

## 併發心血管疾病的風險與預測

張瑋婷<sup>1,2,3</sup> 余明隆<sup>1,2</sup>

**摘要：**心血管疾病(CVD)與代謝相關脂肪肝病(MAFLD)之間的關係相當複雜。儘管 CVD 和 MAFLD 常有共同的風險因子，但 MAFLD 患者往往有較高機率會發展 CVD，反之亦然。除了生活方式外，胰島素抗性、全身性發炎、氧化壓力、脂肪細胞激素，以及腸道微生物群和基因遺傳，現在也被認為具有一定程度的致病風險。最近由亞太肝臟學會(APASL)、美國心臟學會(AHA)等發布的指引，廣闊地論述了肝臟、心臟和內分泌之間的密切關係。非藥物治療措施包括：飲食控制、生活方式改變、有氧運動和減肥手術等。而關於藥物治療，臨床試驗顯示，第 1 型類升糖素受體致效劑(GLP-1 RA)和鈉葡萄糖共同轉運器-2 抑制劑(SGLT2i)或可改善肝纖維化。而 GLP-1 RA 和 SGLT2i 也可改善心血管風險。其他藥物，包括二甲雙胍(metformin)，史達汀類(statins) 類和維生素 E，也被提及可能具有改善 CVD 和 MAFLD 之可能性。本文將廣泛地探討有關 CVD 和 MAFLD 之間交互作用的可能機轉、臨床醫師如何幫患者做風險評估和管理。

**關鍵詞：**代謝相關脂肪肝病，心血管疾病，風險評估

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:455-61) DOI:10.6320/FJM.202407\_28(4).0008

### 前言

越來越多證據凸顯出，代謝相關脂肪肝病(MAFLD)和心血管疾病(CVD)之間錯綜複雜的聯繫[1,2]。除了有共通的危險因素、其間的共同病理機制也相互影響，例如：肥胖、胰島素阻抗、血脂異常、慢性炎症和氧化壓力等因素，促使了 MAFLD 和 CVD 的發生和進展[1]。而 MAFLD 造成的脂肪在肝臟中積聚，進而引發炎症和肝臟纖維化，同樣地，其也可能致使粥樣動脈硬化斑塊的積聚，以及心臟的纖維化[1]。

不僅 MAFLD 被視為 CVD 進展的獨立風險因素，患有 MAFLD 的病人更有可能發生心血管事件，如心肌梗塞、心衰竭或中風。相對地，CVD 也可能加劇 MAFLD 的進程，導致進展性的肝疾病[1,3]。兩者之間的相互影響，再再強調了同時應對這兩種情況的全面管理策略之重要性[3]。

除了早期診斷外，介入治療主要包括生活模式調整，如：健康飲食和定期運動，目前已有證據顯示對這兩種狀況都有益處[1,4,5]。而針對代謝異常的藥物，如某些抗糖尿病藥物和降脂藥物，可

能對這兩種狀況都有積極的影響。了解 MAFLD 和 CVD 之間的相互影響，對於制定整合和個人化的治療策略相當重要，本文會探討有關 CVD 和 MAFLD 之間交互作用的可能機轉、臨床風險評估以及治療策略。

### CVD 和 MAFLD 的致病機轉

目前已知 CVD 以及 MAFLD 的共同風險因素，包括胰島素阻抗、血脂異常和代謝綜合症，而這些皆和全生性發炎和氧化壓力息息相關。在 MAFLD 中，肝臟炎症會導致肝臟損傷，甚至進展到肝臟纖維化，而在 CVD 中，炎症與動脈粥樣硬化斑塊的形成有關。在 MAFLD 中，肝臟中脂質的過度積聚可能導致氧化壓力，引起肝細胞損傷。同樣，血脂異常和動脈壁脂質的沉積，有助於動脈粥樣硬化和心血管事件的發生。

過往的文獻也指出，MAFLD 的嚴重程度與心血管事件風險，包括：心肌梗塞、心衰竭、中風以及心律不整，呈現正相關[6,7]。MAFLD 患者中肝臟纖維化或肝硬化的病人，可能會更容易發生心血

<sup>1</sup> 國立中山大學代謝異常脂肪肝病卓越研究中心，<sup>2</sup> 國立中山大學後醫學系，<sup>3</sup> 奇美醫院心臟內科

通訊作者聯絡處：張瑋婷，奇美醫院心臟內科，台南市永康區中華路 901 號。E-mail: cmcvecho2@gmail.com



圖一：代謝相關脂肪肝病(MAFLD)和心血管疾(CVD)可能相互影像之致病機轉及風險因子[8]

