doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.19.022

恩格列净对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的影响 *

范国洽 刘 珊△ 樊静珊 郭鹏鹏 张丽娜 王慧娟

（石家庄市第二医院内分泌一科 河北 石家庄 050051）

摘要 目的：探讨恩格列净单独及联合胰岛素治疗对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）患者的影响。**方法：**本研究选择 2021.3-2022.8 于石家庄市第二医院门诊就诊的 2 型糖尿病合并 NAFLD 的 300 例患者作为研究对象，分为胰岛素治疗组（100 例）、恩格列净单药治疗组（100 例）及恩格列净联合胰岛素治疗组（100 例），治疗 48 周，采集患者治疗前后体重、体质指数（BMI）、谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT）、谷酰转肽酶（GGT）、血常规、HbA1c、肝脏脂肪含量等指标，计算患者 NFS、FIB-4 指标，比较不同治疗方案治疗前后患者临床特征的变化。观察三组临床治疗期间不良反应的发生情况。**结果：**应用胰岛素治疗的患者 HbA1c 及空腹血糖显著下降；BMI、ALT、AST、GGT、肝脏脂肪含量、NFS、FIB-4 无变化。恩格列净单药治疗的患者，ALT、AST、GGT、NFS、FIB-4、肝脏脂肪含量均显著下降（$P<0.05$）；恩格列净联合胰岛素治疗的患者 ALT、AST、GGT、NFS、FIB-4、肝脏脂肪含量显著下降（$P<0.05$）。多元线性回归提示应用恩格列净和肝脏脂肪含量的变化相关（$P<0.05$），BMI、HbA1c 的变化和肝脏脂肪含量的变化无关（$P<0.05$）。三组患者治疗期间总不良反应发生率差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**恩格列净单药治疗或联合胰岛素治疗均可降低 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝脏脂肪含量均、转氨酶水平，改善肝纤维化。

关键词：糖尿病；2 型；非酒精性脂肪性肝病；钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂；胰岛素

中图分类号：R587.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2023)19-3709-05

Effects of Empagliflozin on Liver in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease*

FAN Guo-qia, LIU Shan△, FAN Jing-shan, GUO Peng-peng, ZHANG Li-na, WANG Hui-juan

(Department of Endocrinology, Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei, 050051, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of empagliflozin on the liver of type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods:** Patients with type 2 diabetes mellitus and NAFLD treated in the outpatient department of the Second Hospital of Shijiazhuang from2021.3-2022.8 were selected as the research object. They were divided into insulin treatment group (n=100), empagliflozin treatment group (n=100) and empagliflozin combined with insulin treatment group (n=100), treated for 48 weeks. Body weight, body mass index (BMI), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), glutamyl transpeptide (GGT), routineblood indexes, HbA1c, liver fat content and other indicators were collected before and after treatment. The NFS and FIB-4 indexes were calculated. The clinical characteristics of patients with different treatment regimens were compared before and after treatment. **Results:** Patients treated with insulin, HbA1c, fasting blood glucose decreased significantly, There were no significant changes in BMI, ALT, AST, GGT and liver fat content. Patients treated with empagliflozin, ALT, AST, GGT, Livr fat content decreased significantly. Patients treated with empagliflozin combined with insulin, ALT, AST, GGT, Liver fat content decreased significantly. NFS and FIB-4 all decreased significantly. Multivariate regression analysis showed the changes of BMI and blood glucose were not related to the changes of liver fat content. **Conclusions:** Empagliflozin therapy can reduce the liver fat content and transaminase level in patients with type 2 diabetes mellitus and NAFLD, and improve liver fibrosis.

Key words: Diabetes mellitus; Type 2; Non-alcoholic fatty liver disease; Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors; Insulin

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)19-3709-05

前言

非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）是非酒精性脂质代谢异常导致肝细胞脂肪堆积、诱发炎症而引起的最常见的慢性肝病，疾病谱包括单纯性脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎，最终发展为肝硬化和肝细胞癌[1]。是最常见的慢性肝病之一，中国人群 NAFLD 患病率高达 25%，且处于逐渐升高趋势[2]。NAFLD 往往同时合并胰岛素抵抗和 2

