

비알코올 지방간 질환의 약물치료

한림대학교 의과대학 강남성심병원 소화기내과

박 상 훈

Pharmacologic Therapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Sang Hoon Park

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hallym University Medical Center,
Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea*

Weight loss via lifestyle modification remains the most efficient treatment for NAFLD. Weight loss and exercise are the cornerstones of therapy, but achieving long-term lifestyle modification is not free from difficulties. Pharmacologic therapy should be considered for patients with NAFLD unable to achieve or maintain lifestyle-induced weight loss. Unfortunately, there is no approved drug for NAFLD currently. Current treatment methods for NAFLD can be divided roughly into those methods that target components of metabolic syndrome using weight reduction and insulin sensitizers (pioglitazone) and those that use antioxidants (Vitamin E) to benefit the liver. Pioglitazone has been shown to improve steatosis, hepatocellular ballooning, and inflammation and also to reduce the risk of fibrosis progression in several randomized-controlled trials (RCTs). In a large RCT, large doses of vitamin E improved all histological lesions except for fibrosis. Compared with a placebo, Metformin lowered ALT, but did not improve liver histology. Recently, novel anti-diabetic agents (GLP-1 analogues, DPP IV inhibitors) and probiotics that alter the gut microbiome were shown to mildly benefit ALT and liver histology. In this report, we systemically review current pharmacologic therapies and other promising agents that were not considered in the most recent guidelines for the treatment of NAFLD. (Korean J Med 2014;86:425-431)

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease; Pharmacologic therapy; Investigational drugs

서 론

일반적으로 지방간 질환에서 단순 지방간(simple steatosis)과 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis)의 예후는 매우 다르며 단순 지방간이 간경변증이나 간암으로 진행되는 경우는 드

문 것으로 알려져 있다[1]. 따라서 지방간 질환 치료는 단순 지방간에서 지방간염으로 진행하지 않도록 하는 것과 지방간염으로 진단된 경우라면 섬유화가 진행되어 간경변증 혹은 간암으로 이환되지 않도록 하는 것을 목표로 한다. 지방간 질환의 가장 중요한 치료는 운동, 식이조절 등을 통한 체

Correspondence to Sang Hoon Park, M.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hallym University Medical Center, Hallym University College of Medicine, 1 Singil-ro, Youngdeungpo-gu, Seoul 150-950, Korea

Tel: +82-2-829-5121, 5493, Fax: +82-2-846-4669, E-mail: sanghoon@hallym.or.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

중 감량이지만 치료를 시작한 환자 중에서 단지 50% 이하의 환자에서만 목표 체중 감량에 성공하였고 치료에 성공하였던 대부분의 환자에서 일정 시간이 지나면 다시 원래의 체중으로 돌아갈 정도로 지속성이 떨어진다[2]. 따라서 생활습관의 변화만을 고집해서는 지방간 질환을 치료할 수 없으며 여기에 안전하고 부작용이 적은 약제를 개발하여 치료에 활용해야 한다. 그러나 아쉽게도 지금까지 지방간 질환 치료에 인정된 약제는 없는 실정이다. 그것은 지방간 질환의 진행속도가 느려 치료 환자와 대조군의 비교에 시간이 많이 필요하기 때문이며 비교적 양성 질환이기 때문에 부작용이 있을 것으로 추정되는 약제의 임상시험을 쉽게 시작하지 못하는 이유도 있을 것으로 생각된다. 또한 질환 경과를 예측하거나 치료 효과를 판정할 수 있는 진단 검사법이 간 조직 검사를 대신할 만한 비침습적인 검사가 없는 실정으로 비교적 침습적인 간조직 검사를 반복해서 할 수밖에 없기 때문이다[3,4]. 지방간 질환을 치료하는 약제는 크게 두 가지로 나누어 볼 수 있는데, 일차적으로 병의 원인이 되는 간 내 지방을 줄여서 지방간 질환을 호전시키는 약제와 간 내 지방을 줄이지 않으면서 간에 직접 작용하여 산화스트레스(oxidative stress), 인슐린 저항성, apoptosis, 염증성 cytokine 등 지방간 질환을 악화시키는 기전에 작용하여 지방간 질환을 치료 혹은 진행을 억제하는 약제로 나누어 볼 수 있다.

