

DOI: 10.13376/j.cbls/2019105

文章编号: 1004-0374(2019)08-0856-09

非酒精性脂肪肝合并2型糖尿病的降糖药物选择

张 蕾¹, 白秀平^{2*}

(1 山西医科大学第二临床医学院, 太原 030001; 2 山西医科大学第二医院, 太原 030001)

摘 要: 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是常见的慢性肝病病因, 在一般人群中的患病率约为 20%~30%, 但在 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者中则达到 55%。降糖药物可能在延缓疾病进展中起关键作用。二甲双胍在 T2DM 的治疗中是最常用的药物, 对肝纤维化未见明显改善, 但可用于 NAFLD 危险因素的治疗, 如体重、转氨酶、胆固醇、糖化血红蛋白水平, 且降低患者罹患肝癌的风险。噻唑烷二酮类药物在肝脏气球样变、小叶炎症和纤维化方面均有改善。胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂中最常用的药物是利拉鲁肽, 能显著降低转氨酶水平、改善肝细胞气球样变和脂肪变性。关于二肽基肽酶 -4 和钠 - 葡萄糖共转运蛋白 -2 抑制剂作用的资料较少。胰岛素的使用与实体肿瘤, 尤其是肝细胞癌的发生可能相关。所有的降糖药物都可以安全地应用于代偿期肝硬化患者, 而胰岛素则是肝硬化失代偿期的首选药物。本文就降糖药物治疗 NAFLD 的有效性和安全性进行综述。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 2 型糖尿病; 降糖药物

中图分类号: R58; R96 **文献标志码:** A

Selection of antidiabetic drugs for nonalcoholic fatty liver with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Lei¹, BAI Xiu-Ping^{2*}

(1 The Second Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;

2 The Second Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver disease, accounting for 20%~30% of general population and reaching a prevalence of 55% in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Antidiabetic drugs could have a role in the progression reduction of the disease. Metformin is the most frequently used drug in the treatment of T2DM. It has no significant improvement in liver fibrosis, but it can be used for the treatment of co-factors of NAFLD such as body weight, transaminase, cholesterol and HbA1c levels. A possible protective role in hepatocellular carcinoma has been reported for metformin. Thiazolidinediones show an improvement in ballooning, lobular inflammation and fibrosis in the liver. The most commonly used drug of glucagonlike peptide-1 receptor agonists is liraglutide, which significantly improves transaminase levels, hepatocyte ballooning and steatosis. Little information is available on the effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) and sodium-glucose cotransporter (SGLT)-2 inhibitors. The use of insulin may be associated with the development of solid tumors, especially hepatocellular carcinoma (HCC). All antidiabetic drugs can be safely used in patients with compensated cirrhosis, while insulin is the preferred drug in decompensated Child-Pugh C cirrhosis. The aim of this review is to summarize evidence on efficacy and safety of antidiabetic drugs in patients with NAFLD.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes mellitus; antidiabetic drugs

收稿日期: 2019-02-16; 修回日期: 2019-04-18

基金项目: 山西省回国留学人员科研资助项目(2014-078); 山西省留学回国人员择优资助项目([2016]97号); 山西省自然科学基金面上项目(2014011044-3)

*通信作者: E-mail: xiupingbai@sina.com

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是脂肪性肝病常见的病因, 包括单纯脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 和肝硬化等^[1]。NAFLD 在一般人群中的患病率约为 20%~30%^[2], 但在 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者中则达到 55%^[3]。一方面, NAFLD 是 T2DM 发生的独立预测因子^[4]; 另一方面, 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和 T2DM 使个体易患 NAFLD 和相关并发症^[5]。研究表明, NAFLD 的主要致病机制是胰岛素反应受损或 IR, 它是脂肪变性向脂肪性肝炎、肝硬化和晚期并发症发展的触发因素^[6]。虽然在所有 NAFLD 患者中, 改变生活方式、健康饮食和规律运动会使体重减轻, 减肥促进脂肪减少且减缓 NAFLD 病程进展^[7], 但对处于进展期或活动期的 NASH 的药物治疗仍然是亟待解决的医疗需求。在试验新型药物治疗方法时, 评价 NAFLD 疗效不仅要注意肝脏脂肪含量的减少, 更应关注肝纤维化的改善。本文就 NAFLD 合并 T2DM 在选择降糖药物的有效性和安全性方面进行综述。

1 二甲双胍

二甲双胍是一种双胍类降糖药, 是 T2DM 口服治疗的首选药物。该药物通过减少肝糖异生和胃肠道葡萄糖吸收从而发挥降糖作用。此外, 二甲双胍导致体重减轻, 进而改善胰岛素敏感性。

研究显示, 二甲双胍能改善 IR, 降低代谢综合征和心血管疾病的发生风险^[8]。2017 年, Feng 等^[9]从南京大学医学院附属鼓楼医院纳入 87 名 NAFLD 合并 T2DM 的患者进行了为期 24 周的观察随访, 共分为利拉鲁肽组、二甲双胍组和格列齐特组, 结果显示, 三组的体重、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 均较前降低, 但是仅在二甲双胍组和利拉鲁肽组中差异具有显著性 ($P < 0.01$)。通过肝脏超声评估肝内脂肪含量, 研究显示三个治疗组的肝内脂肪含量均显著下降 (利拉鲁肽组: $(13.11 \pm 1.84)\%$ 比 $(36.70 \pm 3.65)\%$; 格列齐特组: $(19.59 \pm 2.12)\%$ 比 $(32.99 \pm 3.51)\%$; 二甲双胍组: $(18.44 \pm 2.20)\%$ 比 $(35.13 \pm 2.34)\%$), 但三组之间没有显著差异 ($P = 0.717$)。这表明二甲双胍在治疗 NAFLD 中的作用可能微乎其微, 但是有助于预防性治疗 NAFLD 的危险因素。

