Statement
J Korean Diabetes 2022;23:83-88
https://doi.org/10.4093/jkd.2022.23.2.83
pISSN 2233-7431 · eISSN 2714-0547

jkd The Journal of Korean Diabetes
Vol.23, No.2, 2022

비알코올지방간질환의 약물치료: 당뇨병약

김경수
차의과학대학교 분당차병원 내과

Pharmacological Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Antidiabetic Agents

Kyung-Soo Kim
Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disorders and is associated with various metabolic diseases, including type 2 diabetes mellitus (T2DM). There are no approved drugs for NAFLD, and the only approved treatment option is weight reduction. However, it is not easy to maintain weight loss by lifestyle modification alone; pharmacological treatments are helpful in this regard. As insulin resistance plays an important role in the development of NAFLD, many antidiabetic drugs have been evaluated for treatment of NAFLD. Pioglitazone could be a first-line option to improve nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with T2DM to produce some improvement in fibrosis. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists show evidence of improving NAFLD/NASH with fibrosis. Metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors are not recommended for treating NAFLD in patients with T2DM. Evidence that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors improve NAFLD/NASH with fibrosis in patients with T2DM is emerging.

Keywords: Antidiabetic agents; Diabetes mellitus; Metabolic diseases; Non-alcoholic fatty liver disease; Treatment

Corresponding author: Kyung-Soo Kim
Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea, E-mail: kks982@hanmail.net

Received: May 4, 2022; Accepted: May 12, 2022

서론

비알코올지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease) 환자가 늘어나고 있다. 가장 흔한 간질환 중 하나인 비알코올지방간질환은 전 세계적으로 20~40%의 유병률을 보인다[1-3]. 인슐린저항성이 주된 발병기전인 다양한 대사질환들과 동반되는데, 특히 2형당뇨병 환자의 75~90%에서 비알코올지방간질환이 동반될 만큼 흔하게 발생한다[3]. 비알코올지방간질환의 치료로는 식사요법, 운동 등을 통한 체중감소가 가장 효과적인 것으로 알려져 있지만 아직까지 공식적으로 비알코올지방간질환의 치료제로 승인된 약제는 없다[4]. 일부 당뇨병 치료제는 지방간질환 발생에도 중요한 병태생리적 기전인 인슐린저항성을 개선시킴으로써 혈당강하 효과와 더불어 지방간질환의 개선 효과를 가지는 것으로 알려져 있다. 본 글에서는 당뇨병약의 비알코올지방간질환에 대한 치료 효과에 대해 알아보고자 한다.

본론

1. 메트포민(metformin)

2형당뇨병의 일차 치료제로 사용되는 메트포민은 간과 근육에서 인슐린저항성을 개선하고, 간 내 adenosine monophosphate-activated protein kinase를 활성화시켜 간에서 포도당의 생산을 억제함으로써 혈당을 낮춘다. 비알코올지방간질환의 발생에 인슐린저항성이 밀접하게 관련되어 있기 때문에 초기에는 메트포민이 당뇨병을 동반한 지방간질환의 치료에 효과가 있으리라 기대되었고 일부 연구에서 메트포민 사용으로 간효소수치의 감소 소견을 보였다[5,6]. 하지만 TONIC (Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children) trial을 포함한 여러 무작위대조시험(randomized controlled trial) 결과 조직학적 개선은 보이지 않아 메트포민은 일반적으로 비알코올지방간질환의 치료제로 권고되지 않는다[3,7,8].

2. 싸이아졸리딘다이온(thiazolidinedione)

