

概述非酒精性脂肪肝病與肝癌之關聯

張育霖 曹書儀

台南市郭綜合醫院 內科部

摘要

肝癌是全球性健康議題！經多年慢性 B 型及 C 型肝炎防治，肝癌仍為台灣癌症發生率及死因排名第二，除施行疫苗接種防止 B 型肝炎、以干擾素或直接抗病毒藥物治療 C 型肝炎外，也須留意其他致病原因並防治它。近年來有許多文獻闡述非酒精性脂肪肝病 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 與肝癌的關聯。全球包括亞州及台灣，非酒精性脂肪肝病隨飲食西方化、缺乏運動而愈來愈普遍，而其相關併發症風險也將提升。非酒精性脂肪肝病包括較輕微的非酒精性脂肪肝及較嚴重，肝有發炎及壞死的非酒精性脂肪肝病。非酒精性脂肪肝病在 3 至 7 年中約有 3 至 5 成風險發展至肝硬化，非酒精性脂肪肝病併肝硬化者的肝癌發生率為 4 至 27%，但非酒精性脂肪肝病也可能未經肝硬化即發生肝癌。非酒精性脂肪肝病導致肝癌的可能病理機轉包括：一、胰島素抗性使肝內積聚大量脂肪，增加氧化壓力及發炎反應；二、脂肪細胞激素失調使瘦體素增加，脂聯素減少，助長發炎及血管新生；三、類胰島素生長因子 -1 增加原致癌基因活性；四、腸道菌叢失衡，1. 去氧膽酸增加，破壞肝臟星狀細胞的去氧核糖核酸，誘發老化關聯分泌顯型，導致發炎；2. 升高腸壁通透性，致內毒素如脂多糖等進入循環，活化肝臟星狀細胞及巨噬細胞的類鐸受體，刺激肝腫瘤成長；五、遺傳因子如 PNPLA3 基因上的變異與非酒精性脂肪肝病脂質代謝及肝癌發展有關。因應慢性 B 型肝炎及 C 型肝炎已見控制曙光而非酒精性脂肪肝病為世界性日趨嚴重課題的時代，我們須重視對非酒精性脂肪肝病的追蹤與控制！

關鍵詞：非酒精性脂肪肝病 (Non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)
非酒精性脂肪肝 (Non alcoholic fatty liver, NAFL)
非酒精性脂肪肝炎 (Non alcoholic steatohepatitis, NASH)
肝癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC)
代謝症候群 (Metabolic syndrome)

前言

隨著醫學進步，許多疑難雜症得以控制，但癌症仍是棘手難題。肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 於全球癌症發生率排名第五，癌症死亡率排名第二¹。在台灣，肝癌的發生

率與死亡率於十大癌症順位皆排名第二。欲提升國民健康，防治肝癌須找出其病因，對症治療。

罹患肝癌的主要危險因子為病毒性肝炎、酒精、藥物等。台灣是慢性 B 型肝炎及 C 型肝炎盛行區域，加重肝癌發生風險，致使肝癌發

生率排名超越全球平均！為防治肝癌，政府已進行多年新生兒 B 型肝炎檢驗及疫苗接種，健保上逐步加強慢性 B 型及 C 型肝炎病人追蹤治療，經宣導，酒精及濫服草藥偏方會傷肝的觀念已漸植於人心，酗酒、濫用藥物的病人不如以往常見。如此長期防治，肝癌應可得到控制，但據衛生福利部國民健康署統計，它的發生率及死亡率仍高。我們須探究其它肝癌原因並努力防治之。

自從 1990 年 Powell 報導因非酒精性脂肪肝病導致肝癌的病例²後，非酒精性脂肪肝病與肝癌相關的研究與證據陸續被提出。參考文獻，有 15 至 50% 肝癌追查其病因不是慢性 B 或 C 型肝炎或酗酒所致，在已開發國家，這些被歸類於“隱源肝癌”(cryptogenic HCC)的致病因，大多是因為非酒精性脂肪肝病³。過去被認為“良性”的非酒精性脂肪肝病隨飲食西方化、緊湊工作、缺乏運動而日益普遍，而愈來愈多研究提醒我們非酒精性脂肪肝病的發展會導致肝硬化及肝癌，本文將回顧相關文獻及提出治療建議。

