

運動、飲食與藥品於 MAFLD 的治療

潘鈺聆^{1,2} 李癸洲^{1,3}

摘要：非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)，或稱為代謝功能障礙相關的脂肪肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)是一種普遍的肝病，從單純性脂肪變性到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)，後者會導致纖維化、肝硬化和肝細胞癌。根據統計，NAFLD 在全亞洲地區發生率約 27.3%。造成的相關死亡原因，包含心血管疾病(25-43%)、非肝的惡性腫瘤(19-28%)、肝臟相關疾病(9-15%)。民眾對於疾病相關的認知較低、缺乏精準的即時診斷法及生物標記、不同的文化背景等，讓診斷及治療增加困難度。而了解 NASH 和肝纖維化的發病機制對於診斷和治療的發展非常重要。研究顯示，達到 7%減重目標的患者，能在 NASH 組織學上有顯著的改善。針對 NAFLD 的治療，可從運動及飲食做起，包括每週至少 1 次的 60 分鐘運動、熱量控制、適當限制食物選擇；此外，目前有相當多實證的藥物治療，例如 semaglutide、pioglitazone、vitamin E、angiotensin II receptor blocker 等。目前也有其他藥物治療需進一步的研究，才能有安全且有效的脂肪肝治療。

關鍵詞：非酒精性脂肪肝，治療，新興藥物

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:468-76) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0010

非酒精性脂肪肝(NAFLD)的 流行病學、自然史和診斷挑戰

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一種普遍的肝病，現在也稱為代謝功能障礙相關的脂肪肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)，從單純性脂肪變性到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)，後者會導致進行性纖維化、肝硬化和肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)。

根據統計，非酒精性肝病在全亞洲地區發生率約 27.3%。在美國成人中約 40%有 NAFLD，大部分的人同時有過度肥胖、糖尿病、代謝症候群，或是有特別的基因，例如：PNPLA3 及 TM6SF2，其中有 4 分之 1 的人會造成 NASH。NASH 會逐漸進展成肝纖維化，肝硬化，甚至肝癌。造成的相關死亡原因包含心血管疾病(25-43%)、非肝的惡性腫瘤(19-28%)、肝臟相關疾病(9-15%)。診斷上的挑戰包括：民眾對於疾病相關的認知較低、缺乏精準的即時診斷法及生物標記(biomarker)、不同的文化背景、血清轉胺酶(ALT)抽血無法精準診斷等[1]。

據 Sanyal AJ 等人研究[2]，1773 位非酒精性肝病患者的肝臟相關併發症發生率，隨著纖維化的增加而增加(表一)。

非酒精性脂肪肝炎(NASH)及 纖維化的發病機轉

非酒精性脂肪肝炎(NASH)及其纖維化的發病機制，已被研究數 10 年，其機轉涉及多種複雜因素。從正常肝細胞中的脂肪堆積使肝細胞損傷，進而導致細胞死亡、發炎細胞聚集和肝臟星狀細胞活化。了解 NASH 和肝纖維化的發病機制對於診斷和治療的發展非常重要[3]。

首先，高脂肪飲食習慣可導致人類肝臟脂肪變性。其次，缺乏身體活動或低能量消耗，也是形成脂肪肝的兇手之一。其他原因尚有胰島素阻抗、家族基因、環境因素等。肝臟在經過粒線體功能障礙(mitochondrial dysfunction)，內質網壓力(endoplasmic reticulum stress)，脂噬作用(lipophagy)，骨橋蛋白藉由刺蝟信號通路(hedgehog-osteopontin, Hh-OPN)，氧化壓力(oxidative stress)，細胞外囊泡

¹ 國立陽明交通大學醫學院，² 恩主公醫院內科，³ 台北榮民總醫院胃腸肝膽科

通訊作者聯絡處：李癸洲，台北榮民總醫院胃腸肝膽科，台北市石牌路二段 201 號。E-mail: kclee2@vghtpe.gov.tw

表一：非酒精性肝病患者的肝臟相關併發症發生率隨著纖維化的增加而增加

	F0 至 F2	F3	F4
靜脈曲張出血	0.00	0.06	0.70
腹水	0.04	0.52	1.20
肝腦病變	0.02	0.75	2.39
肝細胞癌	0.04	0.34	0.14
因任一原因死亡	0.32	0.89	1.76