싸이아졸리딘다이온은 peroxisomal proliferator-activated receptor (PPAR)-γ수용체작용제로 지방조직, 간, 근육 등에서 인슐린저항성을 개선시켜 혈당을 낮춘다. 인슐린저항성이 주요한 원인인 비알코올지방간질환에 대해서도 치료 효과를 알아보는 많은 연구가 진행되었고, 그 중 대부분은 파이오글리타존(pioglitazone)으로 진행되었다. 한 무작위대조시험에서 내당능장애 또는 2형당뇨병(평균 당화혈색소 6.2%)과 함께 간조직 검사로 확진된 비알코올지방간염을 갖는 55명의 환자에게 저열량식사와 더불어 파이오글리타존 하루 45 mg과 위약을 6개월간 투약한 후 비교하였다[9]. 파이오글리타존군에서 위약군 대비 인슐린감수성 및 간효소수치의 개선과 함께 간 조직에서 지방증(steatosis) (P = 0.003), 풍선확장괴사(ballooning necrosis) (P = 0.019), 염증(P = 0.008)의 개선 효과가 있었다. 랜드마크 연구인 PIVENS (Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis) 연구에서는 간조직 검사로 확진된 비알코올지방간염을 가지는 당뇨병이 없는 247명의 환자에게 파이오글리타존 하루 30 mg, 비타민 E 800 IU 및 위약을 96주간 투약한 후 비교하였다[10]. 파이오글리타존군에서 위약군 대비 지방증(P < 0.001), 소엽염증(lobular inflammation) (P = 0.004)의 개선 효과가 있었지만, 섬유화점수(fibrosis scroe)에서는 차이가 없었다(P = 0.12). 하지만 진행된 섬유화를 가진 비알코올지방간염 환자(stage F3~F4)를 대상으로 시행한 메타분석 연구에서 파이오글리타존은 당뇨병 유무와 관계없이 섬유화의 개선 효과를 보였다[11]. 로베글리타존(lobeglitazone)은 한국에서 개발된 새로운 PPAR-γ수용체작용제로 다른 싸이아졸리딘다이온과 유사하게 동물모델에서 간 내 지방축적이 개선되는 효과를 보였다[12]. 비알코올지방간염을 동반한 2형당뇨병 환자 43명을 대상으로 진행한 국내 임상연구에서 로베글리타존 하루 0.5 mg을 24주간 투약한 결과, 간효소수치와 더불어 일과성탄성영상검사(transient elastography, FibroScan®)로 측정한 controlled

https://doi.org/10.4093/jkd.2022.23.2.83

attenuation parameter (CAP)가 개선되어 간 내 지방축적이 감소하였음을 알 수 있었다[13].

2021년 대한당뇨병학회 2형당뇨병 환자 진료지침에서는 싸이아졸리딘다이온은 2형당뇨병 성인 환자에게서 비알코올 지방간질환의 일차치료제로 사용할 수 있다고 권고하고 있다[14]. 하지만 아직까지 비알코올지방간질환과 2형당뇨병을 동반한 환자 모두에게 싸이아졸리딘다이온을 일차약제로 사용하기에는 근거가 부족하므로, 환자 개개인의 상태와 약제의 효과 및 위험요소에 대해 종합적으로 고려하여 사용하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

3. GLP-1수용체작용제 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist)

GLP-1수용체작용제는 혈당강하 효과뿐만 아니라 체중감소 효과를 가지고 있기 때문에 비알코올지방간질환의 매력적인 치료제 후보이다. LEAN (Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis) 연구에서 과체중을 동반한 52명의 비알코올지방간염 환자(2형당뇨병 환자 32.7% 포함)를 대상으로 하루 1.8 mg의 리라글루타이드(liraglutide) 및 위약을 48주간 투여하고 비교하였다[15]. 리라글루타이드군에서 조직학적으로 확인한 지방간염의 소실이 위약군보다 높았고(리라글루타이드군 39%, 위약군 9%; P = 0.019), 간섬유화의 악화는 위약군보다 낮았다(리라글루타이드군 9%, 위약군 36%; P = 0.04). 둘라글루타이드(dulaglutide)를 2형당뇨병 환자 64명에게 24주간 투여하고 위약군과 비교한 연구(D-LIFT [Effect of dulaglutide on liver fat] trial)에서 자기공명영상을 이용한 proton density fat fraction (PDFF) 방법으로 측정한 간 내 지방량이 둘라글루타이드군에서 더 많이 감소하였다[16]. 세마글루타이드(semaglutide) 0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg 및 위약을 320명의 간조직 검사로 확진된 비알코올지방간염 환자(stage F1~F3)에게 72주간 투여하고 비교하였다[17]. 일차종말점인 간섬유화의 악화 없이 지방간염의 호전을 보이는 비율은 세마글루타이드군에서 위약군보다 높았다. 하지만 세마글루타이드 치료가 위약군 대비 지방간염의 악화 없는 간섬유화의 개선을 보이지는 못했다. 터제파타이드(tirzepatide)는 GLP-1/GIP이중수용체작용제로 3상 임상연구에서 강력한 혈당강하 효과뿐만 아니라 10%에 가까운 체중감소 효과를 보여주었다[18]. 이러한 특성은 비알코올지방간질환에 대한 치료 효과를 기대하게 하였고 현재 비알코올지방간염 환자를 대상으로 터제파타이드와 위약군을 52주간 투여하고 비교하는 2상 임상연구(SYNERGY-NASH [A study of tirzepatide (LY3298176) in participants with nonalcoholic steatohepatitis (NASH)])가 진행 중이다.