* 基金项目：河北省医学科学研究重点课题计划项目（20181036）；石家庄市科学技术研究与发展计划项目（211200903）

作者简介：范国洽（1985-），女，硕士，主治医师，主要研究方向：2 型糖尿病及大血管并发症

△ 通讯作者：刘珊（1981-），女，硕士，副主任医师，主要研究方向：2 型糖尿病及大血管并发症，胰岛细胞修复

（收稿日期：2023-03-26 接受日期：2023-04-22）

型糖尿病等。有研究显示,2 型糖尿病增加 NAFLD 患病风险,2 型糖尿病患者中 NAFLD 的患病率为 55.5%，其中 37.3%发展为肝硬化[3]。NAFLD 首选的治疗方法是生活方式干预,如控制饮食、定期锻炼等[4]。然而由于生活方式干预难以坚持,多数患者靠生活方式改善 NAFLD 效果不理想。

恩格列净属于钠 - 葡萄糖协同转运蛋白制剂(Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors,SGLT-2)是一类治疗 2 型糖尿病的新型降糖药物,它通过抑制肾脏近曲小管对葡萄糖和钠的回吸收,增加尿葡萄糖的排泄来发挥降糖作用,有研究认为恩格列净可改善 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者血脂、肝脏脂肪含量,肝脏纤维化程度。胰岛素是常用的降糖药物,具有强效降糖的作用,目前尚无研究显示胰岛素治疗可改善 NAFLD 患者肝脏脂肪含量[5]。目前临床上使用 SGLT-2 单药治疗或联合胰岛素治疗是常用的降糖策略,但是少有关于 SGLT-2 抑制剂联合胰岛素治疗后脂肪肝转归情况的报道。本研究旨在研究恩格列净单药或联合胰岛素治疗对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝脏脂肪含量及肝纤维的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究选择 2021.3-2022.8 于石家庄市第二医院门诊就诊的 2 型糖尿病合并 NAFLD 的患者 300 例作为研究对象,分为多次胰岛素治疗组 100 人(胰岛素组),恩格列净单药治疗组100 人(恩格列净组),恩格列净联合多次胰岛素治疗组 100 人(联合治疗组),共治疗 48 周。本研究获医院伦理委员会审核同意。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准为:1、年龄 18-80 周岁;2、2 型糖尿病的合并 NAFLD（2 型糖尿病的诊断依据 2020 版中国 2 型糖尿病防治指南[6]。NAFLD 的诊断依据中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组 2018 年指南[2]);3、患者签署知情同意。排除标准:1、eGFR<45 mL/min·1.73 m^2;2、严重心脑血管疾病者;3、慢性病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝损伤、胆道疾病、肝硬化等,乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎表面抗原阳性者;药物性肝病、自身免疫性肝病病史者;3、酒精性肝病:男性平均每日饮乙醇量≥30 g,女性平均每日饮乙醇量≥20 g。

1.3 一般资料采集

记录患者性别、年龄、糖尿病病程、病史等,测量身高、体重、血压,并计算体质指数(Body Mass Index, BMI),BMI= 体重 / 身高 ^{2}(kg/m^2)。

1.4 实验室检查

患者禁食 8 小时,晨抽取肘静脉血,测定空腹血糖、甘油三酯(triglyceride,TG)、胆固醇(total cholesterol,TC)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase,ALT)、谷酰转肽酶（gamma-glutamyl transpeptidase,GGT)、白蛋白、血常规、HbA1c、肌酐、空腹 C 肽、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hsCRP)。采用日本东芝公司 Aplio400 超声仪器进行肝脏超声检查,进行脂肪肝诊断,利用超声肝脏回声衰减系数和肝肾回声比值来估算肝脏脂肪含量。

1.5 肝脏纤维化指标

采用 NAFLD 纤维化评分(NAFLD fibrosis score,NFS)、基于 4 因子的肝纤维化指数（liver fibrosis index based on 4 factors,FIB-4)。NFS=-1.675 +0.037× 年龄(岁)+0.094× BMI(kg/m^2) +1.13 × 空腹血糖调节受损或糖尿病（是为 1，否为 0)+0.99× AST/ALT（率)-0.013× 血小板计数（× 10^9/L)-0.66× 白蛋白(g/dl);FIB-4=(年龄× AST)/PLT× ALT[7]。

