



## 2 型糖尿病患者における GLP-1 受容体作動薬リラグルチドの 長期投与による肝保護効果に対する検討

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／遅野井雄介／仲田真依子／大淵健介／加藤 誠

### Long-term Administration of a GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Improves Hepatic Function and Fibrosis in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Takeshi OSONOI / Miyoko SAITO / Yusuke OSONOI / Maiko NAKATA / Kensuke OFUCHI / Makoto KATO

Naka Kinen Clinic

#### ● 抄録

**背景**：本研究では日本人 2 型糖尿病患者における日常診療下での長時間作用型 GLP-1 受容体作動薬リラグルチドの長期投与による肝保護に対する効果を alanine aminotransferase (ALT) のカットオフ値 30 U/L を用いて、後方視的に検討した。

**方法**：当院でリラグルチドを 1 年以上投与し、ALT を測定した 2 型糖尿病患者 707 例について、ALT 30 U/L 以下および 31 U/L 以上に層別し、リラグルチド投与前後 1 年間の各測定項目の平均値を比較検討するとともに、肝機能パラメータの ALT, aspartate aminotransferase (AST),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP), および肝線維化の指標である FIB-4 index の 5 年間の推移を観察した。また FIB-4 index の肝線維化カットオフ値 (FIB-4 index 2.67 以上) での層別解析を加えた。

**結果**：リラグルチド投与前後 1 年間の平均値の比較において、HbA1c, 体重および body mass index (BMI) は ALT 30 U/L 以下群および 31 U/L 以上群のどちらも有意に低下したが、ALT, AST および  $\gamma$ -GTP は ALT 31 U/L 以上群で有意に低下し、いずれもリラグルチド投与 5 年間の観察で低下推移を示した。一方、FIB-4 index は ALT 30 U/L 以下群および 31 U/L 以上群のどちらでも有意な変化はなかったが、FIB-4 index 2.67 以上群ではリラグルチド投与前後 1 年間の平均値の比較で有意な低下が認められた。

**結論**：2 型糖尿病患者において、リラグルチドの長期間投与は HbA1c 低下および体重減少、ならびに肝機能異常値の改善、高度肝線維化の指標の改善を示した。このことは、リラグルチドの 2 型糖尿病患者の治療戦略として、血糖コントロール改善だけでなく、肝保護効果も期待できる可能性が示唆された。

**Key words** : GLP-1 受容体作動薬, リラグルチド, HbA1c, ALT, FIB-4 index, 2 型糖尿病

## 緒 言

最も一般的な肝臓疾患の1つである非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、肝臓の脂質ホメオスタシスの破壊によって引き起こされ、NAFLD 患者の約 10 ~ 25 % が非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に進行し、NASH 患者の 10 ~ 15 % が肝細胞癌を発症する<sup>1)</sup>。一方、NAFLD は 2 型糖尿病でみられるインスリン抵抗性に関連しているため、肥満を伴うと両者の合併症の比率は 6 ~ 7 割と高いことが知られている。また、NAFLD に 2 型糖尿病が併存すると肝線維化への進展リスクが高まるとの報告もある<sup>2)</sup>。しかしながら、NAFLD に対する特定の治療法はいまだ確定されておらず、アンメット・メディカル・ニーズの1つとなっている。

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬は血糖依存的なインスリン分泌促進作用により、低血糖をほとんど起こさずに優れた血糖改善効果を示す 2 型糖尿病治療薬として使用されている。また、GLP-1 受容体作動薬はグルカゴン分泌抑制による肝での糖代謝改善、食欲抑制効果など多面的な作用を有するが、近年、NAFLD/NASH に対する有効性を示唆する臨床報告がなされている<sup>3,4)</sup>。すなわち、NAFLD を合併した日本人 2 型糖尿病患者にリラグルチドを投与した結果、血糖コントロール改善だけでなく、alanine aminotransferase (ALT)、体重および肝線維化マーカーである aspartate aminotransferase (AST) / 血小板比が有意に低下したとの報告<sup>3)</sup> や NASH 患者に対する英国での多施設共同プラセボ対照二重盲検ランダム化試験では、リラグルチド投与が肝生検による組織学的な脂肪肝の改善を認めたとの報告<sup>4)</sup> である。GLP-1 受容体作動薬は既に動物実験で肝臓に対する直接作用と、食欲抑制等を介した体重減少による脂肪肝炎改善効果の両方の作用が肝保護に寄与すると報告されている<sup>5)</sup>。