管疾病甚至死亡，也因此 MAFLD 的存在已被認為是 CVD 發生和進展的獨立風險因素。相對地，CVD 也可能加劇 MAFLD 的進程，導致進展性的肝疾病。其間，多擊機制 “multiple-hit” 占重要角色，包括基因易感性、環境因素和生活方式在內的各種因素相互作用，皆會導致這兩種疾病的進展[8]。也因此，了解 CVD 和 MAFLD 之間共通的機制，和相互關聯的途徑對制定預防、早期檢測和管理這兩種常見健康狀況的全面策略至關重要[8]。

## CVD 和 MAFLD 的風險因素

CVD 與 MAFLD 之間的關係極為複雜，除了生活方式外，腸道菌群、基因異常、全身性炎症、藥物和毒素也被視為風險因素[8]。值得注意的是，從基因和環境風險因素的複雜交互作用中引起的多重刺激，為 MAFLD 的發生和相關 CVD 的發生提供了一些說明的方式。生活方式的改變，包括：飲食、運動、睡眠障礙、腸道菌群失調、遺傳因素、全身性發炎、藥物和毒素等[8]。而在台灣肝臟研究學會(TASL)和心臟學會(TSOC)攜手共同編寫的 MAFLD 立場聲明中，廣泛地討論 MAFLD 和 CVD 的流行病學上的關聯性，以及病理學上可能的機制，以下做詳細說明並呈現於圖一。

### 一. 飲食

在飲食方面，高碳水化合物攝入可能加重高三

酸甘油酯血症，高血糖進而導致代謝症候群，進一步導致 MAFLD 和 CVD 的惡化[5]。減少膳食中脂肪和碳水化合物攝入不僅有助於減重，還有助於抑制全身發炎反應[5]。

### 二. 運動

運動可以同時預防 MAFLD 和 CVD 的進展[9]。值得注意的是，亞洲人為主要的研究，經常觀察到觀察族群普遍的不健康生活方式和不足的運動[9]。一項亞洲多中心研究指出，就算是短期的生活方式改變，也可有效改善肝臟脂肪沉積[10]。同樣地，國家健康和營養調查(NHANES)行為數據庫顯示，健康的生活型態，定期運動和健康飲食，不僅可減少 MAFLD 患者心血管死亡，也能減少全因死亡率[11]。

### 三. 睡眠障礙

睡眠中止是一種呼吸障礙，導致間歇性呼吸減少或停止，而間歇性低氧和高碳酸血症加劇全身性炎症、胰島素阻抗、交感神經活性、內皮功能障礙並促使代謝綜合症[12]。睡眠呼吸暫停影響約 10% 的一般人口，並且高達 70% 的肥胖患者。睡眠呼吸暫停目前被認為是導致 CVD、動脈硬化和 MAFLD 的重要因素之一[13]。

### 四. 腸道菌群失調

代謝症候群和全身炎症反應，除了增加腸道滲

透性，更使得肝臟暴露於有害物質的程度上升，進而增加了肝臟炎症和纖維化的機會[14]。在飲食不良的情況下，腸道菌群也會改變營養素代謝的結構與成分，包括短鏈脂肪酸和膽鹼的耗盡。此外，菌群的變化還導致腸蠕動失調、發炎以及免疫環境改變，從而產生對肝臟和心臟潛在損害的循環代謝物。

先前的研究顯示，較高的循環三甲胺-N-氧化物(TMAO)不僅造成 CVD 的發生，還與 MAFLD 的形成密切相關。此外，通過血小板中鈣信號的改變，TMAO 在各種動物模型中也增強血栓形成，進一步可能造成血管阻塞[15]。而關於益生菌或益生元是否能改變腸道菌群，進而減少 MAFLD 患者的心血管疾病，目前仍需要更多證據。

## 五. 遺傳因素

過往的研究指出，患者本身的基因多型性和發生 MAFLD 的風險相關[16]。例如，PNPLA3 的基因變異是決定 MAFLD 患者高脂肪肝含量的重要因子，並涉及對肝細胞脂滴的脂肪酶活性，其遺傳變異在 MAFLD 患者中具有高患病率[17]，胰島素抵抗及嚴重肝纖維化[18]。值得注意的是，PNPLA3 的變異也顯示對早發冠心病有較高的風險。其他與 MAFLD 風險相關的基因多型性，包括：GCKR、MBOAT7 以及 TM6SF2 等[16,17]。

