

聚乙二醇洛塞那肽对2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病患者的疗效和安全性分析

王啸宇¹, 耿昕², 王童瑶¹, 陈振娟¹, 齐玉霞^{1*}

¹青岛市公共卫生临床中心内科诊疗中心, 山东 青岛

²青岛市公共卫生临床中心体检中心, 山东 青岛

收稿日期: 2026年4月21日; 录用日期: 2026年5月15日; 发布日期: 2026年5月25日

摘要

目的: 评估聚乙二醇洛塞那肽对2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病患者的临床疗效。方法: 回顾性纳入2022年3月至2025年3月青岛市公共卫生临床中心内科诊疗中心确诊的2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病患者, 根据治疗方式的不同分为二甲双胍组和洛塞那肽组。二甲双胍组患者应用盐酸二甲双胍缓释片治疗, 洛塞那肽组患者应用盐酸二甲双胍缓释片联合聚乙二醇洛塞那肽注射液治疗。连续治疗12周后, 收集并分析比较2组患者治疗前后的糖代谢及脂代谢指标, 评估聚乙二醇洛塞那肽对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的疗效。结果: 本研究共纳入85例患者, 其中二甲双胍组43人(男性23名, 女性20名), 洛塞那肽组42人(男性28名, 女性14名)。二甲双胍组年龄 59.12 ± 9.53 岁, 洛塞那肽组年龄 56.29 ± 10.00 岁。经治疗后二甲双胍组空腹血糖、糖化血红蛋白分别从 8.75 ± 2.55 mmol/L、 $7.45\% \pm 1.52\%$ 降低为 7.80 ± 2.09 mmol/L、 $6.93\% \pm 1.09\%$ ($P > 0.05$), 洛塞那肽组空腹血糖、糖化血红蛋白分别从 9.11 ± 2.56 mmol/L、 $7.82\% \pm 1.34\%$ 降低为 6.74 ± 1.63 mmol/L、 $6.45\% \pm 0.89\%$ (均 $P < 0.05$), 在治疗后洛塞那肽组糖代谢指标均低于二甲双胍组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。二甲双胍组甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白A1、载脂蛋白B分别从 2.22 ± 1.23 mmol/L、 5.27 ± 1.17 mmol/L、 3.27 ± 1.09 mmol/L、 1.37 ± 0.21 mmol/L、 1.11 ± 0.31 mmol/L变为 2.08 ± 1.52 mmol/L、 5.08 ± 1.07 mmol/L、 3.11 ± 0.89 mmol/L、 1.29 ± 0.17 mmol/L、 0.99 ± 0.22 mmol/L, 其中ApoB下降明显($P < 0.05$)。而洛塞那肽组患者的甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白A1、载脂蛋白B分别从 2.66 ± 2.24 mmol/L、 5.41 ± 1.19 mmol/L、 3.24 ± 0.96 mmol/L、 1.29 ± 0.27 mmol/L、 1.05 ± 0.28 mmol/L降为 1.72 ± 1.15 mmol/L、 4.69 ± 1.02 mmol/L、 2.86 ± 0.85 mmol/L、 1.15 ± 0.23 mmol/L、 0.93 ± 0.21 mmol/L, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。经治疗12周后二甲双胍组ALT水平较治疗前下降($P < 0.05$), WBC、PLT、AST、ALB水平未观察到明显改变($P > 0.05$)。洛塞那肽组在治疗12周后WBC、PLT、ALT、AST、ALB水平较治疗前未观察到明显改变($P > 0.05$)。两组在观察期间均未发生明显不良反应。结论: 聚乙二醇洛塞那肽对于2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病患者的糖代谢及脂代谢指标具有良好的临床疗效, 且安全性良好。

关键词

2型糖尿病, 代谢相关脂肪性肝病, 聚乙二醇洛塞那肽

*通讯作者。

Efficacy and Safety Analysis of Polyethylene Glycol Loxenatide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease

Xiaoyu Wang¹, Xin Geng², Tongyao Wang¹, Zhenjuan Chen¹, Yuxia Qi^{1*}

¹Department of Internal Medicine Center, Qingdao Public Health Clinical Center, Qingdao Shandong