引用自參考文獻[2]

(extracellular vesicles) 後會發展為 NASH。

而肝細胞在經過脂毒性損傷 (lipotoxic damage) 會釋放細胞激素和趨化因子，激活先天性和後天性免疫細胞，包括巨噬細胞、樹突狀細胞、淋巴細胞和嗜中性球，最後導致發炎反應。同時，受損的肝細胞也會釋放含外泌體、微粒、凋亡小體的細胞外囊泡，裡面物質藉由活化非實質細胞和免疫細胞來誘發發炎和纖維化。

除上述之外，各器官之間也會影響 NASH 和其肝纖維化的進展。例如腸-肝軸 (gut-liver axis)，NAFLD 患者腸道中厚壁菌門 (Firmicutes) 的比例較正常人高，而擬桿菌門 (Bacteroidetes)、腸桿菌科 (Enterobacteriaceae)、瘤胃菌科 (Ruminococcaceae families) 相對較少。菌叢失調 (dysbiosis) 可能會擾亂腸道屏障和細菌，讓內毒素和細胞因子通過血液進入肝臟，活化肝臟的免疫反應，加重炎症和纖維化。

治療

一. 生活型態改變

針對非酒精性脂肪肝的治療，最重要就是運動及飲食的控制。根據研究顯示，達到 7% 減重目標的患者能在 NASH 組織學上有顯著的改善，包括脂肪變性 (steatosis)、小葉發炎 (lobular inflammation)、氣泡性損傷 (ballooning injury) [4]。而另一篇研究發現，增加體力活動可為脂肪肝患者帶來健康益處，但與其體重變化無關[5]。

Hansen CD 等人[6]發表一篇關於糖尿病及 NAFLD 患者，分別比較高脂低碳水化合物飲食及高碳水化合物低脂飲食，發現兩組皆讓 HDL 變高且 TG 降低，但對於 NAFLD 沒有幫助。在先前一篇統合分析中，攝取咖啡讓人罹患 NAFLD 的風險，顯著低於不喝咖啡的患者 RR (relative risk) 0.71

(95% CI, 0.60-0.85)，且患者肝纖維化的風險顯著降低 RR 0.70 (95% CI, 0.60-0.82) [7]。

另有一篇將具有肥胖及 NAFLD 的患者隨機分組：168 飲食 (time restricted eating, TRE) 及定時吃飯 (daily calorie restriction, DCR) 共 12 個月，在 6 個月時，TRE 組的肝內三酸甘油酯含量降低了 8.3%，DCR 組則降低了 8.1%。在 12 個月時，TRE 組的肝內三酸甘油酯含量降低了 6.9%，DCR 組則降低了 7.9%。兩組的肝臟硬度、體重和代謝危險因子均顯著且相對減少。因此，此研究支持了在 TRE 治療 NAFLD 比 DCR 無其他益處，但突顯了限制熱量攝取的重要性[8]。若 168 飲食再加上低糖飲食，則可以顯著降低體重、腰圍、血脂 (TG、CHOL、LDL)、肝功能及肝纖維化[9]。

目前也有其他可能有效降低脂肪肝及其相關數值的研究。其中 curcumin (薑黃素) 加上 piperine (胡椒鹼) 無法改善肝纖維化，但可以改善 NAFLD 患者的血壓、血糖、血脂和肝功能[10]。石榴萃取物可以改善 NAFLD 的多種生物標記 (ALT、AST、GGT、fetuin-A、FGF-21、IL-6)[11]。芝麻油相較葵花籽油，可有效降低舒張壓 ($p = 0.031$) 及總膽固醇/高密度脂蛋白膽固醇 ($p = 0.039$) [12]。甘草可幫助 ALT、胰島素阻抗、丙二醛及超音波下脂肪肝的進步[13]。

二. 藥物介入

目前有很多研究針對 NAFLD 的藥物治療及發展。

降低脂肪堆積

一. 降膽固醇藥物

Pemafibrate 是一種降血脂新藥，透過選擇性結合 PPAR α 受體來調控。研究顯示在使用

pemafibrate 第 48 週時不會降低肝臟脂肪，但肝硬度比起安慰劑組顯著降低，治療差異-5.7%， $p = 0.036$ ，同時 ALT 與 LDL-C 顯著降低[14]。

