



## 非酒精性脂肪肝疾病與心血管疾病的相關性

鍾玉衡<sup>1</sup> 林敏雄<sup>2</sup>



### 前言

非酒精性脂肪肝疾病(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)為西方世界最常見的肝臟疾病，約占了一般成年人的20~30%。在肥胖以及糖尿病患者身上，盛行率更可達70~90%。國內秀傳醫院在彰化縣伸港鄉的調查研究發現，非酒精性脂肪肝疾病的盛行率約為11.5%。目前所知，胰島素阻抗(insulin resistance)為非酒精性脂肪肝疾病的重要成因，因此非酒精性脂肪肝疾病病患與代謝症候群有明顯的相關。愈來愈多的證據顯示非酒精性脂肪肝疾病會增加心血管疾病的風險，而此風險也隨著非酒精性脂肪肝疾病的嚴重程度增加。對於非酒精性脂肪肝疾病患者，臨床醫師更應注意心血管疾病相關因子的監測與控制。

### 非酒精性脂肪肝的定義

非酒精性脂肪肝疾病為過多的三酸

1 汐止國泰綜合醫院家庭醫學科主治醫師

2 國泰綜合醫院家庭醫學科主治醫師

關鍵字：Nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, cardiovascular disease, insulin resistance.

甘油酯堆積在肝臟所造成，通常大於肝臟總重的5%。非酒精性脂肪肝疾病的組織學變化包含了單純的肝臟脂肪變性(simple hepatic steatosis)到比較嚴重的肝臟脂肪變性合併有壞死性發炎反應(steatohepatitis)乃至於肝硬化皆可稱之。

### 非酒精性脂肪肝疾病之診斷

診斷非酒精性脂肪肝疾病首先須排除喝酒引起之酒精性肝疾病，Jacob定義為男性每日酒精攝取量小於20g或每週小於140g，女性每日酒精攝取量小於10g或每週小於70g。同時也須排除其他可能造成肝功能異常的原因(如B、C型肝炎病毒感染、遺傳性疾病、藥物等)。

目前診斷非酒精性脂肪肝疾病的黃金準則為肝臟切片，可以區分單純的肝臟脂肪變性到比較嚴重的非酒精性脂肪肝炎以及纖維化。由於肝臟切片具侵襲性，臨床上不易實施，實務上都靠影像學以及實驗室檢驗來輔助診斷。臨床上最常用來輔助診斷非酒精性脂肪肝疾病的影像學檢查為腹部超音波。在超音波底下，脂肪肝呈現一高回音質地(hyperechoic texture)。另外電腦斷層及核磁共振也都可以輔助診斷非酒精性脂肪肝疾病。然而這些影像



學檢查都只能偵測肝臟脂肪變性，但卻無法區分肝臟發炎及纖維化的程度。核磁共振光譜儀 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 為一較新的工具，可以定量肝臟三酸甘油酯的含量，但同樣有無法區分肝臟發炎及纖維化的程度的情形。實驗室檢驗方面，非酒精性脂肪肝疾病可看到肝功能指數有輕微上升情形，AST/ALT比值通常小於1。

### 非酒精性脂肪肝疾病與心血管疾病的相關研究

新光醫院針對2088位從事飛機維修的男性工人所做的研究發現在校正了傳統的危險因子(年齡、身體質量指數、血壓、血糖、血脂肪、抽菸、喝酒等)之後，非酒精性脂肪肝疾病仍為缺血性心臟病的獨立危險因子。Targher等人所做的研究發現頸動脈內膜中層厚度(intimal medial thickness)在非酒精性脂肪肝炎的

人最厚，單純脂肪變性者次之，健康者最低。

Targher在另一個約3000人左右的研究發現在第二型糖尿病患身上，非酒精性脂肪肝疾病為冠狀動脈、腦血管及周邊血管的疾病的獨立危險因子。Mirbagheri等人也在317位接受冠狀動脈血管攝影的病人身上發現患有非酒精性脂肪肝疾病的病人，其冠狀動脈疾病的嚴重程度要比沒有非酒精性脂肪肝疾病者來得高。Kadayifci則是以肝硬化的病人為研究對象，比較了60位非酒精性脂肪肝硬化與60位其他因素肝硬化病患的冠狀動脈疾病盛行率，結果發現非酒精性脂肪肝硬化病患較高的冠狀動脈疾病盛行率(21.6% vs 5%, p=0.005)。