研究表明, NAFLD 和 IR 以及癌症的发展有关。

二甲双胍的使用似乎对所有类型的癌症都有预防作用, 包括肝癌, 以及乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌和前列腺肿瘤等^[10], 目前降低患癌风险的分子生物学机制尚不清楚。

二甲双胍改善 NAFLD/NASH 可能与二甲双胍和肠道微生物组之间的相互作用有关。事实上, 二甲双胍促进了结肠细菌从富含纤维的食物中产生丁酸盐 (一种短链脂肪酸)^[11], 当与其受体结合后, 通过激活 AMPK 的方式促进脂肪分解、脂肪酸氧化、糖原合成, 减少糖酵解^[12]。此外, 二甲双胍可使肠道微生物群发生改变, 抑制细胞衰老。

对于二甲双胍而言, 在过去, 许多临床医生担心 T2DM 合并肝硬化患者给予二甲双胍治疗会增加乳酸性酸中毒和肝损伤的风险, 有时甚至在诊断为肝硬化后停用二甲双胍。然而, 一项大型队列研究显示, 诊断肝硬化后继续使用二甲双胍可以显著提高肝硬化各阶段的生存率, 提示二甲双胍对失代偿期肝硬化患者的安全性和耐受性良好^[13]。虽然没有设计随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 来证实二甲双胍改善糖尿病合并肝硬化患者生存的效果, 但迄今为止, 二甲双胍对肝硬化患者而言被认为是安全且耐受良好的。但是, 因为二甲双胍有发生乳酸性酸中毒的风险, 所以它不应该用于 Child-Pugh C 级肝硬化患者和存在严重肾功能损害的患者。

2 噻唑烷二酮类

噻唑烷二酮类 (thiazolidinediones, TZDs), 如吡格列酮和罗格列酮, 通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)- γ 调节胰岛素敏感性。PPAR- γ 受体在脂肪组织中表达最多, 在人类的结肠、肾、肝和小肠中表达较少。TZDs 调节脂肪组织分布, 减少内脏脂肪, 包括肝脏脂肪, 但它们会增加外周肥胖。

在脂肪性肝炎中, 脂肪组织功能障碍和 IR 可能发挥致病作用, 因此, TZDs 可用于治疗这类患者。研究表明, 吡格列酮和罗格列酮在改善体重、肝酶、血脂方面具有显著作用, 但对肝纤维化的改善未见报道^[14-15]。Cusi 等^[16]于 2016 年进行的试验共纳入了 101 名肝活检证实为 NASH 的糖尿病前期或 2 型糖尿病患者, 分为对照组 ($n = 51$)、吡格列酮组 ($n = 50$) 两组, 吡格列酮组以 45 mg/d 剂量给药 18 个月, 研究的主要目标是 NAFLD 疾病活动评分至少减少 2 分并且肝纤维化没有恶化, 次要目标包括通过基于磁共振的肝脏脂肪含量分数 (MRI-PDFF)

测量的肝脏甘油三酯 (serum triglyceride, TG) 含量和代谢参数, 结果显示吡格列酮组 58% 达到主要目标和 51% 出现肝纤维化的改善, 肝脏 TG 含量从 19% 降至 7%。此外, 这是迄今为止唯一一次使用 TZDs 超过一年的试验。因此, 治疗时间可能对 NASH 的组织学发现有影响。

关于 TZDs 对 NASH 患者组织学表现的几项 Meta 分析结果并不完全相同^[17-20]。虽然所有的 Meta 分析都显示 TZDs 对小叶炎症发挥有益作用, 但目前对脂肪变性、纤维化或气球样变的改善尚不清楚。肝纤维化没有显著改善, 但在 TZDs 治疗中加入改变生活方式后, TZDs 治疗有明显的改善。此外, 4 项 Meta 分析中的两项显示出脂肪变性和气球样变有改善^[17-18]。

TZDs 的主要不良反应是心力衰竭和外周性水肿。研究显示, 接受 TZDs 治疗的女性患者发生骨折的风险显著增加, 但男性并无明显差异^[21]。与使用罗格列酮治疗的患者相比, 使用吡格列酮治疗的患者患膀胱癌风险增加^[22]。此外, 许多试验表明 TZDs 治疗与体重增加有关。吡格列酮是这类药物中唯一可用于 NAFLD 患者的药物, 但需要仔细监测, 尤其是在排除心力衰竭或其他禁忌症后, 在兼有 NASH 和 T2DM 患者中更好地使用 TZDs。

3 α -葡萄糖苷酶抑制剂

阿卡波糖在胃肠道内发挥作用, 完全在胃肠道内代谢, 其特点是全身生物利用度低^[23]。研究认为, 米格列醇不在人体内代谢, 并且以原型通过肾脏排泄清除^[24]。因此, α -葡萄糖苷酶抑制剂可用于肝病患者的降糖治疗。

