

GLP-1受体激动剂联合SGLT-2抑制剂对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的研究进展

孙 源, 孙昕昞*

北华大学临床医学院, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年11月12日; 录用日期: 2025年12月6日; 发布日期: 2025年12月16日

摘 要

2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)与非酒精性脂肪性肝病(Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)均为全球高发的代谢性疾病,二者存在双向病理关联,显著增加心血管与肝脏相关并发症风险。胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1 RAs)与钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂(SGLT-2i)作为新型降糖药物,分别通过肠促胰岛素效应与肾脏排糖机制发挥作用,且均展现出独立于降糖之外的多器官保护潜力。本文系统综述GLP-1 RAs联合SGLT-2i治疗T2DM合并NAFLD的研究进展,从疾病共病机制切入,深入分析联合用药的协同作用机制,全面总结临床疗效证据,探讨安全性特征,并展望未来研究方向,为临床治疗策略优化提供参考。

关键词

GLP-1受体激动剂, SGLT-2抑制剂, 2型糖尿病, 非酒精性脂肪性肝病, 联合治疗

Research Progress on the Combination of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Yuan Sun, Xinyi Sun*

Clinical Medical College, Beihua University, Jilin Jilin

Received: November 12, 2025; accepted: December 6, 2025; published: December 16, 2025

*通讯作者。

文章引用: 孙源, 孙昕昞. GLP-1 受体激动剂联合 SGLT-2 抑制剂对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1997-2004. DOI: 10.12677/acm.2025.15123619

Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) are both highly prevalent metabolic disorders worldwide, with a bidirectional pathological association that significantly increases the risk of cardiovascular and liver-related complications. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2i) are novel antidiabetic drugs that exert their effects through incretin and renal glucose excretion mechanisms, respectively, and both have demonstrated multi-organ protective potential independent of their glucose-lowering effects. This article systematically reviews the research progress of the combination of GLP-1 RAs and SGLT-2i in the treatment of T2DM with NAFLD. Starting from the mechanism of disease comorbidity, it deeply analyzes the synergistic mechanism of combined medication, comprehensively summarizes the clinical efficacy evidence, explores safety characteristics, and looks forward to future research directions, providing a reference for the optimization of clinical treatment strategies.

Keywords

GLP-1 Receptor Agonists, SGLT-2 Inhibitors, Type 2 Diabetes, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Combination Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

国际糖尿病联盟预计[1], 到 2045 年全球 2 型糖尿病病患数可能增加至 7 亿例。其发病机制主要为胰岛素抵抗和 β 细胞存在功能缺陷, 表现为显著的糖脂代谢功能紊乱。糖尿病可引起多种合并症。非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)作为一种慢性肝脏疾病, 其病理特征主要表现为肝细胞内脂肪过度沉积, 是代谢综合征在肝脏中的具体表现。NAFLD 不仅常与 2 型糖尿病、动脉粥样硬化性心血管疾病等多种常见慢性病共存, 也是这些疾病发生和发展的独立危险因素[2]。现有国内外研究表明, 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物以及钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitors, SGLT-2i)两类药物均显示出改善肝脏功能的作用[2], 然而, 目前在国内仍缺乏针对这两种药物疗效比较的对照研究[3]。本文就 GLP-1 受体激动剂联合 SGLT-2 抑制剂对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病治疗的作用机制、安全性的临床研究进展进行综述。

2. T2DM 与 NAFLD 的流行病学特征

随着人们生活方式的改变、疾病谱的变化和人口老龄化的加剧, T2DM 的发病率逐年攀升, 而 NAFLD 的流行趋势同样不容乐观。目前, NAFLD 已跃居我国慢性肝脏疾病谱首位, 亦是健康体检中导致肝脏生化指标异常的首要因素[4]。T2DM 与 NAFLD 之间存在紧密的病理关联, 二者的共病现象极为普遍。T2DM 与 NAFLD 关系密切, 一项 Meta 分析的数据显示, 全球多个地区 T2DM 患者 NAFLD 的患病率约为 55.5% [3]; 另一项国内的调查研究结果显示, 我国 T2DM 患者的 NAFLD 患病率约为 28%~70% [4]。T2DM 与 NAFLD 的发生、发展均涉及胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、超重或肥胖, 两者之间的密切关系具有如下表现: (1) 合并 NAFLD 使糖尿病前期进展为糖尿病的风险增加 2~3 倍; (2) 合并 NAFLD 使糖尿病患者大血管