Elafibranor 是種 PPAR α/δ 促進劑，是原發性膽汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC) 的新型治療藥物。Genfit 生物製藥公司研究將其用於 NASH 患者，有 19.2%的人使用 elafibranor 後 NASH 獲得改善，肝硬度則沒有差別；胰島素阻抗或葡萄糖參數沒有顯著變化，但非高密度膽固醇 (high density cholesterol, HDL)和三酸甘油酯，以及 ALT、GGT 的降低出現了顯著差異。

Lanifibranor 是另種全 PPAR 接受器促進劑。在這項 NASH 患者的 2b 期試驗中，使用 1200 mg lanifibranor 時，SAF-A 評分至少降低 2 分且纖維化未惡化的患者顯著高於安慰劑組，但在接受 800 mg lanifibranor 治療的患者中則無顯著改善。使用 lanifibranor 患者的肝臟指數水平下降，且大多數脂質、發炎和纖維化生物標記的水平，也有所改善[15]。

二. 降糖尿病藥物

Pioglitazone 是一種口服抗糖尿病藥物，屬 thiazolidinediones 類，其主要作用是降低胰島素阻抗。藥理研究發現，它可以改善肌肉及脂肪組織對胰島素的敏感度，並且抑制肝臟的糖質新生作用 (gluconeogenesis)。與安慰劑相比，pioglitazone 顯著增加體重，但可降低血糖、糖化血色素、insulin C peptide、ALT、ferritin 等；而在組織學特徵上，可見到肝細胞損傷、Mallory-Denk body 和纖維化的顯著減少[16]。有 NASH 的糖尿病早期，或是第 2 型糖尿病患者，長期使用 pioglitazone，51%的 NASH 患者得到緩解，且安全有效[16]。

SGLT2 抑制劑對第 2 型糖尿病併 NAFLD 的隨機對照試驗的綜合分析，SGLT2 抑制劑顯著降低 ALT，WMD -5.36 (95% CI: -8.86, -1.85)， $p = 0.003$ 和 AST，WMD -2.56 (95% CI: -3.83, -1.29)， $p < 0.0001$ ；在身體組成方面，肝臟質子密度脂肪比例 WMD -2.20，(95% CI: -3.67, -0.74)， $p = 0.003$ 、內臟脂肪質量，WMD -20.71 (95% CI: -28.19, -13.23)， $p < 0.00001$ ，皮下脂肪，WMD -14.68 (95% CI: -26.96, -2.40)， $p = 0.02$ 也顯著減少[17]。

Liraglutide 是另一種抗糖尿病藥物，屬 GLP-1

analogues 類。在一篇多中心、隨機、雙盲的試驗中，NASH 病人每日皮下注射 1.8 mg liraglutide 共 48 週，有 39%得到緩解，相對風險(relative risk) 4.3 (95% CI 1.0-17.7, $p=0.019$)；且 9%出現纖維化，相較於安慰劑組 36%有顯著意義 0.2 (0.1-1.0, $p=0.04$)[18]。

Semaglutide 也是 GLP-1 analogues，屬於較新的藥物，且比起 liraglutide 的作用更長。Newsome PN 等人發現在 320 名 NASH 且有肝纖維化第 1 至第 3 期的患者，隨機分配使用 1 天 1 次皮下注射 (0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg 或安慰劑)，0.1 mg 組中有 40% NASH 緩解且纖維化未惡化，0.2 mg 組為 36%，0.4 mg 組為 59%，安慰劑組為 17% (0.4 mg 與安慰劑相比， $p < 0.001$)。但纖維化階段的改善，在病患百分比沒有顯著的組間差異 (0.4 mg 組 43%和安慰劑組 33% 的患者纖維化階段，出現改善 $p = 0.48$)[19]。

Loomba R 等人的研究顯示 semaglutide 在 NASH 相關肝硬化且 BMI>27 的 47 名患者，接受皮下注射 2.4mg 的 semaglutide，與安慰劑組相比，並沒有顯著改善纖維化或 NASH 進步，NASH 分別佔使用 semaglutide 組的 11%，以及使用安慰劑組的 29%；odds ratio 0.28 (95% CI 0.06-1.24; $p=0.087$)[20]。

