

# 代謝相關脂肪肝病及非酒精性脂肪肝病與 2019 年新型冠狀病毒感染症之關聯

張育霖 陳進生

台南市郭綜合醫院 內科部

## 摘 要

代謝相關脂肪肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 指代謝失能的脂肪肝病，包含非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的大部分病人，為最常見的慢性肝病。2019 年新型冠狀病毒感染症 19 (COVID-19) 肆虐全球，衝擊健康。COVID-19 病人常見肝指數異常。多個統合分析發現：MAFLD 與 NAFLD 增加 COVID-19 重症風險，未明顯增加入住加護病房及死亡風險。MAFLD 與 COVID-19 之間病情作用的可能機轉包括 SARS-CoV-2 病毒的直接細胞毒性、發炎反應、缺氧性傷害、藥物影響、腸道微菌叢失衡 (gut dysbiosis)、脂質代謝物作用、COVID-19 隔離政策等。MAFLD 病人在 COVID-19 疫情期間，應依措施預防 SARS-CoV-2 感染。COVID-19 病人，尤其住院者，應該評估他們有無 MAFLD。偵測出高風險者，及早治療並在出院後密切追蹤。

**關鍵詞：**代謝相關脂肪肝病 (Metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)  
非酒精性脂肪肝病 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)  
2019 年新型冠狀病毒感染症 (Coronavirus disease 2019, COVID-19)

## 前 言

Ludwig 於 1980 提出非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)，以描述無明顯酒精攝取的脂肪肝病<sup>1</sup>。NAFLD 是個排除性診斷，排除病毒性肝炎 B 及 C 與自體免疫疾病等其他肝炎狀態。其特徵是肝的脂肪積聚過多，定義以在病理組織上大於 5% 肝細胞呈現脂肪變性 (steatosis)，或在核磁共振影像呈現脂肪比例大於 5.6%<sup>2</sup>。

Eslam 等於 2020 年發表，倡議以代謝相關脂肪肝病 (metabolic associated fatty liver disease,

MAFLD) 來診斷代謝失能的脂肪肝病<sup>3</sup>，其診斷準則架構在肝脂肪變性 (hepatic steatosis)，加上下列三個準則之一：過重或肥胖、第二型糖尿病、代謝失調 (metabolic dysregulation)。而代謝失調的依據指帶有下列兩項或以上風險因素：

一、腰圍：在高加索人男性 / 女性  $\geq 102/88$  公分，在亞洲人男性 / 女性  $\geq 90/80$  公分。

二、血壓： $\geq 130/85$  mmHg，或正接受特定藥物治療。

三、血漿三酸甘油酯濃度： $\geq 150$  mg/dL，或正接受特定藥物治療。

四、血漿高密度脂蛋白濃度：在男性

<40mg/dL，在女性 <50mg/dL，或正接受特定藥物治療。

五、糖尿病早期 (prediabetes)：空腹血糖濃度為 100 至 125 mg/dL，或餐後兩小時血糖為 149 至 199 mg/dL，或糖化血色素為 5.7 至 6.4%。

六、胰島素抗阻指數 (Homeostasis model assessment (HOMA)-insulin resistance score)：≥2.5。

七、血漿高敏感度 C 反應蛋白濃度：>2 mg/L。

相較 NAFLD 是個排除性診斷，MAFLD 的診斷則具包容性，需有代謝異常，且可並存其他狀態，例如 B 型、C 型肝炎或其他慢性肝病。

NAFLD 在全球盛行率約為 25-33%<sup>4</sup> 而 MAFLD 在全球盛行率約為 39%<sup>5</sup>，為最常見的慢性肝病。MAFLD 與 NAFLD 兩個病人族群間重疊率大約九成<sup>6</sup>。

