

# 비알코올성 지방간의 치료

울산의대 내분비내과  
임재찬, 고은희

## Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Jaechan Leem, Eun Hee Koh

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea

### Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common condition that may progress to end-stage liver disease. Recently, it has been recognized as a hepatic manifestation of metabolic syndrome and an independent risk factor for cardiovascular disease. Therefore, managing this common disorder is becoming an important public health issue. The management of NAFLD is based on gradual weight loss through lifestyle modification. Reducing total calorie intake and carbohydrates in the diet is beneficial for NAFLD patients. Regular exercise reduces hepatic fat content independent of weight loss. However, such life style changes are known to be difficult to maintain in the long term for most patients. Despite the growing need for pharmacologic therapy, there is currently no effective agent for the treatment of NAFLD. Several large clinical trials have shown promising but inconsistent effects of pioglitazone and vitamin E in improving NAFLD. Trials with ursodeoxycholic acid or metformin have been disappointing. Recently, promising evidence has shown that incretin-based therapies may improve NAFLD. Larger clinical trials are required before a definite conclusion can be made. (J Korean Diabetes 2014;15:93-97)

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease, Disease management, Pharmacologic therapy

비알코올성 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, 이하 지방간질환)은 비만 유병률의 증가와 더불어 서구뿐만 아니라 국내에서도 유병률이 급격하게 증가하고 있으며, 일부 환자에서는 지방간염을 거쳐 간경변증이나 간암과 같은 말기 간질환으로 진행할 수 있는 것으로 알려져 있다. 최근에는 지방간질환과 인슐린 저항성과의 연관성이 밝혀지면서 대사증후군의 한 요소이자 심혈관 질환의 위험인자로 간주되고 있다[1]. 따라서 말기 간질환 및 심혈관 질환의 발생을 예방하기 위해 지방간질환에 대한 적절한 치료가 무엇보다 중요하다고 할 수 있다. 이에 본 글에서는 지방간질환의 치료에 대해 생활습관 개선과 약물치료를 중심으로 정리해보고자 한다.

### 1. 생활습관의 개선

#### 1) 체중감량

지방간질환 환자의 대부분은 과체중이거나 비만하기 때문에 인슐린 저항성과 심혈관 질환의 위험도가 높아 생활습관 교정을 통한 체중감량이 치료의 근간이 된다고 할 수 있다. 여러 연구들을 통해 체중감량과 간 내 지방의 감소가 밀접하게 관련되어 있는 것이 잘 알려져 있다[2]. 일부 연구에서는 7~10% 이상의 체중 감량은 조직학적으로 염증 소견도 호전시켰다[3]. 그러나 소규모 연구이기 때문에 체중감량이 간효소 수치나 조직학적 염증소견을 개선할 수 있는지에 대해서는 아직 명확한 결론을 내리기 어려우며 대규모 추가 연구들이 필요하겠다.

체중 감량의 적절한 속도에 대해서는 1주일에 최대 1 kg의 점진적 체중감량은 간 내 염증을 호전시켰으나 [4], 단기간에 많은 양의 체중감량은 오히려 간 내 염증이나 섬유화를 악화시킨다는 보고도 있어 주의가 필요하다[5].

생활습관 개선 외에 항비만 약물 또는 비만 수술을 통해서도 체중감량을 할 수 있는데, 지방간질환의 치료 효과에 대해 일부 긍정적인 연구결과들이 있긴 하지만 대규모 무작위 대조연구가 없기 때문에 아직 효과와 안전성에 대한 근거가 부족하여 지방간질환의 치료를 위해 권고되지는 않는다.

### 2) 식사요법

지방간질환의 치료를 위한 식사요법에서 가장 중요한 것은 총 칼로리 섭취량을 줄이는 것이다. 적정 칼로리 섭취량은 개별화되어야 하는데, 대한간학회 가이드라인에서는 한국인의 일일 칼로리 섭취 권고량을 고려할 때 하루에 400~500 kcal를 줄이는 것이 적절하다고 언급하고 있다[6].