NAFLD/NASH の診断評価のゴールドスタンダードは肝生検であるが、その手技にはリスクが伴うため、安易に実施することはできない。そこで、NAFLD の評価には、日常的に利用可能な肝疾患の検出のための非侵襲的なバイオマーカーとして、ALT が AST よりも一般的に用いられている<sup>6)</sup>。厚生労働省の定める「標準的な健診・保健指導に関す

るプログラム」においては、ALT 30 U/L 以下を正常基準範囲内、31 U/L 以上を保健指導判定値とし、またこの値は肝疾患の予測に最適なカットオフ値としての報告もある<sup>7)</sup>。そこで、本研究では日常診療下でリラグルチドの長期投与による肝保護に対する効果を ALT のカットオフ値を用いて、HbA1c、体重および肝機能パラメータを層別解析し、加えて、肝線維化マーカーの FIB-4 index についても解析した。

## 対象と方法

### 1. 対象および調査期間

2006 年 6 月 ~ 2019 年 5 月までに当クリニックを受診し、2 型糖尿病と診断され、リラグルチドを 1 年以上処方した患者の中で、ALT を測定していた患者を後ろ向きに解析した。対象患者は 707 例であった。

### 2. 調査項目

性別、年齢、HbA1c、体重、body mass index (BMI)、ALT、AST、 $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP)、血小板数、FIB-4 index、糖尿病治療薬、リラグルチド投与用量および投与期間。

### 3. 評価項目

ALT (30 U/L 以下、31 U/L 以上) で層別し、それぞれリラグルチド投与前後 1 年間の平均値の変化 (HbA1c、体重、BMI、ALT、AST、 $\gamma$ -GTP、血小板数、FIB-4 index)、リラグルチド投与 5 年間の推移 (ALT、AST、 $\gamma$ -GTP、FIB-4 index) を解析した。また、FIB-4 index のカットオフ値<sup>8)</sup> による層別解析を実施した。さらに、有効性の関連因子分析として、相関関係 (ALT 31 U/L 以上群での変化量または FIB-4 index 2.67 以上群での変化量と各パラメータの変化量との相関性) を解析した。なお、FIB-4 index は下記の式で計算した。

$$\text{FIB-4 index} = (\text{AST} \times \text{年齢}) / (\text{血小板数} \times \sqrt{\text{ALT}})$$

### 4. 統計解析

数値は平均値  $\pm$  標準偏差 (SD) で示し、有効性評価は投与前値に対する paired Student's t-test を用い、有意水準 0.05 未満を統計学的有意とした。また、2 因子間の関係の強度と方向はピアソンの相関係数  $r$  を算出して評価した。

表1 患者背景

項目	全患者	ALT ≤ 30	ALT ≥ 31	P 値
例数	707	523	184	—
男/女	482 / 225	352 / 171	130 / 54	—
年齢, 歳	61.1 ± 13.9	62.9 ± 13.4	56.2 ± 14.1	< 0.01
HbA1c, %	8.4 ± 2.2	8.1 ± 2.0	9.0 ± 2.3	< 0.01
体重, kg	67.1 ± 14.1	64.5 ± 11.7	74.5 ± 17.5	< 0.01
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.1 ± 4.0	24.3 ± 3.4	27.2 ± 4.8	< 0.01
ALT, U/L	27.8 ± 24.8	17.5 ± 5.8	57.0 ± 33.3	< 0.01
AST, U/L	24.5 ± 14.6	19.3 ± 5.7	39.5 ± 20.8	< 0.01
γ-GTP, U/L (例数)	34.9 ± 31.4 (704)	27.6 ± 24.6 (522)	55.8 ± 38.8 (182)	< 0.01
血小板数, 10 <sup>4</sup> /μL (例数)	21.9 ± 6.0 (686)	22.1 ± 6.2 (505)	21.3 ± 5.4 (181)	0.35
FIB-4 index (例数)	1.53 ± 0.85 (686)	1.51 ± 0.77 (505)	1.59 ± 1.02 (181)	0.21