최근 우리나라에서도 지방간 연구가 활발해지면서 마침내 우리의 독자적인 임상 진료 가이드라인을 발표하게 되어 지방간을 연구하는 연구자의 한 사람으로 매우 기쁘게 생각하며, 본 소고에서는 지금까지 보고된 지방간 질환에 대한 약물치료를 간단히 요약하고 더불어 최근 관심을 끌고 있는 probiotics 혹은 prebiotics를 통한 장내 세균총(microbiome)의 변화를 유도하는 치료와 새로운 당뇨병 치료제인 incretin mimetics (GLP-1 analogues, DPP-IV inhibitors)의 지방간 질환 치료 효과에 대해 간략히 알아보려고 한다.

체중 감소 약물

체중을 감소시키는 약제는 이차적으로 간 내 지방을 감소시키므로 이론적으로 지방간염의 치료에 효과적일 것으로 생각되었다. 그러나 sibutramine (Reductil[®]), rimonabant (Acomplia[®]) 등은 심한 부작용으로 시장에서 퇴출되었으며 orlistat (Xenical[®])은 드물지만 심한 간손상을 일으킨다는 보고가 있다. 최근에는 rimonabant와 유사하지만 말초신경에 작용하는

endocannabinoid 길항제에 대한 연구가 진행 중이다[5,6]. 한편 미국에서 체중 감량을 촉진하는 새로운 약제로 최근 판매를 시작한 세로토닌 수용체 2C agonist인 locaserin (Belviq[®]) [7]과 sympathomimetic amine인 phentermine과 항전간제인 topiramate의 복합제(Osymbia[®]) [8]의 지방간 질환에 대한 치료 효과는 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

인슐린 저항성 개선 약물

Pioglitazone은 PPAR- γ agonist로 지방조직과 근육, 간에서 인슐린 저항성을 개선하고 염증을 억제하는 adiponectin의 분비를 촉진하여 간 내 지방을 감소시키고 간세포의 손상을 대면하는 hepatocyte ballooning, lobular inflammation을 감소시킨다[9,10]. 그렇지만 간 질환 진행을 예견하는 중요한 지표인 간 섬유화의 호전은 없거나 아주 적은 호전을 보였다[9-11]. Pioglitazone의 부작용으로는 체중 증가(70% 환자에서 평균 4 kg 정도) [12]가 가장 흔하며 하지 부종, 근육 경련, 장기간 사용 시에 골절 위험의 증가[13], 방광암 위험의 증가[14] 등이 보고되어 있으며 치료를 중단하면 대부분의 환자에서는 지방간염이 재발된다. 같은 thiazolidinedione (TZD)인 rosiglitazone은 pioglitazone과 작용기전이 거의 동일하지만 심부전을 경험했다는 보고가 있으며 우리나라 식약청에서 투여 중지 권고가 있어 앞으로 지방간 질환 치료제로 선택에 제한을 받게 되었다[15,16]. 대한간학회 지방간 질환 가이드라인에서 pioglitazone은 조직 검사로 확인된 비알코올 지방간염 환자에서 ALT 수치의 호전을 보이고 간 내 지방의 침착 및 염증소견을 개선시키는 효과가 있어 치료제로 사용될 수 있지만, 적절한 투여 기간이나 치료 용량, 장기간 치료 시 부작용에 대한 연구는 더 필요하다고 권고하였다[17].

당뇨병 치료에 사용되는 metformin은 간과 근육에서 인슐린 저항성을 개선하고 간 내 AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase)를 활성화시켜 간에서 새로운 지방의 생산을 억제하여 지방간 질환의 치료에 도움이 될 것으로 생각된다. 초기에는 당뇨병을 동반한 지방간 질환 환자의 치료에서 효과가 있었으며 최근에는 당뇨병이 없는 환자에서도 간 내 지방의 감소, ALT의 정상화를 보였다[18-20]. 또한 metformin 치료가 체중 감소 효과가 있어 TZD와 병합 투여 시 TZD의 단점인 체중 증가를 상쇄시킬 수 있다는 보고가 있어 rosiglitazone과 metformin 두 가지 약제의 병합 투여에 대한 연구가 있었으나 rosiglitazone 단독 투여에 비해 치료

효과가 우월하지 못하였고 TZD의 부작용인 체중 증가를 상쇄하는 효과도 없었다[21]. 최근 몇 가지 RCT (randomized-controlled trial)에서 metformin은 지방간염 환자에서 조직 소견을 개선시키는 효과가 없는 것으로 확인되었다[22]. 따라서 현재까지는 당뇨병이 있는 지방간 질환 환자에서 병합 치료의 한 가지로 metformin을 선택할 수 있을 것으로 생각된다.

