

基因與環境的交互作用

葉明倫^{1,2}

摘要：代謝異常相關脂肪肝病是新興且快速增長之重要肝病，並已取代病毒性肝炎成為全世界包括台灣最常見之慢性肝病。代謝異常相關脂肪肝病疾病病程中大部分為單純脂肪變性或合併輕微發炎，少部分為脂肪肝炎。然而一旦進展為脂肪肝炎就可能產生肝臟纖維化，進一步惡化為肝硬化甚至產生肝癌。代謝異常相關脂肪肝病主要是代謝及環境等危險因子，加上基因與表觀基因變異，腸道微生物等諸多因子的交互作用而產生並導致其疾病進展。但其確切致病機轉與每個危險因子具體貢獻如何目前仍不明確，有待進一步研究了解，進而發展相關治療方式以改善患者預後。

關鍵詞：代謝異常相關脂肪肝病，疾病病程，危險因子

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:448-54) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0007

代謝異常相關脂肪肝病(metabolic dysfunction associated fatty liver disease, MAFLD)是非酒精性脂肪肝病之新命名。近年來，代謝異常相關脂肪肝病已逐漸取代病毒性肝炎，成為全世界包括台灣最常見之慢性肝病主因。代謝異常相關脂肪肝病於成年人的盛行率超過 30%[1]。過去 10 年來，全世界代謝異常相關脂肪肝病的盛行率都是增加的，其中亞洲地區增加的比率，更超過全世界其他國家[2]。相較於非酒精性脂肪肝病的排除性診斷標準，代謝異常相關脂肪肝病具有正向診斷標準。

具有過多肝臟脂肪堆積之病患如果也有第 2 型糖尿病、體重過重或肥胖其一即可診斷為代謝異常相關脂肪肝病。不具有第 2 型糖尿病、體重過重或肥胖之病患，若有 7 項代謝相關危險因子中其中 2 項，也可診斷為代謝異常相關脂肪肝病[3]。根據研究顯示，代謝異常相關脂肪肝病與非酒精性脂肪肝病的高盛行區域基本是一致的，有超過 8 成以上病患，可以同時符合代謝異常相關脂肪肝病，與非酒精性脂肪肝病之診斷[4]。

代謝異常相關脂肪肝病疾病病程

組織學上，代謝異常相關脂肪肝病可分為兩

種型態，單純脂肪變性(simple steatosis)與脂肪肝炎(steatohepatitis)。其中，大約 70-75%代謝異常相關脂肪肝病病患，為肝臟單純脂肪變性或合併輕微肝臟發炎，只有約 25-30%病患為脂肪肝炎(steatohepatitis)。脂肪肝炎病患會合併肝臟纖維化，肝臟纖維化的持續惡化，最終會進展成為肝硬化，甚至產生肝癌(圖一)。

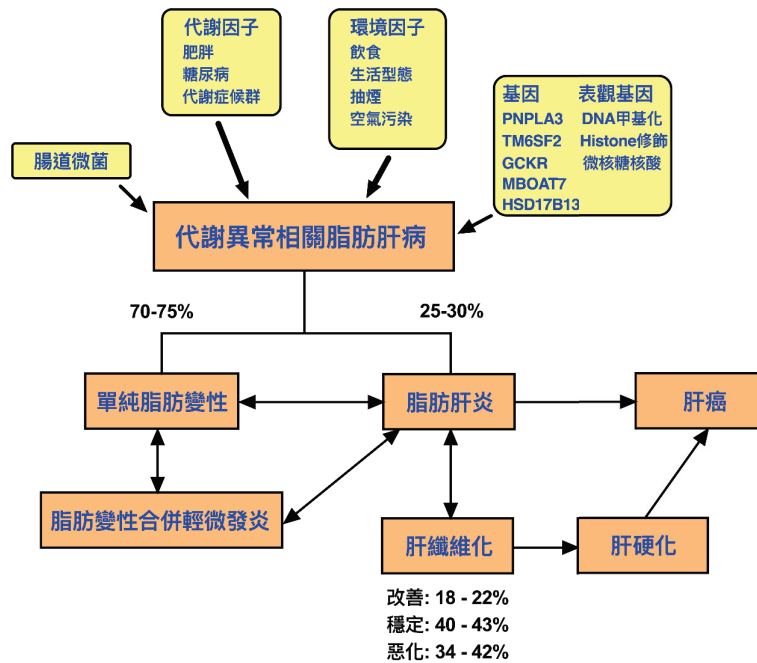
根據過去重複肝臟切片的研究報告顯示，有 18-22%病患其脂肪肝炎會改善，40-43%則是維持穩定，另外 34-42%病患則是會惡化[5]。此外，依據亞洲人的研究報告，關於代謝異常相關脂肪肝病的自然病程顯示，60%的代謝異常相關脂肪肝病，可以藉由生活型態的改變獲得改善。有 25%病患會從單純肝臟脂肪變性，進展成為脂肪肝炎，且在 3 年內進展出現肝臟纖維化。如果沒有適當介入脂肪肝炎，很難自發性改善恢復。