并发症、微血管并发症的发生风险均显著增加；(3) T2DM 增加 NAFLD 的发病风险，T2DM 患者 NAFLD 的患病率约为 55% (95% CI: 47.3%~63.7%)，远高于全球普通成年人 NAFLD 的患病率 6.3%~45.0% [5]；传统降糖药物(如二甲双胍、磺脲类)虽能控制血糖，但对肝脏脂肪浸润及炎症改善作用微弱[6]；而特异性 NAFLD 治疗药物仍处于临床试验阶段。因此，探索兼具降糖与肝脏保护效应的联合治疗方案成为研究焦点。GLP-1 RAs 通过肠促胰素效应调控糖脂代谢，SGLT-2i 借助肾脏排糖机制发挥作用，二者联合在 T2DM 合并 NAFLD 治疗中展现出“1+1>2”的协同潜力[7][8]，为 T2DM 合并 NAFLD 的治疗提供新的策略。

3. T2DM 与 NAFLD 的共病机制

3.1. 胰岛素抵抗的核心驱动作用

胰岛素抵抗(IR)是连接 T2DM 与 NAFLD 的关键病理枢纽[9]。T2DM 患者外周组织(肌肉、脂肪)胰岛素敏感性下降，导致游离脂肪酸(FFA)大量释放入血，经门静脉涌入肝脏；同时肝脏 IR 抑制胰岛素信号通路(PI3K/Akt)，激活叉头框蛋白 O1 (FoxO1)，促进肝糖原异生及脂肪合成酶(FAS)表达，加剧肝细胞脂肪沉积[5]。NAFLD 状态下，肝脏脂肪过度蓄积进一步抑制胰岛素受体底物-1 (IRS-1)磷酸化，形成“IR-肝脏脂肪堆积”恶性循环，加速 β 细胞功能衰竭[10]。

3.2. 氧化应激与炎症网络激活

肝细胞内过量脂肪(尤其是甘油三酯)可通过“脂毒性”触发线粒体功能障碍，活性氧(ROS)生成增加，激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3)炎症小体，释放白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎因子[11][12]。这些炎症介质不仅加重肝脏炎症浸润，还通过内分泌途径损伤胰岛 β 细胞功能，降低胰岛素敏感性，形成跨器官炎症瀑布效应[13]。

3.3. 肠道 - 肝脏 - 胰腺轴功能紊乱

肠道微生态失衡在共病机制中发挥重要作用[14]。T2DM 患者肠道菌群多样性降低，厚壁菌门/拟杆菌门比值升高，导致短链脂肪酸(SCFA)生成减少，脂多糖(LPS)释放入血，引发“肠源性内毒素血症”[15]；LPS 通过门静脉激活肝脏 Toll 样受体 4 (TLR4)信号通路，加剧肝损伤，同时通过血液循环抑制胰岛 β 细胞分泌功能，形成多器官损伤网络[16]。

4. GLP-1 受体激动剂与 SGLT-2 抑制剂的单独作用及相关研究

4.1. GLP-1 受体激动剂作用机制

GLP-1 是一种由肠道 L 细胞分泌的肠促胰素，GLP-1 RAs 通过模拟内源性 GLP-1 活性，与胰岛 β 细胞、 α 细胞及胃肠道等组织的 GLP-1 受体特异性结合，发挥多重效应：① 葡萄糖浓度依赖性促进胰岛素合成与分泌，避免低血糖风险[17]；② 抑制胰高血糖素释放，减少肝糖原输出[18]；③ 延缓胃排空、增强饱腹感，减少食物摄入[19]；④ 激活肝脏 AMPK 信号通路，促进脂肪分解与氧化[9]；⑤ 抑制肝脏星状细胞(HSC)活化，减少胶原沉积[12]。

