

• 论著-研究报告 •

利拉鲁肽、利格列汀和二甲双胍治疗 2 型糖尿病 合并非酒精性脂肪肝临床疗效的比较

周笑漪

(湖北省中医院 内分泌科,湖北 武汉 430061)

摘要:[目的]探讨利拉鲁肽、利格列汀和二甲双胍治疗 2 型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪肝(NAFLD)的有效性,并比较其疗效。[方法]选取 90 例 T2DM 合并 NAFLD 患者,随机分为利拉鲁肽组、利格列汀组及二甲双胍组,各 30 例,分别予以相应药物治疗,治疗 12 周后比较 3 组患者治疗前后体重、BMI、血糖(FPG,2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、血脂(TC,TG,LDL-c)、肝功能(ALT,AST,GGT)及脂肪肝分级(通过肝脏 CT 诊断)。[结果]治疗前 3 组患者各项指标差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后除利格列汀组体重无显著变化($P>0.05$),其余各项指标均较治疗前显著改善($P<0.05$);利拉鲁肽改善体重(W)、体质指数(BMI)、血糖、HbA1c、血脂、肝功能及脂肪肝分级程度较另 2 组更显著,而对 HOMA-IR 的改善与利格列汀差异无统计学意义;利格列汀组治疗后血糖、HbA1c、HOMA-IR、血脂、肝功能及脂肪肝分级程度较二甲双胍组改善更显著($P<0.05$)。二甲双胍组有 1 例胃肠不适伴腹泻,减量后好转,其余组无显著不良反应,组间不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。[结论]利拉鲁肽对 T2DM 合并 NAFLD 患者稳定血糖、改善血脂及肝功能以及降低脂肪肝等级作用优于利格列汀和二甲双胍,且与利格列汀比较,具有更好的减重作用,无显著不良反应,患者接受度高,值得临床推广。

关键词:利拉鲁肽;利格列汀;2 型糖尿病;非酒精性脂肪肝

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2019.03.09

中图分类号:R575.5 **文献标志码:**A

The comparative efficacy of liraglutide, linagliptin and metformin in the treatment of type 2 diabetes(T2DM) complicated with non-alcoholic fatty liver disease

ZHOU Xiao-yi

(Department of Endocrinology, Hubei Provincial Traditional Chinese Medical Hospital, Wuhan 430061, China)

Corresponding author: ZHOU Xiao-yi, E-mail: 37828381@qq.com

Abstract:[Objective]To compare the efficacy of liraglutide, linagliptin and metformin in the treatment of type 2 diabetes(T2DM) complicated with non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD). [Methods]A total of 90 T2DM patients with NAFLD were selected and randomly divided into 3 group. Each group had 30 patients, and each group was received liraglutide, linagliptin, and metformin respectively for 12 weeks. Before and after the treatment, the body weight(W), body mass index(BMI), blood glucose(FPG, 2hPG), glycosylated hemoglobin(HbA1c), hemeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR), blood lipid(TC, TG, LDL-c), liver function(ALT, AST, GGT), and the classification of NAFLD (classified by liver CT scan) were monitored and compared. [Results]Before the treatment, there was no significant difference in the three groups of the indexes above, but after the treatment of 12 weeks, all the indexes except for W, BMI of the linagliptin group were significant ameliorated compared to before; blood glucose, HbA1c, blood lipid, liver function and the alleviation of the NAFLD grade in the liraglutide

收稿日期:2018-01-14

作者简介:周笑漪,女,硕士,主要研究方向:2 型糖尿病和肥胖的中西医治疗

通讯作者:周笑漪,E-mail:37828381@qq.com

group were significant superior to the other two groups ($P < 0.05$), but the difference of HOMA-IR between the liraglutide and linagliptin groups was not significant; the blood glucose, HbA1c, HOMA-IR, blood lipid, liver function and alleviation of the NAFLD grade in the linagliptin group were superior to the metformin group ($P < 0.05$). There was one patient suffered from gastrointestinal discomfort accompanied with diarrhoea in the metformin group, while no obvious side effect was discovered in the other groups, the differences were not significant ($P > 0.05$). [Conclusion] Liraglutide can significantly ameliorate the blood glucose, HbA1c, blood lipid, liver function and the grade of NAFLD in T2DM with NAFLD, and is worthy of clinical recommending.