自 2019 年，由嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒 2 型 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 造成的 2019 年新型冠狀病毒感染症 (Coronavirus disease 2019, COVID-19) 爆發，快速席捲全球，對人類健康與社會經濟造成嚴重衝擊<sup>7</sup>！罹患 COVID-19，很多病人無症狀<sup>8</sup> 或表現輕症，但也有中重症發展甚至致命。除呼吸道影響，也可能出現胃腸道症狀、肝指數異常、心血管風險、血小板數目低下、

敗血症等多重器官失能<sup>9</sup>。

COVID-19 病人常有肝損傷，跟疾病嚴重度相關<sup>10</sup>，進一步探討，對應不同的慢性肝病史，須多注意！MAFLD 含括大部分 NAFLD 病人，為最常見的慢性肝病。本文將探討 MAFLD 及 NAFLD 與 COVID-19 之間的交互影響與相關作用機轉。

## 方 法

此篇文章是以文獻回顧的方式來分析。

在 COVID-19 疾病追蹤，於 17-58% 病人的肝生化指數異常。多數病人於疾病早期呈現 alanine amino-transferase (ALT) 及 / 或 aspartate aminotransferase (AST) 輕到中度升高，少數病人血清膽紅素 (bilirubin) 濃度升高。這意味者由 SARS-CoV-2 感染造成的肝傷害是以肝細胞為主，而非膽汁鬱積。雖然大部分 COVID-19 病人的肝傷害在病程結束後康復，但曾有嚴重 COVID-19 疾病造成永久性肝損傷的病例被報告<sup>9</sup>。原已有慢性肝病的人，尤其肝硬化者，一旦罹患 COVID-19，有高風險住院及死亡率<sup>11</sup>。

欲探討 COVID-19 與慢性肝病的關聯，自然要考量它與最常見的 MAFLD 及 NAFLD 的交互影響。近三年的相關研究結果略有分歧，應與初始病例數還不多及研究大多為回溯性研究有關。若挑選較嚴謹的研究，作統合分析 (meta-analysis)，可參考以下文獻 (表一)：

表一：近年探討 MAFLD 及 NAFLD 與 COVID-19 病情關聯的統合分析文獻

統合分析	Amrish Singh 等 <sup>12</sup>	Lu Pan 等 <sup>13</sup>	Ziwen Tao 等 <sup>14</sup>	Péter Jenő Hegyi 等 <sup>15</sup>	Umar Hayat 等 <sup>16</sup>
類型	病例對照、 世代研究	病例對照、 橫斷面研究	世代研究、 病例對照、 橫斷面研究	世代研究	世代研究、 病例對照、 橫斷面研究
年份	2021	2020	2021	2021	2022
病人數	1851	1293	2141	7284	1746
MAFLD 及 NAFLD 與 COVID-19 的關聯	NAFLD 增加 COVID-19 重症風 險 2.6 倍，入住加 護病房風險 1.66 倍。與 COVID-19 死亡率風險的關聯 未達統計學意義。	MAFLD 在 COVID-19 病 人的盛行率為 31%。MAFLD 增加 COVID-19 重症風險達 2.93 倍。	MAFLD 在 COVID-19 病人的盛行率為 36%。MAFLD 增 加 COVID-19 重症風 險，但 MAFLD 與 COVID-19 死亡率的關 聯未達統計學意義。	MAFLD 與 NAFLD 皆增加 COVID-19 重症風險。MAFLD 與 NAFLD 對 COVID-19 入住加護 病房風險及死亡率的 關聯未達統計學意 義。	MAFLD 增 加 COVID-19 重症風 險達 3 倍，入住加 護病房風險達 1.46 倍。MAFLD 與 COVID-19 死亡率的 關聯未達統計學 意義。

一、Ambrish Singh 等於 2021 年發表，從 MEDLINE、EMBASE 及 Cochrane Central 資料庫選取合適文獻，使用 Review Manager version 5.4.1 軟體統合分析 14 個中高品質 (the Newcastle-Ottawa scale 平均 8 分) 的觀察性研究，包括 11 個回溯性世代研究 (Cohort Study)、3 個病例對照研究 (Case-control Study)，共 19149 位參與人次，1851 位 NAFLD 病人。其結果顯示相較非 NAFLD 者，NAFLD 增加 COVID-19 重症風險達 2.6 倍，入住加護病房風險達 1.66 倍。與 COVID-19 死亡率的風險為 1.01 倍，未達統計學意義<sup>12</sup>。