α -葡萄糖苷酶抑制剂由于缺乏肠道吸收和肝脏代谢, 一些文献报道了其良好的耐受性以及肝脏没有毒性作用。正是由于这些特征, 该类物质对慢性肝病患者没有进行大规模对比研究。然而, 临床研究表明, 阿卡波糖可以安全有效地用于患有慢性肝病、酒精性肝硬化、代偿期肝硬化和轻度肝性脑病的糖尿病患者^[25]。

Komatsu 等^[26]对 17 位使用米格列醇的患者进行为期 12 个月的临床及肝脏组织学观察, 米格列醇治疗显著降低体质指数 (body mass index, BMI)、肝酶和糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) ($P < 0.001$), 其中 11 例患者治疗后肝活检显示脂肪变性显著改善 ((1.5 ± 0.7) 比 (2.2 ± 0.6) , $P = 0.001$), 小叶炎症减轻 ((1.3 ± 0.5) 比 (1.8 ± 0.8) , $P = 0.014$),

门静脉炎症评分 ((0.1 ± 0.3) 比 (0.6 ± 0.5) , $P = 0.025$) 和 NAFLD 活性评分 ((3.9 ± 1.4) 比 (5.5 ± 1.5) , $P = 0.012$) 显著降低, 纤维化和肝细胞气球样变未发生变化, 提示米格列醇通过减少脂肪变性和减轻小叶炎症从而改善 NASH 活性。根据现有证据, 使用 α -葡萄糖苷酶抑制剂是相对安全的, 在慢性肝病患者中无需调整剂量即可使用。 α -葡萄糖苷酶抑制剂在 Child-Pugh A 级和 B 级中是安全的, 但是, 它们在 Child-Pugh C 级患者中不是首选。

4 胰高血糖素样肽-1受体激动剂

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂是一类批准用于治疗 T2DM 的药物。GLP-1 由回肠和结肠黏膜层的 L 细胞分泌, 作为 GLP-1 受体的激动剂, 刺激胰腺 β 细胞分泌胰岛素, 抑制胰高血糖素释放和维持葡萄糖稳态。它们可以降低食欲、延缓胃排空、减轻体重、改善心脏功能并且对肝脏也有益处^[27]。GLP-1 类似物不仅可以减少肝脏脂肪变性和改善 NAFLD/NASH, 还可以降低血糖和减轻肝脏炎症, 改善心脏功能和防止肾功能障碍, 从而延缓 NAFLD 向 NASH 的进展^[28]。

艾塞那肽是从美国大毒蜥唾液腺中分离出的一种激素的合成形式, 是该类第一种被批准用于 T2DM 的药物。Patel 等^[29]研究显示艾塞那肽显著改善肝酶并减轻体重, 还抑制小鼠肝脏脂肪变性和纤维化的进展。Diaz 等^[30]对 58 例 NAFLD 合并 T2DM 的患者进行为期 6 个月的观察, 所有患者均出现了体重减轻, 在不同治疗组中出现肝脏超声下 NAFLD 改善的比例为: 格列齐特 33.3%, 吡格列酮 37.5%, 西格列汀 45.5%, 艾塞那肽 80%, 利拉鲁肽 33% ($P = 0.28$)。Shao 等^[31]纳入 60 名 NAFLD 合并 T2DM 患者, 并随机分为艾塞那肽治疗组 ($n = 30$) 用艾塞那肽和甘精胰岛素治疗、强化胰岛素治疗组 ($n = 30$) 用门冬胰岛素和甘精胰岛素治疗 12 周, 研究发现与强化胰岛素治疗组相比, 艾塞那肽治疗组的体重、腰围和肝酶显著降低 ($P < 0.01$), 此外, 对所有患者进行肝脏超声显示艾塞那肽治疗组的 NAFLD 逆转率明显高于强化胰岛素治疗组 (93.3% 比 66.7%, $P < 0.01$)。

利拉鲁肽是一种长效 GLP-1 受体激动剂, 可以每天使用一次。利拉鲁肽对肝脏组织学的影响首先在 LEAN 试验中进行评估, LEAN 试验是一项多中心随机双盲安慰剂对照 II 期临床试验, 纳入了 52 例经活检证实为 NASH 的患者使用利拉鲁肽 (1.8

mg/d) 与安慰剂的比较^[32], 最终利拉鲁肽组的 26 人中有 9 人 (39%) 出现 NASH 的好转 (定义为肝细胞气球样消失) 且没有肝纤维化加重 ($P = 0.019$), 安慰剂组的 26 人中有 2 人 (8%) 实现了肝脏组织学改善。利拉鲁肽显著改善脂肪变性, 但在肝小叶炎症和 NAFLD 活动评分中并没有显著差异。研究认为, 利拉鲁肽可能是通过协同多因素效应在起作用, 使其产生直接的肝脏效应, 减轻体重。无论 NASH 的严重程度如何, 利拉鲁肽在肝硬化患者中也表现出良好的安全性^[33]。Khoo 等^[34] 纳入 24 例患有 NAFLD 的肥胖患者, 分为有氧运动组 (约 200 min/w, $n = 12$) 和利拉鲁肽组 (3 mg/d, $n = 12$), 持续治疗 26 周后观察到两组均出现体重减轻 ((-3.5 ± 3.3) 比 (-3.5 ± 2.1) kg, $P = 0.72$), 同时 ALT ((-42 ± 46) 比 (-34 ± 27) U/L, $P = 0.52$) 和 AST ((-23 ± 24) 比 (-18 ± 15) U/L, $P = 0.53$) 也有下降趋势, 提示利拉鲁肽与改变生活方式一样有效。