在一個經過系統性回顧所做的統合性分析研究中，Fraser等人發現在非酒精性脂肪肝疾病的人身上， $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT)的上升為日後發生心血管疾病的獨立危險因子。(表一)

表一 非酒精性脂肪肝疾病與心血管事件的相關研究

作者	研究方式	研究族群	年齡 (years)	追蹤時間 (years)	研究結果
Hamaguchi等人	世代追蹤研究	1637位社區居民	22~83	5	NAFLD會增加非致死性心血管事件風險 <sup>a</sup>
Targher等人	重疊病例對照研究	744位第二型糖尿病患	40~79	5	NAFLD會增加致死性及非致死性心血管事件風險 <sup>b</sup>
Targher等人	世代追蹤研究	2103位第二型糖尿病患	40~79	6.5	NAFLD會增加致死性及非致死性心血管事件風險 <sup>c</sup>
Haring等人	世代追蹤研究	4160 社區居民	20~79	7.3	NAFLD會增加心血管疾病死亡率及總體死亡率

a)心血管事件包括冠狀動脈心臟病、缺血性腦中風及腦出血

b,c)心血管事件包括心肌梗塞、缺血性腦中風及接受冠狀動脈血管再生術

資料來源：參考資料1



## 非酒精性脂肪肝疾病增加心血管疾病的可能機轉

Kotronen等人使用核磁共振光譜儀來定量肝臟脂肪含量，發現較高的肝脂肪含量伴隨有較高的胰島素阻抗且兩者之間呈現正相關，胰島素阻抗會導致血管內皮舒張因子缺乏造成血管內皮細胞功能不良而增加心血管疾病的風險。

另一方面，過多且具有發炎性的脂肪組織堆積在肝臟之中會釋放一些可能增加動脈粥狀硬化的因子，這些因子包括脂肪酸、interleukin-6, tumor necrosis factor  $\alpha$ , monocyte chemotactic protein 1, natural killer cells, plasma myeloperoxidase還有一些proinflammatory cytokines等物質。這些物質除了會增加動脈粥狀硬化之外，同時也會造成胰島素阻抗及更多脂肪酸的釋出，胰島素阻抗又會促使脂肪組織發炎而形成一惡性循環。另一方面，這些慢性發炎反應會形成高凝血症(hypercoagulation)以及低纖維溶解症(hypofibrinolysis)，再進一步產生致動脈粥樣化的血脂肪異常(atherogenic dyslipidemia)，最後造成動脈血管壁粥狀硬化產生心血管疾病。

## 非酒精性脂肪肝疾病之治療

### 非藥物治療

調整飲食及生活型態

減輕體重以及運動可以改善異常肝功能指數以及肝臟組織發炎。Promrat等人在31位體重過重或肥胖(BMI 25~40 kg/m<sup>2</sup>)的病人所作的隨機對照試驗，發現實驗組(密切控制飲食及規律運動)減重的幅度明顯比對照組(安排教育課程)來得大(9.3% vs 0.2%)，且肝臟切片的結果也顯示實驗組的肝炎改善情況也比對照組明顯。減重基本上每星期不宜超過1.6 kg，否則可能會加重肝臟疾病。

### 減重手術(bariatric surgery)

對於病態性肥胖(身體質量指數超過40)且無肝硬化的病人，可以考慮減重手術，Furuya等人在18位身體質量指數超過40的非酒精性脂肪肝病的病人身上實施減重手術，經過兩年之後，肝組織發炎及纖維化的情形皆有改善。

### 藥物治療

#### 胰島素增敏劑

1. Metformin: 為一雙胍類(biguanide)藥物藉由促進5' AMP-activated protein kinase的訊息傳遞來改善胰島素阻抗性，雖然不少研究都證實可以改善肝功能指數，然而大都受限於缺乏組織學證據以及研究樣本數太少，metformin用來治療非酒精性肝疾病還須更大型的臨床試驗來佐證。
2. Thiazolidinediones (TZD): 為一peroxisome proliferator activated nuclear receptor (PPAR)  $\gamma$  agonist，具有改善胰島素阻抗性及促進脂質從