非酒精性脂肪肝病

非酒精性脂肪肝病 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是全球最常見的肝病，發生率於西方國家為 15 至 30%⁴，於中國為 20%，於香港為 27%，於東南亞、韓國、日本及台灣為 15 至 45%⁵。在亞洲國家也須留意它的盛行與相關併發症。

非酒精性脂肪肝病於過胖者中發生率達 58%，於非糖尿病肥胖者中發生率高達 98%⁴，顯現它與代謝症候群有關。

在台灣，非酒精性脂肪肝病的危險因子為男性、高齡、高身體質量指數 (body mass index)、高丙胺酸轉胺酶 (aminotransferase, ALT)、高三酸甘油酯 (triglycerides) 及高總膽固醇 (total cholesterol)⁶。當我們接觸到具這些因子的病人時，須留意他們有否非酒精性脂肪肝病。

非酒精性脂肪肝病指於肝內積聚脂肪 (>5% 肝細胞)。其診斷大多依據影像，須排除酒精攝取及其他肝病。非酒精性脂肪肝病分兩類，一

是較輕微的非酒精性脂肪肝病 (Nonalcoholic fatty liver, NAFL)，一是較嚴重的非酒精性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。非酒精性脂肪肝炎的確切診斷為病理學科於肝切片發現脂肪 (steatosis)、肝細胞空泡 (hepatocellular ballooning)、肝小葉發炎 (lobular inflammation) 及肝竇旁的纖維化 (perisinusoidal fibrosis, “chicken-wire”)⁷，常見麥洛利小體 (Mallory-Denk bodies)、糖生成核 (glycogenated nuclei)、細胞凋亡 (apoptosis)⁷。

前瞻性研究發現非酒精性脂肪肝病是發生糖尿病的危險因子⁸；非酒精性脂肪肝病提升致死及非致死性心血管疾病事件 (cardiovascular events) 的風險⁹；非酒精性脂肪肝病可能因肥胖、腎素-血管收縮素系統 (renin-angiotensin system)、果糖代謝及脂質生成 (lipogenesis) 失調而與慢性腎病 (chronic kidney disease, CKD) 相關¹⁰；大多數非酒精性脂肪肝病相關肝癌併有兩個以上的代謝疾病¹¹；在肥胖且非酒精性脂肪肝炎者，高血壓及高胰島素抗性指標 (homeostasis model assessment parameter of insulin resistance, HOMA-IR) 分數為預測肝纖維化惡化的危險因子¹²。這些都顯示非酒精性脂肪肝病是多系統疾病，評估時應注意多面向的影響。非酒精性脂肪肝病相關的研究廣且深，本文主要探討它對肝的影響。

非酒精性脂肪肝病可導致肝硬化及肝癌

非酒精性脂肪肝炎在 5 至 7 年中有 3 至 5 成風險發展至肝硬化。一長期追蹤約 20 年的研究發現：非酒精性脂肪肝病者的肝癌發生率為 0 至 0.5%；非酒精性脂肪肝炎者的肝癌發生率為 0 至 2.8%，非酒精性脂肪肝炎併肝硬化者的肝癌發生率為 4 至 27%³。

非酒精性脂肪肝病可未經肝硬化即發生肝癌，其危險因子包括年老、男性及一項以上代謝症候群因子¹³。

於美國 2014 年的統計研究：非酒精性脂肪肝炎導致的肝癌於近十年顯著增加！非酒精性脂肪肝炎在導致肝癌而進行肝移植的原因中排

行第二，僅次於 C 型肝炎。自 2002 年至 2012 年，因非酒精性脂肪肝炎導致肝癌而進行肝移植的病人數目增加近四倍，而因 C 型肝炎導致肝癌而進行肝移植的病人數目增加兩倍¹⁴。依此趨勢，在不久的未來，非酒精性脂肪肝炎將成為美國肝癌相關肝移植的最主要原因。