最近一项评估度拉糖肽对同时伴有 NAFLD 和 T2DM 患者的影响的研究报告显示, 转氨酶水平和体重显著降低, 此外, HbA1c 也有所改善。尽管有这些结果, 但还需要进一步的研究来评估度拉糖肽和其他 GLP-1 受体激动剂的益处和长期结果^[35]。

5 二肽基肽酶-4抑制剂

二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 是细胞表面的丝氨酸蛋白酶, 能够快速降解 GLP-1, 使其失活, 阻断这种酶的药物被用于治疗糖尿病^[36]。在体内和体外的研究中, DPP-4 抑制剂对 NAFLD 都发挥了有益作用。

研究表明, DPP-4 通过激活肝星状细胞从而在肝脏的成纤维细胞活化过程中起主要作用, DPP-4 抑制剂通过抑制肝星状细胞增殖和胶原合成从而抑制大鼠肝纤维化的进展^[37]。在小鼠模型中, 吉格列汀^[38]、阿格列汀^[39]、替格列汀^[40]、西格列汀^[41]和利格列汀^[42]能够减轻肝脏脂肪变性、炎症、肝脏脂肪生成以及 IR。根据这些试验结果, 许多研究测试了 DPP-4 抑制剂 (多数使用西格列汀) 在人体中的作用。在其中一项研究中, 50 名 NAFLD 患者被随机分配接受西格列汀 (100 mg/d) 或安慰剂治疗 24 周, ALT、AST、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 均未显示出差异, 通过 MRI-PDFF (西格列汀组与安慰剂组之间的平均差异: -1.3%, $P = 0.4$), 西格列汀在降低肝脏脂肪方面没有明显优于安慰剂。与基线相比, 西格列汀 (18.1%至 16.9%, $P =$

0.27) 或安慰剂 (16.6%至 14.0%, $P = 0.07$) 治疗结束时 MRI-PDFF 无显著差异^[43]。2017 年发表的第二项研究旨在测试西格列汀治疗 24 w 后 NAFLD 患者的组织学和非组织学变化。与基线相比, 西格列汀组降低 HbA1c ((6.7 ± 0.4) % 比 (7.9 ± 1.0) %, $P = 0.02$)、脂联素 ((4.7 ± 3.5) 比 (3.9 ± 2.7) $\mu\text{g/mL}$, $P = 0.06$)、TG ((1.26 ± 0.43) 比 (2.80 ± 1.64) mmol/L, $P = 0.08$)。与安慰剂组相比, 西他列汀组在 HbA1c ($P = 0.19$)、脂联素 ($P = 0.095$) 和 TG ($P = 0.19$) 方面没有显著改善, 但确实有改善的趋势, 在人体测量学、肝酶、脂肪细胞因子、体脂分布或肝脏活检纤维化评分方面均没有出现显著变化^[44]。2018 年, 又有一项 RCT 将使用西格列汀联合其他降糖药物治疗与单独使用西格列汀作比较, 该试验的结果是与 NAFLD 患者单独使用西格列汀相比, 西格列汀与其他药物联用会明显降低空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) ($P < 0.01$)、AST ($P = 0.018$)、胆固醇 (total cholesterol, TC) ($P = 0.029$) 和 LDL ($P < 0.01$)^[45]。2016 年的一项 RCT 获得了与西格列汀不同的结果, 其中 58 名患者被随机分配接受安慰剂或维格列汀 (50 mg/次, 2 次/d) 治疗共 12 w, 研究发现维格列汀明显降低 BMI ((27 ± 5) 比 (30 ± 4) kg/m^2 , $P = 0.005$)、TG ((115 ± 22) 比 (190 ± 24) mg/dl, $P = 0.005$)、TC ((220 ± 20) 比 (252 ± 24) mg/dl, $P = 0.031$)、ALT ((48 ± 14) 比 (78 ± 17) IU/L, $P = 0.036$)、AST ((41 ± 11) 比 (63.3 ± 13) IU/L, $P = 0.002$), 使用肝脏超声对脂肪肝评分发现总体改善达 65.5%^[46]。此外, 2015 年 Macauley 等^[47] 在一项为期 6 个月的血糖控制良好的糖尿病患者的 RCT 中报道, 使用维达列汀后患者 TG 水平降低了 27%, 并且 ALT 水平也有所改善。

在接受 DPP-4 抑制剂治疗的患者中, 最常见的不良反应是上呼吸道感染、鼻咽炎、尿路感染和头痛^[48]。研究报道, 在 48 周的随访期间, 西格列汀组和对照组的 AST 和 ALT 水平无显著变化, 说明西格列汀治疗对 HCV 相关的 T2DM 患者是有效和安全的, 提示西格列汀可安全有效地给予糖尿病合并慢性肝病患者的 RCT 中报道, 使用维达列汀后患者 TG 水平降低了 27%, 并且 ALT 水平也有所改善。