Key words: liraglutide; linagliptin; type 2 diabetes; non-alcoholic fatty liver disease

非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 是脂肪组织以甘油三酯的形式在肝脏的过度蓄积^[1], 常与 2 型糖尿病合并存在, 2 型糖尿病患者中 NAFLD 的发病率显著升高^[2], 而 NAFLD 也会增加 T2DM 发病风险^[3]。胰岛素抵抗是两者共同的病理生理基础, 可以触发肝脏脂肪变性向脂肪性肝炎, 进而向肝纤维化的转变^[4]。本研究对 3 种不同降糖药物利拉鲁肽、利格列汀和二甲双胍对 2 型糖尿病合并 NAFLD 的疗效进行观察比较。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2016 年 6 月~2018 年 6 月收治的 T2DM 合并 NAFLD 患者 90 例, 糖尿病诊断参照世界卫生组织 1999 年糖尿病诊断标准, NAFLD 诊断参照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》2010 年修订版。排除标准: ①严重心、肝、肾功能不全、感染性疾病、急性心脑血管意外者; ②1 型糖尿病、合并急性并发症或 3 期以上慢性并发症的 2 型糖尿病患者; ③其他原因所致肝病, 如酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病等; ④<18 岁或>75 岁者、孕产妇、合并其他内分泌疾病, 如甲状腺疾病、肾上腺疾病、多囊卵巢综合征者; ⑤对该药物过敏或服用其他影响本研究药物者。将入组者按随机数字法随机分为利拉鲁肽组、利格列汀组和二甲双胍组, 每组各 30 例。3 组性别、年龄及病程长度差异无统计学意义, 具有可比性。患者均签署知情同意书。

1.2 方法

3 组患者均予以糖尿病饮食及运动指导, 入组前 4 周停用影响血脂药物, 分别给予利拉鲁肽第 1 周 0.6 mg 每日 1 次皮下注射, 第 2 周起 1.2 mg 每日 1 次皮下注射; 利格列汀 5 mg, 口服, qd; 二甲双胍 0.5 g, 口服, tid, 3 组均治疗 12 周。

1.3 观察指标

3 组患者分别于治疗前后测量体重、BMI, 并于入院 24 h 内及治疗结束后抽取静脉血测定肝功能 (ALT、AST、GGT), 血脂 (TC、TG、LDL-c), 血糖

(FBG、2hPG), 胰岛素 (FINS), 糖化血红蛋白 (HbA1c), 计算 HOMA-IR 值 (空腹血糖 \times 空腹胰岛素 / 22.5)。并进行肝脏 CT 检查, 确定脂肪肝程度分级。评价标准: 以肝脏和脾脏 CT 值比值为标准, 0.7~1.0 为轻度脂肪肝; 0.5~0.7 为中度脂肪肝; <0.5 为重度脂肪肝^[5]。显效: 脂肪肝临床缓解; 有效: 脂肪肝分级改善一个等级及以上; 无效: 脂肪肝程度无改善或加重。其中血糖、血脂、肝功能采用日立 7600 型全自动生化分析仪测定、胰岛素采用全自动免疫分析仪测定、HbA1c 采用离子交换层析法测定。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用配对样本 t 检验, 组间采用单因素方差分析及 LSD 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 3 组治疗前后体重、BMI、HOMA-IR、肝功能比较

3 组治疗前体重、BMI、HOMA-IR、ALT、AST、GGT 比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 治疗后利格列汀组体重和 BMI 无显著变化 ($P > 0.05$), 其余各组指标较治疗前均显著改善 ($P < 0.05$), 利拉鲁肽组与二甲双胍组比较体重、BMI、HOMA-IR、ALT、AST、GGT 改善程度更优 ($P < 0.05$), 利格列汀组与二甲双胍组比较 HOMA-IR、ALT、AST、GGT 改善更显著 ($P < 0.05$), 且利拉鲁肽组与利格列汀组比较体重、BMI 下降显著 ($P < 0.05$), 利拉鲁肽组 HOMA-IR 与利格列汀组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组治疗前后血糖和血脂改善情况比较

治疗前 3 组 FBG、2hBG、HbA1c、TC、TG 及 LDL-c 比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 治疗后各组血糖、HbA1c 及血脂均显著改善 ($P < 0.05$), 利拉鲁肽组 FBG、2hBG、HbA1c、TC、TG 及 LDL-c 改善情况均优于二甲双胍组 ($P < 0.05$), 利

