

非酒精性脂肪性肝疾病的今日觀～著重於其致病機制的探討

宏恩綜合醫院 肝膽胃腸科 譚健民

前言

非酒精性脂肪性肝疾病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 已是21世紀重要的全球性公共衛生健康問題，亦是臨床上愈來愈被重視的慢性肝疾病，其發病率逐年升高，亦漸趨低齡化。隨著社會發達以及民眾生活水準的提升，加上飲食結構以及生活方式的改變，使得NAFLD的盛行率有明顯上升的趨勢。

在臨床上，NAFLD是指一種無長期多量飲酒史，其主要病理變化在於肝小葉肝細胞內呈現瀰漫性脂肪變性，及以脂肪貯積為主的臨床病理所見，其主要以過多的三酸甘油脂屯積在肝細胞質內為主要病理變化¹。

在以往，脂肪肝僅被認為是一種無併發症的良性肝疾病，但經過數十年的流行病的探討，得知脂肪肝如果再持續進展下去，亦會出現嚴重的肝細胞壞死，其肝纖維化發生率約為25%，肝硬化發生率則可達0-8%。

在NAFLD的自然病史中，亦有為數不少的NAFLD罹患者會衍生肝細胞炎症反應的肝損傷，而形成所謂的非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)，其與酒精性脂肪性肝炎(alcoholic steatohepatitis, ASH)病理上幾乎是難以區別，但NAFLD一旦進展到NASH階段則會明顯提升其衍生肝纖維化、肝硬化、肝衰竭甚至肝細胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等肝臟相關死亡風險的機率，其中NASH引起的肝硬化亦是目前肝移植日益增加的一個最大主因，而在NASH罹患者與心血管疾病發病率及死亡率的增加亦有著密切的關係；此外，NASH被廣泛認為是代謝症

候群的肝臟主要的病理表現，並與第2型糖尿病、胰島素阻抗(insulin resistance, IR)、中央性肥胖、高脂血症及高血壓亦有不等程度的因果關係。因此，本文僅就NAFLD及NASH的流行病學、自然史、病理生理以及現代診治做一簡單扼要的文獻探討及綜述^{2,3}。

NAFLD的流行病學⁴

在目前西方歐美國家中，NAFLD罹患率在20-33%之間，而估計脂肪肝影響約四分之一的美國人口群，並成為肝功能異常甚至慢性肝疾病最常見的原因。Omagari K⁵等人指出NAFLD的罹患率為9-10%，並指出遺傳基因在酒精性脂肪肝及非酒精性脂肪肝的發病中，亦扮演著極其重要的角色。在Younossi⁶等人的一項研究中，發現NASH罹患者有34個基因表達異常，其中19個基因與NASH的發生有關聯性，其與脂質代謝、細胞外基質重構相關酶有關。

全球脂肪肝發病率的增加與肥胖症罹患率的增高亦有密切的正向關係。肥胖症合併NAFLD罹患率高達60-90%，而其中NASH罹患率約為20-25%，明顯高於一般人口群，特別是身體質量指數及腰圍增加者更會增加脂肪肝的罹患率。第2型糖尿病是NAFLD的重要危險因子之一，無論體質質量指數如何，其罹患NAFLD的機率及嚴重程度均相較明顯增加。高脂血症與脂肪肝關係密切，亦是重要危險因子之一。西方發達國家推測，兒童非酒精性脂肪肝的患病率至少佔1-2%，肥胖兒童患病率更高，其可達23-53%。

在最近美國公佈一項以全國人口大樣本為

基礎流行病研究中⁷，亦發現在無病毒性肝炎或顯著飲酒史的膽囊切除術後的罹患者中，其NAFLD罹患率為48%，而膽結石者為34%，無膽結石者為18% ($P < 0.05$)。

