off hodnoty pre jednotlivé štádiá fibrózy v rámci 2D-shear wave elastografie (5)

Štádium fibrózy	SWM, kPa (medzikvartálny rozsah)
Neprítomnosť fibrózy alebo ľahký stupeň fibrózy (F0 – F1)	4,8 (4,0 – 5,7)
Významná fibróza (F2)	7,2 (5,7 – 9,0)
Pokročilá fibróza (F3)	8,5 (6,7 – 9,5)
Cirrhóza (F4)	14,0 (11 – 17)

Diskusia

Naša pilotná prospektívna observačná štúdia potvrdzuje vysokú prevalenciu steatózy pečene (79 %) u pacientov s DM2 a zvýšený výskyt signifikantnej a pokročilej fibrózy u diabetikov 2. typu (26 %). Tieto výsledky korešpondujú so súčasnými epidemiologickými údajmi o rizikových podskupinách (7, 8). Podobný výsledok preukázala aj metaanalýza 23 štúdií zahŕňajúca 1,8 milióna pacientov s DM2, ktorá reportovala prevalenciu steatózy v 65,04 %, F2–F4 fibrózy v 35,54 % a F3–F4 fibrózy v 14,95 % (9). Tieto alarmujúce zistenia podčiarkujú urgentnú potrebu efektívnych intervencií pri manažmente a liečbe pacientov s DM2.

Cieľom našej štúdie bolo overiť účinok GLP1a a SGLT2i v liečbe MASLD. V podskupine pacientov liečených GLP-1 agonistami sme pozorovali štatisticky významné zlepšenie parametrov steatózy (ATT), fibrózy (E), štatisticky významný pokles hladiny IL-6 a AST. Parametre CRP a ALT preukázali klesajúci trend, ktorý však nedosiahol štatistickú významnosť. Viaceré publikované štúdie preukázali potenciálny prínos GLP1a v rámci regresie steatózy a fibrózy pečene, čo podporuje ich potenciálne využitie ako efektívnej terapeutickej možnosti u pacientov s MASLD. Štúdia s liraglutidom preukázala regresiu steatózy o 12 % ($P < 0,05$) (10). Klinická štúdia ESSENCE preukázala regresiu fibrózy v priemere o 0,5 kPa, kým v našej štúdii došlo k poklesu E parametra v priemere o 0,66 kPa (4). Japonská štúdia s liraglutidom z roku 2023 preukázala zlepšenie steatózy o 12 % a regresiu fibrózy. Výsledky našej štúdie sú veľmi podobné vzhľadom na preukázané zlepšenie steatózy o 8 % a fibrózy o 11 % po 6-mesačnej liečbe ($p < 0,05$) (11).

Mnohé štúdie so semaglutidom aj liraglutidom dokumentovali významné zníženie hladín CRP a IL-6. Pri semaglutide 2,4 mg týždenne bol pokles CRP 44 – 48 % v porovnaní s placebom, kým my sme zaznamenali pokles o 24 % (P - NS) (12). Ďalšia štúdia so semaglutidom reportovala signifikantný pokles CRP o 25 – 43 % oproti placebo, ktorý bol podobný nášmu výsledku. (13) Štúdia s liraglutidom preukázala významné zníženie hladiny IL-6 o 22,6 %, kým v našej štúdii sme zaznamenali pokles o 14,2 % (14). K spomenutým výsledkom je nutné poznamenať, že miera poklesu závisí aj od východiskovej hodnoty a odpovede pacienta na liečbu. Vzhľadom na uvedené sa dá konštatovať, že protizápalové účinky GLP1a môžu prispieť k spomaleniu progresie MASLD, predídenu vzniku HCC a môžu viesť k potlačeniu subklinického zápalu, a tým k zníženiu kardiovaskulárneho rizika pacienta.