格列汀组 FBG、2hBG、HbA1c、TC、TG 及 LDL-c 改善情况亦均优于二甲双胍组 ($P < 0.05$); 利拉鲁肽 TC、TG 及 LDL-c 改善情况均优于利格列汀组 ($P < 0.05$); 利拉鲁肽治疗后 FBG、2hBG、HbA1c 与利格列汀组差异不明显。见表 2。

2.3 3 组治疗前后非酒精性脂肪肝疗效比较

治疗后利拉鲁肽组 NAFLD 治疗总有效率为 86.67% (26/30), 利格列汀组 NAFLD 治疗总有效率为 63.33% (19/30), 二甲双胍组 NAFLD 治疗总有效率为 30.00% (9/30), 见表 3。

表 1 3 组治疗前后体重、BMI、HOMA-IR、肝功能比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	体重/kg	BMI/(kg · m ⁻²)	HOMA-IR
利拉鲁肽组	30	治疗前	78.57 ± 10.73	30.48 ± 3.87	2.78 ± 0.22
		治疗后	72.33 ± 8.08 ¹⁾²⁾³⁾	27.11 ± 3.30 ¹⁾²⁾³⁾	2.60 ± 0.16 ¹⁾²⁾
利格列汀组	30	治疗前	78.80 ± 8.99	29.05 ± 3.33	2.82 ± 0.20
		治疗后	77.80 ± 6.81	28.64 ± 2.92	2.64 ± 0.16 ¹⁾²⁾
二甲双胍组	30	治疗前	77.96 ± 7.81	29.18 ± 2.88	2.79 ± 0.20
		治疗后	76.73 ± 7.22 ¹⁾	28.77 ± 2.59 ¹⁾	2.75 ± 0.14 ¹⁾

组别	例数	时间	ALT/(U · L ⁻¹)	AST/(U · L ⁻¹)	GGT/(U · L ⁻¹)
利拉鲁肽组	30	治疗前	64.13 ± 13.61	83.93 ± 10.95	99.70 ± 9.66
		治疗后	52.43 ± 11.62 ¹⁾²⁾	69.67 ± 8.85 ¹⁾²⁾	82.40 ± 7.74 ¹⁾²⁾
利格列汀组	30	治疗前	65.67 ± 13.59	84.80 ± 10.26	98.70 ± 9.06
		治疗后	56.77 ± 10.43 ¹⁾²⁾	73.20 ± 6.89 ¹⁾²⁾	84.80 ± 8.28 ¹⁾²⁾
二甲双胍组	30	治疗前	66.03 ± 12.44	86.23 ± 9.38	96.50 ± 9.78
		治疗后	62.80 ± 8.23 ¹⁾	81.17 ± 6.73 ¹⁾	90.00 ± 5.94 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与二甲双胍组治疗后比较,²⁾ $P < 0.05$; 与利格列汀组治疗后比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 2 组治疗前后血糖、糖化血红蛋白及血脂比较

mmol/L, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	FBG	2hBG	TC
利拉鲁肽组	30	治疗前	9.26 ± 1.78	11.34 ± 1.82	7.08 ± 0.88
		治疗后	7.19 ± 0.81 ¹⁾²⁾	8.78 ± 1.40 ¹⁾²⁾	5.89 ± 0.59 ¹⁾²⁾³⁾
利格列汀组	30	治疗前	8.98 ± 1.86	10.71 ± 1.92	7.34 ± 0.98
		治疗后	7.15 ± 1.07 ¹⁾²⁾	8.67 ± 1.41 ¹⁾²⁾	6.32 ± 0.87 ¹⁾²⁾
二甲双胍组	30	治疗前	8.97 ± 1.82	11.05 ± 2.20	7.05 ± 0.95
		治疗后	7.99 ± 0.96 ¹⁾	9.91 ± 1.87 ¹⁾	6.79 ± 0.79 ¹⁾