治疗期间,密切观察并记录三组患者的药物不良反应发生情况,记录低血糖发生例数,详细记录两组出现尿频、尿急、尿痛、恶性、呕吐、皮疹等不良反应事件。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 26 统计软件进行统计分析,正态分布的计量资料以均数± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较数据符合正态分布且方差齐采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-q 检验,两组间比较采用 t 检验,多因素分析采用多元线性回归模型。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床特征

本研究共纳入患者 300 例,其中胰岛素治疗组 2 例患者低血糖退出。恩格列净联合胰岛素治疗组 1 例患者低血糖退出,1 例患者因尿路感染退出。恩格列净治疗组 1 例患者因尿路感染退出。共 295 例患者完成该研究,治疗前三组患者的性别、年龄、BMI 一般资料比较,差异均无统计学差 异(P>0.05),见表 1。

表 1 治疗前三组患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of patients in the three groups before treatment

Groups	n	Gender(male)	Age(years)	BMI(kg/m^2)
Insulin	98	48(49%)	60.93± 11.13	27.23± 2.80
Empagliflozin	99	62(62.6%)	58.78± 10.75	27.70± 3.75
Combined treatment	98	51(52.0%)	60.33± 8.21	27.40± 3.30

2.2 三组患者治疗前后临床数据的变化

2.2.1 BMI 以及血糖变化情况 治疗前，三组患者血糖、HbA1c 比较,组间差异无统计学意义(P>0.05),治疗后,胰岛素组患者 BMI 无明显变化,恩格列净组及联合治疗组 BMI 水平均均较治疗前明显下降(P<0.05)。三组患者血糖均明显改善,空腹血糖及 HbA1c 均明显下降(P<0.05)。(表 2)。

2.2.2 ALT、AST、GGT、hsCRP 治疗前，三组患者 ALT、AST、GGT、hsCRP 差异无统计学意义(P>0.05),治疗后,胰岛素组的患者 ALT、AST、GGT、hsCRP 较前无明显变化；恩格列净组及联合治疗组的患者,ALT、AST、GGT 较治疗前显著下降(P<0.05)。C 反应蛋白水平下降(P<0.05)。(表 3)。

表 2 治疗前后三组患者的 BMI 以及血糖比较

Table 2 Comparison of BMI and blood glucose in three groups before and after treatment

Groups	n	Time	BMI(kg/m²)	HbA1c(%)	Glucose(mmol/L)
Insulin	98	prior treatment	27.23± 2.80	9.12± 1.99	9.48± 3.56
		posttreatment	27.14± 2.94	8.70± 1.51*	8.54± 2.17*
Empagliflozin	99	prior treatment	27.70± 3.75	8.67± 1.32	9.68± 2.55
		posttreatment	26.87± 3.31*	7.99± 1.75*	7.87± 2.3*
Combined treatment	98	prior treatment	27.45± 3.41	9.03± 1.69	9.91± 3.73
		posttreatment	26.95± 3.22*	8.42± 1.65*	8.47± 3.06*

Note: *Compared with prior treatment $P<0.05$.

表 3 治疗前后三组患者 ALT、AST、GGT、C 反应蛋白比较

Table 3 Comparison of ALT, AST, GGT and C-reactive protein in three groups before and after treatment

Groups	n	Time	AST(U/L)	ALT(U/L)	GGT(U/L)	hsCRP(mg/L)
Insulin	98	prior treatment	21.52± 10.4	23.55± 15.18	30.45± 18.36	3.69± 3.36
		posttreatment	21.28± 11.82	25.61± 19.13	29.16± 16.5	3.51± 3.84
Empagliflozin	99	prior treatment	25.82± 17.61	28± 17.36	35.94± 20.48	3.46± 2.69
		posttreatment	21.38± 12.62*	22.97± 13.93*	29.79± 18.43*	2.4± 3.49*
Combined treatment	98	prior treatment	23.33± 12.58	24.58± 11.3	31.03± 16.23	3.90± 3.81
		posttreatment	18.61± 8.42*	21.85± 10.85*	24.64± 13.53*	2.60± 2.86*

Note: * Compared with prior treatment $P<0.05$.

