

혈당강하제를 통한 지방간 치료

양혜경¹, 박철영^{1,2}

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 의학연구소¹, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내분비내과²

Glucose-Lowering Agents in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Hyekyung Yang¹, Cheol-Young Park^{1,2}

¹Medical Research Institute, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine,

²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is more prevalent in diabetic patients than in non-diabetic subjects, because the two diseases share a common pathophysiological mechanism. Associated abnormalities can be observed from the pre-diabetic stage. Lifestyle intervention, including diet, exercise, and weight loss, is the primary recommended therapy for NAFLD. Among the therapeutic drugs for NAFLD treatment, anti-diabetic agents are aimed at improving or slowing the progression of NAFLD in addition to lowering blood glucose. In this paper, we systemically review the evidence surrounding anti-diabetic medications and their ability to improve disease progression in patients with NAFLD.

Keywords: Diabetes mellitus, Glucose-lowering agents, Incretins, Nonalcoholic fatty liver disease, Sodium-glucose transporter 2, Thiazolidinediones

Corresponding author: Cheol-Young Park

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea, E-mail: cydoctor@chol.com

Received: May 22, 2018; Accepted: May 28, 2018

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 Korean Diabetes Association

서론

비알코올성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 간세포에 지방의 과도한 축적만 있는 단순 지방증(simple steatosis), 간세포 손상(풍선변성)과 염증 및 섬유화를 동반하는 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 및 더 진행된 형태인 간경변증(cirrhosis)을 포함하는 일련의 질환군을 의미한다[1]. 비알코올성 지방간질환은 비만 유병률의 증가와 더불어 전 세계적으로 유병률이 급격하게 증가하고 있으며 국가마다 차이가 있지만 서구에서는 전체 인구의 약 20~30%로 보고하고 있다[2].

비알코올성 지방간질환은 인슐린 저항성을 근간으로 한 비만, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증 등을 포함한 대사증후군(metabolic syndrome)과 밀접한 연관성을 보인다. 실제로 당뇨병전기 및 제2형 당뇨병 환자에서 비알코올성 지방간/비알코올성 지방간염이 동반되는 경우가 많고 이러한 환자에서 간경변증과 간암(hepatocellular carcinoma)으로 진행되는 비율이 높은 것으로 보고되었다[3-7]. 한편, 비알코올성 지방간질환 환자에서 당뇨병의 유병률이 높고, 특히 이러한 현상은 비알코올성 지방간염 환자에서 더욱 뚜렷하게 나타났다[8,9]. 또한, 비알코올성 지방간질환이 동반된 당뇨병 환자에서 높은 심혈관 질환의 유병률을 보였다[10-12].

비알코올성 지방간질환 치료는 단순지방간에서 지방간염으로 진행하지 않도록 하는 것과 지방간염으로 진단된 경우라면 섬유화가 진행되어 간경변증 혹은 간암으로 이환되지 않도록 하는 것을 목표로 한다. 지방간질환의 가장 중요한 치료는 식사요법, 운동 등을 통한 체중감량이 가장 효과적인 것으로 알려져 있다[13]. 과체중이나 비만(body mass index > 25.0 kg/m²)인 비알코올성 지방간질환 환자를 대상으로 식사요법 단독 혹은 운동요법을 병행하는 생활습관 교정은 간 내 지방량을 유의하게 감소시켰다[14]. 7~10% 이상의 체중감량은 간 내 지방침착, 염증 및 간세포의 풍선변성 등의 조직학적 소견을 개선시키며, 당화혈색소, 혈압,

지질 등을 개선시켰다[14]. 그러나 치료를 시작한 환자 중에서 단지 50% 이하의 환자에서만 목표 체중감량에 성공하였고 치료에 성공하였던 대부분의 환자에서 일정 시간이 지나면 다시 원래의 체중으로 돌아갈 정도로 지속성이 떨어지는 것이 관찰되었다[14,15]. 한편, 현재까지 몇몇 약제들이 다양한 디자인의 임상 시험에서 효과가 있다고 입증되었지만 공식적으로 비알코올성 지방간의 치료제로 승인된 약제는 아직까지 없다. 지방간질환을 치료하는 약물요법에는 인슐린 저항성(insulin resistance), 산화스트레스(oxidative stress), 세포자멸사(apoptosis), 염증성 시토카인(cytokine) 등 지방간질환을 악화시키는 기전에 작용하여 지방간질환을 치료 혹은 진행을 억제하는 약제들이 사용되고 있다. 그 중 당뇨병 치료제가 지방간 발생의 공통적인 병태생리 부분을 개선시킴으로써 혈당강하 효과 이외에 지방간의 개선 효과를 가지는 것으로 알려져 있다. 본 원고에서는 이들 혈당강하제를 통한 비알코올성 지방간의 치료에 대해 살펴보고자 한다.

