

恩格列净与吡格列酮对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者肝脂肪变性和肝纤维化影响的比较研究[△]

史文雯^{1*}, 李萌², 毛玉伟², 李贺萍² (1. 西安交通大学第一附属医院药学部, 西安 710061; 2. 西安交通大学第一附属医院内分泌科, 西安 710061)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)12-1472-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.12.014



摘要 目的:评价并比较恩格列净与吡格列酮对2型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者肝脂肪变性和肝纤维化的影响。方法:纳入2021年10月至2023年3月于该院治疗的T2DM合并NAFLD患者186例,根据随机数字表法分为恩格列净组($n=93$)与吡格列酮组($n=93$)。在进行基础治疗的同时,恩格列净组患者口服恩格列净片,1次10 mg,1日1次;吡格列酮组患者口服吡格列酮片,1次30 mg,1日1次;两组患者均连续治疗24周。比较治疗前后恩格列净组与吡格列酮组患者身体测量和身体成分指标、代谢指标、肝酶和胰岛素指标、肝脂肪变性和肝纤维化指标及药品不良反应发生率。结果:治疗后,恩格列净组患者体重、体重指数、躯干脂肪总量和内脏脂肪面积均较吡格列酮组显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,恩格列净组与吡格列酮组患者空腹血糖、糖化血红蛋白等代谢指标较治疗前显著降低,丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、胰岛素和胰岛素抵抗指数等肝酶和胰岛素指标较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者治疗后代谢指标、肝酶和胰岛素指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,恩格列净组患者受控衰减参数[(270.83±34.66) dB/m vs. (287.80±31.14) dB/m, $t=3.512, P<0.001$]、肝脏硬度值[(5.89±1.77) kPa vs. (6.56±2.25) kPa, $t=2.257, P=0.024$]较吡格列酮组显著降低,差异均有统计学意义。恩格列净组与吡格列酮组患者的药品不良反应发生率比较,差异无统计学意义[3.2%(3/93) vs. 2.2%(2/93), $\chi^2=0.206, P=0.650$]。结论:与吡格列酮相比,恩格列净治疗24周可显著改善T2DM合并NAFLD患者的肝脂肪变性和肝纤维化,显著降低患者体重和脂肪含量。

关键词 恩格列净; 吡格列酮; 非酒精性脂肪性肝病; 肝脂肪变性; 肝纤维化

Comparison of Effects of Empagliflozin and Pioglitazone on Liver Steatosis and Liver Fibrosis in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease[△]

SHI Wenwen¹, LI Meng², MAO Yuwei², LI Heping² (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Dept. of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate and compare the effects of empagliflozin and pioglitazone on liver steatosis and liver fibrosis in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **METHODS:** Totally 186 patients with T2DM complicated with NAFLD admitted into the hospital from Oct. 2021 to Mar. 2023 were extracted to be divided into the empagliflozin group ($n=93$) and pioglitazone group ($n=93$) through the random number table method. On the basis of conventional treatment, the empagliflozin group was given oral Engliflozin tablets, 10 mg each time, once a day, while the pioglitazone group received oral Pioglitazone tablets, 30 mg each time, once a day. Both groups were treated continuously for 24 weeks. Before and after treatment, body measurements and body composition indicators, metabolic indicators, liver enzymes and insulin indicators, liver steatosis and liver fibrosis indicators, and the incidence rate of adverse drug reactions were compared between the empagliflozin group and the pioglitazone group. **RESULTS:** After treatment, the body mass, body mass index, total trunk fat, and visceral fat area of patients in the empagliflozin group decreased more significantly than those in the pioglitazone group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the metabolic indicators such as fasting blood glucose and glycaated glycoprotein in the empagliflozin group and pioglitazone group decreased significantly compared with those before treatment, the alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, insulin and insulin resistance indicator and other liver enzymes and insulin indicators decreased significantly compared with those before treatment, with statistically significant difference ($P<0.05$). There were no significant differences in

[△] 基金项目:2022年陕西省科学技术研究发展计划项目(No. 2022SF-665)

* 初级药师。研究方向:医院药事管理。E-mail:swshanxi@sina.com

metabolic indicators, liver enzymes and insulin indicators between two groups after treatment ($P > 0.05$). After treatment, the controlled attenuation parameter [(270.83 ± 34.66) dB/m vs. (287.80 ± 31.14) dB/m, $t = 3.512$, $P < 0.001$] and liver stiffness measurement [(5.89 ± 1.77) kPa vs. (6.56 ± 2.25) kPa, $t = 2.257$, $P = 0.024$] in the empagliflozin group decreased more significantly than those in the pioglitazone group, with statistically significant difference. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the empagliflozin group and pioglitazone group [3.2% ($3/93$) vs. 2.2% ($2/93$), $\chi^2 = 0.206$, $P = 0.650$].