## 六. 全身性發炎

發炎是驅使 CVD 和 MAFLD 發生的重要因素。不僅內臟脂肪是 CVD 和 MAFLD 中全身性發炎的主要來源，更進一步增加循環前發炎物質，如 IL-6 的產生。此外，粒線體功能障礙和內質網壓力活化也是導致 MAFLD 和胰島素抵抗的關鍵因素。在 canakinumab 抗炎血栓結局研究(CANTOS)試驗中，canakinumab，一種抗 IL-1 $\beta$  單株抗體，相較於安慰劑能顯著減少 CVD 事件的再發生[19]。然而，抗炎藥物是否能夠降低動脈硬化和 MAFLD 的風險還需要更多的證據。

## 七. 藥物和毒素

由藥物或毒素引起的 MAFLD 雖然相對罕見，但也可能影響 CVD 的發展。雖然過往證據顯示，低量飲酒(尤其是紅酒)似乎有助於降低心血管風險，然而過量飲酒可能會增加 MAFLD 以及 CVD 的風

險則不容忽視[20,21]。在一項澳大利健康調查中，低至中度的酒精攝入與 MAFLD 患者的 CVD 住院風險相關，但與 CVD 死亡風險無關。然而，大規模的隨機分派臨床試驗才能提供更有力的證據。

## CVD 和 MAFLD 的風險評估

### 一. 從心臟科醫師角度評估 MAFLD

MAFLD 的患者中誰應接受 CVD 的篩檢或轉介？目前建議的高風險族群包括：第 2 型糖尿病(T2DM)、中心性肥胖、久坐的生活方式和代謝症候群的 MAFLD 患者具有較高的纖維化風險，而在肝臟脂肪過多或脂肪性肝炎的患者中，纖維化的嚴重程度與心血管風險相關[8]。因此，在患有 CVD 的患者中應考慮進行 MAFLD 監測。如何進行篩檢？篩檢工具應能有效識別患有 MAFLD，尤其是伴隨肝纖維化的患者。與肝臟切片和磁振造影(MRI)相比，肝纖維掃描 FibroScan 在檢測先進肝纖維化方面雖然靈敏度和特異性略有降低，但更具成本效益[8]。

其他評估方式包括：The fatty liver index (FLI)、hepatic steatosis index (HSI)、FIB-4 以及 NAFLD 纖維化評分等。透過年齡、性別、身體質量指數(body mass index, BMI)、腰圍、糖尿病有無、血液中 ASL/ALT, GGT, Triglycerides 以及血小板等指數，也能作為評估肝臟纖維化嚴重度的間接指標[8]。值得注意的是，正常的 ALT 和 AST 指數並不足以排除 MAFLD，當患者存在多重風險因素時，即應評估肝臟脂肪過多的可能性。

### 二. 從肝臟科醫師角度評估 CVD

美國內分泌學會(American Association of Clinical Endocrinology, AACE)對於 MAFLD 何時需要轉介心臟科進行 CVD 的篩檢，提供了相關建議。若 MAFLD 患者同時具有肥胖，並且具有 2 種以上代謝症候群風險、糖尿病(或糖尿病前期)、肝臟脂肪變性或合併肝指數上升，為了避免 CVD 發生，應該積極控制相關風險因子[22]。

而在台灣肝臟研究學會和心臟學會共同編寫的 MAFLD 立場聲明中，建議可以使用動脈粥樣硬化心血管疾病(ASCVD) 10 年風險評估，制定進一步風險管控之策略[1,8,23]。對於風險較高或已經存在心絞



痛的患者，可以考慮進行心血管的壓力測試，例如：運動心電圖、負荷式超音波或核醫影像掃描等[8]。而對於已經存在高血壓、肥胖、第 2 型糖尿病和高齡等風險因素的患者，若已經有氣促或水腫等心臟衰竭症狀，轉診至心臟科進行心臟超音波和 BNP 或是 NT-proBNP 測試，也是建議的方式[8]。也因此，對於有症狀或患有高心血管風險的 MAFLD 患者，強烈建議早期轉診給心臟專科醫生[8]。