針對非第 2 型糖尿病患者的超重患者，Knop FK 等人雙盲隨機分配使用口服 semaglutide，1 日 50mg，結果顯示在第 68 週時，口服 semaglutide 50 mg 組與原本相比的平均體重變化為 -15.1%，而安慰劑組為 -2.4% ($p < 0.0001$)。也就是說，在沒有第 2 型糖尿病的超重或肥胖成年人中，與安慰劑相比，可顯著降低體重並具有臨床意義[21]。

其他新型複合型降糖尿病用藥，包括 tirzepatide (GIP 和 GLP1 receptor agonist)、HM15211 (GLP-1/GIP/glucagon triple-receptor co-agonist)、licoglitazone (dual SGLT1/2 inhibitor)、resmetirom (MGL-3196)、TVB-2640 (FASN inhibitor)、NGM282 (an engineered FGF19 analogue)、aldafermin, an engineered FGF19 analog、pegbelfermin (BMS-986036, PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue)、efruxifermin (Fc-FGF 21)、pegozafermin (glycoPEGylated FGF21 analogue)則尚在臨床試驗中。其中尤以 resmetirom 最有潛力，已進入第 3 期臨床試驗。

降低發炎

一. Vitamin E

隨機分配無糖尿病且有 NASH 的患者，使用 pioglitazone、維他命 E 及安慰劑共 96 週，發現維生素 E 與 NASH 的改善率顯著較高(43% 和 19%， $p=0.001$)，反而 pioglitazone 的改善率與安慰劑相比則差異不顯著(分別為 34%和 19%， $p=0.04$)。兩者治療比起安慰劑皆可以降低 AST 和 ALT ($p<0.001$)、減少脂肪肝變性 (維生素 E 組 $p=0.005$ ，pioglitazone 組 $p<0.001$)、減少小葉發炎 (維生素 E 組 $p=0.02$ ，pioglitazone 組 $p=0.004$)；但與改善肝纖維程度評分無顯著意義[22]。

二. Selonsertib (selective inhibitor of ASK1)

ASK1 在 NASH 的肝細胞損傷、發炎和纖維化中發揮關鍵作用。Selonsertib 是一種口服的 ASK1 選擇性抑制劑藥物，但根據雙盲隨機的試驗，使用 48 週的單一 selonsertib 治療，對於 NASH 導致的橋狀纖維化(bridging fibrosis)，或是代償性肝硬化沒有減少纖維化[23]。

三. Emricasan

在 NASH 的過程中，脂毒性(lipotoxicity)會活化胱天蛋白酶(caspases)，導致細胞凋亡跟 IL-1 β 、IL-18 的製造。而 emricasan 是一種全胱天蛋白酶抑制劑，可降低 NASH 患者的 ALT 和胱天蛋白酶的活化 (caspase activation)。在雙盲安慰劑對照研究中，有明確 NASH 併不同程度的肝纖維化(F1-F3)為期 72 週的治療及追蹤下，emricasan 無法善纖維化且不加劇 NASH 程度的主要目標 (emricasan 5 mg：11.2%；emricasan 50 mg：12.3%；安慰劑：19.0%；odds ratios 與安慰劑相比為 0.530 和 0.588， $p=0.972$ 和 0.972)或 NASH 消退，而不惡化纖維化的次要目標(emricasan 5 mg：3.7%；emricasan 50 mg：6.6%；安慰劑：10.5%；odds ratios 與安慰劑 0.334 和 0.613， $p=0.070$ 和 0.335)。也就是說，emricasan 並未改善 NASH 纖維化患者的肝臟組織學[24]。

此外，emricasan 針對肝硬化以及嚴重門靜脈高壓(HVPG \geq 12 mmHg)患者，表示可降低門靜脈壓

力，但 emricasan 與 NASH 肝硬化和嚴重門脈高壓患者的 HVPG 或臨床結局的改善無關[25]。

四. Cenicriviroc

Cenicriviroc 是一種新型口服趨化因子受體 (chemokine receptor) 第 2 型及 5 型的拮抗劑。AURORA 研究是一項 III 期、隨機、雙盲、安慰劑對照的研究，針對 NASH 併 2/3 期肝纖維化的患者使用 cenicriviroc。第 12 個月時，接受 cenicriviroc 或安慰劑的患者，達到主要終點的比例相似(22.3% vs 25.5%；odds ratio 0.84；95%信賴區間，0.63-1.10； $p=0.21$)，且分別有 23.0% 和 27.2% 的患者完全緩解脂肪性肝炎，也沒有加重纖維化($p=0.21$)[26]。