二、Lu Pan 等於 2020 年發表，從 PubMed、EMBASE、Medline (OVID) 及 MedRxiv 資料庫選取合適文獻，使用 Stata 14.0 軟體作統合分析，包括 4 個橫斷面研究 (cross-sectional study) 及 2 個病例對照研究，共 1293 位病人。其結果顯示 MAFLD 在 COVID-19 病人的盛行率為 31%。MAFLD 增加 COVID-19 重症風險達 2.93 倍<sup>13</sup>。

三、Ziwen Tao 等於 2021 年發表，從 PubMed、Embase、Cochrane Library 及 Web of Science 資料庫選取合適文獻，使用 Review Manager version 5.3 軟體作統合分析，涵括 7 個嚴謹研究 (1 個病例對照研究、1 個世代研究、5 個橫斷面研究)，2141 位病人。其結果顯示 MAFLD 在 COVID-19 病人的盛行率為 36%，MAFLD 增加 COVID-19 重症的風險，但 MAFLD 與 COVID-19 死亡率的相關性不明確<sup>14</sup>。

四、Péter Jenő Hegyi 等於 2021 年發表，從 Scopus、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、Web of Science、Embase 及 MEDLINE (via PubMed) 資料庫選取合適文獻，使用 Stata 15 資料分析及統計軟體作統合分析，包括九個研究，共 7284 位病人。其結果顯示 MAFLD 較非 MAFLD 者 COVID-19 重症風險為 2.6 倍。以 NAFLD 分析，相較非 NAFLD 者，其 COVID-19 重症風險為 5 倍。MAFLD 與 NAFLD 相較無此二疾病者在 COVID-19 入住加護病房風險及死亡率的增加未達統計學意義<sup>15</sup>。

五、Umar Hayat 等於 2022 年發表，從 Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)、PubMed/Medline、Google Scholar、LILACs 及 Embase 資料庫選取合適文獻，使用 RStudio 軟體統合分析 16 個高品質 (the Newcastle-Ottawa scale 高分) 的觀察性研究，涵蓋 3 個病例對照或橫斷面研究、13 個回溯性世代研究，共 11484 位參與人次，1746 位 MAFLD 病人。其結果顯示 MAFLD 增加 COVID-19 重症風險達 3 倍。相較非 MAFLD 組，有 1.46 倍風險入住加護病房。MAFLD 與 COVID-19 死亡率的關聯未達統計學意義<sup>16</sup>。

## 結 果

依以上統合分析，發現 MAFLD 與 NAFLD 增加 COVID-19 重症的風險，可能增加入住加護病房比例，未增加死亡率。後續還待更多更嚴謹的研究證明其關連，也釐清代謝性共病是否造成影響。

## 討 論

透過一些研究，可發現不單 MAFLD 等肝病影響 COVID-19 病程，SARS-CoV-2 感染也會影響肝病的進展：

一、在非酒精性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 的肝類器官培育 (organoid culture) 研究中，發現它提升泛素 D (ubiquitin D) 而降低宿主抗病毒反應，致放任 SARS-CoV-2 偽病毒感染<sup>17</sup>。在 NAFLD 病人的肝，Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) 會上調，它是 SARS-CoV-2 的進入點 (entry points)，這機轉使 NAFLD 病人易感染 SARS-CoV-2，惡化 COVID-19 疾病<sup>18</sup>。