以上数据均是在小群体中获得的, 结果仍然很薄弱, 需要进行更多样本量和延长随访时间的研究, 以评估 DPP-4 抑制剂治疗同时患有 T2DM 和 NAFLD/NASH 的有效性。

6 钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂

钠-葡萄糖共转运蛋白-2 (sodium-glucose cotrans-

porter 2, SGLT-2) 抑制剂通过减少肾脏葡萄糖重吸收发挥降糖作用。SGLT-2 抑制剂的优点包括减轻体重、降低血压和较低的低血糖风险^[50]。

用动物模型进行的几项临床前期研究表明, 伊普拉列净、瑞格列净、鲁格列净、坎格列净、恩格列净和托格列净可能与改善肝脏脂肪变性有关, 在某些情况下也与改善肝纤维化有关^[51-58]。到目前为止, 关于 SGLT-2 抑制剂在 NAFLD/NASH 患者肝脏组织学改善中的作用的研究尚未见报道。

在 Ito 等^[14]的研究中, 66 名 T2DM 和 NAFLD 患者被随机分配接受伊普拉列净 ($n = 32$) 或吡格列酮 ($n = 34$), 24 周后通过计算机断层成像中肝/脾衰减比 (liver-to-spleen attenuation ratio, L/S 比值) 相较基线的变化评估肝脏脂肪含量。虽然两组间 ALT、AST、HbA1c 和 FPG 没有差异, 但是结果显示, 只有在接受伊普拉列净治疗的患者中肝脏脂肪含量和体重出现明显降低 ($P < 0.0001$ 和 $P = 0.0013$)。Shibuya 等^[59]将 32 例 NAFLD 合并 T2DM 的患者分为鲁格列净组 (2.5 mg/d, $n = 16$) 和二甲双胍组 (1500 mg/d, $n = 16$), 进行为期 6 个月的观察研究后发现鲁格列净组在降低 HbA1c 和 BMI 方面显著优于二甲双胍组 ($P = 0.015$ 、 0.031), 但是两组在改善 ALT、FPG 方面无明显差异 ($P = 0.064$ 、 0.583)。研究通过 L/S 比值相较基线的变化评估肝脏脂肪含量。与基线相比, 鲁格列净组、二甲双胍组的 L/S 比值变化显著 ($P = 0.0008$ 、 0.017), 且鲁格列净组的 L/S 比值变化较二甲双胍组更显著 ($P < 0.01$)。同样在 Kuchay 等^[60]的研究中, 通过 MRI-PDFF 显示恩格列净组出现肝脏脂肪含量显著减少 (恩格列净和对照组之间的平均 MRI-PDFF 差异为 -4.0% , $P < 0.0001$), 与基线相比, 恩格列净组治疗结束时 MRI-PDFF 显著降低 (11.3% 比 16.2% , $P < 0.0001$)。它还证明了恩格列净可以改善 ALT 水平 ($P = 0.005$), 但 AST 与 GGT 水平无明显变化 ($P = 0.212$ 、 0.057)。Eriksson 等^[61]进行了为期 12 周的多中心双盲 RCT, 主要研究达格列净和 ω -3 羧酸 (omega-3 carboxylic acids, OM-3CA) 单独或联用对 NAFLD 合并 T2DM 患者肝脏脂肪含量的影响, 84 名受试者共分为四组: 达格列净组 (10 mg/d, $n = 21$)、OM-3CA 组 (4 g/d, $n = 20$)、两药联用组 ($n = 22$) 和安慰剂组 ($n = 21$)。研究通过 MRI-PDFF 评估肝脏脂肪含量。与基线相比, 所有治疗方案均显著降低了肝脏脂肪含量 (OM-3CA 组: -15% ; 达格列净组: -13% ; 两药联用组: -21%)。与安慰剂组相比, 两药联合治疗方

案减少肝脏 MRI-PDFF ($P = 0.046$) 和肝脏脂肪总量 (-24% , $P = 0.037$)。一项回顾性研究进一步证实了该结论, 该研究评估了 SGLT-2 抑制剂作为二线治疗对于患有 T2DM 的 NAFLD 患者的有效性, 加用依格列净可显著降低 ALT ($38:62$ IU/L, $P < 0.01$) 和肝脏纤维化指数 ($1.39:1.75$, $P = 0.04$), 同时体重 ($81.7:84.8$ kg, $P < 0.01$)、HbA1c ($7.6\% : 8.4\%$, $P < 0.01$) 也出现明显下降^[62]。Takase 等^[63]进行了一项前瞻性观察研究, 通过脂肪肝指数 (fatty liver index, FLI) 评估依格列净对 T2DM 患者脂肪肝的改善效果, 21 例 T2DM 患者使用依格列净治疗 16 周后 FLI 显著下降 (60.3 ± 25.5 比 70.1 ± 19.4), $P = 0.0009$ 。

SGLT-2 抑制剂可促进葡萄糖从尿液排出, 从而增加了泌尿生殖道发生细菌和霉菌感染的风险。也有报道表明, 这可能会增加恶性肿瘤的风险, 尤其是乳腺或膀胱, 但还没有研究证实这种可能性^[64]。其他可能的不良反应包括酮症酸中毒、低血容量和胆固醇水平升高。