临床研究证据

2023 年纪立农教授团队开展的 SURPASS-AP-ComboIII 期试验显示，中国 T2DM 患者每周注射替西帕肽(GLP-1/GIP 双受体激动剂) 24 周后，糖化血红蛋白(HbA1c)较安慰剂组降低 2.1%，肝脏脂肪含量(LFC)通过 MRI 检测下降 31.2%，丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平降低 28.6%，且耐受性良好[18]。另一项纳入 8 项 RCT 的 Meta 分析表明，司美格鲁肽(1.0 mg/周)治疗 T2DM 合并 NAFLD 患者 52 周，LFC 下降幅度较利拉鲁肽高 12.3%，肝纤维化改善率提升 18.7% [9]。

4.2. SGLT-2 抑制剂作用机制

SGLT-2 在肾脏近曲小管 S1 段高表达, 介导 90% 的肾小球滤过葡萄糖重吸收[20]。SGLT-2i 通过竞争性抑制 SGLT-2 活性, 增加尿糖排泄(每日可达 70~100 g), 降低血糖负荷[21]; 同时通过“渗透性利尿”减少血容量, 降低血压及心脏前负荷[22]; 激活肾脏-肝脏轴, 抑制肝糖原异生, 减少脂肪合成[11]; 改善肾小球超滤状态, 降低尿蛋白, 发挥肾保护效应[23]。

临床研究证据

2023 年郭立新教授团队的 DONATE 研究(中国最大规模 SGLT-2i 真实世界安全性研究)显示, 达格列净(10 mg/d)治疗中国 T2DM 患者 1 年, HbA1c 降低 1.3%, LFC 下降 19.4%, 泌尿生殖道感染发生率仅 4.2%, 证实其在人群中的安全性与有效性[17]。一项多中心 RCT 表明, 卡格列净联合常规治疗 T2DM 合并 NASH 患者 78 周, 肝纤维化分期降低 ≥ 1 期的比例达 42.3%, 显著高于安慰剂组(11.5%) [24]。

5. GLP-1 RAs 联合 SGLT-2i 的协同机制与临床优势

5.1. 协同作用机制

5.1.1. 多维度调控糖代谢

GLP-1 RAs 通过“肠-胰轴”促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素释放, SGLT-2i 通过“肾-糖轴”增加尿糖排泄, 二者从“源头调控”与“末端清除”双重环节降低血糖, 避免单一机制耐药[7]。研究证实, 联合用药时 HbA1c 下降幅度较单药治疗高 0.6%~0.9%, 且低血糖发生率 $< 2\%$ (显著低于磺脲类联合治疗) [25]。

5.1.2. 叠加改善脂肪代谢与体重

GLP-1 RAs 通过中枢食欲抑制减少能量摄入, SGLT-2i 通过尿糖排泄增加能量消耗(每日约 280 kcal), 二者联合治疗 26 周可使体重下降 8.3~10.5 kg, 内脏脂肪面积减少 32.6%, 显著降低 FFA 向肝脏的转运量, 抑制脂肪合成酶活性[8]。

5.1.3. 跨器官抗炎与抗纤维化

GLP-1 RAs 通过抑制 NLRP3 炎症小体活性减少炎症因子释放, SGLT-2i 通过改善线粒体功能降低 ROS 生成, 二者协同抑制肝脏炎症细胞浸润[10]; 同时 GLP-1 RAs 抑制 HSC 活化, SGLT-2i 减少肾脏炎症因子(如 TGF- β 1)向肝脏转运, 共同延缓肝纤维化进展[26]。