²Physical Examination Center, Qingdao Public Health Clinical Center, Qingdao Shandong

Received: April 21, 2026; accepted: May 15, 2026; published: May 25, 2026

Abstract

Objective: To evaluate the clinical efficacy of PEX-168 in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). **Method:** Patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus complicated with MASLD at the Internal Medicine Diagnosis and Treatment Center of Qingdao Public Health Clinical Center from March 2022 to March 2025 were retrospectively included. They were divided into the metformin group and the loxenatide group according to different treatment methods. Patients in the metformin group were treated with metformin hydrochloride sustained-release tablets, while those in the loxenatide group were treated with metformin hydrochloride sustained-release tablets combined with PEX-168 injection. After 12 consecutive weeks of treatment, the glucose metabolism and lipid metabolism indicators of the two groups of patients before and after treatment were collected and analyzed and compared to evaluate the efficacy of PEX-168 in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with MASLD. **Result:** A total of 85 patients were included in this study, among whom 43 were in the metformin group (23 males and 20 females) and 42 were in the loxenatide group (28 males and 14 females). The age of the metformin group was 59.12 ± 9.53 years old, and that of the loxenatide group was 56.29 ± 10.00 years old. After treatment, the fasting blood glucose and glycated hemoglobin in the metformin group decreased from 8.75 ± 2.55 mmol/L and $7.45\% \pm 1.52\%$ to 7.80 ± 2.09 mmol/L and $6.93\% \pm 1.09\%$ respectively (all $P > 0.05$). The fasting blood glucose and glycated hemoglobin in the loxenatide group decreased from 9.11 ± 2.56 mmol/L and $7.82\% \pm 1.34\%$ to 6.74 ± 1.63 mmol/L and $6.45\% \pm 0.89\%$ respectively (all $P < 0.05$). After treatment, the glucose metabolism indicators in the loxenatide group were lower than those in the metformin group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of triglycerides, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A1 and apolipoprotein B in the metformin group were 2.22 ± 1.23 mmol/L, 5.27 ± 1.17 mmol/L and 3.27 ± 1.09 , respectively mmol/L, 1.37 ± 0.21 mmol/L, and 1.11 ± 0.31 mmol/L changed to 2.08 ± 1.52 mmol/L, 5.08 ± 1.07 mmol/L, 3.11 ± 0.89 mmol/L, and 1.29 ± 0.17 mmol/L, 0.99 ± 0.22 mmol/L, among which ApoB decreased significantly ($P < 0.05$). The levels of triglycerides, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A1 and apolipoprotein B in the loxenatide group were 2.66 ± 2.24 mmol/L, 5.41 ± 1.19 mmol/L, 3.24 ± 0.96 mmol/L and 1.29 ± 0.27 , respectively mmol/L and 1.05 ± 0.28 mmol/L decreased to 1.72 ± 1.15 mmol/L, 4.69 ± 1.02 mmol/L, 2.86 ± 0.85 mmol/L, 1.15 ± 0.23 mmol/L, and 0.93 ± 0.21 mmol/L. The differences were all statistically significant (all $P < 0.05$). After 12 weeks of treatment, the ALT level in the metformin group decreased compared with that before treatment ($P < 0.05$), while no

significant changes were observed in the levels of WBC, PLT, AST and ALB ($P > 0.05$). After 12 weeks of treatment, no significant changes were observed in the levels of WBC, PLT, ALT, AST and ALB in the loxenatide group compared with those before treatment ($P > 0.05$). No obvious adverse reactions occurred in either group during the observation period. Conclusion: PEX-168 has a good clinical efficacy in the glucose metabolism and lipid metabolism indicators of patients with type 2 diabetes mellitus complicated with MASLD, and has good safety.