본론

1. 인슐린 감작제(insulin sensitizer)

1) Metformin

제2형 당뇨병의 치료에 1차 치료제(first-line treatment)로 사용되는 metformin은 간과 근육에서 인슐린 저항성을 개선하고 간 내 adenosine monophosphateactivated protein kinase (AMPK)를 활성화시켜 간에서 포도당의 생산을 억제하여 체중을 감소시키고 혈당을 낮춰 당뇨병을 개선시킨다[16]. 비알코올성 지방간의 병인에 인슐린 저항성이 밀접하게 관여하기 때문에 초기에는 metformin이 당뇨병을 동반한 지방간질환 환자의 치료에서 효과가 있으리라 기대되었다[17-19]. 그러나 최근에 발표된 여러 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial)에서 metformin(1,500~2,000 mg)의 치료 효과에 대한 보고는 연구자마다 다르며, 당뇨병의 유무나 metformin의 용량과 관계 없이

alanine aminotransferase (ALT)의 정상화나 조직소견의 호전에 있어 위약군에 비해 더 나은 점이 없다고 보고되었다[14,20-22]. 현재까지는 metformin이 간 조직소견의 개선이나 ALT의 호전을 보이지 않으므로 비알코올성 지방간염의 치료제로 권고하지 않으나, 당뇨병이 있는 비알코올성 지방간질환 환자에서 병합치료의 한 가지로 metformin을 고려할 수 있을 것이다[13,23,24].

2) Thiazolidinedones

Thiazolidinedones (TZDs)는 peroxisomal proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) agonist로 지방조직과 근육, 간에서 인슐린 저항성을 개선시킨다[25]. 또한 tumor necrosis factor- α 와 같은 염증 매개 인자를 억제하고, 지방산 산화를 촉진시키는 adiponectin의 분비를 촉진하여 간 내 지방축적과 간세포의 손상을 감소시키는 것으로 알려져 있다[24]. 현재 TZDs 중 pioglitazone이 비알코올성 지방간질환 치료제로 연구되고 있다[25-27]. Pioglitazone (45 mg/day)은 당뇨병전기 또는 제2형 당뇨병을 가진 비알코올성 지방간염 환자를 대상으로 6개월 동안 저열량 식사와 함께 투여하였을 때 위약 대비 간 내 지방축적과 염증소견을 감소시키고 인슐린 저항성을 개선시켰으며, 간 효소(aminotransferase) 수치를 호전시켰다[25]. 그러나 간질환 진행을 예견하는 중요한 지표인 간 섬유화의 호전은 없거나 아주 적은 호전을 보였다[25]. 대규모 이중맹검, 위약 대조시험인 Pioglitazone versus Vitamin E versus Placebo for the Treatment of Nondiabetic Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (PIVENS) trial에서는 96주간 당뇨병이 없는 247명의 비알코올성 지방간염 환자에서 pioglitazone 30 mg/day 치료를 vitamin E 800 IU/day 및 위약 치료와 비교하였다[26]. Pioglitazone은 위약 대비 조직소견(비알코올성 지방간 활동도 점수[NAFLD activity score, NAS], 간세포 풍선변성, 간섬유화)을 개선시켰고(pioglitazone군: 34%, 위약군: 19%; $P = 0.04$), 비알코올성 지방간염이 소실된 환자의 비율이 pioglitazone 투약군에서 위약군보다 높게 나타났다(pioglitazone군: 47%, 위

약군: 21%; $P = 0.001$) [26]. 최근 수행된 메타분석에서도 pioglitazone이 지방간염의 호전과 밀접한 연관성이 있으며(odds ratio [OR], 3.22; 95% confidence interval [CI], 2.17~4.79; $P < 0.001$) 간섬유화도 개선시킴을 확인하였다(OR, 1.66; 95% CI, 1.12~2.47; $P = 0.01$) [27]. 현재 pioglitazone은 조직검사로 확인된 비알코올성 지방간염 환자에서 ALT 수치의 호전을 보이고 간 내 지방의 침착 및 염증소견을 개선시키는 효과가 있어 치료제로 권고된다[13,23,24]. 그러나 체중증가, 하지 부종, 근육 경련, 장기간 사용 시 골절 및 방광암 위험의 증가, 울혈성 심부전 등의 부작용이 보고되고 있어 적절한 투여 기간이나 치료 용량, 장기간 치료 시 부작용에 대한 연구는 더 필요하다[23]. 같은 TZD인 rosiglitazone은 pioglitazone과 작용기전이 거의 동일하지만 심부전 및 사망이 보고되었고, 유럽 및 국내에서 부작용 우려에 따른 투여 중지 권고로 지방간질환 치료제로 사용이 제한된다[28,29].