不只美國，世界許多國家包括巴西、日本、澳洲、德國等，非酒精性脂肪肝病與肝癌有關聯的文獻愈來愈多¹⁵。學者也積極探討病理機轉，嘗試治療

非酒精性脂肪肝病導致肝癌的機轉

許多研究基於動物實驗提出非酒精性脂肪肝病導致肝癌的可能途徑，茲將常被提到的機轉整理如下：

大多數非酒精性脂肪肝病相關肝癌併有兩個以上的代謝疾病，幾乎都有胰島素抗性 (insulin resistance)¹¹。在非酒精性脂肪肝病，胰島素抗性使脂肪組織釋放脂肪酸¹⁶。自食物及脂肪組織釋放的脂肪酸大量被送至肝，肝增加內生性脂質合成 (de novo lipogenesis, DNL)，生成三酸甘油酯，同時合成非常低密度脂蛋白 (very-low density lipoprotein, VLDL) 的途徑受抑制，導致肝內積聚更多三酸甘油酯。肝內的大量脂肪增加內質體 β -氧化作用，助長氧化壓力 (reactive oxidative stress, ROS) 及發炎反應¹⁷。肝內積聚的脂肪也使 NF- κ B (nuclear factor kappa B) 活化，增加肝及脂肪組織的前發炎性細胞激素如腫瘤壞死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 及介白素 -6 (interleukin-6, IL-6)¹⁸。TNF- α 及 IL-6 引發發炎反應¹⁹，增加肝硬化及肝癌機會。肝脂肪造成內質網壓力 (ER stress)、脂肪酸氧化升高氧化壓力，促進發炎及活化致癌訊號如 mTOR (mammalian target of rapamycin complex)、NF- κ B、JNK (c-Jun amino acid-terminal kinase) 等致癌路徑，同時抑制細胞凋亡 (apoptosis) 及抑癌機轉 PTEN (phosphatase and tensin homologue)，終致肝癌發生²⁰！

在非酒精性脂肪肝病，脂肪細胞激素失調 (Adipokine imbalance)，使瘦體素 (leptin) 濃度增加，提升發炎傾向；脂聯素 (adiponectin) 濃度

減少，使其抗發炎傾向減弱，不足以抑制庫弗氏細胞 (Kupffer cells) 及其它巨噬細胞的發炎傳訊²¹。在動物研究發現脂聯素在細胞凋亡及抗血管增生上扮演關鍵腳色，而瘦體素會增進血管新生，故當脂聯素減少而瘦體素增加時會助長腫瘤增生²²。

胰島素抗性及高胰島素血症會增量類胰島素生長因子 -1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)，類胰島素生長因子 -1 在肝內抑制細胞凋亡、刺激細胞生長；類胰島素生長因子 -1 也增加原致癌基因 (proto-oncogenes) c-fos 及 c-Jun 活性及活化 MAPK (mitogen activated protein kinases)，致使肝癌發展¹³。

腸道微生物相 (Gut Microbiota) 在非酒精性脂肪肝病發展肝硬化及肝癌的歷程上亦佔重要角色。非酒精性脂肪肝病病人常攝取高脂肪及高果糖食物，這些食物於腸道會造成腸道菌叢失衡 (dysbiosis)，進而影響腸肝循環 (gut-liver axis)：一、失衡的腸內菌將多醣分解為短鏈脂肪酸，腸道吸收後使肝脂質生成及醣質新生 (Gluconeogenesis) 增加，加重非酒精性脂肪肝病²³；二、生成有毒的去氧膽酸 (deoxycholic acid, DCA)；三、升高腸壁通透性，增加內毒素如脂多糖 (lipopolysaccharid, LPS) 等進入循環，活化類鐸受體 (toll-like receptor, TLR)。去氧膽酸破壞肝臟星狀細胞 (Hepatic stellate cells, HSCs) 的去氧核糖核酸，誘發“老化關聯分泌顯型” (senescence-associated secretory phenotype)，大量分泌各種細胞介質，如發炎性細胞介質等。內毒素活化肝臟星狀細胞及巨噬細胞的類鐸受體，經分泌細胞外間質 (extracellular matrix, ECM) 及促細胞分裂因子 (mitogenic factors) 刺激腫瘤成長²⁴。於動物實驗，益生菌可改善菌叢失衡、腸道發炎，改善肝功能及肝脂肪，減少肝癌發生²⁵。

遺傳因子會影響不同個體發生肝癌的傾向，如 PNPLA3 基因上的 I148M 變異與非酒精性脂肪肝病發展硬化及肝癌風險有關。於老鼠及細胞研究，PNPLA3-I148M 過度表現會增進三酸甘油酯積聚，消除 PNPLA3 基因會降低肝脂肪²⁶。