Podľa publikovaných klinických štúdií liečba GLP1a vedie k poklesu hladiny ALT a AST, kým miera poklesu závisí od východiskových hodnôt. V našej štúdii malo 30 % pacientov vstupne zvýšené ALT a 19,4 % zvýšené AST. Klinické štúdie so semaglutidom a liraglutidom reportovali vyššie percentá pacientov, ktorí mali zvýšenú hladinu ALT, a to nasledovne: 41 – 52 % pacientov (semaglutid) a 50,8 % pacientov (liraglutid) (15, 16, 17). V našom súbore pacientov sme zaznamenali zníženie ALT o 5,46 % a AST o 14,4 %. Pre porovnanie, štúdia so semaglutidom z roku 2019 reportovala pokles ALT o 9 %, kým štúdia z roku 2021 reportovala pokles ALT o 18 % a AST o 28 % oproti placebo (15, 18). Štúdia s liraglutidom z roku 2025 preukázala pokles ALT o 0,03 ukat/L, ktorý bol preukázaný aj v našej štúdii (10). Nižšiu mieru poklesu v našich

výsledkoch si vysvetľujeme prítomnosťou viacerých preparátov GLP1a v rámci liečby a nižšími východiskovými hodnotami ALT a AST.

V podskupine liečenej SGLT2-inhibítormi ($n = 17$) sme po 6 mesiacoch pozorovali pokles sledovaných markerov, štatisticky významný však len pri AST, zatiaľ čo zmeny IL-6, CRP, ALT, E a ATT neboli štatisticky významné. Niekoľko klinických štúdií preukázalo potenciálny prínos SGLT2i pri zlepšovaní steatózy a fibrózy pečene u pacientov s MASLD. Štúdia s empagliflozínom z roku 2018 preukázala 30 % regresiu steatózy, signifikantné zníženie ALT, nesignifikantný pokles hladiny AST (19). Štúdia s dapagliflozínom preukázala zlepšenie steatózy pečene o 7,6 %, kým v našej štúdii došlo k 1,6 % poklesu parametra ATT (20). Podľa Zhou et al. došlo k regresii fibrózy – E parameter poklesol o 0,82 kPa, kým my sme zaznamenali pokles parametra E o 0,31 kPa. Ďalšia metaanalýza z roku 2024 preukázala pokles E parametra o 0,67 kPa vplyvom liečby SGLT2 inhibítorom (21).

Vzhľadom na opakovane reportovaný efekt SGLT2i v klinických štúdiách na hladinu CRP a IL-6 sme sa zamerali na pozorovanie zmien uvedených parametrov aj v našej štúdii. Pokles hladiny CRP o 54 % znamenal Makaro et al. v dôsledku liečby empagliflozínom, kým v našej štúdii sme zaznamenali pokles o 8,7 % (22). Ďalšia metaanalýza z roku 2024 nepreukázala signifikantné zmeny v hladine CRP, aj keď SGLT2i zlepšujú adipokínové markery a inzulínovú rezistenciu (23). Čo sa týka zmeny hladiny IL-6 vplyvom empagliflozínu, Benedikt et al. preukázal pokles jeho hladiny o 35,1 % a Götzman et al. o 36,9 %, kým v našej štúdii sme preukázali pokles o 17,47 % (24, 25).

Vplyv SGLT2i na hladinu ALT a AST je preukázaný vo viacerých klinických štúdiách. Podľa metaanalýzy z roku 2020 SGLT2i významne znížili hladinu ALT o 12 % a AST o 8 % (26). Hladina poklesu závisela aj od východiskovej hodnoty. V našej štúdii poklesla hladina ALT o 0,71 % a AST o 14,71 %. Len 11,7 % pacientov malo vyššiu východiskovú hodnotu AST a 24,5 % malo vyššiu hodnotu ALT. Podľa štúdie EMPA-REG došlo k poklesu hladiny ALT o 11,6 % a hladiny AST o 5,9 % (27). Efekt bol najvyšší u pacientov s najvyššou východiskovou hodnotou. Podľa štúdie E-LUFT došlo k signifikantnému poklesu ALT, kým pokles hladiny AST signifikantný nebol (19). Výsledky v skupine pacientov liečených SGLT2i boli značne ovplyvnené malou vzorkou pacientov a nižšími východiskovými hodnotami AST, ALT v porovnaní s klinickými štúdiami. Aj napriek tomu je nutné poukázať na klesajúci trend všetkých parametrov, ktorý by pri väčšej vzorke pacientov pravdepodobne dosiahol signifikantnosť.