NAFLD的自然病史⁸

由流行病學的研究統計，發現有26-37%的NASH罹患者在經過5-6年後會進展為肝纖維化，而超過9%罹患者則更進一步進展為肝硬化。由此可知單純性NAFLD本身雖然僅是一種良性肝疾病，但其進一步所衍生的NASH則可進展為肝纖維化，甚至肝硬化。儘管HCC在NAFLD罹患者中是一種很罕見的併發症，但由文獻回顧資料中亦顯示有4-27%的NASH所衍生的肝硬化病例中，其最後衍生HCC。此外，在高達70%隱源性肝硬化罹患者中，其存有的危險因子與NAFLD的形成有關。隨著NAFLD病情的進展，其相關危險因子包括有血清轉氨酶異常升高、年齡增長、糖尿病，內臟型肥胖(身體質量指數 $\geq 28\text{kg/m}^2$)以及肝臟切片病理組織呈現炎症反應、肝細胞氣球膨脹以及馬里洛氏玻璃狀體(Mallory's hyaline)沈著甚至纖維化。再者，NASH罹患者進展為肝硬化的年齡要比其他疾病進展為肝硬化的年齡來得年輕，而非酒精性脂肪性肝疾病亦是美國本土中常見需要接受肝臟移植的主要原因。

NAFLD的致病機制

目前來說，NAFLD的致病機制仍不太十分明瞭。有關NASH致病機制的探討主要來自動物的實驗結果。基本上，NAFLD的致病機制牽涉到所謂的多重打擊學說(multi-hit

hypothesis) 的各種假說中，而1998年，Day⁹等人提出的二次打擊學說(two-hit theory)是目前的主要理論基礎，其中脂肪肝的第一次打擊(first hit)主要是「IR」所導致的肝組織的脂肪浸潤以及遊離脂肪酸(free fatty acids)的增加；由腸與脂肪組織所衍生的內源性內毒素的第二打擊可能導致肝細胞損傷的再次性傷害。IR及脂質代謝紊亂所導致的肝細胞內脂質沉積而形成單純性脂肪肝(simple fatty liver)，被認為是第一次打擊的結果，各種原因所致的氧化壓力(oxidative stress)及粒腺體中的活性氧族群(reactive oxygen species, ROS)，所導致的脂質過氧化作用(lipid peroxidation)作用，而造成肝細胞膜本身脂質發生過氧化作用，並誘發炎症細胞因子以及氧自由基的釋放，更再次導致肝臟進一步發生壞死性炎症以及纖維化的病變，其中並有多種細胞因子(cytokines)的參與肝臟的第二次打擊。一項研究首次發現類固醇受體輔啟動因子-3(steroid receptor coactivator 3, SRC-3)亦參與NAFLD的致病機制，由此亦可提供未來新的治療靶點。

近年來，許多研究亦先後發現NAFLD常繼發於與IR相關的超重/肥胖的人口群中、第2型糖尿病及高脂血症等代謝紊亂病變中；因此，目前普遍認為NAFLD是IR症候群的組成部分，亦即IR是導致NAFLD致病的主要機制。某些研究亦表明多種脂肪細胞因子(adipocytokine)¹⁰如瘦素(leptin)、脂聯素(adiponectin)、抵抗素(resistin)、內臟脂聯素(visfatin)、視黃醇結合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)等可通過IR參與NAFLD的形成。

脂肪變性的肝細胞在氧化壓力、細胞因子、脂肪因子及內毒素血症的第二次打擊下，可造成肝細胞線粒體損傷及肝內炎症反應形成。近年來，細胞因子在肝臟疾病成因中所扮演的角色亦逐漸受到臨床醫師的關注，也是近年來消化系醫學研究中熱門的課題，其中NAFLD也不例外。事實上，NAFLD由單純的脂肪變性以至於衍變成NASH、纖維化以及肝硬化的病程中，都可藉著細胞因子的參與，來解釋其一系列所衍生種種病理變化。根據現有文獻報道，得知其主要參與肝臟疾病的細胞因子不外包括下述幾個層面¹¹：