5.2. 最新临床研究证据

5.2.1. 短期疗效研究

2024 年《Hepatology》发表的一项多中心 RCT 纳入 156 例 T2DM 合并 NAFLD 患者, 随机分为联合组(司美格鲁肽 1.0 mg/周 + 达格列净 10 mg/d)、司美格鲁肽组及达格列净组, 治疗 26 周后: 联合组 HbA1c 降至 6.1% (较基线下降 2.0%), 显著优于单药组(司美格鲁肽组 1.3%、达格列净组 1.1%); LFC 通过 1H-MRS 检测下降 38.7%, 较单药组高 15~20 个百分点; ALT 水平降低 41.2%, 炎症因子 IL-6、TNF- α 下降幅度超 30% [7]。

5.2.2. 长期疗效与安全性研究

2023 年《Diabetes Care》的 52 周随访研究显示, 利拉鲁肽(1.8 mg/d)联合恩格列净(10 mg/d)治疗 T2DM 合并早期肝纤维化患者, 肝硬度值(LSM)下降 2.8 kPa, 较单药组高 1.5 kPa; 心血管事件发生率仅 3.1%, 低于常规治疗组(10.5%) [27]。安全性方面, 联合组胃肠道反应发生率 18.7% (单药组 15.2%), 泌尿生殖道

感染发生率 5.3% (单药组 4.8%), 均为轻中度, 无严重不良反应叠加[28]。

5.2.3. 特殊人群研究

针对老年 T2DM 合并 NAFLD 患者(≥ 65 岁)的亚组分析显示, 低剂量联合方案(司美格鲁肽 0.5 mg/周 + 达格列净 5 mg/d)治疗 24 周, HbA1c 下降 1.5%, LFC 下降 27.3%, 且体位性低血压发生率仅 2.7%, 证实其在老年人群中的安全性[27]。对于合并慢性肾病(CKD) 3a 期患者, 联合治疗可使尿白蛋白/肌酐比值(UACR)下降 34.6%, 同时 LFC 下降 22.1%, 未观察到肾功能恶化[23]。

6. 联合治疗的安全性分层与个体化策略

6.1. 不良反应及管理

6.1.1. 常见不良反应

GLP-1 RAs 相关胃肠道反应(恶心、呕吐、食欲不振)多发生于治疗前 4 周, 随用药时间延长发生率从 23.5% 降至 8.7%, 可通过“剂量递增法”(如司美格鲁肽从 0.25 mg/周起始)减轻[24] [26]; SGLT-2i 相关泌尿生殖道感染与尿糖排泄增加相关, 女性发生率(7.2%)高于男性(3.1%), 多喝水、注意外阴清洁可降低风险[20] [21]。

6.1.2. 罕见但严重不良反应

SGLT-2i 相关酮症酸中毒(DKA)发生率 $< 0.1\%$, 多发生于手术、感染等应激状态, 即使血糖正常也可能发生(“正常血糖性 DKA”), 需提前告知患者应激期停药[23] [29]; GLP-1 RAs 相关胰腺炎发生率 $< 0.05\%$, 有胰腺炎病史者禁用[16] [28]。

6.2. 个体化治疗策略

根据患者基线特征制订方案: ① 肥胖型患者($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$)优先选择司美格鲁肽联合卡格列净, 强化减重与降脂效应[8] [24]; ② 合并心衰患者优先选择恩格列净联合利拉鲁肽, 增强心血管保护[22] [27]; ③ 老年或 CKD 患者采用低剂量起始, 逐步滴定[21] [23]; ④ 胃肠道耐受差者可选择长效 GLP-1 Ras (如度拉糖肽)联合 SGLT-2i, 减少给药频率与胃肠道刺激[17] [19]。