항산화제

항산화제는 지방간염을 일으키는 산화스트레스를 감소시키고 염증성 cytokine을 줄여서 지방간염의 치료에 효과가 있을 것으로 생각되어 사용되었다. 대표적인 항산화제로는 비타민 E, 비타민 C, 베타인(betaine) 등이다.

비타민 E (알파 토크페롤)는 소규모 연구에서 지방간 치료에 효과가 없다는 보고와 함께 장기간 사용 시 사망률을 증가시킨다는 연구가 있어 지방간염의 치료에 적절치 못할 것으로 생각되었다[23-25]. 그러나 최근 대규모 RCT인 PIVENS 연구에서는 고용량의 비타민 E (800 IU/day) 투여가 대조군에 비해 간 내 조직 소견의 개선을 보였다. 또한 장기간 고용량의 비타민 E 투여는 대조군이나 pioglitazone군과 비교해도 심각한 부작용의 발생은 없었다[10]. TONIC 연구는 8세에서 17세 사이의 소아 지방간염 173명의 환자를 대상으로 고용량 비타민 E (800 IU/day)와 metformin (1,000 mg/day), 대조군의 효과를 비교한 대규모 RCT로 비록 대조군에 비해 ALT의 호전은 보이지 않았으나 지방간염이 호전된 환자의 수는 의미 있게 높았고 소아에서도 고용량의 비타민 E 투여는 안전하다는 결과를 보고하였다[26]. 최근 35,533명의 건강한 남성을 대상으로 비타민 E (400 IU/day)와 셀레니움의 효과를 장기간 비교한 SELECT 연구에서는 비타민 E를 투여한 환자에서 대조약을 투여한 환자에 비해 전립선암의 발생률이 높았다(HR, 1.17;99% CI, 1.004-1.36, $p = 0.008$) [27]. 이상의 결과를 살펴보면 고용량의 비타민 E는 지방간염 치료에서 pioglitazone과 유사한 효과를 보이며 우려했던 사망률의 증가는 보이지 않았다. 그러나 아직도 장기간의 고용량 투여에서 안전성에 대한 우려는 있는 실정이다. 대한간학회 지방간 질환 가이드라인에서 고용량의 비타민 E (800 IU/day)는 조직검사로 확인된 비알코올 지방간염 환자에서 간 조직소견을 개선하고 지방간염을 호전시켜 치료제로 사용할 수 있으나 장기간 투여 시 안전성에 대한 우려가 있다고 권고하였다[17].

간세포 보호제

Ursodeoxycholic acid (UDCA)는 여러 가지 작용기전으로 지방간염에 도움이 될 것으로 생각되었고 특히 고용량을 장기간 투여해도 부작용이 없다는 장점 때문에 지방간염 치료에 도움이 될 것으로 생각되었다. 최근 Ratziu 등[28]은 고용량 (28-35 mg/kg/day)의 UDCA 치료에서는 대조군에 비해 ALT 수치의 호전을 보였으며 인슐린 저항성을 개선시켰으나 조직 소견을 비교한 결과는 없었다. 한편 Leuschner 등[29]은 고용량(23-28 mg/kg/day)의 UDCA군과 대조군을 비교한 결과 lobular inflammation이 개선되는 것 이외의 효과는 없었다고 보고하였다. PSC (primary sclerosing cholangitis) 환자를 대상으로 한 고용량의 UDCA (28-30 mg/kg/day) 연구에서는 대조군에 비해 UDCA 군에서 심한 부작용이 많았고 사망률 혹은 간이식을 시행한 환자가 많아 연구가 조기에 종료되었다[30]. 따라서 장기간 서서히 진행하는 지방간염의 특성 때문에 부작용이 적고 작용기전이 다양한 UDCA를 많은 수의 지방간 연구자들이 처방하고 있는 실정이나 앞으로 UDCA의 효과를 입증하기 위해서는 다양한 UDCA의 작용기전 중에서 지방간염에 도움을 주는 기전이 좀 더 명확히 밝혀져야 하며 많은 수의 환자를 대상으로 장기간의 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다[31]. 최근 발표된 미국간학회 지방간 질환 가이드라인에서는 UDCA가 효과 없는 것으로 치료에 권고되지 않는다고 하였다[32].