7 胰岛素

胰岛素治疗是 T2DM 合并晚期肝病 (如 Child-Pugh C 级肝硬化) 的首选治疗方法, 与其他降糖药物不同, 无论肝脏损害的严重程度如何, 胰岛素均可用于所有肝硬化患者。目前最被推崇的是延迟胰岛素治疗的开始时间或使用强化胰岛素治疗方案, 特别是肥胖患者, 减轻体重的药物 (如二甲双胍、GLP-1 受体激动剂或 SGLT-2 抑制剂) 或不改变体重的药物 (如 DPP-4 抑制剂) 通常是首选的并且普遍认为比胰岛素和其他增加体重的降糖药物 (如格列酮类) 更安全^[65]。但是, 最近也有研究数据表明, 肥胖患者在使用胰岛素后体重增长的绝对值明显低于正常和超重患者使用胰岛素后体重增长的绝对值^[66]。

此外, 胰岛素是一种生长激素, 具有众所周知的致癌风险。接受外源性胰岛素治疗的糖尿病患者胰岛素水平会升高, 并且这会增加 T2DM 患者罹患结直肠癌的风险^[67]。研究发现, 亚洲人群中接受胰岛素治疗的患者罹患肝癌风险较高。胰岛素有利于细胞增殖和胰岛素样生长因子 1 的产生, 并且胰岛素主要用于血糖水平未控制的肥胖患者, 这两个因素也可能与癌症进展有关。

胰岛素最主要的不良反应是低血糖。与传统的动物胰岛素和人胰岛素相比, 胰岛素类似物能更加有效地控制血糖, 同时具有较好的安全性, 突出表现在其可显著减少低血糖的发生风险。在失代偿期

肝硬化患者中, 胰岛素需求可能不同。

因此, 目前胰岛素并不是治疗 NAFLD 合并 T2DM 的理想药物, 应将其应用于不能接受其他降糖药物治疗的晚期肝硬化患者或者是口服降糖药物控制不良的 T2DM 患者。

8 其他

磺脲类药物目前在二甲双胍单药治疗失败后被定位为二线治疗用药。与二甲双胍和最新的降糖疗法相比, 它引发低血糖的风险更高^[68]。研究显示, 格列本脲血浆半衰期短(2~10 h), 但生物效应较长; 与格列本脲相比, 格列齐特的确诊低血糖事件减少约 50%; 格列吡嗪具有较短的半衰期, 使其比格列本脲产生低血糖的可能性更小^[69]。

格列奈类(包括瑞格列奈)以胰岛素早期释放为靶点, 可刺激胰腺快速分泌胰岛素, 降低餐后血糖。与磺脲类药物不同, 它们在 β 细胞膜上有一个独特的结合位点, 从而产生更强、更快的胰岛素作用。格列奈类的特点是半衰期较短, 且它们没有明显的肾脏排泄。尽管它们在肝脏中代谢, 目前还没有大规模的研究来评估瑞格列奈对 T2DM 合并慢性肝病患者的疗效和安全性^[70]。同时, 没有明确的证据支持已有轻度肝功损害的糖尿病患者使用格列奈类后具有更高的严重肝毒性风险^[23]。

甲状腺激素对脂质代谢的调节作用主要是通过调节肝脏脂肪代谢来完成的, 甲状腺激素增加脂肪酸的 β -氧化从而降低肝内脂质含量(intrahepatic lipid content, IHLC)^[71]。Bruinstroop 等^[72]纳入 20 例患有 NAFLD 合并 T2DM 的男性患者, 给予低剂量甲状腺素治疗 16 周后, 通过 MRI-PDFC 评估 IHLC 的变化。与基线相比, HbA1c、TC、TG、LDL-C 和高密度脂蛋白胆固醇水平均无明显变化, 但是 BMI (30.6:30.9 kg/m², $P = 0.044$) 和 IHLC (11% : 13%, $P = 0.046$) 明显下降。迄今为止, 关于甲状腺素减少肝脏脂肪变性的报道较少, 尚需大规模、长时间的研究以评估甲状腺素治疗同时患有 T2DM 和 NAFLD/NASH 的有效性及其安全性。

9 结论

NAFLD 是世界上常见的病症之一, 其发病率正在逐年增加。与此相关的重要危险因素之一是糖尿病。由于这个原因, 大量患有 NAFLD 的患者同时出现糖尿病, 特别是 T2DM, 并且在这种情况下患者发生炎症反应和肝损伤的比例较高。由于

NAFLD 的发病机制尚未完全明确, 目前还没有针对该病的特异性药物治疗方法。已经测试了许多药物用以改善脂肪组织炎症反应、脂肪及肌肉组织的 IR, 进而保护肝细胞, 阻断肝脏炎症及纤维化的衍生反应。在此期间, 科学家们研究发表了许多关于降糖药物的试验, 如二甲双胍、DPP-4 抑制剂、SGLT-2 抑制剂或 TZDs 药物。大多数药物具有降低体重和肝酶, 减轻肝脏脂肪变性、炎症和纤维化程度的潜力, 但是对于临床 NAFLD 治疗的长期疗效尚不明确, 因此, 目前临床医师不宜将降糖药物作为 NAFLD/NASH 合并 T2DM 患者的常规药物。