최근에는 총 칼로리 섭취량 외에도 탄수화물 섭취량이 지방간질환과 밀접하게 관련되어 있다고 보고되고 있는데[7], 한국인은 총 칼로리 섭취 중 탄수화물의 비율이 65% 이상으로 매우 높기 때문에 총 칼로리 섭취량 감소와 함께 저탄수화물 식사에 대한 교육이 필요하다.

### 3) 운동요법

운동요법은 체중 감소를 동반하지 않더라도 인슐린 저항성을 개선하고 간 내 지방량을 감소시킨다. 대한간학회 가이드라인에서는 간 내 지방량 감소를 위해 최대 심박수의 50~70%에 해당하는 강도의 운동을 최소 30분 이상씩 일주일에 두 번 이상 하도록 권고하고 있다[6].

## 2. 약물치료

### 1) Thiazolidinediones (TZDs)

현재까지 지방간질환의 발병기전은 명확하게 규명되지 않았으나 인슐린 저항성이 중요한 요인 중 하나로 알려져 있다. 따라서 인슐린 저항성을 억제하는 작용을 갖고 있어 당뇨병 약제로도 사용되는 TZDs를 지방간질환의 치료제로 사용하고자 하는 연구들이 많이 진행되어 왔다. 현재 TZD 계열 약제 중 pioglitazone만이 사용 가능한 상태인데, pioglitazone은 peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) agonist로 작용하여 인슐린 저항성을 개선할 뿐만 아니라 지방세포에서 분비되어 염증을 억제하는 adiponectin의 분

비를 촉진함으로써 간 내 지방축적과 간세포 손상을 감소시키는 것으로 알려져 있다[8]. 그러나 만성 간질환의 중증도와 예후를 반영하는 중요한 지표인 간 섬유화에 대해서는 유의한 효과를 보여주지 못했다.

당뇨병이 없는 247명의 지방간염 환자를 대상으로 시행된 PIVENS 연구에서 환자들을 pioglitazone 투약군(30 mg/일), 비타민 E 투약군(800 IU/일), 위약 대조군으로 무작위 배정 후 96주간 투약 관찰하였다[8]. 이 연구의 1차 평가지표는 간조직 검사에서 NAFLD activity score (NAS)가 2점 이상 호전되는 경우로 하였으며, 두 가지 군만을 비교하는 경우에는 *P*값이 0.025 미만인 경우를 유의한 것으로 판단하였다. 1차 평가지표인 NAS가 호전된 환자는 위약 대조군 19%, pioglitazone 투약군 34% (*P* = 0.04), 비타민 E 투약군 43% (*P* = 0.001)로 나타나 pioglitazone은 간 조직소견을 호전시키는 효과가 없는 것으로 결론을 내렸다. Pioglitazone은 2차 평가지표 중에 간 내 지방 축적 및 염증 관련 지표에서는 개선 효과를 보였으나 섬유화에는 효과가 없었다.

2012년 미국간학회에서 발표한 진료 가이드라인에서는 조직검사를 통해 확진된 지방간염 환자에서 제한적으로 사용할 것을 권고하고 있으며, 장기간 치료 시 안전성에 대한 연구가 더 필요하다고 언급하였다[9]. 또한 대부분의 연구결과가 당뇨병이 없는 지방간질환 환자를 대상으로 이루어졌다는 것이 제한점으로 지적되어 왔는데 지방간염을 가진 전당뇨병 및 제2형 당뇨병 환자 101명을 pioglitazone 투여군과 위약 대조군으로 무작위 배정해 18개월간 투여 후 비교했을 때 인슐린 저항성의 개선과 함께 간지방량, 염증 및 간 조직소견이 유의하게 호전되었으며 부작용으로 pioglitazone 투여를 중단한 경우는 없었다. 따라서 지방간질환의 치료제로서 pioglitazone의 유용성에 대해서는 향후 연구결과들을 더 지켜볼 필요가 있을 것으로 생각된다.