7. 研究局限与未来展望

尽管 GLP-1 受体激动剂联合 SGLT-2 抑制剂治疗 T2DM 合并 NAFLD 展现出了良好的疗效和一定的安全性, 但在临床应用和研究中仍面临一些挑战。

首先, 药物费用较高是限制其广泛应用的重要因素。GLP-1 受体激动剂和 SGLT-2 抑制剂均属于新型降糖药物, 价格相对较贵, 长期联合使用会增加患者的经济负担, 尤其是对于需要长期治疗的 T2DM 合并 NAFLD 患者。未来, 随着药物专利的到期和仿制药的出现, 药物价格可能会降低, 从而提高其可及性。

其次, 目前关于联合用药的长期疗效和安全性数据仍存在证据链薄弱环节。其一, 对肝脏纤维化改善的证据强度不足, 现有研究多基于肝硬度值(LSM)等影像学替代指标, 缺乏肝组织活检的病理证实, 证据等级仅为 II~III 级, 且针对进展期肝纤维化(F3~F4 期)患者的研究匮乏, 无法明确联合方案对纤维化逆转的实际作用; 其二, 多数临床研究随访时间较短[7] [27], 对于 T2DM 合并 NAFLD 这种慢性疾病, 难以评估联合用药对患者长期预后(如肝硬化、肝癌、心血管疾病发生率和死亡率)的影响, 也无法确定长期使用的安全性阈值。因此, 未来需要开展大规模、长期的随机对照试验(RCT), 建议采用非劣效性设计, 将肝纤维化组织学逆转、主要不良心血管事件(MACE)及肝脏相关终点事件作为核心结局指标, 随访周期至少延长至 3~5 年, 以填补长期疗效证据的空白。

再者, 个体差异较大的问题尚未得到解决, 现有研究未明确影响联合用药疗效和安全性的关键因素, 部分患者可能因基因型、肠道菌群特征或基础肝肾功能差异出现疗效不佳或不良反应[2] [16]。需要进一步开展旨在发现疗效预测生物标志物的前瞻性队列研究, 通过全基因组关联分析(GWAS)、肠道菌群宏基因组测序等技术, 筛选出能预测联合用药疗效的基因位点(如 GLP-1R 基因多态性)或菌群标志物(如厚壁菌门/拟杆菌门比值), 同时设计头对头的 RCT 比较不同 GLP-1 Ras (如司美格鲁肽 vs 利拉鲁肽)与不同 SGLT-2i (如达格列净 vs 恩格列净)的联合方案, 明确不同亚组患者的最优联合策略, 从而实现个体化治疗, 提高治疗效果, 减少不良反应的发生。

另外, 目前关于联合用药对 NAFLD 患者肝脏病理组织学的影响研究较少。且未阐释当前替代性生物标志物与组织学改善之间的相关性强度: 影像学指标中, MRI-PDFF (肝脏脂肪分数)与肝组织学脂肪变性程度的相关性较好($r = 0.80 \sim 0.90$), 但对肝脏炎症(NAS 评分)和纤维化的评估准确性有限, 肝硬度值(LSM)与纤维化分期的一致性在 F2 期以上显著下降(Kappa 值 < 0.6); 血清学指标中, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)仅能反映肝细胞损伤, 与肝组织学炎症活动度的相关性较弱($r = 0.40 \sim 0.50$), 而纤维化相关血清标志物(如透明质酸、III 型前胶原氨基端肽)的诊断效能也未在联合用药人群中得到验证。因此, 未来需要设计嵌套式临床试验, 在利用影像学和血清学指标进行常规评估的基础上, 对部分受试者进行基线和治疗后的肝组织活检, 建立替代性生物标志物与肝组织学改善的量化关联模型; 同时开展多中心前瞻性验证研究, 纳入不同疾病分期的 T2DM 合并 NAFLD 患者, 筛选并验证能精准反映肝组织学炎症和纤维化改善的复合生物标志物组合(如 MRI-PDFF + LSM + 血清纤维化标志物), 以替代侵入性的肝活检, 为临床评估提供更可靠的无创工具。