以上概念參考附圖

非酒精性脂肪肝病治療

一、調整生活習慣

胰島素抗性與肥胖增加罹患非酒精性脂肪肝病風險，應調整食物與加強運動以控制體重。減重 5%–10% 可改善胰島素抗性、肝功能及肝組織²⁷。

二、藥物

基於胰島素抗性是發生非酒精性脂肪肝病的重要機轉，有許多研究以胰島素增敏藥物來 (insulin sensitizers) 治療非酒精性脂肪肝病。而以抗氧化為出發點，維他命 E 也有相當成效！

各類治療非酒精性脂肪肝病的研究仍如火如荼地進行。尋求專家的建議，我們可參考 2012 年由 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), American College of Gastroenterology (ACG), and the American Gastroenterological Association (AGA) 所提出²⁸ 及 2016 年由 European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for

the Study of Obesity (EASO) 所提出²⁹ 的指引 (見附表)。

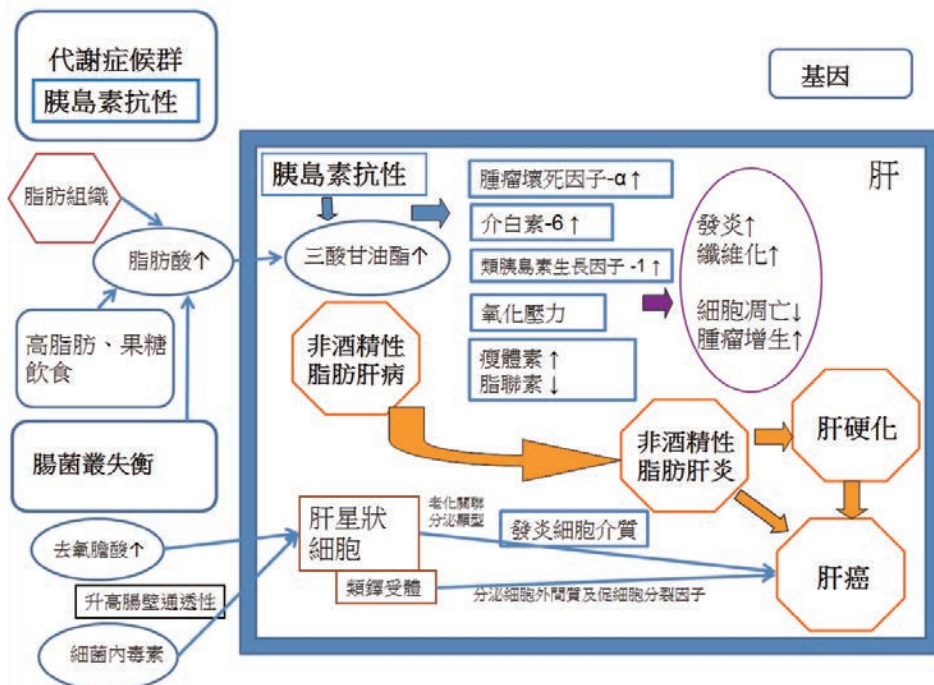
以藥物治療非酒精性脂肪肝病除追蹤肝功能與肝組織的改善外也須留意藥物可能的副作用，如使用 Pioglitazone 須注意體重增加及提升鬱血性心衰竭、骨折、膀胱癌的風險；使用高劑量維他命 E 會提高各種死亡率 (all-cause mortality)、出血性中風及膀胱癌的風險³⁰。

身處台灣的考量

目前台灣的主要肝炎是 B 型肝炎及 C 型肝炎，兩者都是肝癌的危險因子。

在台灣，肥胖 (身體質量指數 $\geq 27\text{kg/m}^2$) 盛行率在男性為 19.2%，在女性為 13.4%；代謝症候群盛行率為 15.7%³¹。代謝因子與非酒精性脂肪肝病有關，也跟 B 型肝炎或 C 型肝炎在肝癌發生上有加成影響：C 型肝炎帶原者中極胖 (身體質量指數 $\geq 30\text{kg/m}^2$) 者，肝癌發生風險增為四倍；在 B 型肝炎或 C 型肝炎帶原者，糖尿病與肝癌發生相關；當 B 型肝炎或 C 型肝炎帶原者兼有肥胖及糖尿病，罹患肝癌風險將提升百倍³²！