CONCLUSIONS: Compared with pioglitazone, 24 weeks of treatment with empagliflozin can significantly improve liver steatosis and liver fibrosis in patients with T2DM complicated with NAFLD, and significantly reduce body mass and fat content of patients.

KEYWORDS Empagliflozin; Pioglitazone; Non-alcoholic fatty liver disease; Liver steatosis; Liver fibrosis

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是脂肪在患者肝内过度沉积导致的病理综合征。2型糖尿病(T2DM)患者的NAFLD发病率较高,为29.6%~87.1%^[1]。NAFLD可能进展为肝纤维化、肝硬化、终末期肝病和肝细胞癌。胰岛素抵抗是NAFLD和T2DM共同的病理生理特征,肥胖和代谢综合征是2种疾病发病的重要危险因素,NAFLD和T2DM互为因果,相互联系。T2DM还会促进肝脂肪变性,导致肝纤维化和肝硬化,最终增加肝细胞癌的患病风险^[2]。T2DM合并NAFLD患者有较高的微血管和大血管并发症发病率,目前治疗该病没有特效药,只能通过药物、运动、手术、减重和饮食控制等方法延缓疾病进展^[3-4]。恩格列净等钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂可防止肾近端小管葡萄糖重吸收,提高尿葡萄糖排泄,降低血糖和胰岛素。该药也能够通过促进脂质分解、降低肝脏脂质合成、抗炎、降低胰岛素抵抗来抑制肝纤维化^[5]。吡格列酮等噻唑烷二酮类药物可以提高脂肪组织对胰岛素敏感性,促进机体摄取和存储脂肪酸,改善T2DM合并NAFLD患者的胰岛素抵抗及肝脏病理学指标^[6]。目前,评价SGLT2抑制剂与噻唑烷二酮类药物对T2DM合并NAFLD患者肝脂肪变性和肝纤维化影响的研究较少。因此,本研究旨在评价并比较恩格列净与吡格列酮对T2DM合并NAFLD患者肝脂肪变性和肝纤维化的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入2021年10月至2023年3月于我院治疗的T2DM合并NAFLD患者186例。诊断标准:根据2018年中华医学会肝病学会制定的《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)》对NAFLD进行诊断^[7];根据2020年中华医学会糖尿病学会制定的《中国2型糖尿病防治指南(2020版)》对T2DM进行诊断^[8]。纳入标准:年龄为20~65岁;糖化血红蛋白(HbA_{1c})为7%~10%;符合上述NAFLD与T2DM诊断标准;经肝脏瞬时弹性成像检查,受控衰减参数(CAP)≥238 dB/m。排除标准:1型糖尿病、活动性肝炎、慢性肝炎、肝硬化和胆道疾病患者;重要脏器疾病患者;哺乳期或妊娠期妇女;对本研究所用药物过敏患者,服用非甾体抗炎药患者,服用其他与脂肪肝治疗相关药物患者;有饮酒史者。本研究经过我院伦理委员会批准(伦理批号:20210909),患者或家属均签署知情同意书。

将186例患者根据随机数字表法分为恩格列净组($n = 93$)与吡格列酮组($n = 93$)。恩格列净组患者中,男性43例,

女性50例;平均年龄为 (50.52 ± 8.47) 岁;平均体重指数(BMI)为 (25.12 ± 3.43) kg/m²;平均糖尿病病程为 (6.52 ± 1.39) 年。吡格列酮组患者中,男性45例,女性48例;平均年龄为 (52.53 ± 7.92) 岁;平均BMI为 (25.89 ± 3.76) kg/m²;平均糖尿病病程为 (6.38 ± 1.79) 年。恩格列净组与吡格列酮组患者的基线临床资料具有可比性。

1.2 方法

所有患者均进行基础治疗,包括控制饮食、控制体重、适当运动与健康教育等。恩格列净组患者口服恩格列净片(规格:10 mg),1次10 mg,1日1次。吡格列酮组患者口服盐酸吡格列酮片(规格:15 mg),1次30 mg,1日1次。所有患者均连续治疗24周。