若是脂肪肝炎病患約每 7 年肝臟纖維化就會惡化一個期別，單純肝臟脂肪變性，則是每 14 年才會惡化一個期別。目前仍無報告顯示，脂肪肝炎導致肝硬化會恢復。另外值得注意的是，在亞洲人約有 30-50%脂肪肝病相關肝癌被診斷時，是沒有肝硬化的，不過沒有肝硬化的病患其肝癌的絕對風險仍然是相當低的，只有每年小於 0.1%[6]。

¹高雄醫學大學醫學院醫學系，²高雄醫學大學附設中和紀念醫院內科部肝膽胰內科

通訊作者聯絡處：葉明倫，高雄醫學大學附設醫院內科部肝膽胰內科，高雄市三民區自由一路 100 號。

E-mail: minglunych@gmail.com



圖一：代謝異常相關脂肪肝病疾病進程與相關危險因子

代謝異常相關脂肪肝病主要危險因子

代謝異常相關脂肪肝病的發生，是許多因子包括代謝，基因與表觀基因變異，腸道微生物，與環境等諸多因子之間的交互作用導致(圖一)。代謝異常相關脂肪肝病的致病機轉，主要是因為過多能量攝取，久坐不動，及生活型態改變，導致肝臟脂質堆積過多。肝臟產生過多游離脂肪酸，主要是因為高能量飲食，使得脂肪組織脂肪分解增加，與肝臟新生脂肪合成增加，然而脂肪酸氧化及極低密度脂蛋白分泌等輸出，卻不足以代償而導致。代謝異常相關脂肪肝病病患飲食不均衡，也會導致腸道菌叢改變，導致短鏈脂肪酸製造減少，腸道通透性增加，讓腸道菌叢及其代謝物轉移至肝臟，產生一發炎環境，最終導致肝臟纖維化。

此外，在代謝異常相關脂肪肝病發生過程中，基因與表觀基因的變異，也扮演一定角色。接下來我們就這些主要危險因子一一作介紹。

代謝相關因子

目前的研究報告顯示，代謝異常相關脂肪肝病

與代謝症候群的相關因子，尤其是肥胖、第2型糖尿病及血脂異常都有強烈相關。

肥胖是代謝異常相關脂肪肝病的主要危險因子，身體質量指數和腰圍與代謝異常相關脂肪肝病及其進展，都呈現正相關。近期一系統性回顧分析顯示，體重過重與肥胖成年人代謝異常相關脂肪肝病的盛行率超過 50%[7]。此外從超過 95%接受減重手術的嚴重肥胖病患，都有代謝異常相關脂肪肝病，也可以了解肥胖與代謝異常相關脂肪肝病間緊密的關連性[8]。

不過有部份代謝異常相關脂肪肝病患者，其身體質量指數是正常的，我們稱之為瘦型代謝異常相關脂肪肝病[9]。此類病患其疾病嚴重度或預後相較於肥胖病患是否有差異，仍有待進一步的研究。瘦型代謝異常相關脂肪肝病患者，仍然有惡化至脂肪肝炎與嚴重纖維化之風險。代謝症候群與代謝異常相關脂肪肝病則有雙向關連性，代謝症候群會增加代謝異常相關脂肪肝病的風險，而治療代謝異常相關脂肪肝病，也能改善代謝症候群中部份組成。