Pentoxifylline은 비선택적 TNF- α 길항제(non-selective TNF- α antagonist)로 지방간염을 악화시키는 기전에 중요한 역할을 하는 대표적인 염증성 cytokine인 TNF- α 의 분비를 억제하여 산화스트레스와 apoptosis를 감소시켜 지방간 질환의 치료에 도움이 될 것으로 생각된다[33]. 이와 함께 최근에는 pentoxifylline이 지방의 산화를 감소시켜 지방의 산화 부산물(oxidized lipid products)에 의한 간 손상을 억제시킨다는 연구가 있다[34]. 소수의 지방간염 환자를 대상으로 한 pilot 연구에서는 ALT/AST 수치의 호전과 인슐린 저항성을 개선하는 효과를 보였다. 최근 Zein 등[35]은 55명의 지방간염 환자를 12개월 동안 pentoxifylline군과 대조군으로 나누어 RCT를 진행하였다. 1차 평가지표인 NAS 수치가 2점 이상 개선된 환자는 pentoxifylline군에서 38.5%, 대조군에서 13.8%로 유의한 차이를 보였고, per protocol 분석에서는 pentoxifylline군에서 50%, 대조군에서 15.4%였다. 그렇지만 풍선변성과 섬유화의 호전을 보인 환자 수는 유의한 차이를 보이지 않았다. 두 가지 RCT 연구(Van Wagner와

Zein)에서 장기간의 pentoxifylline (1,200 mg, 400 mg씩 하루 3 회)의 투여에도 심각한 부작용의 발생은 대조군과 차이가 없었다[35,36]. 지금까지의 연구 결과로는 pentoxifylline을 지방간 질환의 치료에 사용하기는 이른 것으로 생각된다.

고지혈증 치료제

대표적인 약제는 statin (atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin 등)이다. Statin이 지방간 질환에서 ALT를 정상화시키고 간 내 지방을 감소시킨다는 보고가 있으나 반대로 간기능 이상을 초래한다는 보고도 있어 사용이 조심스러웠다. 그러나 최근에는 statin 복용으로 인한 간기능 악화는 단순히 경미한 ALT의 상승뿐이고 심한 간손상은 거의 없으므로 약간의 ALT 상승에도 지속 처방이 가능하다고 알려져 있다[37]. 현재까지는 지방간염 치료에서 statin에 대한 결정적이고 결론을 내릴 만한 연구는 부족한 실정이다. 유일한 무작위 대조군 연구에서는 16명의 환자를 simvastatin 40 mg 복용군과 대조군으로 나누어 12개월간 연구가 진행되었으나 간 조직 검사에서 지방침착, 염증, 섬유화 모두에서 호전을 보여주지 못하였다[38]. 현재까지 statin은 고지혈증이 있는 지방간 질환 환자에서는 효과적으로 심혈관 질환을 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

Ezetimibe는 식이나 bile에 있는 cholesterol의 흡수를 억제하여 최근 지방간염의 병리기전인 lipotoxicity를 막아줄 수 있는 것으로 생각된다. 최근 발표된 RCT에서 간 내 총선량 변화와 섬유화는 개선되었으나 HbA1c와 간 내 long-chain fatty acid가 증가되었다는 연구가 있어 향후 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

최근 연구가 진행되고 있는 약제

a) Angiotensin receptor blocker (ARB)는 지방간염 환자에서 간 내 정상세포의 활성화를 억제하여 섬유화와 염증을 줄여줄 수 있을 것으로 생각된다[39]. 이들 중에서 telmisartan은 PPAR- γ 를 조절하는 기능이 있어 인슐린 저항성을 개선하는 효과도 있는 것으로 생각되며 다른 ARB에 비해 지방간염 치료에 효과적이라는 보고가 있었다[40]. 현재 지방간염 환자에서 losartan이 간 섬유화에 미치는 효과를 알아보기 위한 3상 무작위 대조군 연구(FELINE study)가 진행 중이다. 현재까지의 연구로는 지방간염 환자의 단독 치료로 사용하기는 연구가 부족한 실정이며 고혈압이 동반된 지방간염 환