组别	例数	时间	TG	LDL-c	HbA1c/%
利拉鲁肽组	30	治疗前	3.00 ± 1.29	4.32 ± 0.74	8.23 ± 1.47
		治疗后	2.07 ± 0.48 ¹⁾²⁾³⁾	3.20 ± 0.50 ¹⁾²⁾³⁾	7.06 ± 0.88 ¹⁾²⁾
利格列汀组	30	治疗前	3.15 ± 1.07	4.08 ± 0.76	8.32 ± 1.34
		治疗后	2.39 ± 0.54 ¹⁾²⁾	3.54 ± 0.61 ¹⁾²⁾	7.29 ± 0.69 ¹⁾²⁾
二甲双胍组	30	治疗前	2.99 ± 1.12	4.17 ± 0.67	8.37 ± 1.39
		治疗后	2.73 ± 0.72 ¹⁾	4.05 ± 0.53 ¹⁾	7.86 ± 0.91 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与二甲双胍组治疗后比较,²⁾ $P < 0.05$; 与利格列汀组治疗后比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 2 组患者临床脂肪肝治疗效果比较

例(%)

分组	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
利拉鲁肽组	30	18(60.00)	8(26.67)	4(13.33)	86.67 ¹⁾²⁾
利格列汀组	30	10(33.33)	9(30.00)	11(36.67)	63.33 ¹⁾
二甲双胍组	30	4(13.33)	5(16.67)	21(70.00)	30.00

与二甲双胍组治疗后比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与利格列汀组治疗后比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 不良反应

二甲双胍组治疗中有 1 例患者出现胃肠不适伴随腹泻,药物减量后缓解。其余组未观测到显著不良反应。3 组均未观察到低血糖反应。3 组不良反应差异无统计学意义。

3 讨论

非酒精性脂肪肝与 2 型糖尿病关系密切,超重、肥胖和胰岛素抵抗与 NAFLD 密切相关,目前 NAFLD 的治疗包括生活方式干预、控制代谢高危因素以及药物治疗。通过生活方式减重被推荐作为治疗 NAFLD 的第一步,其有效性也在随机对照试验中得到了证实^[6]。然而,生活方式干预取决于患者的自身管理,有时候很难达到效果^[7]。

GLP-1 是肠内分泌细胞 L-细胞分泌的一种肠促胰岛素激素,其分泌直接受到肠腔内食物而非葡萄糖的刺激,可增加胰岛素分泌^[8],抑制胰高糖素分泌和减慢胃排空^[9]。但 GLP-1 半衰期仅有不足 2 min,一旦进入循环会被 DPP4 酶迅速降解。因此,人们开发出 GLP-1 类似物和 DPP4 抑制剂用于治疗。

利拉鲁肽是目前批准用于糖尿病治疗的长效 GLP-1 类似物,最近被美国和欧洲批准用于肥胖。研究发现,在 NAFLD 患者中,利拉鲁肽比生活方式减重治疗能显著降低体重和肝脏酶学^[10],并有效降低患者血脂浓度,减轻胰岛素抵抗和肝损伤^[11],且利拉鲁肽较之西格列汀^[12]和艾塞那肽^[13]均具有更显著的降低体重作用,除此之外,利拉鲁肽还具有减轻肝脏炎症和纤维化的作用^[14]。最近 LEADER 研究揭示,利拉鲁肽可以显著降低心血管死亡、非致死性心梗、脑卒中的发生率;可使合并心血管疾病伴中重度肾功能不全患者获益,降低肾脏不良事件和新发大量蛋白尿的风险^[15]。LEAN 试验^[16]则探讨了利拉鲁肽对肝脏组织学的影响,发现利拉鲁肽能显著改善非酒精性脂肪肝的肝细胞气球样变性,且与对照组比较肝脏纤维化进展无显著差异。LEAN 的子研究^[17]还发现利拉鲁肽具有降低游离脂肪酸浓度,减少外周脂解作用,降低肝糖生成,改善肝脏胰岛素抵抗,减少肝脏纤维化相关前炎症因子,降低脂联素水平的作用,并由此推测利拉鲁肽的肝脏组织学获益可能源于其对肝脏的直接效应以及减重作用。

DPP-4 抑制剂通过抑制 GLP-1 降解发挥降血糖作用,研究发现肝脏脂肪变性程度越高的个体肝脏表达 DPP4 的程度和循环中 DPP4 的水平就越高^[18],而肝脏 DPP4 活性的升高会导致体内脂肪量的增加和脂肪组织的炎症状态^[19]。同时,NAFLD