2.2.3 肝脏脂肪含量及肝纤维化指标的变化 治疗前，三组患者肝脏脂肪含量、FIB-4、NFS 差异无统计学意义（$P>0.05$），治疗后，胰岛素治疗的患者肝脏脂肪含量及 NFS、FIB-4 较治疗前无明显变化。恩格列净组及联合治疗组患者肝脏脂肪含量、NFS、FIB-4 较治疗前显著下降（$P<0.05$）。（表 4）。

表 4 治疗前后三组患者肝脏脂肪含量及肝纤维化指标比较

Table 4 Comparison of liver fat content and liver fibrosis indexes in three groups before and after treatment

Groups	n	Time	NFS	FIB4	Liver fat content(%)
Insulin	98	prior treatment	-0.39± 1.18	0.30± 0.16	23.99± 10.54
		posttreatment	-0.32± 1.05	0.30± 0.19	22.79± 9.66
Empagliflozin	99	prior treatment	-0.56± 1.25	0.29± 0.18	26.05± 10.78
		posttreatment	-0.85± 0.86*	0.24± 0.11*	23.18± 8.82*
Combined treatment	98	prior treatment	-0.4± 0.97	0.3± 0.14	26.51± 13.71
		posttreatment	-0.56± 0.93*	0.26± 0.12*	21.31± 10.33*

Note: *Compared with prior treatment $P<0.05$.

2.3 肝脏脂肪含量变化的多元线性回归分析

分析恩格列净及恩格列净联合胰岛素治疗的患者肝脏脂肪含量下降的相关因素，以肝脏脂肪含量变化为因变量，以是否应用恩格列净（是 =1，否 =0）BMI、HbA1c、AST、ALT、GGT 的前后变化数值（△ BMI、△ HbA1c、△ AST、△ ALT、△ GGT）为自变量，多元线性回归分析提示，△ BMI、△ HbA1c 与患者肝脏脂肪含量的变化无关。（表 5）。

2.4 两组不良反应发生率的比较

治疗期间，胰岛素组发生的不良反应为低血糖 2 例次（退出），恩格列净组患者发生的不良反应为尿路感染 1 例次（退出），联合治疗组的不良反应为低血糖 1 例次（退出），尿路感染 1 例次（退出）。三组的总不良反应发生率差异无统计学差异（$P>0.05$）。见表 6。

3 讨论

本研究发现，应用恩格列净治疗以及恩格列净联合胰岛素降糖治疗的患者，治疗后患者 BMI 降低，转氨酶水平降低，肝脏脂肪含量较前降低，肝纤维化指数好转，超敏 C 反应蛋白水平降低，多元线性回归分析提示肝脏脂肪含量改变与患者 BMI 变化无关。三组患者不良反应发生率比较无统计学差异。本研究结果证明恩格列净单独或联合胰岛素治疗可以有效控制 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的血糖，降低肝转氨酶，降低肝脏

表 5 肝脏脂肪含量变化的多元线性回归分析

Table 5 Multiple linear regression analysis of liver fat content

Variable	B	β	t	*P*
△ BMI	0.118	0.029	0.478	0.633
△ HbA1c	-0.234	-0.048	-0.777	0.438
△ AST	-0.019	-0.029	-0.345	0.731
△ ALT	-0.01	-0.015	-0.173	0.863
△ GGT	0.026	0.048	0.693	0.489
empagliflozin	-2.447	-0.121	-2.036	0.043

表 6 三组患者不良反应发生率比较

Table 6 Comparison of the incidence of adverse reactions among the three groups

Groups	n	Urinary tract infection	Nausea and vomiting	Rash	Hypoglycemia	Total incidence
Insulin	100	0	0	0	2	2.0%
Empagliflozin	100	1(quit)	0	0	0	1.0%
Combined treatment	100	1(quit)	0	0	1	2.0%

脂肪含量,减轻肝纤维化。

既往研究显示，长期使用胰岛素治疗对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝脏脂肪含量及转氨酶指标无明显影响[8]。本研究中,应用胰岛素治疗的患者 AST、ALT、GGT、肝脏脂肪含量、NFS、FIB4 差异较前无统计学意义,和既往研究相符,证明单独胰岛素治疗无改善肝脏脂肪含量及转氨酶的作用。有研究证实,2 型糖尿病合并 NAFLD 的患者应用恩格列净治疗后患者体重、BMI、AST、ALT、GGT 均显著下降,核磁共振测量显示肝脏脂肪含量显著下降[9]。经活检证实的 NAFLD 患者应用恩格列净治疗 24 周,患者 BMI、血糖、GGT 均好转,肝脏脂肪变性、肿胀和纤维化等肝脏组织学成分得到明显的改善 [10]。本研究中,2 型糖尿病合并 NAFLD 的患者经恩格列净及恩格列净联合胰岛素治疗 48 周后，患者 AST、ALT、GGT 水平均下降,肝脏脂肪含量水平下降，肝纤维化指标 NFS、FIB-4 水平下降,与既往研究一致,提示恩格列净与胰岛素联合使用仍然能发挥肝脏保护作用。