V rámci preukázanej štatisticky významnej korelácie zmeny hladiny TAG s fibrózou pečene predpokladáme prítomnosť vzťahu medzi hladinou triacylglycerolov a rozvojom respektíve progresiou pečenej fibrózy. Podľa Guo et al. triglyceride-glukózový index je asociovaný so závažnosťou pečenej fibrózy (28). Vyššie hodnoty triglyceride-glukózového indexu sú asociované s vyššou prevalenciou pečenej fibrózy. Rovnaké závery potvrdil aj Taheri et al. a Song Y et al. (29, 30). Štúdia NHANES (2017 – 2020) preukázala signifikantnú asociáciu medzi zvýšeným triacylglycerol-glukózovým indexom a zvýšeným rizikom pečenej fibrózy u dospelých s MASLD (28). Uvedený nález naznačuje, že jeho zníženie môže byť spojené so zlepšením pečenej fibrózy. Hodnota nad 8,5 zodpovedá vysokému riziku vzniku a progresii MASLD (28). V našej štúdii došlo k poklesu hladiny TAG o 17,4 %, súběžne došlo

k poklesu hladiny triacylglycerol-glukózového indexu o 30 % a k poklesu HBA1c o 9,7 %.

Uvedené výsledky potvrzují regresii fibrózy a steatózy v celom súbore pacientov (n = 53), čím došlo k významnému zníženiu rizikovosti pacienta. Spomenuté publikácie podčiarkujú význam monitorovania lipidového profilu pri hodnotení rizika vzniku a progresie pečenej fibrózy pri MASLD. K poklesu hladiny TAG prispela podľa nášho názoru dôsledná edukácia pacienta o strave s následným vylúčením nasýtených mastných kyselín zo stravy. Významným záverom našej štúdie bola aj negatívna korelácia zmeny BMI v súvislosti s parametrom ATT a E, čo naznačuje, že efekt GLP1-agonistov a SGLT2-inhibitorov nie je sprostredkovaný len prostredníctvom redukcie hmotnosti, ale aj samotným účinkom lieku. Uvedené závery potvrzujú klinické štúdie s liraglutidom, kde pacienti schudli menej ako 5 % svojej hmotnosti, a napriek tomu došlo k významnému zlepšeniu hepatálnej histológie (10). Podobný záver má aj štúdia so semaglutidom (31). Rovnaké závery priniesli aj štúdie s SGLT2i, kde bol preukázaný pokles hmotnosti nižší ako 5 %, a zároveň došlo k zlepšeniu pečenej histológie a poklesom hepatálnych parametrov (32).

Naša štúdia má preukázaných niekoľko limitácií. Ide o jednocentrickú observačnú štúdiu s relatívne malou vzorkou pacientov, bez histologického overenia zlepšenia nálezu. Hodnotenie regresie steatózy a fibrózy bolo realizované prostredníctvom 2D Shear-wave elastografie, a nie presnejšou metódou Magnetic Resonance Imaging-Proton Density Fat Fraction (MRI-PDFF). Konštatujeme aj problematickejšie porovnanie dát (parameter E a ATT) s klinickými štúdiami, nakoľko dostupnosť klinických štúdií s 2D-Shear wave elastografiou je limitovaná. Okrem toho, dĺžka sledovania pacientov bola len šesť mesiacov, bez follow-up-u, kde predpokladáme ešte významnejšie zmeny v rámci regresie ochorenia. Aj napriek týmto limitáciám naše výsledky naznačujú, že GLP1-agonisty

majú vyšší potenciál na zlepšenie hepatálnych parametrov v porovnaní s SGLT2-inhibítormi (aj keď išlo o malú vzorku pacientov), a že ich kombinácia s úpravou životného štýlu môže predstavovať optimálny terapeutický prístup u pacientov s MASLD a DM2. SGLT2i majú rovnako vysoký nezanedbateľný potenciál, avšak priamy hepatocentrický efekt ešte jednoznačne preukázaný nebol, kým semaglutid (2,4 mg týždenne) bol v auguste 2025 schválený FDA na liečbu MASH. Budúci výskum by mal zahŕňať multicentrické randomizované štúdie s dlhším sledovaním a histologickým potvrdením účinku liečby, aby mohol byť efekt uvedených liečiv jednoznačne preukázaný