2. 인크레틴 약물

1) GLP-1 receptor agonist

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)은 음식의 섭취에 의해 소장에서 분비되는 인크레틴(cretin) 호르몬으로, 혈중 포도당의 농도에 비례하여 인슐린 분비를 촉진시키고 글루카곤(glucagon) 분비 및 간에서의 당 신생을 억제하여 혈당을 조절하며, 포만감과 체중감소를 일으키는 작용을 한다[30]. 사람의 간을 포함한 여러 조직에 GLP-1 수용체(GLP-1 receptor, GLP-1R)가 존재하는데 이는 인슐린 신호 전달과 지방 대사에 관여하며, 비알코올성 지방간질환 환자에서는 당(glucose)에 의한 GLP-1의 분비가 감소되어 있다고 보고되었다[31,32]. GLP-1은 혈액 중 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 효소에 의해 빠른 시간 내 분해되어 불활성화되기 때문에, DPP-4에 저항성을 가진 GLP-1R agonist (GLP-1RA 또는 GLP-1 유사체)가 개발되어 제2형 당뇨병 치료제로 사용되고 있다. 현재까지 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 승인된 GLP-1R agonist

는 exenatide, liraglutide, exenatide extended-release, albiglutide와 lixisenatide가 있다[33]. Armstrong 연구팀 [34]은 당뇨병 환자를 대상으로 24주간 무작위 대조군 시험인 'Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD)' 연구 결과의 메타분석을 통해 liraglutide (1.8 mg/day)가 위약군에 비해 체중을 감소시키고 ALT 수치를 정상화시키는 확인하였다. Exenatide와 lixisenatide에 대해서도 이와 비슷한 결과가 보고되었다[35,36]. 비알코올성 지방간염 환자에서 liraglutide는 간과 지방조직의 인슐린 저항성을 개선시키고, 간에서 새로운 지방의 합성을 억제함이 보고되었다[37]. 최근 영국에서 수행된 다기관 위약-대조군 2상 연구인 'Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN)' 연구에서 과체중을 동반한 52명의 비알코올성 지방간염 환자를 대상으로 48주간 위약 또는 liraglutide (1.8 mg/day, 피하주사)를 투약한 결과, liraglutide군에서 조직학적으로 명확한 지방간염 소실이 대조군보다 높았고(liraglutide군: 39%, 대조군: 9%; $P = 0.019$), 간섬유화 진행은 치료군의 9%에서 일어난 반면, 대조군에서는 36%에서 나타나 유의한 차이를 보였다($P = 0.04$) [38]. 그러나 간소염 염증 및 전체 비알코올성 지방간 활성화 점수는 양 군 간 차이가 없었다. 체중과 당화혈색소는 liraglutide군이 대조군에 비해 치료 중 유의한 감소를 보이나 치료 종료 12주 후 되돌아가는 양상을 보였다[38]. GLP-1R agonist가 당뇨병이 없는 지방간질환 환자에서도 효과가 있는지는 추후 연구가 필요하며, 또한 더 많은 환자를 대상으로 하는 비교 연구가 필요할 것이다.

2) DPP-4 억제제

DPP-4는 GLP-1의 신속한 분해와 관련된 효소로 DPP-4 억제제는 내인성 GLP-1의 분해를 막아 GLP-1의 지속시간을 연장시켜 인슐린 분비 촉진 효과를 증진시키고 당 대사를 조절함으로써 제2형 당뇨병 치료제로 사용된다[39]. 그러나 아직까지 DPP-4 억제제는 임상에서 비알코올성 지방간염 치료에 큰 효과를 보이지 못했다. 최근까지 연구에서는 sitagliptin에 대한 연구가 상대적으로 많은데, Iwasaki

등[40]은 비알코올성 지방간을 동반한 30명의 제2형 당뇨병 환자에서 4개월간 sitagliptin (50 mg/day)의 투여로 당뇨병의 개선과 함께 간 효소 수치가 감소됨을 관찰하였고, Yilmaz 등[41]은 비알코올성 지방간염을 동반한 15명의 당뇨병 환자에서 1년간 sitagliptin (100 mg/day) 투여로 체중감소와 함께 ALT, aspartate aminotransferase (AST) 수치가 감소됨을 확인하였다. 한편, Cui 등[42]이 50명의 비알코올성 지방간질환과 당뇨병전기 환자들을 대상으로 시행한 24주간의 연구에서 sitagliptin (100 mg/day) 투여가 위약보다 간 내 지방량(magnetic resonance imaging [MRI]-proton density fat fraction), 간 효소, 간 탄성도(MRI elastography) 감소에 효과적이지 못하였다.