## MAFLD 的藥物治療

目前對於 MAFLD 治療，並無被證實有效的藥物。但某些著重在抗氧化，如：維生素 E 以及部分可以改善胰島素敏感度的血糖藥，以及降血脂藥[24]，則可能可以考慮。血糖藥如 metformin 透過降低肝臟製造葡萄糖的量、減少腸道吸收葡萄糖、以及增加人體對糖分的利用，來達到降血糖的作用，目前已經被研究以改善肝臟脂肪含量和炎症[24]。

而 pioglitazone 是一種 thiazolidinedione (TZD) 的藥物，一些研究顯示其具有抗發炎作用，並能減少肝臟脂肪累積與改善肝功能[25]。而類升糖素肽活性劑(GLP-1 agonist)，以及第 2 型鈉-葡萄糖轉運通道抑制劑(SGLT2 inhibitor)，一般用於治療第 2 型糖尿病，也逐漸被發現在 MAFLD 中發揮潛在的益處[24,26]。而目前正在研究的富蘭諾卓 X 受體 (FXR)活性劑，也顯示期能改善肝臟脂肪以及發炎症，但目前仍需更多大規模的實證醫學提供更有力的證據支持[24, 27]。

## 結語與展望

MAFLD，作為全球重要的健康議題之一，由於潛在的胰島素阻抗或代謝異常，引發了肝臟學家和心臟學家之間的廣泛交流。在探討 CVD 和 MAFLD 之間複雜的關係時，我們發現兩者存在共通的風險因素，如胰島素阻抗、血脂異常和代謝綜合症。這兩種疾病的病理生理機制也存在相似之處，包括飲食、運動、睡眠障礙、腸道菌群失調、遺傳因素、全身性發炎、藥物和毒素等。更重要的是，MAFLD 被發現是 CVD 發展和進展的獨立風險因素，而 CVD 反過來也可能加劇 MAFLD 的進程。了解這種相互影響對於制定個人化的治療策略

至關重要。

專家們透過實證和共同討論提供了有關 MAFLD 診斷、篩查、評估的相關建議，並強調了對 MAFLD 和 CVD 患者，早期篩檢和控制肝臟及心血管風險的重要性。同時，對於生活模式改變以及不同類型藥物，可能帶來益處進行了簡要的回顧。而這些聲明也旨在引起醫療人員對新興 MAFLD 和 CVD 相關之重要性的廣泛注意，並確立臨床管理的最佳目標。最終，透過本篇回顧，我們希望能夠促進 MAFLD 和 CVD 患者的綜合評估，同時提醒醫學界對 MAFLD 的關注，以確保臨床照護的最佳效果。

## 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. Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022;42:e168-85.
2. Josloff K, Beiriger J, Khan A, et al. Comprehensive review of cardiovascular disease risk in nonalcoholic fatty liver disease. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:419.
3. Simon TG, Roelstraete B, Hagstrom H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: Results from a nationwide histology cohort. *Gut* 2022;71:1867-75.
4. Yu C, Gao J, Ge X, et al. Healthy lifestyle is associated with reduced mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2022; 14:3785.
5. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: Fructose as a weapon of mass destruction.

- Hepatobiliary Surg Nutr 2015;4:109-16.
6. Salah HM, Pandey A, Van Spall HGC, et al. Meta-analysis of nonalcoholic fatty liver disease and incident heart failure. *Am J Cardiol* 2022;171:180-1.
  7. Saran AR, Dave S, Zarrinpar A. Circadian rhythms in the pathogenesis and treatment of fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020; 158:1948-66 e1.
  8. Cheng PN, Chen WJ, Hou CJ, et al. TAsL-TSOC Taiwan position statement for the management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and cardiovascular diseases. *Clin Mol Hepatol* 2024;30:16-36.
  9. Philip Esteban J, Dinani A. Lifestyle interventions beyond diet and exercise for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020;16:119-30.
  10. Oh S, Tsujimoto T, Kim B, et al. Weight-loss-independent benefits of exercise on liver steatosis and stiffness in Japanese men with NAFLD. *JHEP Rep* 2021;3:100253.
  11. Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD, et al. Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults. *JAMA* 2012;307:1273-83.
  12. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067-74.
  13. Tripathi A, Melnik AV, Xue J, et al. Intermittent hypoxia and hypercapnia, a hallmark of obstructive sleep apnea, alters the gut microbiome and metabolome. *mSystems*. 2018;3:e00020-18.
  14. Leung C, Rivera L, Furness JB, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:412-25.
  15. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell* 2016; 165:111-24.
  16. Chandrasekharan K, Alazawi W. Genetics of non-alcoholic fatty liver and cardiovascular disease: Implications for therapy? *Front Pharmacol* 2019;10:1413.
  17. Posadas-Sanchez R, Lopez-Urbe AR, Posadas-Romero C, et al. Association of the I148M/PNPLA3 (rs738409) polymorphism with premature coronary artery disease, fatty liver, and insulin resistance in type 2 diabetic patients and healthy controls. *The GEA study. Immunobiology* 2017;222:960-6.
  18. Tai CM, Huang CK, Tu HP, et al. Interactions of a PPARGC1A variant and a PNPLA3 variant affect nonalcoholic steatohepatitis in severely obese Taiwanese patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3120.
  19. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
  20. Janjua M, Knuiman M, Divitini M, et al. Alcohol consumption and cardiovascular outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Hepatol Commun* 2022;6:526-34.
  21. VanWagner LB, Ning H, Allen NB, et al. Alcohol use and cardiovascular disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2017;153:1260-72 e3.
  22. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: Co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28:528-62.
  23. Yi M, Peng W, Teng F, et al. The role of noninvasive scoring systems for predicting cardiovascular disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic

- review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022;34:1277-84.
24. Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, et al. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:3777-85.
  25. Huang JF, Dai CY, Huang CF, et al. First-in-Asian double-blind randomized trial to assess the efficacy and safety of insulin sensitizer in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatol Int* 2021;15:1136-47.
  26. Ghosal S, Datta D, Sinha B. A meta-analysis of the effects of glucagon-like-peptide 1 receptor agonist (GLP1-RA) in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with type 2 diabetes (T2D). *Sci Rep* 2021;11:22063.
  27. Clifford BL, Sedgeman LR, Williams KJ, et al. FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption. *Cell Metab* 2021;33:1671-84 e4.

# Risk and Prediction of Cardiovascular Disease Complications

Wei-Ting Chang<sup>1,2,3</sup>, Ming-Lung Yu<sup>1,2</sup>

**Abstract:** The relationship between cardiovascular diseases (CVDs) and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is complex. Despite overlapped risk factors for CVDs and MAFLD, patients with MAFLD can develop CVDs and vice versa. Beyond lifestyle, insulin resistance, systemic inflammation, cytokines, oxidative stress, adipokines, nowadays intestinal microbiota and genetic disorders are also regarded as risk factors. To note, the complex interactions of genetic and environmental risk factors shed light on the disparity in genetic influence on NAFLD and its incident CVD. Recently published guidelines by Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), the American Heart Association (AHA), the American Association of Clinical Endocrinology (AACE) and the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) encompass the fields of liver, heart, and endocrine health. The recommended non-pharmacological interventions include dietary control (Mediterranean diet), lifestyle changes, aerobic exercise, and weight loss surgery, with a suggested weight reduction of 7-10%. Regarding pharmacological interventions, randomized clinical trials and integrated analysis have confirmed that GLP-1 RA can improve liver fibrosis, while the effects of SGLT2 inhibitors on liver fibrosis require further research confirmation. Both GLP-1 RA and SGLT2 inhibitors can improve cardiovascular event risk in patients with type 2 diabetes. Although statins have not shown to improve liver histology, they can reduce the risk of cardiovascular death in MAFLD patients. Other drugs, including metformin and vitamin E, are also mentioned. In this talk, I will briefly introduce the proposed mechanism, risk factors, recommended workflow and management for CVDs and MAFLD.

**Key Words:** MAFLD, cardiovascular diseases, risk assessment

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:455-61) DOI:10.6320/FJM.202407\_28(4).0008

---

<sup>1</sup>School of Medicine and Doctoral Program of Clinical and Experimental Medicine, College of Medicine and Center of Excellence for Metabolic Associated Fatty Liver Disease, National Sun Yat-Sen University; <sup>2</sup>School of Medicine, College of Medicine, National Sun Yat-sen University, Kaohsiung; <sup>3</sup>Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Chi Mei Medical Center, Tainan; Taiwan

Address correspondence to: Wei-Ting Chang, Division of Cardiovascular, Department of Intern Medicine, Chi Mei Medical Center, No.901, Zhonghua Rd., Yongkang Dist., Tainan, Taiwan.

E-mail: cmcvecho2@gmail.com