Keywords

T2DM, MASLD, PEX-168

Copyright © 2026 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. 背景

2 型糖尿病(T2DM)是一种慢性进行性疾病,并且已经成为 21 世纪最大的全球健康危机,其患病率和发病率在成人中增长快[1]。T2DM 可导致过早死亡和多种并发症,严重威胁人类健康和生命[2]。非酒精性脂肪性肝病(MASLD)是一种以肝脂肪变性为特征的疾病,可分为代谢相关脂肪性肝病(MASLD)或非酒精性脂肪性肝炎(MASH) [3]。研究表明,非酒精性脂肪性肝病影响全球约 32%的人[4]。数据显示,T2DM 患者也是发生非酒精性脂肪性肝病的高风险人群,T2DM 患者中 MASLD 的全球患病率为 65.04% [5]。此外研究表明,T2DM 合并 MASLD 患者,严重的肝脏纤维化的比例更高,也更易患心血管疾病甚至死亡[6] [7]。

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)目前在各大指南中被推荐用于糖尿病患者的血糖控制治疗。GLP-1RA 通过与胰高血糖素样肽-1 受体(GLP-1R)结合和抑制胰高血糖素分泌来促进胰腺 β 细胞葡萄糖依赖性胰岛素分泌的功能[8]。此外, GLP-1RA 不易被酶降解;因此,其效果持续时间更长,可以持久降低糖尿病患者血糖[9]。聚乙二醇洛塞那肽(PEX-168)是一种源自 exendin-4 的新型 GLP-1RA,并已被证明有效且耐受性良好[10] [11]。此外,研究表明 PEX-168 对于血脂改善以及体重减轻具有显著作用[12] [13]。

然而,目前关于 PEX-168 治疗 T2DM 合并 MASLD 的研究较少。因此,本研究拟观察 PEX-168 治疗 T2DM 合并 MASLD 前后糖、脂代谢指标的改变,评估其治疗糖肝共病患者的疗效与安全性。

2. 方法

2.1. 研究人群

本研究为回顾性观察研究。选取 2022 年 3 月至 2025 年 3 月在青岛市公共卫生临床中心及门诊就诊且符合纳排标准的 T2DM 合并 MASLD 的患者病例资料。

2.2. 纳排标准

纳入标准:① 确诊为 2 型糖尿病(符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》);② 确诊为 MASLD (依据 2023 年达成的德尔菲共识,该共识规定需要同时存在肝脂肪变性和至少一种代谢风险因素) [14];③ 年龄 18 岁~75 岁;④ $7.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10.0\%$;⑤ $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$;⑥ 应用二甲双胍或联合聚乙二醇洛塞那肽治疗至少 12 周。

排除标准：① 1型及其他特殊类型糖尿病；② 孕妇或哺乳期妇女；③ 合并有严重心脑血管病；④ 谷丙转氨酶(ALT)或谷草转氨酶(AST)≥2倍正常上限、肾小球滤过率估算值(eGFR)≤30 mL/min；⑤ 甲状腺髓样癌，甲状腺髓样癌家族史，多发性内分泌肿瘤综合征 2 型；⑥ 急性胰腺炎及病史者；⑦ 合并其他恶性肿瘤者。

2.3. 分组与治疗措施

根据治疗方式的不同分成对照组和观察组。2 组患者开始治疗前均给予健康教育，同时嘱饮食治疗和运动治疗。对照组患者应用二甲双胍片治疗(每日 3 次，口服，1 次 1 片，规格为每片 0.5 g，华北制药股份有限公司)。观察组患者应用二甲双胍片(每日 3 次，1 次 1 片)联合聚乙二醇洛塞那肽治疗(每周 1 次，皮下注射 0.2 mg，规格为 0.5 mL: 0.2 mg，江苏豪森药业集团有限公司)，连续治疗 12 周，中断治疗不能超过 1 周。

2.4. 观察指标

收集患者的一般资料，包括治疗前患者的年龄、性别。实验室指标糖代谢指标(空腹血糖、糖化血红蛋白)、脂代谢指标(甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、载脂蛋白等)、肝功指标(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、白蛋白)等。

2.5. 统计学处理

相关数据分析在 R (4.5.2) 进行。应用正态性检验对连续变量进行检测，用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 对通过正态性检验的数据进行统计学描述，组间比较采用独立样本 t 检验；用中位数(四分位数) (M(QL, QU)) 对未通过正态分布的数据进行描述，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以例(%)表示，采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料

