Hepatokine 在非酒精性脂肪肝的角色

成大醫院 洪晧彰醫師

這個主題由 Norbert Stefan 醫師於 2019 年 IDF 在釜山舉辦的會議中主講，Stefan 醫師是德國圖賓根大學的內科教授，發表超過 200 篇文章，主要研究內容是肝臟脂肪、胰島素阻抗與肥胖，因此，由他來講這個主題再適合不過。整場演講分為五個部分，以下就依序報告演講的相關內容。

非酒精性脂肪肝是肝臟疾病與心血管代謝性疾病的危險因子

肥胖在全世界的盛行率約為 10-30%，會增加發生心血管疾病、第 2 型糖尿病、癌症與非酒精性脂肪肝的風險。而非酒精性脂肪肝的盛行率則隨著每天攝取的熱量增加而增加，依過去的研究報告其盛行率約在 20-30%之間。

非酒精性脂肪肝的病程從單純脂肪堆積 (steatosis)、脂肪性肝炎 (steatohepatitis)、肝纖維化 (fibrosis)、到肝硬化 (cirrhosis)，最後導致肝癌，在這個過程中，跟糖尿病及其併發症與心血管疾病息息相關。一旦罹患非酒精性脂肪肝，未來發生糖尿病與心血管疾病的風險為沒有非酒精性脂肪肝的 1.5 到 3 倍。總死亡率也隨著非酒精性脂肪肝疾病的進程而越來越高。此外，總死亡率隨著非酒精性脂肪肝中肝臟纖維化的嚴重程度而越來越高。

非酒精性脂肪肝跟內臟肥胖在糖尿病前期的分層風險

不管是糖尿病前期或是糖尿病，隨著血糖增加，心血管疾病的風險越來越高。由於近幾年來糖尿病照護強調心血管危險因子的改善，糖尿病患的心血管風險已經逐年降低。在美國，糖尿病前期的盛行率約 38%，在中國則是 35.7%。由於針對糖尿病前期的照護仍被大家所忽略，因此糖尿病前期的心血管疾病風險近年來並沒有改善，研究發現目前糖尿病前期的心血管疾病風險與糖尿病相當。

從糖尿病前期進展到糖尿病的主要原因是胰島素阻抗增加與胰島素分泌減少。而胰島素阻抗增加與胰島素分泌減少也是非酒精性脂肪肝的重要致病機轉。過去研究發現肝臟脂肪與內臟脂肪越多，發生糖尿病前期與動脈粥狀硬化的機會也越高。Stefan 醫師的研究發現，若把糖尿病前期依正常體重、過重與肥胖分組，正常體重糖尿病前期患者有 11%有非酒精性脂肪肝，過重糖尿病前期患者有 46%有非酒精性脂肪肝，而肥胖糖尿病前期患者有 70%有非酒精性脂肪肝。

非酒精性脂肪肝與代謝正常跟代謝異常肥胖的關係

有些患者雖然 BMI 高，但是代謝功能正常，有些患者雖然 BMI 正常，但是代謝功能卻不正常，而代謝異常與肥胖都會造成心血管疾病風險增加，所以，為了更進一步釐清這兩者之間的關係，根據代謝正常與否，把正常體重、過重與肥胖再分別細分為代謝正常與異常兩組。過去的研究發現，在正常體重組，有代謝異常的其心血管疾病風險比代

謝正常的高。在肥胖組，有代謝異常的其心血管疾病風險比代謝正常的高。而代謝正常肥胖者的心血管疾病風險則介於代謝正常與代謝異常的正常體重組之間。此外，若要從代謝異常肥胖者轉變為代謝正常肥胖者，則至少需要減重 5%。

目前相關研究比較大的爭議點在於如何定義代謝異常。Stefan 教授於 2017 年發表在 Cell Metabolism 的研究，則是根據以下 6 項代謝指標來定義，只要符合 2 項以上就定義為代謝異常。