二、MAFLD 病程因感染 SARS-CoV-2 而惡化。在本無代謝疾病者，SARS-CoV-2 會促進代謝性併發症包括高血糖、高血壓及降低高密度脂蛋白。合併 MAFLD 及 COVID-19 病人的肝損傷比無 COVID-19 的 MAFLD 者嚴重<sup>9</sup>。Jovana 於 2022 的研究調查 235 位 COVID-19 住院者，其住院時的 MAFLD 盛行率是 37.3%，在出院後的 MAFLD 盛行率則為 55.3%<sup>19</sup>。意

謂有些人在 COVID-19 後發生 MAFLD，所以 MAFLD 可歸於 2019 冠狀病毒病長期綜合症 (長冠症, post-acute COVID-19 syndrome)。

MAFLD 與 COVID-19 之間的交互影響致使肝損傷更加重！發掘 MAFLD 病人罹患 COVID-19 後，嚴重損害肝及身體其他系統的可能機轉，有助改善病情及研發治療。MAFLD 與 COVID-19 之間作用的可能機轉如下 (圖一)：

(一) SARS-CoV-2 病毒的直接細胞毒性：

SARS-CoV-2 透過其蛋白如 ORF3a，可引發細胞凋亡 (apoptosis)<sup>20</sup>。被 SARS-CoV-2 感染的肝細胞，呈現粒線體腫脹，內質網擴張等細胞病變。組織學上可觀測到大量細胞凋亡<sup>21</sup>。

(二) 發炎反應

COVID-19 嚴重時，病人可能遭遇細胞激素風暴症候群 (cytokine storm syndrome)<sup>22</sup>。受 SARS-CoV-2 感染後，病態 T 細胞產生顆粒性白血球集落刺激因子，即白血球生長素 (GM-CSF)，它活化 CD14+CD16+ 發炎性單核球 (monocytes)，進而產生大量介白素 (Interleu-

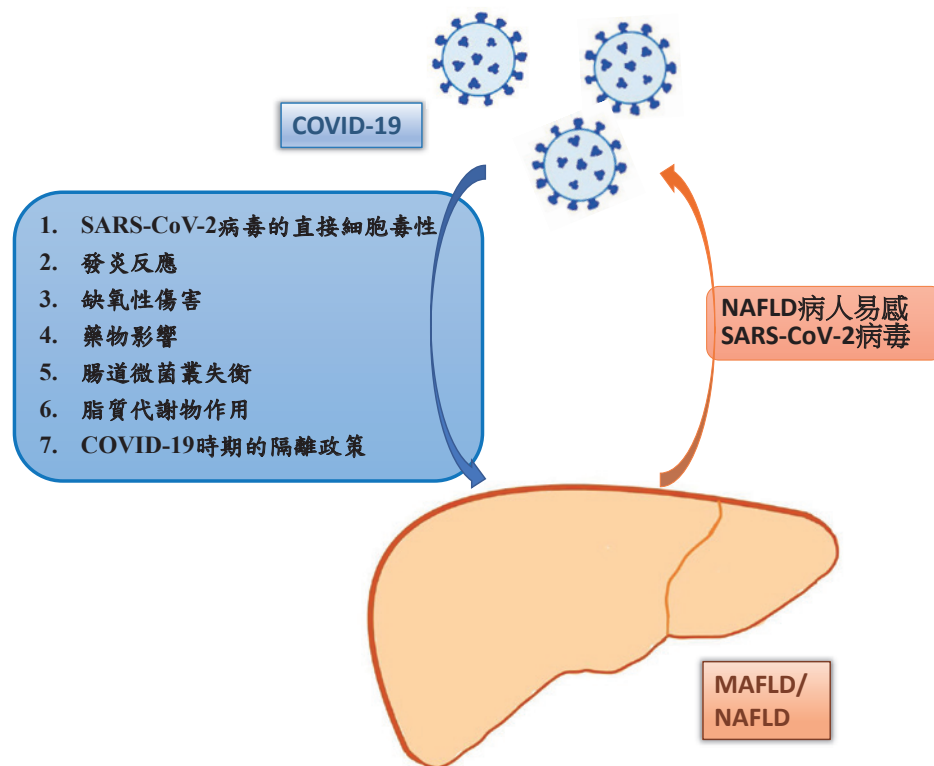
kin-6, IL-6) 及其他促炎性細胞因子，造成發炎風暴 (inflammatory storm)，導致多器官損傷，包括肺及肝臟。這些發炎反應也會使 MAFLD 惡化<sup>23</sup>。