本研究共纳入 85 例患者，其中二甲双胍组 43 人，洛塞那肽组 42 人。二甲双胍组年龄 59.12 ± 9.53 岁，包含 23 名男性患者和 20 名女性患者，BMI 为 27.38 ± 3.04 。洛塞那肽组年龄 56.29 ± 10.00 岁，包含 28 名男性患者和 14 名女性患者，BMI 为 27.11 ± 3.24 。2 组患者的在年龄、性别和 BMI 上无明显差异(P < 0.05)。

3.2. 两组患者治疗前后糖代谢相关指标比较

如表 1 所示，经治疗 12 周后二甲双胍组 FBG、HbA1c 水平呈下降趋势，未观察到统计学差异(P > 0.05)。洛塞那肽组 FBG、HbA1c 水平较治疗前明显降低(P < 0.05)。此外，治疗 12 周后洛塞那肽组 FBG、HbA1c 水平明显低于二甲双胍组(均 P < 0.05)。

Table 1. Changes in FBG and HbA1c levels in the metformin and loxenate groups before and after treatment

表 1. 二甲双胍组和洛塞那肽组治疗前后的空腹血糖和糖化血红蛋白水平变化

| | FBG (mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$) | | HbA1c (% , $\bar{x} \pm s$) | |
|---------------|---|--------------|------------------------------|--------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 二甲双胍组(n = 43) | 8.75 ± 2.55 | 7.80 ± 2.09 | 7.45 ± 1.52 | 6.93 ± 1.09 |
| 洛塞那肽组(n = 42) | 9.11 ± 2.56 | 6.74 ± 1.63* | 7.82 ± 1.34 | 6.45 ± 0.89* |

续表

| | | | | |
|-----|--------|-------|--------|-------|
| t 值 | -0.653 | 2.614 | -1.174 | 2.224 |
| P 值 | 0.516 | 0.011 | 0.244 | 0.029 |

注: *与治疗前相比 $P < 0.05$ 。

3.3. 两组患者治疗前后脂代谢相关指标比较

如表 2 所示, 经治疗 12 周后二甲双胍组 ApoB 水平较治疗前下降($P < 0.05$), TG、CHOL、LDL、ApoA1 水平未观察到明显改变($P > 0.05$)。洛塞那肽组在治疗 12 周后 TG、CHOL、LDL、ApoA1、ApoB 水平较治疗前明显降低($P < 0.05$)。此外, 治疗 12 周后洛塞那肽组 TG、CHOL、LDL、ApoA1、ApoB 水平上均低于二甲双胍组, 其中 ApoA1 水平明显低于二甲双胍组($P < 0.05$)。

Table 2. Changes in lipid metabolism-related indicators in the metformin and loxenatide groups before and after treatment
表 2. 二甲双胍组和洛塞那肽组治疗前后的脂代谢相关指标水平变化

| | TG (mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$) | | CHOL (mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$) | | LDL (mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$) | | ApoA1 (mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$) | | ApoB (mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$) | |
|-------------------|---|-----------------|---|-----------------|--|-----------------|--|-----------------|---|-----------------|
| | 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 |
| 二甲双胍组 (n = 43) | 2.22 ± 1.23 | 2.08 ± 1.52 | 5.27 ± 1.17 | 5.08 ± 1.07 | 3.27 ± 1.09 | 3.11 ± 0.89 | 1.37 ± 0.21 | 1.29 ± 0.17 | 1.11 ± 0.31 | 0.99 ± 0.22* |
| 洛塞那肽组 (n = 42) | 2.66 ± 2.24 | 1.72 ± 1.15* | 5.41 ± 1.19 | 4.69 ± 1.02* | 3.24 ± 0.96 | 2.86 ± 0.85* | 1.29 ± 0.27 | 1.15 ± 0.23* | 1.05 ± 0.28 | 0.93 ± 0.21* |
| t 值 | -1.146 | 1.248 | -0.570 | 1.726 | 0.161 | 1.352 | 1.618 | 3.359 | 0.838 | 1.112 |
| P 值 | 0.255 | 0.216 | 0.570 | 0.088 | 0.872 | 0.180 | 0.109 | 0.001 | 0.405 | 0.269 |