1.3 观察指标

比较治疗前后恩格列净组与吡格列酮组身体测量和身体成分指标、代谢指标、肝酶和胰岛素指标、肝脂肪变性和肝纤维化指标,以及用药不良反应发生率。(1)身体测量指标和身体成分指标包括体重、BMI、躯干脂肪总量和内脏脂肪面积与骨骼肌指数(SMI)。(2)代谢指标包括空腹血糖(FBG)、HbA_{1c}、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和三酰甘油(TG)。(3)肝酶和胰岛素指标包括天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素。(4)肝脂肪变性和肝纤维化指标包括CAP、肝脏硬度(LSM),采用瞬时弹性检测法(FibroScan)测量。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验和Fisher精确检验进行比较;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 身体测量指标和成分指标比较

治疗前,恩格列净组与吡格列酮组患者的体重、BMI、躯干脂肪总量、内脏脂肪面积和SMI比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,恩格列净组患者的体重、BMI、躯干脂肪总量、内脏脂肪面积和SMI较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);吡格列酮组患者的体重、BMI、躯干脂肪总量和内脏脂肪面积较治疗前显著升高,SMI较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);恩格列净组患者的体重、BMI、躯干脂肪总量和内脏脂肪面积较吡格列酮组显著

降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 代谢指标比较

治疗前后,恩格列净组与吡格列酮组患者的FBG、HbA_{1c}、总胆固醇、LDL-C、HDL-C和TG等代谢指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的FBG、HbA_{1c}水平均较本组治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 恩格列净组与吡格列酮组患者身体测量指标、身体成分指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	体重/kg		BMI/(kg/m ²)		躯干脂肪总量/g		内脏脂肪面积/cm ²		SMI/(kg/m ²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
恩格列净组($n=93$)	80.39±12.55	75.61±11.89 [△]	25.12±3.43	23.35±3.18 [△]	15 483.97±2 976.32	14 202.31±3 099.59 [△]	17.89±4.08	16.23±4.67 [△]	7.77±1.43	7.23±0.96 [△]
吡格列酮组($n=93$)	79.82±10.74	84.56±10.85 [△]	25.89±3.76	27.65±3.80 [△]	15 232.74±2 701.61	17 346.82±3 771.99 [△]	17.80±3.71	19.47±4.79 [△]	7.79±1.16	7.36±1.22 [△]
t	0.333	5.362	1.459	8.390	0.603	6.211	0.157	4.671	0.105	0.808
P	0.740	<0.001	0.146	<0.001	0.574	<0.001	0.875	<0.001	0.917	0.420

注:与治疗前比较,[△] $P<0.05$ 。

表2 恩格列净组与吡格列酮组代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	FBG/(mmol/L)		HbA _{1c} /%		总胆固醇/(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
恩格列净组($n=93$)	8.92±2.35	8.02±1.88 [△]	8.09±0.93	7.67±0.85 [△]	3.88±0.73	3.81±0.79
吡格列酮组($n=93$)	8.85±2.68	7.93±2.67 [△]	8.21±0.77	7.46±0.95 [△]	3.92±0.81	3.99±0.90
t	0.189	0.266	0.959	1.589	0.354	1.150
P	0.850	0.791	0.339	0.114	0.724	0.149

组别	LDL-C/(mmol/L)		HDL-C/(mmol/L)		TG/(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
恩格列净组($n=93$)	2.31±0.49	2.29±0.53	1.19±0.22	1.23±0.24	2.06±0.91	1.95±0.69
吡格列酮组($n=93$)	2.33±0.57	2.30±0.55	1.15±0.20	1.22±0.23	2.09±0.74	2.01±0.80
t	0.257	0.126	1.297	0.290	0.247	0.548
P	0.798	0.900	0.196	0.772	0.805	0.585

注:与治疗前比较,[△] $P<0.05$ 。

表3 恩格列净组与吡格列酮组患者肝酶、胰岛素指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	ALT/(U/L)		AST/(U/L)		胰岛素/(mU/L)		HOMA-IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
恩格列净组($n=93$)	31.15±11.90	27.37±12.72 [△]	26.03±11.57	20.62±8.13 [△]	16.57±6.23	14.26±5.19 [△]	6.33±2.47	4.52±1.65 [△]
吡格列酮组($n=93$)	31.83±10.66	27.10±11.89 [△]	25.44±9.67	22.13±6.95 [△]	16.70±6.29	14.22±5.85 [△]	6.43±2.55	4.39±1.73 [△]
t	0.411	0.150	0.377	1.362	0.142	0.049	0.272	0.524
P	0.682	0.881	0.706	0.175	0.888	0.961	0.786	0.601