患者肝脏 DPP4 mRNA 的表达水平远比健康人高,且 DPP4 活性和表达水平与肝脏脂肪变性及 NAFLD 等级相关^[20]。这些发现表明 DPP4 参与肝脏胰岛素敏感性的调节和随之而来的脂肪蓄积过程。

二甲双胍是一线降糖药,能改善代谢综合征状态并减低心血管风险^[21],多项 meta 分析^[22-23]显示,二甲双胍具有减重、降低腰围、改善胰岛素敏感性、降低血糖和 HbA1c,以及降低肝脏转氨酶等作用,但并未在改善肝脏组织学和肝纤维化方面发挥作用^[24]。

本研究比较了利拉鲁肽、利格列汀和二甲双胍治疗 T2DM 合并 NAFLD 患者的疗效,结果显示,3 者均能显著改善血糖、HbA1c、肝功能和 HOMA-IR,利格列汀无显著减重和改善 BMI 作用,其改善血糖、HbA1c、胰岛素抵抗指数、血脂和肝功能的作用优于二甲双胍,利拉鲁肽减重和降低腰围的作用最明显,且对血脂、肝功能的改善及脂肪肝综合疗效优于利格列汀和二甲双胍组,对血糖、HbA1c、HOMA-IR 的改善与利格列汀组比较差异无统计学意义。

综上所述,利拉鲁肽对于 T2DM 合并 NAFLD 患者的疗效最为确切,可以显著改善包括体重、BMI、血糖、HbA1c、HOMA-IR、肝功能、血脂在内的多项指标,对脂肪肝的综合疗效最佳;利格列汀也具有显著改善胰岛素敏感性和对血糖及肝脏酶学方面的效果,但对体重和 BMI 没有显著改善,因此,利拉鲁肽作为 T2DM 合并 NAFLD 的新型治疗手段,其具有减重、稳定血糖和治疗及延缓脂肪肝多重作用,可以进一步临床推广。

参考文献

- [1] Sarwar R, Pierce N, Koppe S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: current perspectives [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2018, 11(9): 533-542.
- [2] Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2(3): 262-265.
- [3] Targher G, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease: A novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2): 483-495.
- [4] Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up [J]. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1547-1554.
- [5] 杨永新. CT 在脂肪肝定量诊断中的价值. *中国医疗前*

- 沿,2013,8(23):95-95.
- [6] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2010, 51(1):121-129.
- [7] Wang RT, Koretz RL, Yee HF. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review [J]. *American Journal of Medicine*, 2003, 115(7):554-559.
- [8] Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1996, 31(7):665-670.
- [9] Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man [J]. *Dig Dis Sci*, 1993, 38(4):665-673.
- [10] Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: Individual patient data meta-analysis of the LEAD program [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(2):234-242.
- [11] 刘开渊. 利拉鲁肽对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝肝病脂肪变的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(3):195-198.
- [12] Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, et al. The Effectiveness of Liraglutide in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Compared to Sitagliptin and Pioglitazone [J]. *Scient World J*, 2012, 2012:496453.
- [13] Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION: 6): a randomised, open-label study [J]. *Lancet*, 2013, 381(9861):117-124.
- [14] de Mesquita FC, Guixé-Muntet S, Fernández-Iglesias A, et al. Liraglutide improves liver microvascular dysfunction in cirrhosis: Evidence from translational studies [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3255-3255.
- [15] Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes; evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial [J]. *Am Heart J*, 2013, 166(5):823-830.
- [16] 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 [J]. *The Lancet*, 2016, 387(10019):679-690.
- [17] Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2):399-408.
- [18] Baumeier C, Saussenthaler S, Kammel A, et al. Hepatic DPP4 DNA methylation associates with fatty liver [J]. *Diabetes*, 2017, 66(1):25-35.
- [19] Christian B, Luisa S, Sophie S, et al. Elevated hepatic DPP4 activity promotes insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Molecular Metabolism*, 2017, 6(10):1254-1263.
- [20] Balaban YH, Korkusuz P, Simsek H, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) in NASH patients [J]. *Ann Hepatol*, 2007, 6(4):242-250.
- [21] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Lancet*, 2001, 358(9285):893-894.
- [22] Musso G, Cassader M, Rosina F, et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of randomised trials [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(4):885-904.
- [23] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2010, 52(1):79-104.
- [24] Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, et al. Meta-analysis: Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(10):1211-1221.