3. SGLT-2 억제제

지방간염이나 당뇨병 환자에서 잠재적으로 가능성이 높은 신규 대사 경로로는 sodium-glucose cotransporter (SGLT)가 유력하다. SGLT-2 억제제는 SGLT2 수송체에 의한 신장의 근위세뇨관(proximal tubule)에서의 나트륨, 포도당 재흡수를 억제해 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 호전시키고, 체중감소를 야기하는 것으로 알려져 있다[43]. 지방간의 치료에 있어서 SGLT-2 억제제는 정상적인 혈당 수준과 적당한 체중감소, 그리고 이에 따른 인슐린 민감성의 향상이라는 복합 효과로 간으로의 기질 공급을 감소시켜 간 내 중성지방의 축적을 감소시킬 것으로 보인다[44]. 현재까지 SGLT-2 억제제의 비알코올성 지방간질환에 대한 치료 효과에 대한 연구는 극히 제한적이다. Leiter 등[45]은 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 시행된 canagliflozin의 임상 연구에서 canagliflozin 100 mg과 300 mg의 투여는 간 기능을 정상화시켰으며, 이는 체중과 당화혈색소의 감소와 관련된 것으로 보고하였다. 한편, Ito 등[46]은 비알코올성 지방간질환을 동반한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 24주간 시행된 연구에서 ipragliflozin (50 mg/day)이 pioglitazone (15~30 mg/day)과 비교하여 간 기능 및 혈당 조절에 동등하게 유익한 효과를 나타내는 반면, 체중과 내장 지방 면

Table 1. Effects of glucose-lowering agents in NAFLD/NASH patients

Treatment	Body weight	AST/ALT	Liver histology	Side effects
Metformin	↓	↓	↔	Diarrhea, gastrointestinal discomfort, lactic acidosis
Thiazolidinediones	↑	↓	Improved (pioglitazone)	Weight gain, fluid retention, heart failure
GLP-1R agonists	↓	↓	Improved (liraglutide)	Possible risk of acute pancreatitis
DPP-4 inhibitors	↔	↓ / ↔	n/a	Possible risk of acute pancreatitis, possible risk of heart failure (saxagliptin)
SGLT-2 inhibitors	↓	↓	n/a	Genitourinary infections

Data from the articles of Mazzotti et al. (Dig Liver Dis 2017;49:235-40) [48] and Portillo-Sanchez and Cusi (Clin Diabetes Endocrinol 2016;2:9) [49].

NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GLP-1R, glucagon-like peptide-1 receptor; DPP-4, dipeptidylpeptidase-4; SGLT-2, sodium-glucose cotransporter 2; n/a, data not available.

적은 pioglitazone군에 비해 ipragliflozin군에서만 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 또한, dapagliflozin은 비알코올성 지방간질환을 동반한 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 52주간 pioglitazone 및 sitagliptazone과의 비교연구에서 pioglitazone과 동등하게 혈당 조절, 간 기능의 정상화 및 간 염증과 섬유화의 감소 효과를 보였으며, pioglitazone군에 비해 dapagliflozin군에서만 유의하게 체중이 감소하였다 [47].

억제제는 사람에게서 유의한 효과를 보인다는 증거가 충분치 않다. 그러나 최근 각광을 받고 있는 GLP-1R agonist는 긍정적인 결과를 보여주고 있고, SGLT-2 억제제 또한 최근 연구에서 지방간 치료 효과에 좋은 결과를 선보이고 있다 (Table 1) [48,49]. 지방간의 발생 및 이에 대한 치료 관점에서 여러 기전의 약제들을 효과적으로 병합하여 사용하는 방법도 같이 고려할 수 있겠지만 이에 대한 충분한 근거를 마련하는 노력이 필요할 것으로 생각된다.