注: *与治疗前相比 $P < 0.05$ 。

3.4. 两组患者治疗前后白细胞、血小板、转氨酶、白蛋白指标的比较

如表 3 所示, 经治疗 12 周后二甲双胍组 ALT 水平较治疗前下降($P < 0.05$), WBC、PLT、AST、ALB 水平未观察到明显改变($P > 0.05$)。洛塞那肽组在治疗 12 周后 WBC、PLT、ALT、AST、ALB 水平较治疗前未观察到明显改变($P > 0.05$)。此外, 治疗 12 周后两组在 WBC、PLT、ALT、AST、ALB 水平上无明显差异($P < 0.05$)。

Table 3. Changes in hematological and liver function-related indicators in the metformin and loxenatide groups before and after treatment

表 3. 二甲双胍组和洛塞那肽组治疗前后的血常规及肝功能相关指标水平的变化

| | WBC (10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$) | | PLT (10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$) | | ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$) | | AST (U/L, $\bar{x} \pm s$) | | ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$) | |
|-------------------|---|----------------|---|-------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------|
| | 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 |
| 二甲双胍组 (n = 43) | 6.16 ± 2.04 | 6.21 ± 1.45 | 221.19 ± 61.31 | 221.09 ± 60.40 | 40.51 ± 24.90 | 27.74 ± 12.23* | 29.23 ± 16.30 | 24.21 ± 8.53 | 43.07 ± 2.65 | 43.33 ± 4.81 |
| 洛塞那肽组 (n = 42) | 6.61 ± 1.78 | 6.65 ± 1.35 | 227.79 ± 52.99 | 220.43 ± 56.97 | 42.05 ± 45.85 | 30.43 ± 16.78 | 29.93 ± 26.22 | 25.14 ± 12.87 | 43.05 ± 3.34 | 43.00 ± 3.03 |
| t 值 | -1.084 | -1.442 | -0.530 | 0.052 | -0.599 | -0.840 | -0.147 | -0.395 | 0.037 | 0.386 |

注: *与治疗前相比 $P < 0.05$ 。

3.5. 不良反应

两组患者在观察期间均未发生明显不良反应。

4. 讨论

本研究为一项回顾性观察研究，纳入了 85 名 2 型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病患者，通过治疗方式的不同分为二甲双胍组和洛塞那肽组。在治疗了 12 周后，洛塞那肽组表现出更好的血糖控制疗效，并且血脂水平得到有效的改善。此外，两组患者在观察期间均未发生明显不良反应。本研究证明了聚乙二醇洛塞那肽对于 2 型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病患者的糖代谢及脂代谢指标具有良好的临床疗效，且安全性良好。

2 型糖尿病与代谢相关脂肪性肝病具有密切的病理生理关系。已经证实，糖尿病伴随的肥胖与胰岛素抵抗可以显著增加代谢相关脂肪性肝病的发病风险[15] [16]。已经有研究报道了糖化血红蛋白(HbA1c)水平升高与肝细胞脂肪堆积及气球样变性的进展密切相关[17]。2 型糖尿病的诊断与 MASLD 患者的总体死亡率具有正相关性[18]。此外，多项研究证明代谢相关脂肪性肝病可以增加 2 型糖尿病患病风险并更可能导致不良临床结局[19] [20]。鉴于 T2DM 和 MASLD 之间的紧密联系，已经有抗糖尿病药物进入临床试验阶段治疗糖尿病合并 MASLD [15]。

胰高血糖素样肽-1 (GLP1)是一种通过刺激 G 蛋白偶联的 GLP1 受体起作用的内源性肠道激素，直接影响胰岛素的产生和释放，并间接抑制胰高血糖素分泌[21]。GLP-1RAs 可显著降低 T2DM 患者的主要不良心血管事件发生率和肾脏疾病进展风险[22] [23]。此外，越来越多的证据表明 GLP-1 RAs 在 MASLD 中有一定的治疗效果。GLP-1RAs 通过改善肝损伤，有利于降低脂肪变性，炎症和肝纤维化的程度[22]。聚乙二醇洛塞那肽是一种每周应用一次的 GLP-1 RA 制剂，是通过 exendin-4 的双重修饰而开发，与 GLP-1 RAs 有相似的降糖疗效及降糖机制，其作用时间及给药间隔均延长，给药次数得到减少[24]。本研究结果表明，相较于对 T2DM 合并 MASLD 患者单独应用二甲双胍治疗，应用 12 周洛塞那肽联合二甲双胍治疗可以更有效的控制血糖。洛塞那肽组患者的空腹血糖和血红蛋白水平得到有效改善。此外，与既往报道一致[25]，洛塞那肽联合二甲双胍治疗可以控制糖肝共病患者的血脂水平。值得注意的是，既往报道洛塞那肽的主要药物相关不良反应是胃肠道反应，在本研究患者中未观察到明显相关不良反应[10]。