肝臟、肌肉組織重新分布到脂肪組織上的功用。大多數的研究都證實TZD可以改善肝功能指數，但對於改善肝細胞發炎、氣球樣變性(ballooning degeneration)、纖維化並沒有一致的結果。TZD類藥物比較建議使用pioglitazone，因其較不會增加心血管疾病。雖然說TZD類藥物有改善肝臟脂肪變性及發炎的功效，但卻會造成體重增加，使用上需將此一副作用納入考量。

### 抗氧化劑及肝庇護劑

1. Vitamin E: 為一具有抗氧化性質的脂溶性維生素，PIVENS (Pioglitazone vs Vitamin E vs Placebo for Treatment of Non-Diabetic Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis) 研究發現vitamin E改善非酒精肝炎的效果優於對照組。然而有報告指出補充vitamin E可能會增加死亡率的風險，目前vitamin E只建議使用在活動性非酒精性脂肪肝炎 (NAFLD activity score 大於或等於4分) 且無糖尿病的患者身上。
2. Betaine: 為一天然存在的膽鹼代謝物，在動物實驗發現到可以減少肝臟脂肪變性，然而在人體試驗則無此發現，因此不建議用來作為非酒精性脂肪肝疾病的治療。
3. Silymarin: 從Silybum marianum植物萃取出的一種flavolignan，具有抗氧化及肝臟庇護的作用。初步的研究發現與vitamin E及phospholipids併用可以改

善肝功能指數，目前仍需更多研究來證實其效用。

4. Bile acid: ursodeoxycholic acid (UDCA) 為一親水性膽酸，具有保護細胞膜及影響細胞內訊息傳遞的作用。目前仍無足夠的證據來支持非酒精性脂肪肝疾病的療效。

血管收縮素轉換酶抑制劑(angiotensin converting enzyme inhibitors)及血管收縮素受體阻斷劑(angiotensin II receptor blockers)

血管收縮素參與胰島素的訊息傳遞及胰島素阻抗性還有肝臟的發炎、纖維化。在一些小型的研究發現losartan可以改善肝功能指數及肝組織的發炎反應，目前這類藥物用來治療非酒精性脂肪肝疾病仍只限於試驗階段，還需更多的研究來支持其療效。

### 降血脂藥物

Fibrates與statins是目前最常使用的降血脂藥物，目前只有一些小型的初步研究發現降血脂藥物可以改善肝功能指數，但仍舊欠缺以組織學變化為結果的臨床試驗，因此尚不建議以降血脂藥物來治療非酒精性脂肪肝疾病。

### 結論

愈來愈多的證據顯示在較嚴重的非酒精性脂肪肝疾病患者身上，心血管疾病



是主要的死因；在校正了一些傳統的心血管疾病危險因子之後，非酒精性脂肪肝疾病仍然是心血管疾病的獨立危險因子。臨床上，當我們面對一個非酒精性脂肪肝疾病患者，我們同時也需要評估其心血管疾病的風險，針對危險因子來做良好的風險控管才是。減重是目前改善非酒精性脂肪肝疾病較安全且有效果的方式，但超過半數的病人無法達到此一目標。至今為止並無明確有效的治療藥物，未來還需要更多設計良好的研究來評估藥物治療非酒精性脂肪肝疾病的有效性與安全性。

### 參考資料

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. Chen CH, Huang MH, Yang JC, et al: Prevalence of risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of Taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol.* 2006 ;40:745-52.
3. Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P: Nonalcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:695-708.
4. Fraser A, Harris R, Sattar N, et al: Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2729-35.
5. Mirbagheri SA, Rashidi A, Abdi S, et al: Liver: an alarm for the heart? *Liver Int.* 2007;27:891-4.
6. 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.
7. Satapathy SK, Sanyal AJ: Novel treatment modalities for nonalcoholic steatohepatitis. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21:668-75.
8. Treeprasertsuk S, Lopez-Jimenez F, Lindor KD: Nonalcoholic fatty liver disease and the coronary artery disease. *Dig Dis Sci.* 2011;56:35-45.