数値は平均値 ± SD

ALT ≤ 30 と ALT ≥ 31 との2群比較は Student's t-test を行った。

表2 リラグルチド投与前後1年間での各パラメータの変化

項目	ALT ≤ 30 (523 例)			ALT ≥ 31 (184 例)		
	投与前1年間	投与後1年間	P 値	投与前1年間	投与後1年間	P 値
HbA1c, %	8.2 ± 1.8	7.3 ± 1.2	< 0.01	8.8 ± 2.2	7.5 ± 1.5	< 0.01
体重, kg	64.7 ± 11.8	63.2 ± 12.1	< 0.01	74.8 ± 17.8	72.9 ± 17.0	< 0.01
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.4 ± 3.5	23.8 ± 3.5	< 0.01	27.3 ± 4.9	26.6 ± 4.6	< 0.01
ALT, U/L	19.4 ± 8.6	20.9 ± 13.5	< 0.05	53.9 ± 29.9	46.1 ± 32.3	< 0.01
AST, U/L	20.5 ± 6.8	21.3 ± 8.9	< 0.05	37.2 ± 17.4	34.4 ± 19.9	< 0.05
γ-GTP, U/L (例数)	30.1 ± 29.2 (522)	30.3 ± 33.9 (522)	0.81	54.0 ± 37.3 (182)	50.4 ± 36.8 (182)	< 0.05
血小板数, 10 <sup>4</sup> /μL (例数)	22.1 ± 5.8 (505)	22.4 ± 5.6 (505)	< 0.05	21.4 ± 5.2 (181)	21.7 ± 5.3 (181)	0.07
FIB-4 index (例数)	1.54 ± 0.89 (505)	1.52 ± 0.76 (505)	0.40	1.56 ± 0.98 (181)	1.50 ± 0.95 (181)	0.09

数値は1年間の平均値 ± SD

投与前後の2群の比較は paired Student's t-test を行った。

## 結 果

### 1. 患者背景

評価を実施した707人の患者背景の内訳を表1に示した。リラグルチド投与前のALT値を用いて、ALT 31 U/L以上の患者 (ALT ≥ 31群) およびALT 30 U/L以下の患者 (ALT ≤ 30群) の2群に分けて層別解析した。その結果、ALT ≥ 31群はALT ≤ 30群と比較し、平均年齢が若く、HbA1c、

体重およびBMIが有意に高く、肝機能パラメータ (ALT, AST, γ-GTP) も有意に高かったが、血小板数およびFIB-4 indexには差がなかった (表1)。

リラグルチド投与前において、患者1人当たりの糖尿病治療薬の平均処方数は2.1 ± 1.1剤であり、処方なし: 10.0%, 単剤: 19.4%, 2剤: 30.1%, 3剤: 30.1%, 4剤以上: 10.3%であった。糖尿病治療薬の内訳は、α-グルコシダーゼ阻害薬: 71.6%, ビグアナイド: 54.5%, インスリン: 49.5%,