### 2) Metformin

당뇨병 약제로 널리 사용되는 metformin은 간에서 adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)를 활성화시켜 지방산 산화를 촉진하고 중성지방 합성을 억제하기 때문에 지방간질환 치료에 도움이 될 것으로 생각되었다. 초기 연구에서는 metformin이 지방간질환에 효과가 있다는 보고들이 있었으나, 최근에 발표된 무작위 대조군 연구와 메타분석에서는 metformin이 당뇨병의 유무나 치료 용량에 관계없이 염증 및 조직소견의 개선효과가 없는 것으로 보고되고 있다[10]. 따라서 현재까지는 당뇨병이 있는 지방간질환 환자에서 다른 치료와 더불어 metformin을 사용할

수는 있겠으나 치료효과는 불분명하다.

### 3) 비타민 E

지방간염의 진행에 산화 스트레스가 관여하기 때문에 항산화제가 지방간염 치료에 효과가 있을 것으로 생각되어 사용되었다. 대표적인 항산화제인 비타민 E는 주로 단기간 진행된 소규모 연구결과들을 종합한 메타분석에서 지방간염 치료에 효과가 없는 것으로 보고되었으며 고용량의 비타민 E를 장기간 사용 시 오히려 사망률을 증가시킨다는 연구결과들이 있어 지방간염 치료제로서는 회의적인 시각이 많았다[11,12]. 그러나 앞서 언급한 대규모 연구인 PIVENS 연구에서 고용량의 비타민 E (800 IU/일) 투여가 위약 대조군에 비해 유의한 간 조직소견의 호전을 보였고 고용량 비타민 E의 장기간 투여에도 심각한 부작용의 발생은 없었음을 보고하였다[8]. 또한 간 조직검사서 지방간질환으로 진단된 173명의 소아 환자를 대상으로 시행된 TONIC 연구에서는 환자들은 비타민 E (800 IU/일) 투여군, metformin (1000 mg/일) 투여군, 위약 대조군으로 무작위 배정 후 96주간 투약 관찰하였다[13]. 1차 평가지표는 기저 ALT 수치가 50% 이상 낮아졌거나 40 U/L 이하로 조절할 수 있는지로 하였는데, 96주간 관찰한 결과 ALT 수치의 지속적인 개선 효과가 나타난 환자는 위약 대조군에서 17%, 비타민 E 투여군에서 26% ( $P = 0.26$ ), metformin 투여군에서 16% ( $P = 0.83$ )로 나타나 유의한 차이가 없었다. 그러나 지방간염이 있었던 121명을 대상으로 지방간염이 호전된 환자의 비율을 분석했을 때 위약 대조군에 비해 비타민 E 투여군에서 유의하게 높았으며(58% vs. 28%,  $P = 0.006$ ), 소아에서도 고용량 비타민 E의 투여가 안전하다는 결과를 보고하였다. 안전성 문제와 관련하여 최근에는 3만명 이상의 건강한 남성을 대상으로 비타민 E (400 IU/일)와 셀레니움의 투여가 전립선암 발생에 미치는 영향을 연구한 SELECT 연구에서 비타민 E를 투여한 환자에서 위약 대조군에 비해 전립선암의 발생률이 유의하게 높았다는 보고가 있었다[14]. 따라서 대규모 임상 연구에서 나타난 치료 효과를 근거로 고용량의 비타민 E는 조직검사로 확진된 지방간염 환자에서 사용을 고려해 볼 수 있겠으나 아직 장기간 투여 시 안정성에 대한 우려가 있어 주의가 필요하다.