결론

당뇨병의 치료제 중에서 지방간 발생의 공통적인 병태생리 부분을 개선시키는 약제는 혈당강하 효과 이외에 지방간의 개선 효과를 가진다. 다양한 당뇨병의 유형이 있는 만큼 개개인의 상태에 따라 당뇨병 약제의 적절한 선택은 간질환의 개선 효과를 가지고 올 수 있으며, 이에 따라 혈당의 지속적 치료 효과로 이어질 수 있다. 가장 기본이 되는 치료는 식사 및 운동요법이며 이로 인한 체중감량은 가장 효과적인 치료로 알려져 있다. 약물 치료로는 대사 지표를 개선시키는 TZDs 약제가 대표적이며 인크레틴 약물 중 DPP-4

REFERENCES

1. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3-16.
2. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:524-30.e1.
3. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Pannain VL, Bottino AC, Rezende GF, Cardoso CR, Salles GF. Histopathological

- stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: prevalences and correlated factors. *Liver Int* 2011;31:700-6.
4. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, Hardies J, Cusi K. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care* 2012;35:873-8.
 5. Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1673-9.
 6. Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, Leebeek FW, Hofman A, Stricker BH, Castera L, Janssen HL. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study. *Hepatology* 2016;63:138-47.
 7. Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, Li G, Wang L. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012;130:1639-48.
 8. Park SK, Seo MH, Shin HC, Ryoo JH. Clinical availability of nonalcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-year prospective cohort study. *Hepatology* 2013;57:1378-83.
 9. Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S, Wada T, Yoshida T, Joh T. Fatty liver predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in Japanese undergoing a health checkup. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:352-6.
 10. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212-8.
 11. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Pichiri I, Sorgato C, Zenari L, Bonora E. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010;53:713-8.
 12. Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, Hu XQ, Tang B, Poucke SV, Pan XY, Wu WJ, Gu XM, Fu SW, Zheng MH. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:631-6.
 13. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
 14. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. 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. *Diabetologia* 2012;55:885-904.
 15. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78.e5.
 16. Mazza A, Fruci B, Garinis GA, Giuliano S, Malaguarnera R, Belfiore A. The role of metformin in the management of NAFLD. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:716404.
 17. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, David E, Rizzetto M, Marchesini G. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease.

- Am J Gastroenterol 2005;100:1082-90.
18. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, Modi A, Nagabhyru P, Sumner AE, Liang TJ, Hoofnagle JH. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:172-82.
19. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.
20. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:23-8.
21. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Unalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659-68.
22. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-85.
23. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:325-48.
24. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
25. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-307.
26. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.
27. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:633-40.
28. Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007;298:2634-43.
29. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
30. Holst JJ. Incretin hormones and the satiation signal. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1161-8.
31. Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, Anania FA. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* 2010;51:1584-92.
32. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, Faraci G, Pacetti D, Vivarelli M, Nicolini D, Garelli P, Casini A,

- Manco M, Mingrone G, Risaliti A, Frega GN, Benedetti A, Gastaldelli A. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011;31:1285-97.
33. Hinnen D. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Diabetes Spectr* 2017;30:202-10.
34. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WH, Elbrønd B, Gough SC, Tomlinson JW, Newsome PN. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:234-42.
35. Shao N, Kuang HY, Hao M, Gao XY, Lin WJ, Zou W. 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:S21-9.
36. Gluud LL, Knop FK, Vilsbøll T. Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. *BMJ Open* 2014;4:e005325.
37. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, Nasiri M, Yu J, Gough SC, Newsome PN, Tomlinson JW. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2016;64:399-408.
38. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. 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.
39. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
40. Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M, Shirakawa J, Higurashi T, Maeda S, Terauchi Y, Nakajima A. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic Fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology* 2011;58:2103-5.
41. Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O, Celikel CA, Kalayci C, Duman DG. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2012;75:240-4.
42. Cui J, Philo L, Nguyen P, Hofflich H, Hernandez C, Bettencourt R, Richards L, Salotti J, Bhatt A, Hooker J, Haufe W, Hooker C, Brenner DA, Sirlin CB, Loomba R. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016;65:369-76.
43. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:551-9.
44. Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions. *Diabetologia* 2016;59:1112-20.
45. Leiter LA, Forst T, Polidori D, Balis DA, Xie J, Sha S. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2016;42:25-32.
46. Ito D, Shimizu S, Inoue K, Saito D, Yanagisawa M, Inukai K, Akiyama Y, Morimoto Y, Noda M, Shimada A. 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.
47. Koutsovasilis A, Sotiropoulos A, Bletsas E, Antoniou A, Tamvakos C, Ntounias D, Bousboulas S, Peppas T. Effectiveness of dapagliflozin in nonalcoholic fatty

- liver disease in type 2 diabetes patients compared to sitagliptin and pioglitazone. Paper presented at: European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2017; 2017 Sep 11-15 Lisbon, Portugal. Abstract #12.
48. Mazzotti A, Caletti MT, Marchignoli F, Forlani G, Marchesini G. Which treatment for type 2 diabetes associated with non-alcoholic fatty liver disease? *Dig Liver Dis* 2017;49:235-40.
49. Portillo-Sanchez P, Cusi K. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol* 2016;2:9.