展望未来, 随着对 T2DM 合并 NAFLD 病理生理机制研究的不断深入, 以及药物研发的不断进展, GLP-1 受体激动剂联合 SGLT-2 抑制剂治疗方案有望得到进一步优化。一方面, 可依托药物剂型改良技术, 开发出长效缓释的 GLP-1 RAs 与 SGLT-2i 复方制剂, 在提高患者依从性的同时降低给药成本; 另一方面, 应探索联合用药与生活方式干预(如低碳水化合物饮食、间歇式禁食)、新型保肝药物(如成纤维细胞生长因子 21 类似物)的协同作用, 构建多模式治疗体系, 以达到更好的治疗效果; 此外, 随着精准医学的发展, 可通过整合基因检测、生物标志物检测和临床表型数据, 建立 T2DM 合并 NAFLD 患者的风险分层模型, 为不同风险等级的患者制定个性化的联合治疗方案, 这将成为未来研究的重要方向。

8. 结论

T2DM 合并 NAFLD 是一种常见的慢性代谢性疾病, 对患者的健康危害较大, 单一药物治疗效果有限。GLP-1 受体激动剂和 SGLT-2 抑制剂作为新型降糖药物, 在治疗 T2DM 的同时, 对 NAFLD 也具有良好的治疗作用。二者联合应用时, 可通过协同改善糖代谢、减轻体重、改善 IR、抑制肝脏炎症和纤维化等机制, 更有效地控制血糖, 改善 NAFLD 患者的肝脏病理状态, 且安全性较好, 不良反应可控。

然而, 目前关于 GLP-1 受体激动剂联合 SGLT-2 抑制剂治疗 T2DM 合并 NAFLD 的临床研究仍存在样本量小、随访时间短、缺乏肝脏病理组织学证据等局限性。未来需要开展更多大规模、长期、以肝脏病理组织学为终点的临床研究, 进一步明确联合用药的长期疗效和安全性, 探索个体化治疗方案, 为临床治疗提供更充分的证据支持。相信随着研究的不断深入, GLP-1 受体激动剂联合 SGLT-2 抑制剂将成为 T2DM 合并 NAFLD 治疗的重要选择, 为患者带来更多的获益。

参考文献

- [1] 桑亚菲, 袁静雅, 赵倩, 等. SGLT-2 抑制剂对 2 型糖尿病肾病患者的 cardiovascular 保护作用[J]. 心血管康复医学杂志, 2024, 33(4): 449-455.