注:与治疗前比较,[△] $P<0.05$ 。

2.4 肝脂肪变性和肝纤维化指标比较

治疗前,恩格列净组与吡格列酮组患者的CAP、LSM等肝脂肪变性和肝纤维化指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,恩格列净组患者的CAP、LSM较治疗前显著降低,且较吡格列酮组显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表4 恩格列净组与吡格列酮组CAP、LSM指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	CAP/(dB/m)		LSM/(kPa)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
恩格列净组($n=93$)	308.80±30.63	270.83±34.66 [△]	6.81±2.49	5.89±1.77 [△]
吡格列酮组($n=93$)	307.49±28.58	287.80±31.14 [△]	6.99±1.73	6.56±2.25
t	0.302	3.512	0.573	2.257
P	0.763	<0.001	0.568	0.024

注:与治疗前比较,[△] $P<0.05$ 。

2.5 用药不良反应发生率比较

恩格列净组与吡格列酮组各有1例患者发生轻度低血糖,各有1例患者发生荨麻疹,恩格列净组有1例患者发生夜尿和多尿。恩格列酮组与吡格列酮组患者用药不良反应发生率分别为3.2%(3/93)、2.2%(2/93),差异无统计学意义($\chi^2=0.206, P=0.650$)。

2.3 肝酶和胰岛素指标比较

治疗前后,恩格列净组与吡格列酮组患者的ALT、AST、胰岛素和HOMA-IR等肝酶和胰岛素指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的ALT、AST、胰岛素和HOMA-IR均较本组治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

3 讨论

随着经济迅速发展,人们的饮食结构、生活方式发生了巨大变化,T2DM发病率不断升高,T2DM合并NAFLD患者数量也迅速增加。T2DM进展为肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎甚至肝细胞癌的风险提高。内脏和肝脏脂肪积累使NAFLD患者更易患肝外疾病,包括心血管疾病、慢性肾脏疾病、T2DM和结肠直肠癌等^[9]。T2DM与NAFLD具有胰岛素抵抗的共同病理生理机制,也具有共同的危险因素。T2DM与NAFLD互为因果、相互联系、相互促进。目前没有治疗T2DM合并NAFLD的特效药,可以采用药物、运动、手术、饮食控制、减重等方法延缓疾病进展^[10]。因此,本研究采用前瞻性随机对照研究,评价并比较了恩格列净与吡格列酮对T2DM合并NAFLD患者肝脂肪变性和肝纤维化的影响,对于T2DM合并NAFLD患者的治疗有意义。

SMI是评价真实骨骼肌质量的良好指标。本研究结果表明,治疗后,恩格列净组与吡格列酮组患者的SMI均较治疗前显著降低,但两组的差异无统计学意义($P>0.05$)。患者骨骼肌的损失可能是由高血糖引起的热量损失、蛋白质分解和代谢

增加造成的结果,可能导致患者尤其是老年患者发生少肌症^[11]。肌肉质量的减少是NAFLD疾病的一部分。Yabe等^[12]的研究结果表明,恩格列净可诱导T2DM患者的身体成分和代谢指标发生有利变化,并伴有体脂减少和骨骼肌损失。

本研究结果表明,治疗后,恩格列净组与吡格列酮组患者ALT、AST、胰岛素、HOMA-IR较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者上述指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。以上结果提示,恩格列净和吡格列酮均可显著降低T2DM合并NAFLD患者ALT、AST、胰岛素和HOMA-IR水平。Althobaiti等^[13]研究发现,T2DM患者经恩格列净治疗后,转氨酶水平降低。另一项研究结果表明,T2DM患者应用恩格列净治疗后,血清AST、ALT水平显著改善^[14]。动物实验表明,恩格列净能对小鼠胰岛素抵抗和肝脂肪变性发挥抑制作用,并指出恩格列净对脂肪组织和肝脏具有抗炎作用^[15]。Talebi等^[16]的非随机、前瞻性试验结果显示,恩格列净组患者治疗后的胰岛素抵抗显著降低。

在脂肪组织中超声有显著衰减的特性,因此,医学科研工作者根据FibroScan捕获的回波超声传输特性设计了CAP、LSM等新型参数。瞬时弹性成像技术是使用切变弹性探测方法检测肝组织瞬时弹性,肝脏组织在探头压力下产生低频弹性波,肝组织硬度与弹性波的速率呈正相关,肝内弹性波的传播速率随肝组织硬度的提高而加快。由此可见,LSM能够直接反映患者肝纤维化程度,LSM越高,患者的肝纤维化越重。CAP是根据超声衰减原理定义的指标,可以用于评估患者肝纤维化、肝组织脂肪变性程度^[17]。