目前 SGLT-2 抑制剂降低肝脏脂肪含量、改善肝纤维化的机制尚未完全阐明。小鼠模型中,SGLT-2 抑制剂可以通过改善氧化应激、抑制肝脏炎症因子、抑制肝脏脂肪肝聚集等方式改善肝纤维化[11]。大鼠实验证实 SGLT-2 通过腺苷酸活化蛋白激酶 - 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路通路诱导自噬,降低脂肪新生酶乙酰辅酶 A 羧化酶 1、增加脂肪酸氧化酶酰基辅酶 A 氧化酶 1 来改善肝脏脂肪变性[12]。对肝纤维化的大鼠,恩格列净还可通过靶向控制腺苷酸活化蛋白激酶 / 沉默信息调节因子 1 的活性和抑制低氧诱导因子 -1α 起到抗纤维化作用[13]。SGLT-2 还能加速脂肪分解、加速游离脂肪酸氧化,减少脂肪酸的产生来改善肝脏脂肪变性[14],有研究认为 SGLT-2 可能直接抑制肝脏中二肽激肽酶的扩增表达,在 2 型糖尿病和 NAFLD 患者中起到抗脂肪变性和抗炎作用[15]。本研究中,应用恩格列净治疗的患者,超敏 C 反应蛋白水平降低,提示恩格列净具有抗炎的作用。

肥胖 NAFLD 患者体重下降后,NAFLD 转氨酶及干纤维化可明显改善[16],恩格列净影响肝脏脂肪的另一机制可能与体重下降有关。而有些研究则报道显示恩格列净治疗下的肝脏脂肪减少与体重减轻无关[9,17,18],本研究多元线性回归分析同样提示患者 NAFLD 的改善和体重的改善无关。既往研究发现 NAFLD 患者的(骨骼肌 / 体重)%明显低于非 NAFLD 患者。最近一项亚洲研究报告证明（骨骼肌 / 体重)%值减少是 NAFLD 和肝纤维化的独立危险因素[19]。应用恩格列净治疗后,患者腹部、内脏和皮下脂肪组织的减少在体重减轻中发挥主要的作用[20]。(骨骼肌 / 体重)%值在 SGLT-2 抑制剂治疗后增加[21],提示患者 NAFLD 的改善与患者内脏脂肪含量的下降、(骨骼肌 / 体重)%升高有关,本研究中,肝脏脂肪含量的变化和 BMI 的变化无关,本研究未测量骨骼肌及内脏脂肪含量的变化,日后可行前瞻性研究，分析内脏脂肪含量变化与肝脏脂肪含量的关系。另外,SGLT-2 抑制剂对肝脏有益的机制可能还包括大量碳水化合物从尿液中排出,SGLT-2 介导的燃料利用逐步转向脂肪组织,酮体水平升高,葡萄糖氧化减少,脂肪再生减少[22]。高血糖和高胰岛素水平促进脂肪从头生成,导致 NAFLD 的肝脏脂肪变性,过高的血糖还可通过氧化和内质网应激反应的激活加剧胰岛素抵抗和细胞死亡,从而诱导肝糖毒性[23]。SGLT-2 可能通过改善 2 型糖尿病患者血糖和胰岛素抵抗来改善肝功能障碍[24]。本研究中,应用恩格列净治疗的患者 HbA1c 及空腹血糖水平明显改善，而肝脏脂肪含量的变化与 HbA1c 的变化无关,提示恩格列净改善脂肪肝的作用是独立于降糖作用,其改善 NAFLD 的机制仍有待发现。

4 结论

本研究提示,恩格列净单药治疗或联合胰岛素治疗安全有效，不增加药物不良反应的发生率。可降低 2 型糖尿病合并

NAFLD 患者肝脏脂肪含量、转氨酶水平，改善肝纤维化。

参 考 文 献(References)