2021년 대한당뇨병학회 2형당뇨병 환자 진료지침에서 GLP-1수용체작용제는 2형당뇨병 성인 환자에게서 비알코올지방간질환의 치료제로 사용할 수 있다고 권고하고 있다[14]. 아직까지는 비알코올지방간질환과 2형당뇨병을 동반한 환자 모두에게 GLP-1수용체작용제를 사용할 근거가 충분하지는 않은 상황이지만 비알코올지방간질환의 치료제로서 많은 가능성을 보여주고 있는 약제이므로 향후 추가 연구 결과들이 기대된다.

4. DPP-4억제제(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor)

DPP-4억제제는 내인성 GLP-1의 분해를 막아 GLP-1의 인슐린분비 촉진 효과를 증진시키고 당 대사를 조절함으로써 혈당을 낮추는 효과가 있다. 현재 가장 많이 쓰이는 2형당뇨병 치료제 중 하나이지만 아직까지 DPP-4억제제는 비알코올지방간염 치료에 큰 효과를 보이지 못했다. 시타글립틴(sitagliptin)으로 6개월 동안 치료한 후 간 내 지방축적의 개선을 보여준 연구도 있었지만[19] 간 내 지방축적의 개선 및 간효소수치, 간 탄성도의 개선을 보여주지 못한 연구도 있었다[20]. 빌다글립틴(vildagliptin) 및 다른 DPP-4억제제를 사용한 임상연구에서도 비알코올지방간염의 치료에 좋은 결과를 보인 연구와 그렇지 않은 연구들이 혼재되어 있다[21-23]. 현재까지 DPP-4억제제는 2형당뇨병 환자의 비알코올지방간염 치료로 권고되지는 않는다.

5. SGLT2억제제 (sodium glucose cotransporter 2 inhibitor)

SGLT2억제제는 신장의 근위세뇨관에서 SGLT2수송체에 의한 포도당과 나트륨의 재흡수를 억제함으로써 혈당을 낮출 뿐만 아니라 체중도 감소시키고 인슐린저항성을 개선한다. 또한 간으로의 기질 공급을 감소시킴으로써 간 내 지방의 축적을 감소시킬 수 있을 것으로 여겨지므로 비알코올지방간질환의 치료에도 효과가 있을 것이라고 생각되어 왔다. EFFECT-II (The effects of omega-3 carboxylic acids and dapagliflozin on liver fat content in diabetic patients) 연구에서 다파글리플로진(dapagliflozin)과 오메가-3를 병합하여 사용한 경우 자기공명영상-PDFF 방법으로 측정한 간 내 지방량이 유의하게 감소하였다[24]. 아직까지 다파글리플로진 사용으로 간효소수치 및 간 내 지방량 등의 지표를 호전시켰다는 연구 결과와 그렇지 않다는 연구 결과가 혼재되어 있다. 현재 3상 임상연구인 DEAN (Dapagliflozin efficacy and action in NASH) 연구가 100명의 환자를 대상으로 진행 중이다. 50명의 비알코올지방간질환을 동반한 2형당뇨병 환자에게 엠파글리플로진(empagliflozin) 하루 10 mg을 20주간 사용한 E-LIFT (The effect of empagliflozin on liver fat content in patients with type 2 diabetes) 연구에서 엠파글리플로진은 간 내 지방량을 감소시켰다 (16.2~11.3%; $P < 0.0001$) [25]. 카나글리플로진(canagliflozin) 하루 300 mg을 56명의 2형당뇨병 환자에게 24주간 투약한 연구에서도 위약군 대비 간 내 지방량감소 소견을 보였다[26]. 66명의 비알코올지방간질환을 동반한 2형당뇨병 환자에게 이프라글리플로진(ipragliflozin) 하루 50 mg과 파이오글리타존 하루 15~30 mg을 24주간 투약한 연구에서 이프라글리플로진은 파이오글리타존과 비슷한 정도의 간효소수치개선, 간 내 지방량감소 효과를 보였다[27]. 또한 메트포민과 파이오글리타존을 사용 중인 비알코올지방간질환을 동반한 44명의 2형당뇨병 환자에게 이프라글리플로진을 추가 투약한 군에서 위약군 대비 CAP와 지방간지수(fatty liver index)가 개선되었다[28]. 체중감소 효과를 포함하여 기전적으로 SGLT2억제제는 2형당뇨병 환자에서 비알코올지방간질환의 치료에 효과적일 수 있을 것으로 생각된다. 다만 아직까지는 연구 결과가 부족하므로 SGLT2억제제를 2형당뇨병 환자의 비알코올지방간염 치료제로 권고하지 않는다.