### 3) 간세포 보호제

Urosdeoxycholic acid (UDCA)는 오랫동안 임상에서 경구용 담석 용해제 등으로 사용되고 있는 약제로 항산화 및 항염증 작용, 면역조절 작용 등이 있는 것으로 알려져 지방간질환에도 효과가 있을 것으로 기대되었

다. 통상 용량(13~15 mg/kg/일)의 UDCA를 사용한 무작위 배정 연구에서 UDCA 투여군은 위약 대조군과 비교해 ALT 수치 및 간 조직소견의 개선이 관찰되지 않았으며[15], 최근 고용량(23~28 mg/kg/일)의 UDCA를 사용한 연구에서도 위약과 비교하여 효과가 없는 것으로 보고되었다[16]. 다른 무작위 배정 연구에서는 고용량의 UDCA 투여군에서 유의하게 ALT 수치가 호전되는 것이 관찰되었으나 간 조직소견에 대한 평가는 시행되지 않았다[17]. 한편 소규모 연구에서 통상 용량의 UDCA에 비타민 E를 병합했을 때 위약 대조군과 UDCA 투여군에 비해 ALT 수치가 호전되고 간 조직소견에서 염증이 개선되었다는 연구결과가 보고되었다[18]. 따라서 고용량의 UDCA 치료의 유용성에 대해 확실한 결론을 내리기 위해서는 더 많은 연구결과들이 필요할 것으로 생각되며, 통상 용량의 UDCA는 단독치료보다는 비타민 E 등의 다른 약제와의 병합치료의 가능성을 고려해 볼 수 있겠으나 이에 대해서도 대규모 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

Pentoxifylline은 비선택적 TNF- $\alpha$  길항제로서 지방간질환의 진행에 중요한 역할을 하는 염증 사이토카인인 TNF- $\alpha$ 의 분비를 억제하여 지방간질환에 효과가 있을 것으로 생각되었다. 최근 지방간염 환자 55명을 대상으로 한 연구에서 환자들을 pentoxifylline 투여군과 위약 대조군으로 무작위 배정하여 12개월 동안 투약 관찰하였다[19]. 1차 평가지표는 간 조직검사서 NAS 수치가 2점 이상 개선된 것으로 하였는데, NAS 수치가 호전된 환자의 비율이 pentoxifylline 투여군에서 위약 대조군에 비해 유의하게 높았다(38.5% vs. 13.8%,  $P = 0.036$ ). 그러나 대조군에 비해 풍선변형과 섬유화의 호전은 관찰되지 않았다. Pentoxifylline에 대한 연구결과는 아직 많이 부족하기 때문에 추가 연구를 좀 더 지켜볼 필요가 있을 것으로 생각된다.

### 5) 고지혈증 치료제

Statin이 지방간 질환 환자에서 ALT를 호전시키고 간 내 지방을 감소시킨다는 보고들이 있었으나 최근 시행된 무작위 배정 위약 대조 연구에서 지방간염 환자 16명을 simvastatin (40 mg/일) 투여군과 대조군으로 나누어 12개월간 치료한 결과 ALT 수치와 간 조직소견에서 유의한 효과가 관찰되지 않았다[20]. 따라서 현재까지는 고지혈증이 동반된 지방간질환 환자에서 심혈관계 합병증을 감소시키기 위한 목적으로 사용해 볼 수 있는 정도로 생각된다.

Omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) 제제가 지방간 질환에 미치는 영향에 대해서도 연구들이 진행되었는데, 최근 고지혈증을 동반한 지방

간질환 환자 144명을 대상으로 한 무작위 배정 위약 대조 연구에서 n-3 PUFA (2 g/일) 투여군과 대조군으로 나누어 24주간 치료했을 때, n-3 PUFA 투여군에서 대조군에 비해 ALT 수치 개선 및 초음파 검사상 지방간 소견의 호전이 관찰되었다[21]. 그러나 간 조직검사를 시행하지 않아 명확한 치료효과 판정을 위해서는 추가 연구가 필요하겠다. 따라서 아직 지방간질환 치료제로 추천되기에는 근거가 부족하며, 지방간질환 환자에 서 고중성지방혈증 치료제로 고려해 볼 수 있겠다.