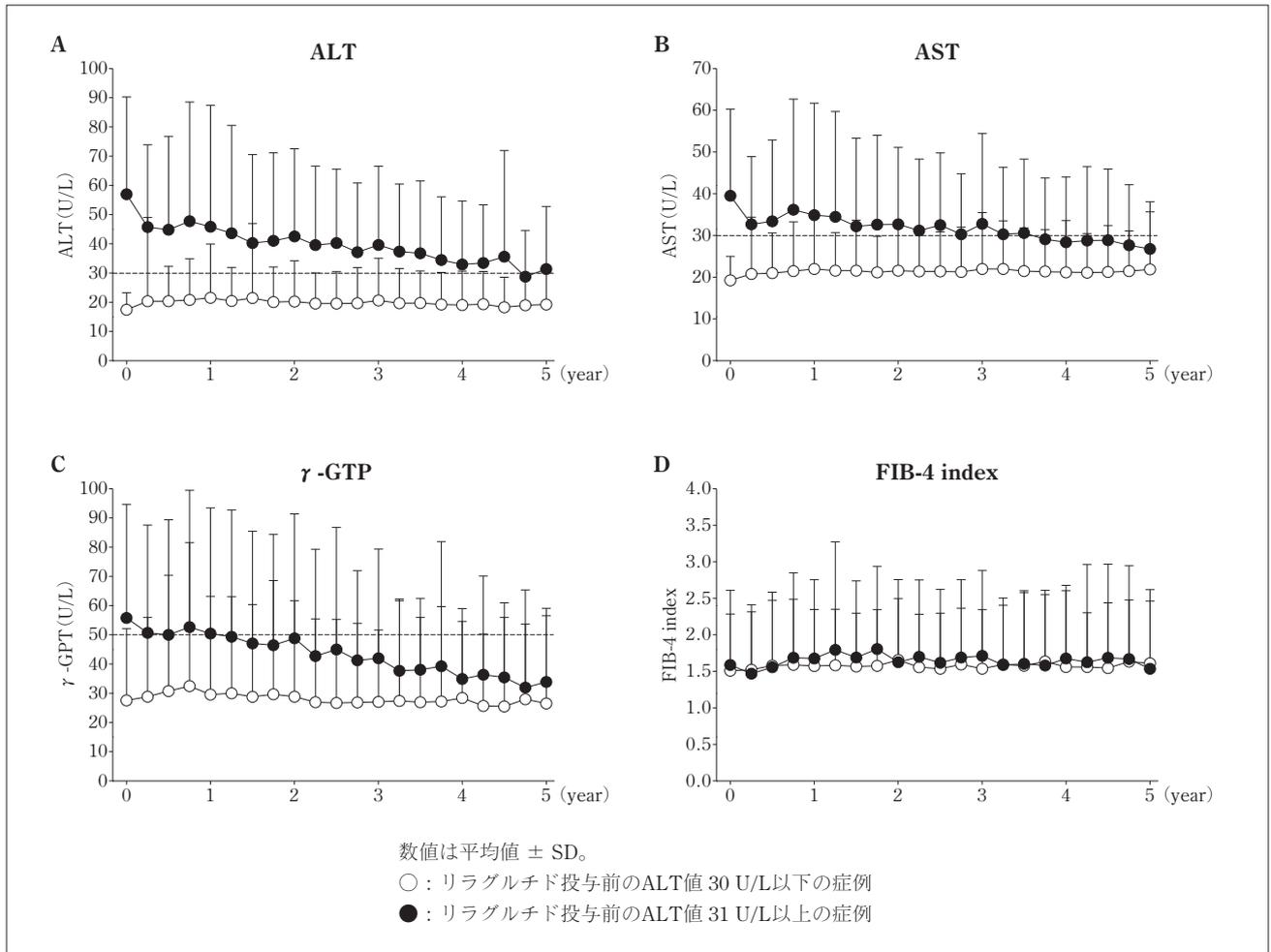


図1 リラグルチド投与5年間の各肝臓パラメータの推移

DPP-4 阻害薬：26.2%，スルホニル尿素薬：3.0%，チアゾリジン薬：2.5%，SGLT2 阻害薬：2.4%，グリニド薬：1.1%，他の GLP-1 受容体作動薬：0.7%，処方なし：10%であった。

2. 有効性評価

1) リラグルチド投与前後1年間での各パラメータの変化

リラグルチドの投与前後1年間の各測定パラメータを表2に示した。ALT ≤ 30 群および ALT ≥ 31 群において、リラグルチドの投与前後1年間の平均値を比較すると、HbA1c、体重およびBMIの有意な低下(いずれも P < 0.01)が認められた。一方、ALT および AST は ALT ≤ 30 群で有意な増加が、ALT ≥ 31 群で有意な低下が認められ、γ-GTP は ALT ≥ 31 群でのみ有意な低下が認められた。血小板数は ALT ≤ 30 群でのみ有意な増加が認められた。FIB-4 index はいずれの群でも有意な変化を示さなかった。

表3 ALT 31 U/L 以上の症例におけるリラグルチド投与前後1年間の変化量での相関性

項目	例数	相関係数 r	P 値
AST	184	0.906	< 0.01
γ-GTP	182	0.616	< 0.01
FIB-4 index	181	0.313	< 0.01
血小板数	181	0.038	0.61
HbA1c	184	0.450	< 0.01
体重	184	0.301	< 0.01
BMI	184	0.312	< 0.01