五. Belapectin

GR-MD-02 (belapectin) 是一種半乳糖凝集素 3 抑制劑，在 1 期研究中減少大鼠肝纖維化和門靜脈高壓。2 期試驗將 NASH、肝硬化和門靜脈高壓 162 名患者以雙盲方式隨機分配至每 2 週輸注 2mg/kg belapectin、8 mg/kg belapectin 或安慰劑 52 週。Belapectin 與安慰劑相比，HVPG 或纖維化的減少無關，然而，在無食道靜脈曲張患者的亞組分析中，2 mg/kg belapectin 確實減少了 HVPG 和靜脈曲張的發展[27]。

六. Pirfenidone

Pirfenidone 是目前一種口服抗纖維化藥物，可治療於特發性肺纖維化。其機轉可抑制 NF- κ -B 的活化。Poo JL 等人[28]用於研究肝纖維化患者的治療反應，發現 35%患者使用 pirfenidone 的肝纖維化顯著減少、29.7%患者的 Child-Pugh 評分有進步、分別有 40.6%及 43.3%的患者 ALT 或 AST 下降，而使用藥物的患者 TGF β 1 (pg/mL)的血漿濃度也較低。

七. Obeticholic acid (奧貝膽酸)

Obeticholic acid 是一種 farnesoid X receptor 促進劑，已被證明可以改善 NASH 的組織學。在一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的 3 期試驗中，有 NASH、NAFLD 評分至少為 4，且纖維化階段為 F2-F3 或 F1 成年患者，有至少一樣共病的患者，安慰劑組有 12% 達到了纖維化改善，Obeticholic

acid 10 mg 組有 18% ($p=0.045$)，Obeticholic acid 25mg 組 23% 達到了纖維化改善($p=0.0002$)[29]。

八. Vonafexor

LIVIFY 試驗對於 vonafexor (VONA, 一種二代非膽酸類法尼醇 X 受體 (farnesoid X receptor, FXR) 促進劑, VONA-100mg QD 組和 VONA-200mg QD 組中分別有 50.0% 和 39.3% 的病患有>30% 的相對 LFC 降低, 但安慰劑組中只有 12.5% 的患者呈現相對 LFC 降低。而腎小球濾過率在 VONA 組也有所改善, 但在安慰劑組中沒有[30]。

九. FMT(真菌移植)

腸道微生物群的改變與肥胖和胰島素抗性有關, 目前有多項關於糞便移植影響代謝症候群的研究。先前 Vrieze A 等人[31]研究瘦捐贈者的腸道微生物, 注入患有代謝症候群的男受者體內, 對受者微生物群組成和葡萄糖代謝的影響, 發現受者的胰島素敏感性增加($p < 0.05$), 同時產生丁酸鹽 (butyrate) 的腸道微生物群量也增加。Allegretti JR 等人[32]研究顯示, FMT 膠囊(來自瘦捐贈者)是安全的, 但並不會降低肥胖患者的平均體重指數。

Yu EW 等人[33]針對肥胖成人每週服用 FMT 膠囊至少 12 週, 在研究期間沒有觀察到臨床上顯著的代謝影響 FMT 組的胰島素敏感性沒有統計學上的顯著改善($p = 0.16$)。這項試驗研究樣本量小、納入的參與者相對輕微胰島素阻抗, 需要未來進一步的研究。

降低肝纖維化

一. Lysyl oxidases inhibitor: Simtuzumab

離氨基氧化酶樣蛋白 2 (Lysyl oxidase-like 2) 透過催化膠原蛋白的交叉鏈接 (cross-linkage) 促進纖維形成。Simtuzumab 是一種單株抗體對抗 lysyl oxidase-like 2, 在對 NASH 相關橋接纖維化或代償性肝硬化患者進行的 2b 期試驗中, simtuzumab 無法有效降低肝膠原含量, 或肝靜脈壓力梯度, 故而終止[34]。