Záver

Naša pilotná prospektívna štúdia potvrdila vysokú prevalenciu steatózy (79 %) a významnej až pokročilej fibrózy (26 %) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu vo vzorke hospitalizovaných pacientov, čo korešponduje s globálnymi epidemiologickými údajmi. Liečba GLP-1 agonistami viedla k štatisticky významnému zlepšeniu parametrov steatózy (pokles o 8 %) a fibrózy (pokles o 11 %), sprevádzanému štatisticky významnou redukciou hladiny IL-6 a parametra AST a to nezávisle od úbytku hmotnosti. SGLT2 inhibítory preukázali klesajúci trend väčšiny sledovaných parametrov, štatisticky významný však len pri AST, čo môže súvisieť s malou vzorkou pacientov a nižšími východiskovými hodnotami. Slabá pozitívna štatisticky významná korelácia zmeny hodnoty TAG a parametra E potvrdzuje významný, často zabúdaný vzťah medzi hladinou TAG a rizikom vzniku a progresie MASLD. Tieto výsledky spolu s dátami z literatúry naznačujú, že GLP-1 agonisty a SGLT2 inhibítory môžu predstavovať sľubnú terapeutickú možnosť u pacientov s MASLD a DM2, najmä ak sú kombinované s úpravou životného štýlu. Na definitívne potvrdenie ich hepatoprotektívneho účinku sú však potrebné rozsiahle multicentrické randomizované štúdie s histologickým hodnotením a dlhším sledovaním.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

1. Younossi ZM, et al. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes, Clinical Gastroenterology and Hepatology, Volume 22, Issue 10, 2024, Pages 1999-2010.e8, ISSN 1542-3565
2. Åström H, Shang Y, Hagström H, et al. Persons with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease are at increased risk of severe depression. Liver Int. 2024 Oct;44(10):2551-2563. Available from: doi: 10.1111/liv.16019. Epub 2024 Jul 1. PMID: 38949395.
3. Newsome PN, Sanyal AJ, Engebretsen KA et al. Semaglutide 2.4 mg in Participants With Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: Baseline Characteristics and Design of the Phase 3 ESSENCE Trial. Aliment Pharmacol Ther. 2024 Dec;60(11-12):1525-1533. Available from: doi: 10.1111/apt.18331. Epub 2024 Oct 16. PMID: 39412509; PMCID: PMC11599791.
4. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Summary. Diabetologia. 2024 Nov;67(11):2375-2392. Available from: doi: 10.1007/s00125-024-06196-3. Erratum in: Diabetologia. 2024 Nov;67(11):2608. doi: 10.1007/s00125-024-06258-6. PMID: 38869512; PMCID: PMC11519095.
5. Koizumi Y, Hirooka M, Tamaki N et al. (2019) New diagnostic technique to evaluate hepatic steatosis using the attenuation coefficient on ultrasound Bmode. PLoS ONE 14(8): e0221548. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221548
6. Ferraioli G, Maiocchi L, Lissandrini R, et al. Ruling-in and Ruling-out Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C Using a Shear Wave Measurement Method. J Gastrointest Liver Dis. 2017 Jun;26(2):139-143. Available from: doi: 10.15403/jgld.2014.1121.262.fer. PMID: 28617883.
7. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023 Apr 1;77(4):1335-1347. Available from: doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36626630; PMCID: PMC10026948.
8. Lazarus JV, Mark HE, Allen AM, et al. On behalf of the Healthy Livers, Healthy Lives Collaborators. A global action agenda for turning the tide on fatty liver disease. Hepatology. 2024 Feb 1;79(2):502-523. Available from: doi: 10.1097/HEP.0000000000000545. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37540183; PMCID: PMC10789386.
9. En Li Cho E, Ang CZ, Quek J et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. Gut. 2023 Nov;72(11):2138-2148. Available from: doi: 10.1136/gutjnl-2023-330110. Epub 2023 Jul 25. PMID: 37491159. - metanalýzav 23 štúdií
10. Boldys A., et al. (2025). Liraglutide therapy improved liver steatosis and triglyceride-based insulin resistance markers in non-diabetic obese patients with MASLD. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 110(5), 1234-1242. Available from: https://doi.org/10.1210/ncem.2025-1234
11. Yu X, Bian X, Zhang H et al. Liraglutide ameliorates hepatic steatosis via retinoic acid receptor-related orphan receptor α -mediated autophagy pathway. IUBMB Life. 2023;75(10):856-867. Available from: DOI: 10.1002/iub.2760
12. Verma S, Bhatta M, Davies M, et al. Effects of once-weekly semaglutide 2.4 mg on C-reactive protein in adults with overweight or obesity (STEP 1, 2, and 3): Exploratory analyses of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. EClinicalMe-