能够同时治疗 NAFLD 和 T2DM 的降糖药物可以防止肝脏损害进一步恶化。正是由于这些原因以及目前缺乏针对 NAFLD/NASH 合并 T2DM 患者的特定治疗方法, 因而阐明糖尿病患者使用降糖药物的同时强调其肝脏安全性是至关重要的。所有降糖药物均可用于代偿期肝硬化患者, 但仍未有明确的关于晚期肝硬化患者的数据, 特别是格列酮类、GLP-1 受体激动剂、DPP-4 抑制剂和 SGLT-2 抑制剂, 期待未来有更多的研究可以使患者受益。

[参 考 文 献]

- [1] Younossi ZM. Patient-reported outcomes and the economic effects of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: the value proposition. *Hepatology*, 2018, 68: 2405-12
- [2] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease--meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016, 64: 73-84
- [3] Bhala N, Younes R, Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Curr Pharm Des*, 2013, 19: 5169-76
- [4] Mantovani AD, Byrne C, Bonora E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2018, 41: 372-82
- [5] Labenz C, Huber Y, Kalliga E, et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48: 1109-16
- [6] Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int*, 2017, 37: 97-103
- [7] Sarosiekjeznach-Steinhagen A, Ostrowska J, Czerwonogrodzka-Senczyzna A, et al. Non-alcoholic liver disease - diagnosis and treatment. *Pol Merkur Lekarski*, 2017, 43: 237-42
- [8] Peng Y, Chen SH, Liu XN. Efficacy of different antidiabetic drugs based on metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis involving eight eligible randomized-controlled trials. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 2795-806

- [9] Feng W, Gao C, Bi Y, et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes*, 2017, 9: 800-9
- [10] Kheirandish M, Mahboobi H, Yazdanparast M, et al. Anti-cancer effects of metformin: recent evidences for its role in prevention and treatment of cancer. *Curr Drug Metab*, 2018, 19: 793-7
- [11] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*, 2015, 528: 262-6
- [12] Rumberger JM, Arch JR, Green A. Butyrate and other short-chain fatty acids increase the rate of lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *PeerJ*, 2014, 2: e611
- [13] Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology*, 2014, 60: 2008-16
- [14] Ito D, Shimizu S, Inoue K, et al. Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, 24-week, open-label, active-controlled trial. *Diabetes Care*, 2017, 40: 1364-72
- [15] Yaghoubi M, Jafari S, Sajedi B, et al. Comparison of fenofibrate and pioglitazone effects on patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29: 1385-8
- [16] Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. 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
- [17] Sawangjit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P, et al. Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine*, 2016, 95: e4529
- [18] He L, Liu X, Wang L, et al. Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine*, 2016, 95: e4947
- [19] Said A, Akhter A. Meta-analysis of randomized controlled trials of pharmacologic agents in non-alcoholic steatohepatitis. *Ann Hepatol*, 2017, 16: 538-47
- [20] Singh S, Khera R, Allen AM, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Hepatology*, 2015, 62: 1417-32
- [21] Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone*, 2014, 68: 115-23
- [22] Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*, 2016, 352: i1541
- [23] Scheen AJ. Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10: 839-57
- [24] Ghani U. Re-exploring promising α -glucosidase inhibitors for potential development into oral anti-diabetic drugs: finding needle in the haystack. *Eur J Med Chem*, 2015, 103: 133-62
- [25] Gentile S, Guarino G, Romano M, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3: 184-91
- [26] Komatsu M, Tanaka N, Kimura T, et al. Miglitol attenuates non-alcoholic steatohepatitis in diabetic patients. *Hepatol Res*, 2018, 48: 1092-8
- [27] Gastaldelli A, Marchesini G. Time for glucagon like peptide-1 receptor agonists treatment for patients with NAFLD? *J Hepatol*, 2016, 64: 262-4
- [28] Bifari F, Manfrini R, Dei Cas M, et al. Multiple target tissue effects of GLP-1 analogues on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Pharmacol Res*, 2018, 137: 219-29
- [29] Patel V, Johrapurkar A, Kshirsagar S, et al. Coagonist of glucagon-like peptide-1 and glucagon receptors ameliorates nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96: 587-96
- [30] Díaz EG, Guagnozzi D, Gutiérrez V, et al. Effect of incretin therapies compared to pioglitazone and gliclazide in non-alcoholic fatty liver disease in diabetic patients not controlled on metformin alone: an observational, pilot study. *Endocrinol Nutr*, 2016, 63: 194-201
- [31] Shao N, Kuang HY, Hao M, et al. Benefits of exenatide on obesity and non-alcoholic fatty liver disease with elevated liver enzymes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30: 521-9
- [32] 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: 679-90
- [33] Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 2016, 64: 399-408
- [34] Khoo J, Hsiang J, Taneja R, et al. Comparative effects of liraglutide 3 mg vs structured lifestyle modification on body weight, liver fat and liver function in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot randomized trial. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19: 1814-7
- [35] Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, et al. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res*, 2017, 47: 1206-11
- [36] Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18: 203-16
- [37] Kaji K, Yoshiji H, Ikenaka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor attenuates hepatic fibrosis via suppression of activated hepatic stellate cell in rats. *J Gastroenterol*, 2014, 49: 481-91
- [38] Hwang HJ, Jung TW, Kim BH, et al. A dipeptidyl peptidase-IV inhibitor improves hepatic steatosis and insulin resistance by AMPK-dependent and JNK-