2) リラグルチド投与5年間の各肝臓パラメータの推移

リラグルチド投与した患者の ALT, AST, γ-GTP および FIB-4 index の5年間の推移を図1A～Dに示した。全症例において、リラグルチドの平均投与期間は 2.9 ± 1.4 年、リラグルチドの平均投与用量は処方開始時に 0.6 ± 0.2 mg であり、漸

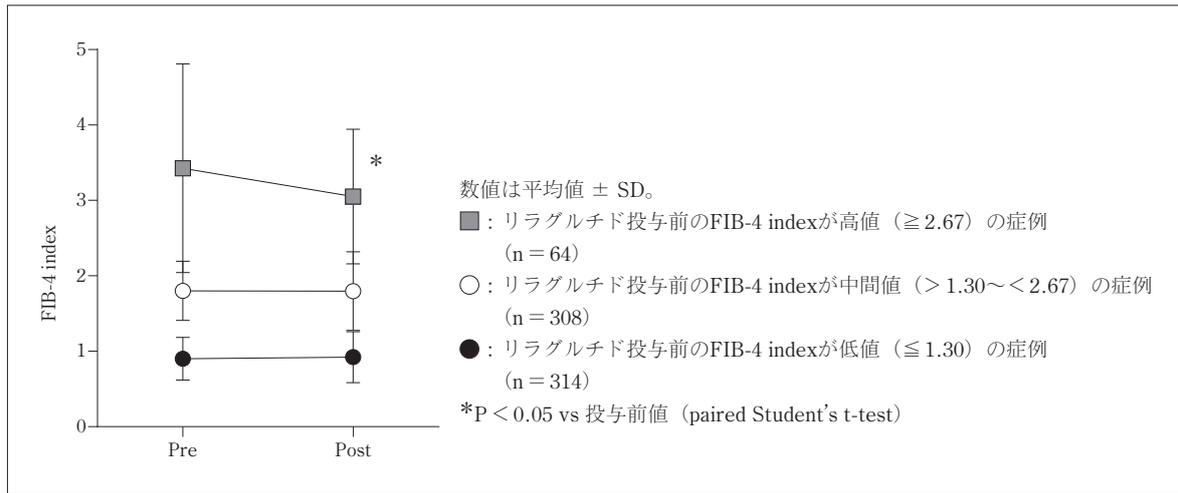


図2 リラグルチド投与前後1年間でのFIB-4 indexの変化

増して投与7カ月以降では $0.9 \pm 0.1$  mgとなった。ALT ≤ 30 群において、リラグルチド投与によるALT, ASTおよびγ-GTPの5年間の推移に著明な変化はみられなかったが、ALT ≥ 31 群において、リラグルチド投与によりALT, ASTおよびγ-GTPはいずれも正常値の方向へ緩やかに推移した(図1A~C)。一方、FIB-4 indexはALT ≤ 30 群およびALT ≥ 31 群のいずれでもリラグルチド投与5年間で著明な変化はみられなかった(図1D)。

3) ALT 31 U/L以上の症例におけるリラグルチド投与前後1年間の変化量での相関性

ALT 31 U/L以上の184例において、リラグルチド投与によるALTの有意な低下と関連する因子をピアソンの相関係数rを算出して評価し、表3に示した。その結果、リラグルチド投与前後1年間のALT変化量はHbA1c、体重、BMI、AST、γ-GTP、FIB-4 indexの変化量とそれぞれ有意な正の相関(いずれもP < 0.01)が認められたが、血小板数の変化量とは相関しなかった(P = 0.61)。

3. 肝線維化の探索的評価

1) リラグルチド投与前後1年間でのFIB-4 indexの変化

リラグルチド投与直前のFIB-4 indexにおいて、Sharらが提唱する低カットオフ値(≤ 1.30)および高カットオフ値(≥ 2.67)<sup>8)</sup>を用いて、低値(≤ 1.30)群、中間値(> 1.30 ~ < 2.67)群、高値(≥ 2.67)群の3群に分けて層別解析した。その結果、FIB-4 indexの中間値群および低値群では、リラグ

表4 FIB-4 index 2.67以上の症例におけるリラグルチド投与前後1年間の変化量での相関性

項目	例数	相関係数 r	P 値
ALT	64	0.295	0.02
AST	64	0.481	< 0.01
γ-GTP	64	0.368	< 0.01
血小板数	64	- 0.523	< 0.01
HbA1c	64	- 0.045	0.72
体重	64	- 0.068	0.60
BMI	64	- 0.079	0.53