本研究将患者CAP、LSM作为肝脂肪变性和肝纤维化指标来评价恩格列净与吡格列酮对T2DM合并NAFLD患者的改善作用。结果表明,治疗后,恩格列净组患者CAP、LSM较治疗前显著降低,较吡格列酮组显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。以上结果提示,与吡格列酮相比,恩格列净治疗T2DM合并NAFLD患者的肝脂肪变性和肝纤维化指标显著改善。Lai等^[18]的研究纳入9例T2DM合并NAFLD患者,给予恩格列净治疗24周,结果显示,患者经肝组织活检的肝脏组织学指标较治疗前显著改善。此前有研究评价了恩格列净对T2DM合并NAFLD患者的影响,结果显示,患者至少有1种肝酶指标和肝脏脂肪含量指标得到显著改善^[18-19]。Kuchay等^[19]的研究结果表明,恩格列净治疗后,NAFLD患者肝脏脂肪含量显著降低,肝脏绝对脂肪减少4%与脂肪变性的改善有关。Pokharel等^[20]的研究结果表明,恩格列净组患者治疗后的CAP显著改善,与本研究结果类似。

SGLT-2抑制剂恩格列净能抑制肾脏对葡萄糖重吸收,促进尿液中排出过量葡萄糖,最终降低血糖。吡格列酮是噻唑烷二酮类抗糖尿病药,能降低胰岛素抵抗,减少肝脏葡萄糖生成,增加外周组织葡萄糖利用,最终达到降低血糖的目的。目前,恩格列净等SGLT-2抑制剂改善肝纤维化、降低肝脏脂肪含量的机制还不清楚,可能包括以下几个方面:(1)SGLT-2抑制剂可能对肝脏中二肽基肽酶的表达产生抑制作用,从而发挥抗炎和抗脂肪变性的作用;(2)SGLT-2抑制剂可能抑制脂肪酸产生、促进游离脂肪酸氧化并加速脂肪分解,进而发挥抗脂肪变

性的作用;(3)大鼠实验结果显示,SGLT-2抑制剂能抑制低氧诱导因子-1 α ,发挥改善肝纤维化作用;(4)小鼠实验结果显示,SGLT-2抑制剂能抑制肝脏脂肪聚集、降低肝脏炎症因子、改善氧化应激,进而改善肝纤维化;(5)SGLT-2抑制剂能够促进尿糖排泄,使能量散失,从而促进肝脏脂肪 β 氧化,加速肝脏脂肪代谢,使内脏脂肪降低,最终缓解NAFLD疾病程度^[2,18-21]。

综上所述,与吡格列酮相比,恩格列净治疗24周可显著改善NAFLD合并T2DM患者的肝脂肪变性和纤维化,降低患者体重和躯体脂肪含量。

参考文献

- [1] CHRYSAGIS L, GIANNAKODIMOS I, DIAMANTOPOULOU P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: clinical challenges of an intriguing link [J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(3): 310-331.
- [2] ARAI T, ATSUKAWA M, TSUBOTA A, et al. Antifibrotic effect and long-term outcome of SGLT2 inhibitors in patients with NAFLD complicated by diabetes mellitus [J]. Hepatol Commun, 2022, 6(11): 3073-3082.
- [3] PETAGINE L, ZARIWALA M G, PATEL V B. Non-alcoholic fatty liver disease: Immunological mechanisms and current treatments [J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(32): 4831-4850.
- [4] CARIOU B, BYRNE C D, LOOMBA R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans; a literature review [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(5): 1069-1083.
- [5] XU B, LI S, KANG B, et al. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management [J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 83.
- [6] PRIKHODKO V A, BEZBORODKINA N N, OKOVITYI S V. Pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease: emerging targets and drug candidates [J]. Biomedicines, 2022, 10(2): 274.
- [7] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J].实用肝脏病杂志,2018,21(2):177-186.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [9] YIN X Z, GUO X Y, LIU Z J, et al. Advances in the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2844.
- [10] TENG T S, QIU S, ZHAO Y M, et al. Pathogenesis and therapeutic strategies related to non-alcoholic fatty liver disease [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(14): 7841.
- [11] SANZ-CÁNOVAS J, LÓPEZ-SAMPALO A, COBOS-PALACIOS L, et al. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Elderly Patients with Frailty and/or Sarcopenia [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(14): 8677.
- [12] YABE D, SHIKI K, SUZAKI K, et al. Rationale and design of the EMPA-ELDERLY trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial of the efficacy and safety of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes [J]. BMJ Open, 2021, 11(4): e045844.

(下转第1479页)