- 一、致炎細胞因子，其中尤以細胞特有的發炎前驅物與抗發炎的細胞因子如腫瘤壞死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1(interleukin-1)、IL-12(interleukin-12)及IL-18(interleukin-18)；
- 二、抗炎細胞因子如IL-1受體拮抗劑、可溶性IL-1受體II、TNF受體、gp130(Glycoprotein130，一種cytokine接受器)及IL-10；
- 三、致纖維化細胞因子如TGF- β (transforming growth factor- β)，是一個可以誘導纖維母細胞(fibroblast)增生的重要細胞因子、血小板衍化生長因子及成纖維細胞生長因子；
- 四、抗纖維化細胞因子如肝細胞生長因子干擾素- γ (interferon- γ , IFN- γ)；
- 五、參與壞死及凋亡的細胞因子如TNF、腫瘤壞死因子受體p55/p75及細胞死亡受體(Fas及Fas Ligand)；
- 六、誘發發炎前驅細胞因子(proinflammatory cytokines)及趨化激素(chemokines)等等；

總歸而言，近些年來有為數不少的臨床研究發現上述各種因子在NAFLD或NASH的致病過程中，皆存有不等程度的因果關係。總之，脂肪細胞

來源的因子如脂肪因子(瘦素、脂聯素及抵抗素等) 伴隨著促炎性細胞因子特別是腫瘤壞死因子- α (TNF- α)在NAFLD的致病機制中更扮演著其中極為重要的角色¹²。

Miele¹³等人發現在NAFLD罹患者中，同時存有腸黏膜通透性增加及小腸細菌過度生長(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)的病變，並且SIBO與脂肪變性的嚴重程度有著密切的關係；其中腸道微生物亦已被證實可以影響脂肪儲存及能量代謝，因而在IR及相關代謝疾病病變的衍生有著直接的因果關係，因而使得肥胖者亦較瘦弱者有更少的擬桿菌(Bacteroidetes)及更多的厚壁菌(Firmicutes)，而這些腸微生物群亦直接影響由腸道吸收熱量的比例。早在80多年前，在慢性肝病罹患者身上也首次發現腸微生物群的改變所導致的腸道菌群紊亂現象，尤其是小腸細菌過度生長。這種支持腸-肝軸(enterohepatic axis)在NASH致病機制中的證據，在過去十年中已慢慢積累形成。在臨床上，NASH被認為是病態肥胖患者為了減輕體質量在行空腸-回腸旁路手術後一種常見併發症；其亦發生在有著空腸憩室病及腸道細菌過度增長的人口群身上；再者，在各種老鼠的腸道細菌過度增長的實驗中，亦會呈現與NASH相類似的肝細胞損壞現象。

因此，腸-肝軸學說在NAFLD的發病中亦起著重要的作用，通過腸道微生物及宿主免疫系統的互相調節炎症、IR及腸道通透性而衍生NAFLD，其作用包括有增加腸腔內源性乙醇的產生、調節食物膽鹼的新陳代謝，用於極低密度脂蛋白合成及肝脂質輸出、調節膽汁酸代謝，而通過影響食物能量促進肥胖發生，以及

調節腸道通透性、減輕炎症而導致免疫反應的衍生；因此，適當的攝取益生菌(probiotics)或許可以有抑制NAFLD進一步衍生NASH的功效。

在Dixon¹⁴等人的研究報導中，第2型糖尿病伴隨NAFLD者中有60%存有NASH，75%的糖尿病合併高血壓者存有進行性的肝纖維化，而無糖尿病或高血壓者只僅有7%。研究報導亦顯示第2型糖尿病本身可能是肝細胞HCC的危險因子，亦即第2型糖尿病會增加其以NAFLD為基礎所衍生的肝硬化及HCC發病率與死亡率。此外，Haukeland¹⁵等人研究在某些無法解釋的肝轉氨酶異常上升的病患人口中，糖尿病或糖調節受損而致使纖維化的危險性增加3-4倍；因此，糖尿病是NASH唯一的獨立危險因子。

NAFLD的臨床症狀及表徵

多數NAFLD罹患者在臨床上大部份都無明顯症狀，其臨床表現則因病因、伴隨慢性疾病以及肝脂肪變性程度而有所不同。在臨床上，部分罹患者會主訴右上腹部隱痛、脹悶不適、全身倦怠的主觀表現，其中僅有部分罹患者在身體理學檢查時會被告之有肝臟腫大的異常結果。NAFLD罹患者的肝功能檢查大多在正常範圍以內，而部分罹患者的AST、ALT、 γ -GT(γ -glutamyltranspeptidase)或total bilirubin(總膽紅素)會呈現輕度升高的現象。在臨床上，大多數NAFLD個案中其AST/ALT比值與常見病毒性肝炎一樣都是小於1，而異於典型的酒精性肝疾病(其AST/ALT比值會大於1)；但在NAFLD長期追蹤檢查中，一旦發