ルチド投与前後1年間の平均値でのFIB-4 indexは有意な変化がみられなかったが、高値群では有意な低下が認められた(図2)。

2) FIB-4 index 2.67以上の症例におけるリラグルチド投与前後1年間の変化量の相関性

FIB-4 index 2.67以上の64例において、リラグルチド投与によるFIB-4 indexの有意な低下と関連する因子をピアソンの相関係数rを算出して評価し、表4に示した。その結果、リラグルチド投与前後1年間のFIB-4 index変化量はALT(P < 0.05)、AST(P < 0.01)およびγ-GTP(P < 0.01)の変化量とそれぞれ有意な正の相関が、血小板数の変化量とは有意な負の相関(P < 0.01)が認められたが、HbA1c(P = 0.72)、体重(P = 0.60)およびBMI(P = 0.53)の変化量とは相関しなかった。

考 察

本研究において、2型糖尿病患者に対して、長時

間作用型 GLP-1 受容体作動薬リラグルチドの長期投与は、HbA1c の低下、体重および BMI の減少とともに、ALT 31 U/L 以上の症例の ALT, AST および  $\gamma$ -GTP を5年間にわたり緩徐に低下させることが確認された。加えて、肝線維化マーカーの FIB-4 index は高値で低下が認められた。これらの結果から、リラグルチドは2型糖尿病患者の血糖コントロール改善作用だけでなく、肝保護効果も有すると示唆された。

2型糖尿病患者の予後に肝疾患は深く関与し、とりわけ NAFLD の併存率は高い。2型糖尿病と NAFLD は肥満およびインスリン抵抗性など共通のリスク因子を有するためである。本研究では、ALT 31 U/L 以上の患者の BMI は ALT 30 U/L 以下のそれと比較すると有意に高く、平均値で 25 kg/m<sup>2</sup> を超過し、HbA1c も高値であった。リラグルチドの長期投与は HbA1c および BMI を有意に低下させ、肝機能マーカーの改善とも正の相関性を示した。体重減少や血糖コントロールの是正は ALT 値の改善を示すことが知られているため<sup>9)</sup>、本研究でのリラグルチドの肝機能マーカーの改善効果の一部は HbA1c の低下および体重減少を介したインスリン抵抗性の改善の可能性が示唆された。

NAFLD は糖尿病の最も一般的な合併症の1つである。本研究では NAFLD/NASH 診断を行っていないため、ALT 高値の2型糖尿病患者にどの程度それらの肝疾患を合併しているかは不明であるが、その併存疾患率は高いことが知られている。最近、NAFLD 合併2型糖尿病患者<sup>3)10)</sup> や NASH 患者<sup>4)</sup> において、リラグルチドの約1年間の投与は ALT を含むいくつかの代謝パラメータが大幅に改善され、NAFLD/NASH の症状が緩和されると報告された。しかしながら、長期的な有効性については報告がなく、本研究ではリラグルチド投与により、ALT 高値が5年間にわたり緩徐に低下していくことを初めて確認した。また、シタグリプチン、ピオグリタゾンあるいはメトホルミンと比較し、リラグルチドは、血糖、体重、肝機能および脂質をいずれも改善でき、リラグルチドはそれら従来の糖尿病治療薬よりも NAFLD 合併2型糖尿病患者の治療に有効な薬物であると報告されている<sup>3)10)</sup>。これらのことから、リラグルチドは NAFLD/NASH を合併した2型糖尿病患者を治療するための有望な薬剤候補と考