결론

비알코올지방간질환의 가장 기본이 되는 치료는 식사 및 운동요법을 포함하는 생활습관교정을 통한 체중감소이다. 아직까지 공식적으로 비알코올지방간질환의 치료제로 승인된 약제는 없지만 많은 2형당뇨병 환자에서 비알코올지방간질환이 동반되고 중요한 병태생리적 기전인 인슐린저항성을 공유하는 만큼 여러 당뇨병약의 비알코올지방간질환에 대한 치료 효과를 알아보는 연구가 진행되었다. 2021년 대한당뇨병학회 2형당뇨병 환자 진료지침에서는 싸이아졸리딘다이온은 2형당뇨병 성인 환자에게서 비알코올지방간질환의 일차치료제로 사용할 수 있다고 권고하고 있다. 특히 파이오글리타존이 가장 많은 연구 결과를 가지고 있어 우선적으로 고려되는 약제이다. 또한 당뇨병학회 진료지침에서는 GLP-1수용체작용제를 2형당뇨병 성인 환자에게서 비알코올지방간질환의 치료제로 사용할 수 있다고 권고하고 있다. 반면 메트포민과 DPP-4억제제는 비알코올지방간질환의 치료 목적으로 사용하지 않는다고 권고하였다. 아직까지 권고안에 포함되어 있지 않지만 SGLT2억제제는 최근 연구에서 비알코올지방간질환 치료에 좋은 결과를 보이고 있어 주목할 만하다. 향후에는 아마도 여러 기전의 약제들을 병합하여 사용하는 것 또한 효과적인 치료 방법이 될 수 있을 것이다. 무엇보다도 환자 개개인의 상태에 따라 당뇨병약을 적절하게 선택한다면 비알코올지방간질환에도 개선 효과가 있을 수 있다는 점을 잊지 말아야 할 것이다.

REFERENCES

1. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steato-

sis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology 2004;40:1387-95.
2. 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.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016;64:73-84.
4. Kim KS, Lee BW, Kim YJ, Lee DH, Cha BS, Park CY. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: part II: treatment. Diabetes Metab J 2019;43:127-43.
5. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol 2005;100:1082-90.
6. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:172-82.
7. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. 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.
8. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Biomed Rep 2013;1:57-64.
9. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2006;355:2297-307.
10. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010;362:1675-85.
11. 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. Erratum in: JAMA Intern Med 2017;177:747.
12. Choung S, Joung KH, You BR, Park SK, Kim HJ, Ku BJ. Treatment with lobeglitazone attenuates hepatic steatosis in diet-induced obese mice. PPAR Res 2018;2018:4292509.
13. Lee YH, Kim JH, Kim SR, Jin HY, Rhee EJ, Cho YM, et al. Lobeglitazone, a novel thiazolidinedione, improves non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: its efficacy and predictive factors related to responsiveness. J Korean Med Sci 2017;32:60-9.
14. Hur KY, Moon MK, Park JS, Kim SK, Lee SH, Yun JS, et al. 2021 Clinical practice guidelines for diabetes mellitus of the Korean Diabetes Association. Diabetes Metab J 2021;45:461-81.
15. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, 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.
16. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Choudhary NS, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). Diabetologia 2020;63:2434-45.
17. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2021;384:1113-24.

18. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikooienejad A, Bray R, et al. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2020;43:1352-5.
19. Kato H, Nagai Y, Ohta A, Tenjin A, Nakamura Y, Tsukiyama H, et al. Effect of sitagliptin on intrahepatic lipid content and body fat in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2015;109:199-205.
20. Cui J, Philo L, Nguyen P, Hofflich H, Hernandez C, Bettencourt R, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. J Hepatol 2016;65:369-76.
21. Fukuhara T, Hyogo H, Ochi H, Fujino H, Kan H, Naeshiro N, et al. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. Hepatogastroenterology 2014;61:323-8.
22. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, Thelwall PE, Al-Mrabeh A, Schweizer A, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:1578-85.
23. Mashitani T, Noguchi R, Okura Y, Namisaki T, Mitoro A, Ishii H, et al. Efficacy of alogliptin in preventing non-alcoholic fatty liver disease progression in patients with type 2 diabetes. Biomed Rep 2016;4:183-7.
24. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, Johansson L, Kvarnström M, Moris L, 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.
25. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, 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.
26. Cusi K, Bril F, Barb D, Polidori D, Sha S, Ghosh A, et al. Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2019;21:812-21.
27. Ito D, Shimizu S, Inoue K, Saito D, Yanagisawa M, Inukai 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.
28. Han E, Lee YH, Lee BW, Kang ES, Cha BS. Ipragliflozin additively ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes controlled with metformin and pioglitazone: a 24-week randomized controlled trial. J Clin Med 2020;9:259.

https://doi.org/10.4093/jkd.2022.23.2.83