現AST/ALT比值大於1時，或許表示NAFLD已發展至肝硬化的階段了。

NAFLD的診斷標準

在臨床上，明確診斷NAFLD需符合以下三個條件：(1)無飲酒史或飲酒折合乙醇量小於140公克/周(女性<70公克/周)；(2)已排除病毒性肝炎(甚至罕見的G型病毒性肝炎)、藥物性肝病、全胃腸外營養(total parenteral nutrition)、肝豆狀核變性(hepatolenticular degeneration)、自體免疫性肝炎(autoimmune hepatitis)等可導致脂肪肝的少數特異性疾病；(3)肝穿刺組織學所見符合脂肪性肝病的病理學診斷標準。

但由於肝組織學診斷常難以進行，因此在臨床上的NAFLD定義如下：(1)肝臟超音波掃描檢查的影像學表現符合瀰漫性脂肪肝的診斷標準；(2)及/或有代謝症候群罹患者出現不明原因的血清ALT及/或AST、 γ -GT的持續異常增高半年以上者；(3)減肥或改善IR後，異常轉氨酶及影像學脂肪肝改善，甚至恢復正常者，亦可確診為NAFLD。

NAFLD的病理學診斷

NAFLD病理學的特徵為肝腺泡3區大泡性或以大泡為主的混合性肝細胞脂肪變，其中可伴隨或不伴隨肝細胞氣球樣變、小葉內炎症細胞浸潤以及竇周纖維化。在臨床上，亦可進行NAFLD活動度積分(NAFLD activity score, NAS)及肝纖維化分期，以做為臨床療效評估的參考依據。

NAFLD的影像學診斷

在腹部超音波掃描檢查中，脂肪肝可以呈現回聲瀰漫性增強(即明亮肝)、回聲強於腎臟、肝內膽管及血管結構顯影不清晰、肝臟遠端回聲逐漸衰減，具備以上三項中的兩項表現者，即可診斷為脂肪肝。根據筆者過去的臨床研究論文報告中¹⁶，得知脂肪肝的超音波掃描影像診斷率敏感度為85.7%，特異性為98.8%，而準確性更高達95.6%；因此，腹部超音波掃描檢查是臨床診斷脂肪肝的最佳首選篩檢工具，但腹部超音波掃描檢查並不能得知肝臟存有炎性細胞浸潤，因而也就無法區分NASH或是NAFLD。

電腦斷層掃描檢查對NAFLD的診斷準確性確實較優於超音波掃描檢查，除了可用其對脂肪肝進行分型外，還可觀察治療前後肝臟體積大小以及脂肪密度變化，但由於檢查價格昂貴並具有輻射性危險是其缺點。NAFLD的電腦斷層掃描檢查中的肝臟密度普遍降低，某些嚴重個案其肝CT值更呈現明顯負值，而肝臟CT值低於脾臟即可診斷為「脂肪肝」；根據臨床經驗，其中肝/脾CT比值 ≤ 1.0 者為輕度，肝/脾CT比值 ≤ 0.7 者為中度，而肝/脾CT比值 ≤ 0.5 者為重度。在臨床上，對於某些脂肪肝的病灶如局限性無脂肪區(focal fatty sparing)或局限性脂肪肝(focal fatty liver)，需藉由核磁共振或肝動脈X光攝影檢查來做進一步的診斷。

NAFLD的治療方針¹⁷

所有的脂肪肝罹患者都需要治療，但治療

手段不僅僅只局限於服用藥物。迄今為止，國內外尚未發現治療脂肪肝的靈丹妙藥，因此對於肥胖性脂肪肝患者而言，飲食治療、運動治療、改變生活方式等非藥物措施遠比單純服藥來得有效多。