#### 6) Angiotensin receptor blocker (ARB)

ARB는 간 섬유화 과정에서 가장 중요한 역할을 하는 세포인 간성상세포의 세포사멸을 촉진하여 지방간질환에 치료효과가 있을 것으로 기대되고 있다. 현재 지방간염 환자에서 losartain이 간 섬유화에 미치는 효과를 알아보기 위해 3상 무작위 배정 위약 대조 연구가 진행 중이다.

#### 7) GLP-1 agonist & DPP4 inhibitor

GLP-1 수용체가 사람의 간세포에도 존재하며 간내 지방축적에 관여한다고 알려져 있으며, 몇몇 연구들에서 GLP-1 agonist와 DPP4 inhibitor 같은 incretin 계열 약제가 당뇨병이 있는 지방간질환 환자에서 치료효과가 있는 것으로 보고하고 있어 관심을 끌고 있다[22,23]. 앞으로 대규모 연구들이 필요할 것으로 생각되며 당뇨병이 없는 지방간질환 환자에서도 효과가 있는지도 확인이 필요하다.

### 결론

지방간질환은 말기 간질환 및 심혈관 질환의 원인이 될 수 있으므로 치료가 반드시 필요한 질환으로 인식되어야 한다. 지방간질환 환자의 치료에 있어서 가장 중요한 것은 체중감량, 식사요법, 운동요법 등의 생활습관개선이며, 이에 대한 적절한 교육이 무엇보다 우선되어야 할 것이다. 임상에서 지방간질환의 약물치료에 대한 수요가 많아지고 있으나 아직까지 효과적이면서 안전하게 장기간 사용 가능한 약물은 없는 실정이다. Pioglitazone 및 vitamin E 등의 일부 약제에 대한 연구에서 긍정적인 결과들이 나오고 있고 새로운 약제에 대한 개발 노력들이 진행되고 있으므로 향후 지방간질환 치료에 있어 약물치료의 역할을 기대해 볼 수 있을 것이다.

### 참고문헌

1. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341-50.
2. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, Wagenknecht LE, Pi-Sunyer FX, Kahn SE, Clark JM; Fatty Liver Subgroup of the Look AHEAD Research Group. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2156-63.
3. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-9.
4. Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, Emick D, Lok AS, Conjeevaram HS. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1072-81.
5. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-9.
6. 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.
7. Kang H, Greenson JK, Omo JT, Chao C, Peterman D, Anderson L, Foess-Wood L, Sherbondy MA, Conjeevaram HS. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2247-53.
8. 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.
9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-23.
10. 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 randomized trials. *Diabetologia* 2012;55:885-904.
11. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Bjelakovic M, Nagorni A, Gluud C. Meta-analysis: antioxidant

- supplements for liver diseases - the Cochrane Hepato-Biliary Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:356-67.
12. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
  13. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Ünalp 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.
  14. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, Minasian LM, Ford LG, Parnes HL, Gaziano JM, Karp DD, Lieber MM, Walther PJ, Klotz L, Parsons JK, Chin JL, Darke AK, Lippman SM, Goodman GE, Meyskens FL Jr, Baker LH. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549-56.
  15. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, Burgart L, Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-8.
  16. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, Zeuzem S, Hein J, Berg T; NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472-9.
  17. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, Sogni P, Maynard M, Larrey D, Serfaty L, Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Rivière M, Spénard J; FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011;54:1011-9.
  18. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, Zala JF, Helbling B, Steuerwald M, Zimmermann A; Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1537-43.
  19. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, McCullough AJ. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011;54:1610-9.
  20. Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:990-4.
  21. Zhu FS, Liu S, Chen XM, Huang ZG, Zhang DW. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. *World J Gastroenterol* 2008;14:6395-400.
  22. Fan H, Pan Q, Xu Y, Yang X. Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57:702-8.
  23. 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.