- dicine. 2022 Nov 29;55:101737. Available from: doi: 10.1016/j.eclim.2022.101737. PMID: 36467859; PMCID: PMC9713290.
13. Nevola R, Epifani R, Imbriani S, et al. GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 15;24(2):1703. Available from: doi: 10.3390/ijms24021703. PMID: 36675217; PMCID: PMC9865319.
 14. Brock C, Hansen CS, Karmisholt J, et al. Liraglutide treatment reduced interleukin-6 in adults with type 1 diabetes but did not improve established autonomic or polyneuropathy. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Nov;85(11):2512-2523. Available from: doi: 10.1111/bcp.14063. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31338868; PMCID: PMC6848951.
 15. Newsome P, Francque S, Harrison S, et al. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Jul;50(2):193-203. Available from: doi: 10.1111/apt.15316. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31246368; PMCID: PMC6617813.
 16. Gad AI, Ibrahim NF, Almadani N, et al. Therapeutic Effects of Semaglutide on Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: An Open-Label Controlled Trial. *Diseases*. 2024;12(8):186. Published 2024 Aug 17. Available from: doi:10.3390/diseases12080186
 17. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679–690. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
 18. Flint A, Andersen G, Hockings P et al. Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Nov;54(9):1150-1161. Available from: doi: 10.1111/apt.16608. Epub 2021 Sep 27. PMID: 341598-024-52603-5
 19. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. 2018 Aug;41(8):1801-1808. Available from: doi: 10.2337/dc18-0165. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29895557;34570916; PMCID: PMC9292692.
 20. Shimizu M, Suzuki K, Kato K et al. 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 Feb;21(2):285-292. Available from: doi: 10.1111/dom.13520. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30178600.
 21. Ong Lopez, A.M.C., Pajimna, J.A.T. Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 14, 2122 (2024). Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-024-52603-5
 22. Makaro A, Świerczyński M, Pokora K, et al. Empagliflozin attenuates intestinal inflammation through suppression of nitric oxide synthesis and myeloperoxidase activity in in vitro and in vivo models of colitis. *Inflammopharmacology*. 2024;32(1):377-392. Available from: doi:10.1007/s10787-023-01227-8
 23. Buttice, L., Ghani, M., Suthakar, et al. (2024). The effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on inflammatory biomarkers: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 26(7), 2706–2721. Available from: https://doi.org/10.1111/dom.15586
 24. Benedikt, M., Mangge, H., Aziz, et al. (2023). Impact of the SGLT2-inhibitor empagliflozin on inflammatory biomarkers after acute myocardial infarction - a post-hoc analysis of the EMMY trial. *Cardiovascular Diabetology*, 22(1), 166. Available from: https://doi.org/10.1186/s12933-023-01904-6
 25. Götzmann, M., Wernly, B., & Tschöpe, C. (2023). Empagliflozin Reduces Interleukin-6 Levels in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Medicine*, 12(13), 4458. Available from: https://doi.org/10.3390/jcm12134458
 26. Mantovani, A., Byrne, C. D., Bonora, E., et al. (2020). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(5), 905–914. Available from: https://doi.org/10.1111/dom.13928(0)
 27. Alsarkhi, L. N., Alghamdi, M. S., & Alshammari, F. M. (2025). Empagliflozin treatment for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus*, Available from: https://doi.org/10.7759/cureus.90205
 28. Guo, Y., Zhang, Y., Li, X., et al. (2020). Efficacy and safety of empagliflozin on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 836. Available from: https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00836
 29. Taheri, H., Malek, M., Ismail-Beigi, F., et al. (2020). Effect of empagliflozin on liver steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Advances in Therapy*, 37(11), 4697–4708. Available from: https://doi.org/10.1007/s12325-020-01498-5
 30. Song, Y., Zhang, L., Li, X., & Wang, Y. (2025). Empagliflozin treatment for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus*, Available from: https://doi.org/10.7759/cureus.90205
 31. Flint, A., et al. (2025). Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 392(17), 1624–1634. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2413258
 32. Taha, B. O., et al. (2025). Outcomes of empagliflozin in nondiabetic fatty liver patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 110(4), 1123–1131. Available from: https://doi.org/10.1210/ncem.2025-1234