由於NAFLD的致病機制較為複雜，因此目前也沒有特定的理想藥物，因此治療措施著重於危險因子的控制、持之以恆的運動、調整飲食結構，而藥物治療僅起著輔佐作用罷了。

因此，調整飲食結構及有氧運動是NAFLD的首要治療方法。在改變生活方式中，則推薦中等程度的熱量限制，肥胖成人熱量攝取每日需減少500-1,000大卡。在改變飲食組中，建議低糖低脂的平衡飲食，中等量有氧運動，每週3-5次以上，累計運動時間至少每週150分鐘。一旦體重下降3-5%，才能改變肝臟的脂肪病變，下降10%以上則可改善肝細胞的炎症壞死程度。再者，臨床醫師建議病態肥胖者宜採取漸進性溫和及適宜的減重策略，並建議成年人每週減重不宜多於1-1.5公斤，而孩童則每週減重不宜多於0.5公斤，因為快速減重反而會使得肝脂肪變性加重，甚至使原有的NASH纖維化變化會因而更加惡化。

NAFLD藥物治療的爭議

在以往，肥胖NAFLD罹患者再經過6-12個月的改變生活方式、運動後，其體重未能降低5%以上者，都會嘗試以metformin來治療NAFLD，但在AASLD(American Association for the Study of Liver Diseases)的「alcoholic fatty liver clinical practice guidelines」推薦意

見中，指出metformin並不能改善成人NAFLD罹患者的肝組織學損害，故不推薦用於NASH成人肝病的治療。

基本上，NASH尚無有效治療藥物，因此下面討論的藥物仍應被視為實驗性用藥經驗。Statins、抗高血壓藥、抗糖尿病藥等治療主要在糾正並存的代謝紊亂，而NAFLD本身不會增加這些藥物的肝毒性或其他不良反應。此外，在臨床上並無明顯證據顯示NAFLD及NASH罹患者在使用statins中發生嚴重的藥物性肝損傷，為此statins可以用於NAFLD及NASH罹患者所伴隨的血脂異常的治療藥物。

Pioglitazone可用於肝穿刺組織病理學證實的NASH罹患者，其主要用於非罹患糖尿病的NASH罹患者，但Pioglitazone長期應用的療效及安全性尚待進一步的証實¹⁸。

Vitamin E(α -tocopherol)可改善無糖尿病NASH罹患者肝組織學的損傷，故可作為無糖尿病NASH罹患者的治療藥物。但目前並不推薦維生素E用於治療合併糖尿病NASH罹患者、無肝穿刺組織病理學證實的NAFLD、NASH相關肝硬化或隱匿性肝硬化罹患者。

熊去氧膽酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是一種能溶解膽固醇性結石的藥物，能降低膽汁中疏水性膽汁酸的比例。由研究顯示UDCA能夠降低NAFLD罹患者的轉氨酶，但不能改變肝臟脂肪沉積的病變。在一項長達2年的隨機雙盲使用UDCA治療研究的成果中，顯示治療組與安慰劑組在肝功能恢復方面之差異並無統計學上的意義，其療效與節食、減輕體重相

比並無優勢，因此UDCA的療效還需再進一步的評估，因此AASLD亦不推薦應用UDCA治療NAFLD或NASH。

降血脂藥物目前尚無足夠依據推薦omega-3脂肪酸治療NAFLD或NASH，但其可作為NAFLD罹患者伴隨有高三酸甘油血症治療的藥物。除此之外，其他眾多保肝、抗纖維化藥物在NAFLD中的作用及成效至今仍有不少爭議，而目前無足夠證據推薦NAFLD或NASH罹患者常規使用此類藥物。因此，在臨床上建議根據疾病的活動度及病來合理選用水飛薊賓(Silymarin)、穀胱甘肽(Glutathione)、磷脂酰膽鹼(Phosphatidylcholine)甚至甘草製劑(Glycyrrhizic preparations)等藥物。

NAFLD或NASH並非肥胖症罹患者前腸減肥手術(foregut bariatric surgery)絕對的禁忌，但對於NAFLD所衍生的肝硬化罹患者而言，減肥手術的類型、安全性及有效性尚缺乏明確的實證醫學的証實。因此，將減肥手術作為NASH罹患者的治療方式的選擇目前尚未有所定論。