過去的研究報告顯示，肝臟脂肪含量顯著的與代謝症候群中組成如腰圍，飯前血糖，三酸甘油脂，血壓成正相關，而與高密度脂蛋白成負相關[10]。

代謝症候群也是導致代謝異常相關脂肪肝病者，心血管疾患與死亡率增加的危險因子。第 2 型糖尿病與代謝異常相關脂肪肝病疾病進展，有強烈相關，超過一半以上第 2 型糖尿病患者同時也有代謝異常相關脂肪肝病[11]。第 2 型糖尿病也是代謝異常相關脂肪肝病進展為脂肪肝炎，肝臟纖維化與肝癌之主要危險因子之一。其中胰島素抵抗被認為是導致第 2 型糖尿病與代謝異常相關脂肪肝病最重要的機轉，隨著疾病進展惡化。胰島素抵抗在肝臟會表現出糖質新生增加，肝醣合成減少。肝醣合成與肝臟脂肪堆積則成反比。因此，代謝異常相關脂肪肝病者，也是第 2 型糖尿病的高風險族群。

腸道微菌

腸道微菌與人體許多病生理機轉相關。人體腸道微菌失常(gut microbiota dysbiosis)也被證實與許多人體器官疾病發生有關。腸道微菌也會影響肝臟澱粉與脂質代謝，及肝臟發炎與抗發炎因子，進而導致代謝異常相關脂肪肝病與脂肪肝炎的發生。腸道微菌失常會使得腸壁保護下降，通透性增加，導致 lipopolysaccharide 等毒性物質，藉由血液循環進入肝臟導致發炎。此外微菌相關代謝物，也會透過門靜脈進入肝臟促進脂質氧化與肝臟發炎，進而導致肝臟脂肪變性堆積與脂肪肝炎[12]。

在動物實驗中，無菌小鼠餵食高脂飲食相較正常小鼠，也表現出較低肝臟脂肪堆積。但若將無菌小鼠移植脂肪肝病小鼠糞便，則會誘發脂肪肝病發生[13]。代謝異常相關脂肪肝病與脂肪肝炎病患，某些腸道微菌叢如 *Proteobacteria* 或 *Bacteroides* 會顯著較健康人來得多。另外在代謝異常相關脂肪肝病進展過程中，也會出現 *Proteobacteria* 增加與 *Firmicutes* 減少之情形，這暗示著腸道微菌會隨著疾病進展而改變。這進一步支持腸道微菌在此疾病生理機轉中所扮演的潛在角色，及其與代謝異常相關脂肪肝病間密切關連性。

基因與表觀基因相關因子

由直系親屬間存在代謝異常相關脂肪肝病高風險，暗示此疾病可能有遺傳傾向。即使在代謝正常人身上，具有肝臟脂肪變性父母病史，也被認為是

發生肝臟脂肪變性的危險因子，在雙胞胎的研究也顯示同樣結果。肝臟脂肪變性，纖維化的遺傳力在同卵雙胞胎比異卵雙胞胎來的強烈，同樣支持遺傳與代謝異常相關脂肪肝病的關連性。

流行病學研究則發現，不同人種族群間代謝異常相關脂肪肝病盛行率的差異。西班牙裔美國人有最高盛行率，緊接著是有歐洲血統美國人，非洲裔美國人則有最低盛行率。亞洲人相較於高加索人則容易有肝臟組織氣球化，脂肪變性與胰島素抵抗增加之表現。代表亞洲人可能有較高代謝異常相關脂肪肝病風險[14]。

許多基因變異被發現與肝臟脂質代謝，代謝異常相關脂肪肝病發生有關。其中最具有影響的主要有 PNPLA3，TM6SF2，GCKR，MBOAT7，與 HSD17B13[15]。PNPLA3(patatin-like phospholipase domain-containing protein 3)是最被發表於代謝異常相關脂肪肝病研究。其於 2008 年藉由全基因組關聯分析發現，其 I148M 等位基因上基因變異 rs738409 C>G，是肝臟脂肪變性與脂肪肝病發生最主要的基因變異[16]。此基因變異也與脂肪肝病嚴重度相關，並且可以用於預測相關死亡。

TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2)表現在肝臟與小腸，可以調節細胞內膽固醇與極低密度脂蛋白分泌。TM6SF2 於 2014 年被發現，其 E167K 等位基因上基因變異 rs58542926 C>T 與代謝異常相關脂肪肝病相關[17]。帶有此基因變異之患者，其肝臟脂肪含量與血清轉胺酶會增加，但低密度脂蛋白與三酸甘油脂則會減少。TM6SF2 E167K 基因變異與功能喪失相關，因此 TM6SF2 表現過量則會減少肝臟脂肪變性。

GCKR (glucokinase regulator)與血糖恆定有關，主要有兩個作用，一個是刺激胰臟胰島素分泌，另一是誘發肝細胞肝醣合成。GCKR P446L 等位基因變異 rs1260326 C>T 也與肝臟脂肪變性及脂肪肝病風險有關[18]。另一變異 rs780094 C>T 則與高三酸甘油脂，代謝異常相關脂肪肝病及肝臟纖維化嚴重度有關。

MBOAT7 (*Membrane Bound O-Acetyltransferase Domain Containing 7*)與肝臟脂質代謝有關。全基因組關聯分析一開始發現，此基因變異 rs641738 C>T 與酒精導致肝硬化機轉相關。後續研究顯示，此基

因變異也與代謝異常相關脂肪肝病發生及疾病嚴重度有相關[19]。HSD17B13(17-beta hydroxysteroid dehydrogenase 13)與膽酸及脂質代謝有關。HSD17B13的幾個變異包括rs72613567,rs143404524及rs62305723對於肝臟傷害有保護作用，他們在酒精及非酒精性脂肪肝病與肝功能指數降低，減少肝臟傷害，肝癌風險與肝臟相關死亡相關[20]。

表觀基因因子

越來越多的證據顯示，表觀基因對代謝異常相關脂肪肝病的發生與進展同樣扮演重要角色。飲食習慣，生活型態等都會促進表觀基因的改變，如去氧核糖核酸甲基化，Histone 甲基化/乙醯化與微核糖核酸等，進而導致代謝異常相關脂肪肝病的發生。

去氧核糖核酸甲基化與許多代謝相關疾病的關連性已被廣泛研究。其中代謝異常相關脂肪肝病主要與低甲基化有關。動物研究中顯示，低甲基飲食會導致小鼠產生脂肪肝病，給予含甲基飲食，則可預防脂肪肝病發生[21]。顯示低甲基化與肝臟脂肪堆積的相關性。與肝臟纖維化進展相關的一些基因，如 TGF-beta 1 等也都是低甲基化的。

此外一些與代謝異常相關脂肪肝病嚴重度相關的基因，其基因也需要去氧核糖核酸甲基化才能轉錄。這都說明去氧核糖核酸甲基化與代謝異常相關脂肪肝病的關連性。Histone 修飾與脂肪肝病的相關性，雖然不像去氧核糖核酸甲基化的研究那麼多，但仍有研究報告顯示兩者之間存在關連性。Histone demethylase Jumonji domain containing (JMJD)-1C 就被發現與脂質代謝相關基因表現有關。

另外 histone acetyltransferase p300 則與 Carbohydrate-responsive element-binding protein (ChREBP)的乙醯化有關。p300 的過度表現會活化 ChREBP，導致脂肪肝與第 2 型糖尿病。Sirtuin 1 (SIRT1)是一 histone deacetylase，其與肝臟代謝調節有關[22]。在脂肪肝病小鼠與患者身上，也都發現此蛋白質濃度減少之情形。這些研究結果顯示，表觀基因可以調控代謝相關基因，並在代謝異常相關脂肪肝病的致病機轉中，扮演重要角色。

至於微核糖核酸則已知可以調節許多與脂肪

肝病致病機轉有關的生理路徑，如脂質吸收，脂質新生，細胞凋亡甚至纖維化等[23]。一些微核糖核酸也與代謝異常相關脂肪肝病發生有強烈相關。miR-33a 與 miR-33b 可以反向調節 ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1)濃度，而 ABCA1 可以控制高密度脂蛋白的合成，導致血中高濃度低密度脂蛋白與三酸甘油酯。另外 miR-122，這是肝臟含量最豐富的微核糖核酸，其濃度減少也與脂肪肝炎及後續纖維化進展有關。顯示微核糖核酸不只在代謝異常相關脂肪肝病中，扮演重要角色，或許也可以作為肝臟損傷的潛在生物標記。