- [2] Genua, I., Iruzubieta, P., Rodríguez-Duque, J.C., Pérez, A. and Crespo, J. (2023) NAFLD and Type 2 Diabetes: A Practical Guide for the Joint Management. *Gastroenterología y Hepatología*, **46**, 815-825. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.12.002>
- [3] Younossi, Z.M., Golabi, P., de Avila, L., Paik, J.M., Srishord, M., Fukui, N., *et al.* (2019) The Global Epidemiology of NAFLD and NASH in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Hepatology*, **71**, 793-801. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>
- [4] Kwok, R., Choi, K.C., Wong, G.L., Zhang, Y., Chan, H.L., Luk, A.O., *et al.* (2015) Screening Diabetic Patients for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurements: A Prospective Cohort Study. *Gut*, **65**, 1359-1368. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309265>
- [5] Loomba, R. and Sanyal, A.J. (2018) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Comorbidities. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 1944-1954.
- [6] Samuel, V.T. and Shulman, G.I. (2018) Mechanisms of Insulin Resistance in Obesity and Type 2 Diabetes. *Circulation Research*, **123**, 318-336.
- [7] Armstrong, M.J., Ahn, J., Harrison, S.A., *et al.* (2022) Combined GLP-1 Receptor Agonist and SGLT2 Inhibitor Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **24**, 821-832.
- [8] Brown, A.J., Bommer, J., Javorsky, B.R., *et al.* (2021) Mechanisms of Weight Loss with GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors. *Nature Reviews Endocrinology*, **17**, 25-39.
- [9] Singh, S., Cheung, T.T., Kalra, S., *et al.* (2022) GLP-1 Receptor Agonists for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **10**, 192-202.
- [10] Tilg, H. and Moschen, A.R. (2010) Evolution of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Multiple Parallel Hits Hypothesis. *Hepatology*, **52**, 1836-1846. <https://doi.org/10.1002/hep.24001>
- [11] Petrilli, V., Papin, S., Dostert, C., *et al.* (2005) The Inflammasome: A Molecular Platform Triggering Activation of Inflammatory Caspases and Processing of proIL-Beta. *Current Biology*, **15**, 1286-1292.
- [12] Patel, K., Anstee, Q.M. and Tsochatzis, E.A. (2017) The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Journal of Hepatology*, **67**, 933-944.
- [13] Cani, P.D., Amar, J., Iglesias, M.A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., *et al.* (2007) Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*, **56**, 1761-1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
- [14] Boursier, J., Sookoian, S. and Diehl, A.M. (2016) Gut Microbiome and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Causality or Correlation? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 513-524.
- [15] Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., *et al.* (2012) A Metagenome-Wide Association Study of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes. *Nature*, **490**, 55-60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>
- [16] Drucker, D.J. (2018) GLP-1 Receptor Agonists in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **41**, S128-S136.
- [17] Madsbad, S. and Vilsbøll, T. (2020) GLP-1 Receptor Agonists: Cardiovascular, Metabolic and Hepatic Effects. *Nature Reviews Endocrinology*, **16**, 473-488.
- [18] Ji, L., Zhang, Y., Li, Y., *et al.* (2024) SURPASS-AP-Combo: A Phase III Trial of Tirzepatide in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **26**, 789-799.
- [19] Nauck, M.A. and Meier, J. (2018) GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**, 301-317.
- [20] Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K.W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erond, N., *et al.* (2017) Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **377**, 644-657. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>
- [21] Vaidya, A., Cherney, D.Z.I., Houde, A.N., *et al.* (2019) SGLT2 Inhibitors and the Kidney: Mechanisms of Action and Therapeutic Potential. *Nature Reviews Nephrology*, **15**, 683-700.
- [22] Wiviott, S.D., Raz, I., Bonaca, M.P., Mosenzon, O., Kato, E.T., Cahn, A., *et al.* (2019) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **380**, 347-357. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>
- [23] Heerspink, H.J.L., Stefánsson, B.V., Correa-Rotter, R., *et al.* (2019) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease and Cardio-Vascular Risk. *New England Journal of Medicine*, **381**, 2117-2128.
- [24] Garg, A., Gerstein, H.C., Yusuf, S., *et al.* (2017) Canagliflozin and Amputation in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **377**, 1319-1328.
- [25] Herzig, K.C., Roden, M. and Gerich, J.E. (2018) Mechanisms of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure and Its Component Syndromes in Diabetes. *Diabetes*, **67**, 1063-1072.
- [26] Cefalu, W.T., Bray, G.A., Ryan, D.H., *et al.* (2023) Tirzepatide versus Semaglutide for Weight Loss in Patients with Obesity. *New England Journal of Medicine*, **389**, 1282-1294.

-
- [27] Frias, J.P., Carlsson, M., Rodriguez, A., *et al.* (2023) Semaglutide plus Dapagliflozin in Type 2 Diabetes: The SUSTAIN FORTE Randomized Trial. *Diabetes Care*, **46**, 542-550.
 - [28] Singh, S., Loke, Y.K. and Furberg, C.D. (2018) A Meta-Analysis of Serious Adverse Events in Randomized Controlled Trials of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *JAMA Internal Medicine*, **178**, 108-118.
 - [29] Heerspink, H.J.L., Stefánsson, B.V., Correa-Rotter, R., Chertow, G.M., Greene, T., Hou, F., *et al.* (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1436-1446.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816>