二. Resmetiron

在 NASH 消退和肝纖維化改善至少一個階

段方面, 80 毫克劑量和 100 毫克劑量的瑞美隆均 (resmetiron) 優於安慰劑[35]。

三. Angiotensin II receptor antagonist

RAA 透過活化肝星狀細胞(肝臟中主要的纖維化細胞)參與肝纖維化。星狀細胞因肝損傷, 而後可表達過量的基質蛋白和促纖維化細胞因子, 例如轉化生長因子- $\beta 1$ 。蛋氨酸膽鹼(methionine-choline)缺乏的 NASH 大鼠模型中研究了 ARB (olmesartan) 在疾病活動的生化、組織學和抗氧化指標的潛在用途, 發現 ARB 顯著降低 ALT 的增加、肝星狀細胞的活化、氧化壓力、轉化生長因子- $\beta 1$ 的基因表現、膠原蛋白基因的表現和肝纖維化[36]。使用 RAS 阻斷劑治療的 NAFLD 併高血壓患者的晚期肝纖維化程度較輕, RAS 阻斷劑對 NAFLD 有益[37]。

四. 其他較新型實驗中的藥物, 包括 BMS-986263, HSP47 siRNA[38]、ARO-HSD[39]有待未來研究結果。

複合治療

NAFLD 是一種多因素疾病, 不同藥物的聯合治療, 可能比單一療法有更多益處。合併 ACC 抑制劑和 DGA2 抑制劑可降低肝臟脂肪含量, 並減輕血清三酸甘油酯升高的副作用。與安慰劑或單藥相比, Cilofexor (一種 FXR 促進劑) 加上 firsocostat (ACC 抑制劑), 可改善橋接纖維化和肝硬化患者的 NASH 活性。合併使用索馬魯肽(semaglutide)與 firsocostat 和/或 cilofexor, 比單獨使用索馬魯肽, 對肝臟脂肪變性、肝臟生化有更大的改善。

結論

針對 NAFLD/MASLD 的治療, 可從運動及飲食做起, 包括每週至少 1 次的 60 分鐘運動、熱量控制、適當的限制食物選擇; 除此之外, 目前也有些有實證的藥物治療。但目前相關藥物需要未來進一步的研究, 才能有安全且有效的脂肪肝治療。

聲明

本研究之利益衝突: 無。知情同意: 無。受試

者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

1. Cholanckeril G, Perumpail RB, Pham EA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Epidemiology, natural history, and diagnostic challenges. *Hepatology* 2016;64:954.
2. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2021;385:1559-69.
3. Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol* 2023;29:77-98.
4. 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.
5. St George A, Bauman A, Johnston A, et al. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:68-76.
6. Hansen CD, Gram-Kampmann EM, Hansen JK, et al. Effect of calorie-unrestricted low-carbohydrate, high-fat diet versus high-carbohydrate, low-fat diet on type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2023;176:10-21.
7. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:e8-12.
8. Wei X, Lin B, Huang Y, et al. Effects of time-restricted eating on nonalcoholic fatty liver disease: The TREATY-FLD randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023;6:e233513.
9. Kord-Varkaneh H, Salehi-Sahlabadi A, Tinsley GM, et al. Effects of time-restricted feeding (16/8) combined with a low-sugar diet on the management of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Nutrition* 2023;105:111847.
10. Sharifi S, Bagherniya M, Khoram Z, et al. Efficacy of curcumin plus piperine co-supplementation in moderate-to-high hepatic steatosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res* 2023;37:2217-29.
11. Jafarirad S, Goodarzi R, Mohammadtaghvaei N, et al. Effectiveness of the pomegranate extract in improving hepatokines and serum biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind clinical trial. *Diabetes Metab Syndr* 2023;17:102693.
12. Vahedi H, Atefi M, Entezari MH, et al. The effect of sesame oil consumption compared to sunflower oil on lipid profile, blood pressure, and anthropometric indices in women with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double-blind controlled trial. *Trials* 2022;23:551.
13. Rostamizadeh P, Asl S, Far ZG, et al. Effects of licorice root supplementation on liver enzymes, hepatic steatosis, metabolic and oxidative stress parameters in women with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized double-blind clinical trial. *Phytother Res* 2022;36:3949-56.
14. Nakajima A, Eguchi Y, Yoneda M, et al. Randomised clinical trial: Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1263-77.
15. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, et al. A randomized, controlled trial of the Pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. *N Engl J Med* 2021;385:1547-58.
16. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with

- nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-84.
17. Wei Q, Xu X, Guo L, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:635556.
 18. 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.
 19. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113-24.
 20. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: A randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:511-22.
 21. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:705-19.
 22. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1675-85.
 23. Harrison SA, Wong VW, Okanoue T, et al. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol* 2020;73:26-39.
 24. Harrison SA, Goodman Z, Jabbar A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of emricasan in patients with NASH and F1-F3 fibrosis. *J Hepatol* 2020;72:816-27.
 25. Garcia-Tsao G, Bosch J, Kayali Z, et al. Randomized placebo-controlled trial of emricasan for non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis with severe portal hypertension. *J Hepatol* 2020;72:885-95.
 26. Anstee QM, Neuschwander-Tetri BA, Wai-Sun Wong V, et al. Cenicriviroc lacked efficacy to treat liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: AURORA phase III randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:124-34.e1.
 27. Chalasani N, Abdelmalek MF, Garcia-Tsao G, et al. Effects of belapectin, an inhibitor of galectin-3, in patients with nonalcoholic steatohepatitis with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 2020;158:1334-45.e5.
 28. Poo JL, Torre A, Aguilar-Ramírez JR, et al. Benefits of prolonged-release pifrenidone plus standard of care treatment in patients with advanced liver fibrosis: PROMETEO study. *Hepatol Int* 2020;14:817-27.
 29. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: Interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:2184-96.
 30. Ratziu V, Harrison SA, Loustaud-Ratti V, et al. Hepatic and renal improvements with FXR agonist vonafexor in individuals with suspected fibrotic NASH. *J Hepatol* 2023;78:479-92.
 31. 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; 143:913-6.e7.
 32. Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, et al. Effects of fecal microbiota transplantation with oral capsules in obese patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:855-63.e2.
 33. Yu EW, Gao L, Stastka P, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of

- metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med* 2020;17:e1003051.
34. Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, et al. Simtuzumab is ineffective for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2018;155:1140-53.
 35. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024;390:497-509.
 36. Hirose A, Ono M, Saibara T, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;45:1375-81.
 37. Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015;35:979-85.
 38. Lawitz EJ, Shevell DE, Tiruchurai GS, et al. BMS-986263 in patients with advanced hepatic fibrosis: 36-week results from a randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Hepatology* 2022;75:912-23.
 39. Mak LY, Gane E, Schwabe C, et al. A phase I/II study of ARO-HSD, an RNA interference therapeutic, for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2023;78:684-92.

Exercise, Diet and Medication for the Treatment of MAFLD

Yu-Ling Pan^{1,2}, Kuei-Chuan Lee^{1,3}

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a prevalent liver disease, comprises a spectrum of hepatic pathologies, ranging from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH). It leads to fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma development. The incidence rate of NAFLD in Asia is approximately 27.3%. Relevant causes of death include cardiovascular disease (25-43%), non-hepatic malignancy (19-28%), and liver-related diseases (9-15%). Low awareness of the disease, lack of accurate and immediate diagnostic methods and biomarkers, and different cultural backgrounds make diagnosis and treatment more difficult. Understanding the pathogenesis of NASH and liver fibrosis is very important for the development of diagnosis and treatment. Studies have shown that patients who achieve a 7% weight loss goal can experience significant histological improvement in NASH. Treatment for NAFLD/MASLD can start with exercise and diet, including minimum of 60 minutes of exercise in a week, calorie control, and appropriate restriction of food. In addition, there are some evidence-based medicines for treatment, such as hypolipidemic agents, antidiabetic agents, vitamin E, angiotensin II receptor blockers, resmetiron etc. Furthermore, other drugs in ongoing trials require further study to safely treat the liver disease.

Key Words: non-alcoholic fatty liver disease, treatment, emerging drugs

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:468-76) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0010

¹School of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei; ²Department of Internal Medicine, En Chu Kong Hospital, New Taipei city; ³Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Kuei-Chuan Lee, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, No.201, Sec. 2, Shipai Rd., Beitou District, Taipei, Taiwan.

E-mail: klee2@vghtpe.gov.tw