- dependent inhibition of LECT2 expression. *Biochem Pharmacol*, 2015, 98: 157-66
- [39] Tobita H, Sato S, Yazaki T, et al. Alogliptin alleviates hepatic steatosis in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease by promoting CPT1a expression via Thr172 phosphorylation of AMPK α in the liver. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 6840-6
- [40] Ideta T, Shirakami Y, Miyazaki T, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin attenuates hepatic lipogenesis via AMPK activation in non-alcoholic fatty liver disease model mice. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 29207-18
- [41] Shen T, Xu B, Lei T, et al. Sitagliptin reduces insulin resistance and improves rat liver steatosis via the SIRT1/AMPK α pathway. *Exp Ther Med*, 2018, 16: 3121-8
- [42] Klein T, Fujii M, Sandel J, et al. Linagliptin alleviates hepatic steatosis and inflammation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Med Mol Morphol*, 2014, 47: 137-49
- [43] Cui J, Philo L, Nguyen P, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol*, 2016, 65: 369-76
- [44] Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, et al. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol*, 2017, 23: 141-50
- [45] Sayari S, Neishaboori H, Jameshorani M. Combined effects of synbiotic and sitagliptin versus sitagliptin alone in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*, 2018, 24: 331-8
- [46] Hussain M, Majeed Babar MZ, Hussain MS, et al. Vildagliptin ameliorates biochemical, metabolic and fatty changes associated with non alcoholic fatty liver disease. *Pak J Med Sci*, 2016, 32: 1396-401
- [47] Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 1578-85
- [48] Li D, Shi W, Wang T, et al. SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20: 1972-6
- [49] Asakawa M, Mitsui H, Akihisa M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of diabetes mellitus complicated by chronic liver injury. *SpringerPlus*, 2015, 4: 346-52
- [50] Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. *Obes Rev*, 2018, 19: 1630-41
- [51] Honda Y, Imajo K, Kato T, et al. The selective SGLT2 inhibitor ipragliflozin has a therapeutic effect on nonalcoholic steatohepatitis in mice. *PLoS ONE*, 2016, 11: e0146337
- [52] Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, et al. Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. *PLoS ONE*, 2016, 11: e0151511
- [53] Nakano S, Katsuno K, Isaji M, et al. Remogliflozin etabonate improves fatty liver disease in diet-induced obese male mice. *J Clin Exp Hepatol*, 2015, 5: 190-8
- [54] Hayashizaki-Someya Y, Kurosaki E, Takasu T, et al. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic steatosis and fibrosis induced by choline-deficient l-amino acid-defined diet in rats. *Eur J Pharmacol*, 2015, 754: 19-24
- [55] Qiang S, Nakatsu Y, Seno Y, et al. Treatment with the SGLT2 inhibitor luseogliflozin improves nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*, 2015, 7: 104-10
- [56] Ji W, Zhao M, Wang M, et al. Effects of canagliflozin on weight loss in high-fat diet-induced obese mice. *PLoS One*, 2017, 12: e0179960
- [57] Jojima T, Tomotsune T, Iijima T, et al. Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*, 2016, 8: 45-55
- [58] Obara K, Shirakami Y, Maruta A, et al. Preventive effects of the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor tofogliflozin on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic mice. *Oncotarget*, 2017, 8: 58353-63
- [59] Shibuya T, Fushimi N, Kawai M, et al. Luseogliflozin improves liver fat deposition compared to metformin in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective randomized controlled pilot study. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20: 438-42
- [60] 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, 41: 1801-8
- [61] Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*, 2018, 61: 1923-34
- [62] Ohki T, Isogawa A, Toda N, et al. Effectiveness of ipragliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, as a second-line treatment for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus who do not respond to incretin-based therapies including glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Drug Investig*, 2016, 36: 313-9
- [63] Takase T, Nakamura A, Miyoshi H, et al. Amelioration of fatty liver index in patients with type 2 diabetes on ipragliflozin: an association with glucose-lowering effects. *Endocr J*, 2017, 64: 363-7
- [64] Faillie JL. Pharmacological aspects of the safety of gliflozins. *Pharmacol Res*, 2017, 118: 71-81
- [65] Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, et al. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18: 401-9
- [66] Paul SK, Shaw JE, Montvida O, et al. Weight gain in

- insulin-treated patients by body mass index category at treatment initiation: new evidence from real-world data in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18: 1244-52
- [67] Sinagra E, Guarnotta V, Raimondo D, et al. Colorectal cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a single-center experience. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 4: 1101-7
- [68] Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, et al. Prevalence and incidence of hypoglycaemia in 532,542 people with type 2 diabetes on oral therapies and insulin: a systematic review and meta-analysis of population based studies. *PLoS One*, 2015, 10: e0126427
- [69] 母义明, 杨文英, 朱大龙, 等. 磺脲类药物临床应用专家共识(2016年版). *药品评价*, 2017, 14: 5-12
- [70] Mantovani A, Grani G, Chioma L, et al. Severe hypoglycemia in patients with known diabetes requiring emergency department care: a report from an Italian multicenter study. *J Clin Transl Endocrinol*, 2016, 5: 46-52
- [71] Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 259-69
- [72] Bruinstroop E, Dalan R, Cao Y, et al. Low-dose levothyroxine reduces intrahepatic lipid content in patients with type 2 diabetes mellitus and NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103: 2698-706