本项研究存在以下几点局限性。首先，本研究为回顾性观察性研究，其固有的选择偏倚和未测量的混杂因素(如患者的详细用药史、饮食及运动习惯的细微差异等)可能对结果产生影响。其次，观察持续时间相对较短，这限制了我们对洛塞那肽长期代谢获益和安全性的评估，特别是对于肝脏组织学等 MASLD 硬终点的影响尚不清楚。第三，GLP-1 受体激动剂改善代谢的核心机制之一是通过减重，而体重减轻本身是改善 MASLD 的关键途径。尽管本研究在入组时评估了患者的 BMI，但由于回顾性设计的限制，我们未能系统地收集和分析治疗过程中的体重变化数据，因此无法阐明洛塞那肽在本研究中所观察到的代谢获益在多大程度上独立于其减重效应。最后，本研究的样本量较小，需要在未来的研究中使用更大规模的队列来验证这些发现。

5. 结论

聚乙二醇洛塞那肽可以改善 2 型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病患者的糖代谢及脂代谢指标，具有良好的临床疗效，且安全性良好。

声 明

本研究已获得青岛市第六人民医院伦理委员会批准(审批号：2023035)。

基金项目

青岛市医药卫生科研指导项目(2023-WJZD096)。

参考文献

- [1] Valabhji, J. and Kar, P. (2023) Rise in Type 2 Diabetes Shows That Prevention Is More Important than Ever. *British Medical Journal*, **381**, 910. <https://doi.org/10.1136/bmj.p910>
- [2] Ali, M.K., Pearson-Stuttard, J., Selvin, E. and Gregg, E.W. (2021) Interpreting Global Trends in Type 2 Diabetes Complications and Mortality. *Diabetologia*, **65**, 3-13. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05585-2>
- [3] Stefan, N., Häring, H. and Cusi, K. (2019) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Causes, Diagnosis, Cardiometabolic Consequences, and Treatment Strategies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **7**, 313-324. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30154-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30154-2)
- [4] Riazi, K., Azhari, H., Charette, J.H., Underwood, F.E., King, J.A., Afshar, E.E., *et al.* (2022) The Prevalence and Incidence of NAFLD Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **7**, 851-861. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(22)00165-0)
- [5] En Li Cho, E., Ang, C.Z., Quek, J., Fu, C.E., Lim, L.K.E., Heng, Z.E.Q., *et al.* (2023) Global Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut*, **72**, 2138-2148. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330110>
- [6] Targher, G., Corey, K.E., Byrne, C.D. and Roden, M. (2021) The Complex Link between NAFLD and Type 2 Diabetes Mellitus—Mechanisms and Treatments. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 599-612. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00448-y>
- [7] Kim, K., Hong, S., Han, K. and Park, C. (2024) Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Cardiovascular Disease and All Cause Death in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Nationwide Population Based Study. *British Medical Journal*, **384**, e076388. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076388>
- [8] Nelson, A.J., Pagidipati, N.J., Aroda, V.R., Cavender, M.A., Green, J.B., Lopes, R.D., *et al.* (2021) Incorporating SGLT2i and GLP-1RA for Cardiovascular and Kidney Disease Risk Reduction: Call for Action to the Cardiology Community. *Circulation*, **144**, 74-84. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.053766>
- [9] Mariam, Z. and Niazi, S.K. (2023) Glucagon-Like Peptide Agonists: A Prospective Review. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, **7**, e462. <https://doi.org/10.1002/edm2.462>
- [10] Gao, F., Lv, X., Mo, Z., Ma, J., Zhang, Q., Yang, G., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Polyethylene Glycol Loxenatide as Add-On to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3b Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **22**, 2375-2383. <https://doi.org/10.1111/dom.14163>
- [11] Chen, X., Lv, X., Yang, G., Lu, D., Piao, C., Zhang, X., *et al.* (2017) Polyethylene Glycol Loxenatide Injections Added to Metformin Effectively Improve Glycemic Control and Exhibit Favorable Safety in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Diabetes*, **9**, 158-167. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12397>