環境危險因子

證據顯示，環境危險因子對於代謝異常相關脂肪肝病的發生，具有重要的影響。其中最主要是飲食及生活型態，另外包括空氣污染等也都是可能的環境危險因子。

一. 飲食及生活型態

許多研究顯示，飲食成分可以預測人們是否產生代謝異常相關脂肪肝病。代謝異常相關脂肪肝病患者，通常有最不健康的飲食習慣及最常外食。此外，代謝異常相關脂肪肝病患者，飲食習慣上也常見增加低營養、高鹽、高油脂食物及減少新鮮水果的攝取。軟性飲料、高果糖、碳水化合物、飽和脂肪酸、高蛋白及紅肉等食物，會促進代謝異常相關脂肪肝病的發生。而非飽和脂肪酸則可以改善代謝異常相關脂肪肝病[24]。

除了上述飲食習慣外，脂肪肝病患者通常也較少運動及較常久坐。目前普遍認為飲食及生活型態，導致代謝異常相關脂肪肝病的機轉，主要與胰島素阻抗有關，表觀基因受到影響而改變也是可能機轉之一。藉由飲食習慣及生活型態的改變，也被證實可以改善甚至逆轉代謝異常相關脂肪肝病。這也是代謝異常相關脂肪肝病唯一及最被建議的非藥物性治療。

二. 抽煙

研究顯示，抽煙也是代謝異常相關脂肪肝病的危險因子[25]。從族群的研究發現，抽煙會增加胰島素阻抗與脂肪肝病的風險，且風險會隨著抽煙

的量增加而增加。抽煙也是肝癌主要的危險因子之一。此外抽煙也被發現與代謝異常相關脂肪肝病者嚴重肝臟纖維化有關。抽煙同時也會增加脂肪肝病者心血管疾病，癌症風險及整體死亡率。

三. 空氣污染

由流行病學的研究發現，空氣污染與許多疾病，包括第 2 型糖尿病及缺血性心臟病等都有相關。此外空氣污染物質，除了引發肺部發炎外也會導致全身性發炎反應，血中低密度脂蛋白及三酸甘油酯增加，刺激發炎相關細胞激素分泌，導致胰島素阻抗使得脂肪酸氧化減少，抗發炎反應及肝醣儲存下降。並藉由調控氧化壓力及胰島素阻抗，導致肝臟產生脂肪變性，及發炎反應等代謝異常相關脂肪肝病致病機轉[26]。

長期暴露在 PM_{2.5} 此一空氣污染物質會影響代謝異常相關脂肪肝病。研究顯示，PM_{2.5} 會對脂質異常小鼠肝臟產生直接傷害，導致發炎及對去氧核糖核酸的氧化傷害。同時也會導致肝臟 Kupffer 細胞分泌細胞激素，進而引發肝臟發炎及肝臟星狀細胞 collagen 合成。

除了 PM_{2.5} 外，近期一項大規模的研究，比較有無代謝異常相關脂肪肝病者，3 年空氣污染物質暴露的結果，顯示長期暴露於 PM₁ 及 NO₂ 與代謝異常相關脂肪肝病的發生有顯著相關，且其風險與暴露濃度成正相關[27]。這些證據顯示，空氣污染物質確實是代謝異常相關脂肪肝病疾病的一重要危險因子。

結論

代謝異常相關脂肪肝病是一複雜疾病，其是由許多因子包括代謝與環境因子，加上基因與表觀基因等多項危險因子交互作用導致。此疾病不只是表現在肝臟，也會影響到許多其他器官。相較於肝臟，代謝異常相關脂肪肝病者，更容易因為其他器官併發症，尤其是心血管疾病而導致死亡。對於代謝異常相關脂肪肝病的這些危險因子，其各自確切貢獻目前仍未明確，並且可能因種族地區的不同而有所差異。