자에서 우선적으로 선택될 수 있는 약제이다.

b) 최근 지방간 질환에서 장내 세균총(gut microbiome)에 대한 연구가 가파르게 증가하고 있다[41]. 비만한 사람과 마른 사람의 장내 세균총의 구성이 다르고 지방간염 환자에서도 염증을 일으키는 장내 세균총이 관찰된다는 연구가 있어 장내 세균의 변화를 통해 지방간을 치료하려는 연구가 최근 활기를 띠고 있다[42,43]. 동물실험에서는 고과당 식이(high fructose diet) 혹은 MCD-diet로 발생하는 지방간염이 lactobacillus casei shirota라는 probiotics를 투여하면 예방되었다는 연구가 있으며[44,45] 사람에서는 lactobacilli와 bifidobacteria를 포함한 probiotics를 지방간염 환자에 투여하였더니 간 내 지방이 감소하고 ALT도 호전되었다는 보고가 있다[46,47]. 최근에는 정상인 마른 사람의 대변을 인슐린 저항성이 있는 환자에게 투여(fecal transplantation)하여 인슐린 저항성이 개선되었다는 놀라운 연구가 보고되었다[48]. 이것은 지방간 질환의 주된 기전인 인슐린 저항성이 장내 세균총의 변화와 밀접한 관계가 있는 것을 시사하며 장내 세균총을 변화시킬 수 있는 probiotics, prebiotics [49] 혹은 두 가지가 합쳐진 synbiotics를 지방간 질환의 치료에 이용할 수 있을 것으로 생각된다.

c) glucagon-like peptide-1 (GLP-1)은 incretin의 일종으로 음식의 섭취에 의해 소장에서 분비되어 식후 인슐린 분비를 촉진하며 식욕을 억제하는 작용을 한다[50]. 지방간 질환 환자에서 당(glucose)에 의한 GLP-1의 분비가 감소되어 있으며[51], 사람의 간세포에 GLP-1 수용체가 존재하고 인슐린 전달 신호에 관여하여 간 내 지방 축적에 관여한다는 연구가 있다[52,53]. GLP-1 analogues (exenatide, liraglutide)와 GLP-1의 분해를 저해하는 DPP-IV inhibitors (sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin)는 인슐린 분비를 촉진하고 gastric emptying을 늦추어 ALT의 호전을 보이며 간 내 조직 소견의 개선을 보였다[54-57]. 최근까지 연구에서는 GLP-1 analogue인 exenatide에 대한 연구가 상대적으로 많으며 직접적인 비교는 아니지만 DPP-IV inhibitor에 비해 간 조직 소견의 개선 효과도 크고 체중을 감소시키는 효과도 있는 것으로 알려져 있다[58]. 앞으로 당뇨병이 없는 지방간 질환 환자에서도 효과가 있는지 확인이 필요하며 좀 더 많은 환자를 대상으로 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

d) Chenodeoxycholic acid로부터 유도된 semi-synthetic 담즙산인 obeticholic acid (OCA; INT-747)는 FXR (farnesoid X

receptor) agonist로 최근 발표된 2상 연구에서 당뇨병이 있는 지방간 질환 환자의 인슐린 저항성을 개선시키고 체중을 감소시키며 간 내 섬유화를 나타내는 혈중 지표들의 개선 효과를 보여 대조군과 직접적인 효과를 비교하기 위한 3상 연구가 시작되었다[59,60].