治療 B 型肝炎、C 型肝炎及非酒精性脂肪



圖：非酒精性脂肪肝病導致肝癌的可能途徑。

附表：控制非酒精性脂肪肝病的建議

指引	AASLD, ACG, AGA (2012)	EASL, EASD, EASO (2016)
減重	減>3-5%體重可減少肝脂肪，減10%體重可改善非酒精性脂肪性肝炎	在過胖/肥胖的非酒精性脂肪性肝病者減7-10%體重可改善肝指數及組織
低卡路里餐	可減少肝脂肪	低熱量、少果糖，建議參照地中海飲食
運動	可減少肝脂肪	可減少肝脂肪
		未達非酒精性脂肪性肝炎或硬化者，應調整健康型態的飲食及運動，不建議使用藥物。但具高風險如糖尿病、代謝症候群、肝指數高者可治療以預防疾病惡化
Metformin	不建議	不建議
Glitazones	建議於非糖尿病、經切片證實之非酒精性脂肪性肝炎者	可用於非酒精性脂肪性肝炎者
維他命E	建議於非糖尿病、經切片證實之非酒精性脂肪性肝炎者	可用於非酒精性脂肪性肝炎者
Ursodeoxycholic acid (UDCA)	不建議	無肝組織改善
Omega-3 脂肪酸	可用於具高三酸甘油酯的非酒精性脂肪性肝病者	可降血脂、肝脂肪，對非酒精性脂肪性肝炎助益未明
Statins	可用於具高血脂的非酒精性脂肪性肝病者	可降血脂，對肝病無益無害
減重手術	於合宜、未肝硬化的肥胖非酒精性脂肪性肝病者	減少肝脂肪，改善非酒精性脂肪性肝炎的組織傷害及纖維化

肝病時皆應留意病人的代謝因子，加以控制，期能降低肝癌風險。

結 論

非酒精性脂肪肝病是全球最常見的肝病，與代謝症候群有關，其盛行率與相關併發症在歐美是受重視的健康議題。亞洲國家包括台灣在飲食及生活習慣西化後，非酒精性脂肪肝病的盛行率已不低，須留意其相關併發症風險！

肝癌不管在台灣或全球都是高發生率及死亡率的癌，除病毒性肝炎外，越來越多研究發現非酒精性脂肪肝病可導致肝硬化及肝癌。

非酒精性脂肪肝病導致肝癌的可能病理機轉包括：一、胰島素抗性使肝內積聚大量脂肪，增加氧化壓力及發炎反應；二、脂肪細胞

激素失調一方面使瘦體素增加，提升發炎傾向，另一方面使脂聯素減少，減弱其抗發炎傾向，此消彼長致肝腫瘤增生；三、類胰島素生長因子-1 增加原致癌基因，使肝癌發展；四、腸道菌叢失衡，去氧膽酸增加，一方面破壞肝臟星狀細胞的去氧核糖核酸，誘發老化關聯分泌顯型，大量分泌各種細胞介質，導致發炎；另一方面使腸壁通透性升高，內毒素如脂多糖等進入循環，活化肝臟星狀細胞及巨噬細胞的類鐳受體，刺激肝腫瘤成長；五、遺傳因子如 PNPLA3 基因上的 I148M 變異與非酒精性脂肪肝病發展硬化及肝癌風險有關。

除了控制慢性 B 型及 C 型肝炎，對非酒精性脂肪肝病這世界性日趨嚴重的健康威脅，我們須重視對它的追蹤與控制！當我們發現病人

有非酒精性脂肪肝病，應同時評估他有否其他代謝症候群因子；引導病人調整運動習慣及飲食對非酒精性脂肪肝病及代謝症候群都有益；定期以肝指數及超音波對肝追蹤，留意肝炎、肝硬化及肝癌的發生，予以適當的治療！