因此，未來我們仍需要更多的研究，才能更好

了解代謝異常相關脂肪肝病的確切致病機轉，進而才能發展相關甚至個人化的治療方式，來改善患者的預後。

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. Lee H, Lee YH, Kim SU, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: A nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2138-47. e10.
2. Wong VW, Ekstedt M, Wong GL, et al. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol* 2023;79:842-52.
3. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-9.
4. Lim GEH, Tang A, Ng CH, et al. An observational data meta-analysis on the differences in prevalence and risk factors between MAFLD vs NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:619-29.e7.
5. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148-55.
6. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* 2017; 67:862-73.
7. Liu J, Ayada I, Zhang X, et al. Estimating global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight or obese adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e573-82.
8. Bays HE, Jones PH, Jacobson TA, et al. Lipids and bariatric procedures part 1 of 2: Scientific

- statement from the National Lipid Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, and Obesity Medicine Association: FULL REPORT. *J Clin Lipidol* 2016;10:33-57.
9. Wang AY, Dhaliwal J, Mouzaki M. Lean non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr* 2019;38:975-81.
 10. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901-10.
 11. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019; 71:793-801.
 12. Ji J, Wu L, Wei J, et al. The gut microbiome and ferroptosis in MAFLD. *J Clin Transl Hepatol* 2023;11:174-87.
 13. Le Roy T, Llopis M, Lepage P, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut* 2013; 62:1787-94.
 14. Guerrero R, Vega GL, Grundy SM, et al. Ethnic differences in hepatic steatosis: An insulin resistance paradox? *Hepatology* 2009;49:791-801.
 15. Juanola O, Martinez-Lopez S, Frances R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Metabolic, genetic, epigenetic and environmental risk factors. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18:5227.
 16. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40:1461-5.
 17. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014;46:352-6.
 18. Santoro N, Zhang CK, Zhao H, et al. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents. *Hepatology* 2012;55:781-9.
 19. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology* 2016; 150:1219-30. e6.
 20. Ma Y, Belyaeva OV, Brown PM, et al. 17-Beta hydroxysteroid dehydrogenase 13 is a hepatic retinol dehydrogenase associated with histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2019;69:1504-19.
 21. Pogribny IP, Tryndyak VP, Bagnyukova TV, et al. Hepatic epigenetic phenotype predetermines individual susceptibility to hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methyl-deficient diet. *J Hepatol* 2009;51:176-86.
 22. Ding RB, Bao J, Deng CX. Emerging roles of SIRT1 in fatty liver diseases. *Int J Biol Sci* 2017;13:852-67.
 23. Vienberg S, Geiger J, Madsen S, et al. MicroRNAs in metabolism. *Acta Physiol (Oxf)* 2017;219:346-61.
 24. Nseir W, Hellou E, Assy N. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:9338-44.
 25. Marti-Aguado D, Clemente-Sanchez A, Bataller R. Cigarette smoking and liver diseases. *J Hepatol* 2022;77:191-205.
 26. Arciello M, Gori M, Maggio R, et al. Environmental pollution: A tangible risk for NAFLD pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2013; 14:22052-66.
 27. Guo B, Guo Y, Nima Q, et al. Exposure to air pollution is associated with an increased risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *J Hepatol* 2022;76:518-25.

Interaction between Gene and Environment

Ming-Lun Yeh^{1,2}

Abstract: Metabolic dysfunction associated fatty liver (MAFLD) is the emergent and rapid growing liver disease. It has become the most common chronic liver disease worldwide including Taiwan. Simple steatosis or with mild inflammation is found in a large proportion of MAFLD patients, and steatohepatitis is found in only a small part of patients. Once steatohepatitis is developed, patients may progress to liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. The development and progression of MAFLD are the interactions of multiple risk factors including metabolic, environmental, genetic and epigenetic risk factors, and gut microbiota. However, the exact pathogenesis of MAFLD and contribution of each risk factor remain uncertain, and need further investigation to develop associated treatment for the outcome improvement.

Key Words: Metabolic dysfunction associated fatty liver, disease course, risk factor

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:448-54) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0007

¹School of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University; ²Division of Hepatobiliary, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan

Address correspondence to: Ming-Lun Yeh, Hepatobiliary Division, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, No. 100, Tzyou Road, Kaohsiung, Taiwan.

E-mail: minglunyeh@gmail.com