- [12] Cai, H., Chen, Q., Duan, Y., Zhao, Y. and Zhang, X. (2023) Short-Term Effect of Polyethylene Glycol Loxenatide on Weight Loss in Overweight or Obese Patients with Type 2 Diabetes: An Open-Label, Parallel-Arm, Randomized, Metformin-Controlled Trial. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1106868. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1106868>
- [13] Cao, Y., Cao, S., Zhao, J., Zhao, J., Zhao, Y. and Liu, Y. (2024) Efficacy and Safety of Polyethylene Glycol Loxenatide in Treating Mild-to-Moderate Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Patients: A Randomized, Open-Label, Clinical Trial. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article 1387993. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1387993>
- [14] Rinella, M.E., Lazarus, J.V., Ratziu, V., Francque, S.M., Sanyal, A.J., Kanwal, F., *et al.* (2023) A Multisociety Delphi Consensus Statement on New Fatty Liver Disease Nomenclature. *Journal of Hepatology*, **79**, 1542-1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
- [15] Ferdous, S. and Ferrell, J.M. (2024) Pathophysiological Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Novel Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 8731. <https://doi.org/10.3390/ijms25168731>
- [16] Ferguson, D. and Finck, B.N. (2021) Emerging Therapeutic Approaches for the Treatment of NAFLD and Type 2 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, **17**, 484-495. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00507-z>
- [17] Alexopoulos, A., Crowley, M.J., Wang, Y., Moylan, C.A., Guy, C.D., Henao, R., *et al.* (2021) Glycemic Control Predicts Severity of Hepatocyte Ballooning and Hepatic Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **74**, 1220-1233. <https://doi.org/10.1002/hep.31806>
- [18] Angulo, P., Kleiner, D.E., Dam-Larsen, S., Adams, L.A., Bjornsson, E.S., Charatcharoenwitthaya, P., *et al.* (2015) Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated with Long-Term Outcomes of Patients with Nonalcoholic Fatty

- Liver Disease. *Gastroenterology*, **149**, 389-397.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043>
- [19] Mantovani, A., Byrne, C.D., Bonora, E. and Targher, G. (2018) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*, **41**, 372-382. <https://doi.org/10.2337/dc17-1902>
- [20] Mantovani, A., Petracca, G., Beatrice, G., Tilg, H., Byrne, C.D. and Targher, G. (2021) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Diabetes Mellitus: An Updated Meta-Analysis of 501022 Adult Individuals. *Gut*, **70**, 962-969. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322572>
- [21] Gimeno, R.E., Briere, D.A. and Seeley, R.J. (2020) Leveraging the Gut to Treat Metabolic Disease. *Cell Metabolism*, **31**, 679-698. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.02.014>
- [22] Nevola, R., Epifani, R., Imbriani, S., Tortorella, G., Aprea, C., Galiero, R., *et al.* (2023) GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 1703. <https://doi.org/10.3390/ijms24021703>
- [23] Sattar, N., Lee, M.M.Y., Kristensen, S.L., Branch, K.R.H., Del Prato, S., Khurmi, N.S., *et al.* (2021) Cardiovascular, Mortality, and Kidney Outcomes with GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 653-662. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00203-5)
- [24] Yang, G.R., Zhao, X.L., Jin, F., *et al.* (2015) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Polyethylene Glycol (PEG)-Conjugated GLP-Receptor Agonist Once Weekly in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **55**, 152-158. <https://doi.org/10.1002/jcph.386>
- [25] Yan, H., Huang, C., Shen, X., Li, J., Zhou, S. and Li, W. (2022) GLP-1 Ras and SGLT-2 Inhibitors for Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 923606. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.923606>