えられた。

最近、NAFLD に関連する進行性線維症の有病率は、2005年から2016年に着実に増加したと報告された<sup>11)</sup>。近年、FIB-4 index は肝線維化の進展を非侵襲的に推測できるバイオマーカーとして注目され、日本肝臓学会ホームページにもその計算サイトが掲載されている。FIB-4 index のカットオフ値として、1.30 以下であれば肝臓の線維化の可能性が低く、2.67 以上で肝臓の線維化の可能性が高いと報告がある<sup>8)</sup>。我々は最初に ALT 値のカットオフ値で FIB-4 index を検討したが、ALT 30 U/L 以下と 31 U/L 以上のベースライン値の差異がなく、リラグルチドによる影響もみられなかった。そこで、FIB-4 index のカットオフ値を用いたところ、2.67 以上でリラグルチドによる FIB-4 index の有意な低下が認められ、その変化量と HbA1c および体重との変化量には相関性がないことを見出した。これらの結果は、リラグルチドの肝線維化抑制の機序には血糖コントロールや体重以外の直接作用を有する可能性が示唆される。

GLP-1 受容体作動薬の肝臓に関する直接作用としては、最近、高脂肪食誘発糖尿病モデルマウスにおいて、リラグルチドが複数の経路〔adenosine monophosphate-activated protein kinase- $\alpha$  (AMPK- $\alpha$ ) および Sirtuin-1 (Sirt-1) 発現増加, interleukin-6 (IL-6) の減少など〕を介して、肝臓のインスリン感受性を改善し、炎症の低減、脂肪酸酸化の上昇をすると報告がある<sup>12)</sup>。このことは、本研究で観察された肝保護効果の直接作用の1つの可能性と考えられるが、さらなる前向き臨床研究による証明が必要である。

本研究では1日最大用量 0.9 mg で実施し、有益な効果が得られた。海外でのリラグルチドを用いた NASH に対する評価<sup>4)</sup> は、1日最大用量 1.8 mg まで増量して実施している。国内でも2019年5月に 1.8 mg まで増量可能となったことで、より高い有効性が期待でき、今後、NAFLD/NASH を合併した2型糖尿病患者にとって福音となる可能性を秘めている。

本研究において、ALT 高値の2型糖尿病患者に対して、リラグルチドの長期投与は、HbA1c の低下および体重減少とともに肝機能マーカーの改善が確認され、さらに肝線維化マーカーの抑制も見い出

され、肝保護効果を期待した糖尿病治療薬として有益であると示唆された。

### ま と め

2型糖尿病患者におけるリラグルチドを含むGLP-1受容体作動薬の血糖コントロール改善作用および体重減少作用については、多くの研究報告がなされているが、GLP-1には末梢組織におけるGLP-1受容体を介した多様な作用があり、肝臓にも多面的効果をもたらすと示唆されている。今回、リラグルチドの長期投与により、肝機能マーカーの改善効果とともに、肝線維化マーカーの改善効果を初めて見出すことができた。2型糖尿病患者の治療戦略として、リラグルチドは血糖コントロール改善だけでなく、肝保護効果も期待できる可能性が示唆された。

### 利 益 相 反

開示すべき利益相反関係にある企業として、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社より講演料および研究費提供を受けた。

### 謝 辞

本研究を進めるにあたり、データ抽出に協力いただいた伊藤正樹氏および川又賢司氏に深く感謝いたします。

### 文 献

- 1) Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2008; **75**: 721-8.
- 2) Tada T, Toyoda H, Sone Y, et al. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for progression of liver fibrosis in middle-aged patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019. doi: 10.1111/jgh.14734.
- 3) Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, et al. The effectiveness

of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *Sci World J*. 2012; **2012**: 496453.

- 4) Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, 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.
- 5) 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**: G762-72.
- 6) Barsic N, Lerotic I, Smircic-Duvnjak L, et al. Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; **18**: 3945-54.
- 7) Kim HC, Nam CM, Jee SH, et al. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ*. 2004; **328**: 983-9.
- 8) Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; **7**: 1104-12.
- 9) Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010; **51**: 121-9.
- 10) Zhang Z, Qi Y, Kong W, et al. Efficacy and Clinical Value of Liraglutide for Treatment of Diabetes Mellitus Complicated by Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Med Sci Monit*. 2018; **24**: 7399-404.
- 11) Kim D, Kim W, Adejumo AC, et al. Race/ethnicity-based temporal changes in prevalence of NAFLD-related advanced fibrosis in the United States, 2005-2016. *Hepatol Int*. 2019; **13**: 205-13.
- 12) Zhou JY, Poudel A, Welchko R, et al. Liraglutide improves insulin sensitivity in high fat diet induced diabetic mice through multiple pathways. *Eur J Pharmacol*. 2019; **861**:172594.