[1] Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers [J]. Biomolecules, 2022, 12(6): 824-855

[2] 非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 03: 195-203

[3] Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. J Hepatol, 2019, 1(4): 793-801

[4] Yuan S, Chen J, Li X, et al. Lifestyle and metabolic factors for nonalcoholic fatty liver disease: Mendelian randomization study [J]. Eur J Epidemiol, 2022, 37(7): 723-733

[5] Abebe G, Ayanaw D, Ayelgn Mengstie T, et al. Assessment of fatty liver and its correlation with glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus attending Dessie Comprehensive Specialized Hospital, Northeast Ethiopia [J]. SAGE Open Med, 2022, 10: 20503121221124762

[6] 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

[7] Grigoras ML, Citu IM, Citu C, et al. Evaluation of FIB-4, NFS, APRI and Liver Function Tests as Predictors for SARS-CoV-2 Infection in the Elderly Population: A Matched Case-Control Analysis [J]. J Clin Med, 2022, 11(17): 5149

[8] Abebe G, Ayanaw D, Ayelgn Mengstie T, et al. Assessment of fatty liver and its correlation with glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus attending Dessie Comprehensive Specialized Hospital, Northeast Ethiopia [J]. SAGE Open Med, 2022, 10: 20503121221124762

[9] 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) [J]. Diabetes Care, 2018, 41(8): 1801-1808

[10] Gaborit B, Ancel P, Abdullah AE, et al. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 57

[11] Tang L, Wu Y, Tian M, et al. Dapagliflozin slows the progression of the renal and liver fibrosis associated with type 2 diabetes [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2017, 313(5): E563-E576

[12] Li L, Li Q, Huang W, et al. Dapagliflozin Alleviates Hepatic Steatosis by Restoring Autophagy via the AMPK-mTOR Pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 589273

[13] ElBaset MA, Salem RS, Ayman F, et al. Effect of Empagliflozin on Thioacetamide-Induced Liver Injury in Rats: Role of AMPK/SIRT-1/HIF-1α Pathway in Halting Liver Fibrosis [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(11): 2152

[14] Das C, Tripathy D, Swain S, et al. Effect of Dapagliflozin on Type 2 Diabetes Mellitus With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Single-Center Survey[J]. Cureus, 2021, 13(5): e14974

[15] Aso Y, Kato K, Sakurai S, et al. Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Int J Clin Pract, 2019, 73(5): e13335

[16] Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis[J]. Gastroenterology, 2020, 159(4): 1290-1301

[17] Mittag-Roussou V, Wagenpfeil S, Lammert F, et al. Noninvasive monitoring of liver fat during treatment with GLP-1 analogues and SGLT-2 inhibitors in a real-world setting [J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2020, 3(3): e00131

[18] Lee PCH, Gu Y, Yeung MY, et al. Dapagliflozin and empagliflozin ameliorate hepatic dysfunction among Chinese subjects with diabetes in part through glycemic improvement: a single-center, retrospective, observational study[J]. Diabetes Ther, 2018, 9(1): 285-295

[19] Kumar R, Prakash SS, Priyadarshi RN, et al. Sarcopenia in Chronic Liver Disease: A Metabolic Perspective [J]. J Clin Transl Hepatol, 2022, 10(6): 1213-1222

[20] Zeng YH, Liu SC, Lee CC, et al. Effect of empagliflozin versus linagliptin on body composition in Asian patients with type 2 diabetes treated with premixed insulin[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 17065

[21] Tobita H, Sato S, Miyake T, et al. Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study [J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2017, 87: 13-19

[22] Avgerinos KI, Mullins RJ, Vreones M, et al. Empagliflozin Induced Ketosis, Upregulated IGF-1/Insulin Receptors and the Canonical Insulin Signaling Pathway in Neurons, and Decreased the Excitatory Neurotransmitter Glutamate in the Brain of Non-Diabetics [J]. Cells, 2022, 11(21): 3372

[23] Chua D, Low ZS, Cheam GX, et al. Utility of Human Relevant Preclinical Animal Models in Navigating NAFLD to MAFLD Paradigm[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 14762

[24] Yabiku K. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Concurrent Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Review of the Evidence [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 768850