參考文獻

- Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol* 2014; 66: 59-73.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
- Duan XY, Zhang L, Fan JG, et al. NAFLD leads to liver cancer: do we have sufficient evidence? *Cancer Lett* 2014; 345: 230-4.
- Schwenger KJ, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1712-23.
- Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. NAFLD in Asia--as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 307-18.
- Lin YC, Chou SC, Huang PT, et al. Risk factors and predictors of non-alcoholic fatty liver disease in Taiwan. *Ann Hepatol* 2011; 10: 125-32.
- Tiniakos DG, Kittas CH. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Gastroenterol* 2005; 18: 148-59.
- Park SK, Seo MH, Shin HC, et al. Clinical availability of non-alcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-year prospective cohort study. *Hepatology* 2013; 57: 1378-83.
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016 [Epub ahead of print]
- Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17: E562.
- Duan XY, Qiao L, Fan JG. Clinical features of nonalcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat. Dis Int* 2012; 11: 18-27.
- Sorrentino P, Terracciano L, D'Angelo S. Predicting fibrosis worsening in obese patients with NASH through parenchymal fibronectin, HOMA-IR, and hypertension. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 336-44.
- Perumpail RB, Liu A, Wong RJ, et al. Pathogenesis of hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic nonalcoholic fatty liver disease: Potential mechanistic pathways. *World J Hepatol* 2015; 7: 2384-8.
- Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 2014; 59: 2188-95.
- Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 656-65.
- Bugianesi E, Marchesini G, Gentilcore E, et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: Role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology* 2006; 44: 1648-55.
- Schreuder TC, Verwer BJ, van Nieuwkerk CM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2474-86.
- Cortez-Pinto H, de Moura MC, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. *J Hepatol* 2006; 44: 197-208.
- Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol* 2012; 56: 1384-91.
- Stickel F, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut* 2010; 59: 1303-7.
- Kaser S, Moschen A, Cayon A, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 117-21.
- Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2476-81.
- Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16452-63.
- Lade A, Noon LA, Friedman SL. Contributions of metabolic dysregulation and inflammation to nonalcoholic steatohepatitis, hepatic fibrosis, and cancer. *Curr Opin Oncol* 2014; 26: 100-7.
- Imani Fooladi AA, Mahmoodzadeh Hosseini H, Nourani MR, et al. Probiotic as a novel treatment strategy against liver disease. *Hepat Mon* 2013; 13: e7521.
- Charrez B, Qiao L, Hebbard L. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic steatohepatitis: The state of play. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2494-502.
- Le TA, Loomba R. Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 156-73.
- 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.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-402.
- Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013; 59: 859-71.
- Hwang LC, Bai CH, Chen CJ. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 626-35.
- Chen CL, Yang HI, Yang WS, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008; 135: 111-21.

Brief Elucidation for the Relationship between Non Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma

Yu-Lin Chang, and Shu-Yi Tsao

Department of Internal Medicine, Kuo General Hospital, Tainan, Taiwan

Hepatocellular carcinoma(HCC) is a worldwide health issue. Despite control of hepatitis B and hepatitis C for years, HCC is still the second cancer of greatest frequency and the second leading cause of cancer related deaths in Taiwan. Besides vaccination for hepatitis B virus, treating hepatitis C with interferon or direct antiviral agent, we should explore the other cause to induce HCC and to control it. Many literatures elucidate the relationship of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and HCC. With more western diet and lack of exercise, NAFLD and its complications become common worldwide include in Asia and in Taiwan. NAFLD ranges from simple nonalcoholic fatty liver (NAFL) to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), a more aggressive form with inflammation and necrosis. About one third to one half of NASH patients exhibited progressive liver fibrosis over 3-7 years. About 4-27% of NASH-related cirrhosis patients progress to HCC over time. Patients with NASH may develop HCC without stage of liver cirrhosis. The potential pathways linking NAFLD to induce HCC include: (1) Insulin resistance induces accumulation of much fat in liver that induces oxygen stress and inflammation reaction. (2) Adipokine imbalance increases leptin and decreases adiponectin that enhances inflammation and angiogenesis. (3) IGF-1 activate proto-oncogens. (4) Dysbiosis in gut: (i) increases deoxycholic acid that damages the DNA of HSC that promotes a senescence-associated secretory phenotype that induces inflammation; (ii) changes gut permeability leading to the influx of LPS which activates TLR of HSC and macrophages, stimulates tumor development. (5) Inherited factors such as the variant of the PNPLA3 gene influencing hepatic lipid metabolism and affected the progress to cancer. At the era hepatitis B and hepatitis C get strategies to control but NAFLD becomes a worse health issue globally, we must pay much attention to the management of NAFLD. (J Intern Med Taiwan 2016; 27: 195-201)