중심 단어: 비알코올 지방간 질환; 약물치료; 새로운 약제

REFERENCES

- Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51:1820-1832.
- Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, Marchesini G; Fatty Liver Italian Network. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach. *Hepatology* 2008;47:746-754.
- Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:837-858.
- Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(Suppl 1):68-76.
- Jourdan T, Demizieux L, Gresti J, et al. Antagonism of peripheral hepatic cannabinoid receptor-1 improves liver lipid metabolism in mice: evidence from cultured explants. *Hepatology* 2012;55:790-799.
- Tam J, Cinar R, Liu J, et al. Peripheral cannabinoid-1 receptor inverse agonism reduces obesity by reversing leptin resistance. *Cell Metab* 2012;16:167-179.
- Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-256.
- Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-1352.
- Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-2307.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
- Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-1184.
- Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis-a systematic review and meta analysis. *J Hepatol* 2011;55:1383-1390.
- Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31:845-851.
- Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-922.
- Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-1188.
- Lipscombe LL, Gomes T, Lévesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007;298:2634-2643.
- Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:325-348.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-894.
- Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-1090.
- Uygun A, Kadayifci A, Isik A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:537-544.
- Torres DM, Jones FJ, Shaw JC, Williams CD, Ward JA, Harrison SA. Rosiglitazone versus rosiglitazone and metformin versus rosiglitazone and losartan in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in humans: a 12-month randomized, prospective, open-label trial. *Hepatology* 2011;54:1631-1639.
- 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;34:274-285.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:79-104.
- Bjelakovic G, Glud LL, Nikolova D, Bjelakovic M, Nagorni A, Glud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for liver diseases-the Cochrane Hepato-Biliary Group. *Aliment*

- Pharmacol Ther 2010;32:356-367.
25. 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.
26. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, 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;305:1659-1668.
27. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549-1556.
28. Ratz V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011;54:1011-1019.
29. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472-479.
30. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-814.
31. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, et al. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013;13:140.
32. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. 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;55:2005-2023.
33. Strieter RM, Remick DG, Ward PA, et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor- α production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:1230-1236.
34. Zein CO, Lopez R, Fu X, et al. Pentoxifylline decreases oxidized lipid products in nonalcoholic steatohepatitis: new evidence on the potential therapeutic mechanism. *Hepatology* 2012;56:1291-1299.
35. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011;54:1610-1619.
36. Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM, et al. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol* 2011;10:277-286.
37. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-1292.
38. Nelson A, Torres DM, Morgan AE, Fincke C, Harrison SA. A pilot study using simvastatin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:990-994.
39. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;40:1222-1225.
40. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, Mogoanta L, Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:942-954.
41. Vos MB. Nutrition, nonalcoholic fatty liver disease and the microbiome: recent progress in the field. *Curr Opin Lipidol* 2014;25:61-66.
42. Rabot S, Membrez M, Bruneau A, et al. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J* 2010;24:4948-4959.
43. Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013;57:601-609.
44. Wagnerberger S, Spruss A, Kanuri G, et al. Lactobacillus casei Shirota protects from fructose-induced liver steatosis: a mouse model. *J Nutr Biochem* 2013;24:531-538.
45. Okubo H, Sakoda H, Kushiya A, et al. Lactobacillus casei strain Shirota protects against nonalcoholic steatohepatitis development in a rodent model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;305:G911-918.
46. Mencarelli A, Cipriani S, Renga B, et al. VSL#3 resets insulin signaling and protects against NASH and atherosclerosis in a model of genetic dyslipidemia and intestinal inflammation. *PLoS One* 2012;7:e45425.
47. Wong VW, Won GL, Chim AM, et al. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with probiotics: a proof-of-concept study. *Ann Hepatol* 2013;12:256-262.
48. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-916.e7. Erratum in: *Gastroenterology* 2013;144:250.
49. Parnell JA, Raman M, Rioux KP, Reimer RA. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int* 2012;32:701-711.
50. Holst JJ. Incretin hormones and the satiation signal. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1161-1168.
51. Bernsmeier C, Meyer-Gerspach AC, Blaser LS, et al. Glucose-induced glucagon-like Peptide 1 secretion is deficient in patients with non-alcoholic Fatty liver disease.

- PLoS One 2014;9:e87488.
52. Gupta NA, Mells J, Dunham RM, et al. 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;51:1584-1592.
 53. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, et al. 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;31:1285-1297.
 54. Trevaskis JL, Griffin PS, Wittmer C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302:G762-772.
 55. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-1705.
 56. Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M, et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic Fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology* 2011;58:2103-2105.
 57. Kenny PR, Brady DE, Torres DM, Ragozzino L, Chalasani N, Harrison SA. Exenatide in the treatment of diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2707-2709.
 58. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
 59. Hollman DA, Milona A, van Erpecum KJ, van Mil SW. Anti-inflammatory and metabolic actions of FXR: insights into molecular mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821:1443-1452.
 60. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145:574-582.e1.