結語及未來展望^{19,20}

NAFLD及NASH的患病率比預估的還要高，而與肥胖及糖尿病患病率有著密切的關係。脂肪肝的危害不僅只在肝臟本身，其亦與第2型糖尿病及心腦血管事件有關。由國外研究結果顯示，一般成人年的非酒精性脂肪性肝疾病罹患率為17-33%，其中1/3-1/2可能為NASH，後者在10年內衍生的肝硬化發生率為15-25%之間，其中30-40%將會死於HCC或肝

衰竭。大量的實證醫學亦支持NASH進展為HCC的事實，但NAFLD患者的HCC總患病率依然很低。大部分的HCC可能代表NASH的終末期，而合併2型糖尿病、高脂血症等一種或多種以上代謝紊亂者，其脂肪肝罹患率更高，亦增加NASH罹患者進展為肝硬化及HCC的風險。基本上，脂肪肝病人罹患高血壓、糖尿病、心腦血管事件的發生率比一般人口群高出很多，其平均壽命亦較一般人口群短。此外，由最近的糖尿病流行病學資料顯示，建議NASH合併糖尿病又高脂血症的罹患者使用Statins藥物。

總之，NAFLD盛行率逐年攀升，但由於其致病機制目前尚未十分完全清楚，由研究顯示IR為NASH進展為HCC的信號通路，但目前在臨床上亦缺乏有效的治療依據，因此期待在不久的將來，能夠在NAFLD的致病機制研究上能有突破性的成果，使其能提供更合理的治療方案。NAFLD通常被認為是一種良性及靜止的病變，越來越多證據表明，大部分NAFLD並不是一種良性病變，其可往後進展為脂肪性肝炎、肝纖維化及肝硬化甚至HCC；所幸，絕大部份NAFLD本身的組織病理學變化是可逆性的，而絕大部份罹患者並不一定要接受特定藥物治療。倘若對NAFLD的致病機轉有更多的瞭解，則必然可以減少NAFLD本身步入NASH的肝細胞加成傷害階段。

參考文獻

1. 譚健民：糖尿病性脂肪肝形成的機制—亦談脂肪肝的纖維化。臺北市醫師公會會刊 2007; 51: 43-6.
2. 譚健民：非酒精性脂肪肝疾病的現代觀：著重於其衍生「肝纖維化」的致病機轉之探討。台灣醫誌第51卷，第4期，274-9.
3. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, et al: The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. J Hepatol 2005; 42: 132-8.
4. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM: Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 274-85.
5. Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J, et al: Fatty liver in nonalcoholic non-overweight Japanese adults, incidence and clinical characteristics. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 1098-105.
6. Younossi ZM, Gorreeta F, Ong JG, et al: Hepatic gene expression in patients with obesity-related non-alcoholic steatohepatitis. Liver International 2005; 25: 760-71.
7. Ruhl CE, Everhart JE: Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. Am J Gastroenterol 2013; 108: 952-8.
8. Argo CK, Caldwell SH: Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 2009; 13: 511-31.

9. Day CP, James OF: Steatohepatitis: a tale of two/hits. *Gastroenterology* 1998; 114: 842-45.
10. Shao Liang, Li Nan-fang: Adipocytokines and non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Digest Dis* 2007; 27: 131-3.
11. Braunersreuther V, Viviani G L, Mach F, et al: Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 727-35.
12. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, et al: Increased hepatic and circulating interleukin interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1372-9.
13. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al: Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-87.
14. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE: Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
15. Haukeland JW, Konopski Z, Linnestad P: Abnormal glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1469-77.
16. 譚健民，吳昭新：脂肪肝之超音波影像診斷。台灣醫誌 1986; 85: 45-53.
17. Ali R, Cusi K: New diagnostic and treatment approaches in nonalcoholic fatty liver diseases(NAFLD). *Ann Med* 2009; 41: 265-78.
18. 譚健民：胰島素增敏劑治療非酒精性脂肪性肝病之實證醫學分析。台灣醫誌第53卷，第1期，331-7.
19. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al: The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-23.
20. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al: The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology 2012. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-609. ㊦