項目	代謝指標之定義
1	收縮壓/舒張壓大於等於 130/85 mmHg 或使用降血壓藥物
2	空腹三酸甘油脂大於等於 150 mg/dl
3	空腹高密度脂蛋白男性小於 40 mg/dl、女性小於 50mg/dl 或使用降血脂藥物
4	空腹血糖值大於等於 100mg/dl 或使用降血糖藥物
5	高敏感度 C-反應蛋白大於第 90 個百分位
6	胰島素阻抗性大於第 90 個百分位

依此定義，正常體重組代謝異常的比例為 18%，過重組代謝異常的比例為 38%，肥胖組代謝異常的比例為 69%。另外也發現正常體重組有非酒精性脂肪肝的比例為 19%，過重組有非酒精性脂肪肝的比例為 39%，肥胖組有非酒精性脂肪肝的比例為 69%。幾乎可以說只要檢查有無非酒精性脂肪肝，就可以知道有沒有代謝異常。

Hepatokines 與其相關研究

目前研究最多的 Hepatokine 是 Fetuin-A，已有許多臨床相關性研究，但尚不具臨床實用性。其他還有 ApoJ、Follistatin 等，不過都是基礎研究，與臨床較不相關。

非酒精性脂肪肝的治療

治療的評估分三個面向來看，第一個面向是要看對於肝臟組織學的影響，Steatosis、steatohepatitis 及 fibrosis 有沒有改善；第二個面向是看能不能改善心血管代謝指標，包括胰島素阻抗、體重、血壓、血脂等；第三個面向則是看能不能減少心血管疾病的風險。

生活型態調整 (lifestyle modification) 能改善胰島素阻抗、減重、改善高血脂症與高血壓，對肝臟的影響則是能改善 steatosis、改善 steatohepatitis。有臨床實證證明能減少心血管疾病風險。

減重手術對於心血管代謝指標及肝臟部分的改善效果與生活型態調整類似，此外，還可能改善肝臟纖維化。有臨床實證證明能減少心血管疾病風險。

在藥物部分，Pioglitazone 除了體重會增加，其他心血管代謝指標及肝臟部分的改善效應則與生活型態調整類似，有一點點改善 fibrosis 效果。有臨床實證證實能減少心血管疾病風險。GLP1RA 及 SGLT2 inhibitor 對心血管代謝指標有幫助，但是對於肝臟部分的影響則缺少臨床實證。SGLT2 inhibitor 及部分 GLP1RA 有臨床實證證實能減少心血管疾病風險。Vitamin E 及 Pentoxifylline 能改善 steatosis、改善 steatohepatitis，但是對心血管代謝指

標沒有幫助，也沒有臨床實證能減少心血管疾病風險。目前有許多非酒精性脂肪肝的藥物分別針對 steatosis、steatohepatitis 及 fibrosis 進行臨床試驗中。

實務上治療非酒精性脂肪肝則針對患者處於非酒精性脂肪肝的哪個病程來做不同程度的建議，若有合併代謝異常則須控制每個危險因子。針對非酒精性脂肪肝的肝臟部分，若是 simple steatosis，建議生活型態調整，目標是希望減重 5-8%；若是 steatohepatitis，建議生活型態調整再加上藥物治療，目標是希望減重至少 10%；若是有 fibrosis，除了生活型態調整與藥物治療，還要使用抗纖維化的藥物，目標是希望減重至少 10%。

結論

非酒精性脂肪肝與肥胖息息相關，最終都會導致糖尿病與心血管疾病，而糖尿病前期是目前被忽略的一群；胰島素阻抗及胰島素分泌減少是非酒精性脂肪肝與肥胖的主要致病機轉，肝臟分泌的 Hepatokines 與脂肪分泌的 adipokines 扮演不同組織間的溝通橋樑，唯有了解這些組織間彼此的互動方式，才能對非酒精性脂肪肝與肥胖有更有效的治療。