(三) 缺氧性傷害

COVID-19 重症病人常遭遇嚴重併發症包括急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 及多重器官衰竭，引發低血氧及休克，造成肝缺血及缺氧。在活體內及組織模式的實驗都顯現肝缺血及缺氧將導致肝細胞死亡及發炎細胞瀰漫。在低血氧及休克下，肝細胞缺乏氧氣，加上脂質積聚會使細胞死亡。大量增加的活化氧物質 (Reactive oxygen species, ROS) 及它們的過氧化產物將增幅多種促發炎因子，損害肝臟<sup>24</sup>。

(四) 藥物影響

許多治療 COVID-19 的藥物，如：Lopinavir/ritonavir、Remdesivir、Hydroxychloroquine、Azithromycin、Tocilizumab，及控制病情的 Acetaminophen、抗生素等，都可能引起肝傷



圖一：MAFLD 及 NAFLD 與 COVID-19 之間交互作用的可能機轉。

害。MAFLD 且罹患 COVID-19 的病人在多重用藥下易有肝毒性危機。COVID-19 的免疫風暴中，TNF- $\alpha$ , IL1-b and IL-6 等發炎性細胞激素明顯增加多種藥物如抗生素的肝毒性傾向。另相較於瘦的個體，有些藥在肥胖 MAFLD 病人更具肝毒性<sup>25</sup>。

#### (五) 腸道微菌叢失衡

過去的文獻已知腸道微菌叢 (gut microbiota) 在肺感染症上佔有角色，也知肺感染症會造成腸道微菌叢紊亂。新近的研究發現腸道，尤其小腸有 ACE2 受體，及於 SARS-CoV-2 感染病人的糞便檢測出病毒，意謂著腸道在 SARS-CoV-2 感染及發炎上佔重要角色<sup>26</sup>。

當腸道微菌叢失衡，進入體內傳送至肝的病原相關分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 增加，將損害肝臟，也引起免疫反應，較嚴重的將誘發細胞激素風暴，導致厲害的發炎反應，傷及全身<sup>23</sup>。

#### (六) 脂質代謝物作用

MAFLD 病人因 COVID-19 引發全身病情時，一些治療藥物如類固醇、phenobarbital、ritonavir、rosiglitazone 及 tetracycline 等<sup>27</sup> 會惡化原有的脂肪肝，致發炎及纖維化，加速進展至非酒精性脂肪肝炎。藥物也可抑制粒線體的脂肪酸氧化及降低極低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL) 的分泌。藥物可直接促成脂質新生 (de novo lipogenesis)，或間接經胰島素抗性使脂質增加。藥物損害粒線體呼吸鏈 (mitochondrial respiratory chain, MRC)，產生活化氧物質，引起的氧化壓力及因而大量製造發炎前驅包泌素 (pro-inflammatory cytokines) 如 TNF- $\alpha$  及前纖維化胞泌素 (pro-fibrotic cytokines) 如 TGF- $\beta$ ，加速非酒精性脂肪肝病到非酒精性脂肪肝炎的進程<sup>25</sup>。

#### (七) COVID-19 時期的隔離政策

疫情下，封鎖 (lockdowns) 等隔離措施雖防範 SARS-CoV-2 傳播，卻也對慢性肝病的臨床處置造成重大影響，尤其是對於肝硬化、肝癌及等待肝移植者<sup>28</sup>。依據美國移植接受者註冊 (the Scientific Registry of Transplant Recipients, SRTR) 資料，因肝癌而行肝移植的比例，由

2002 年的 6.4% 升高到 2016 年的 23.0%。而肝癌病人中，非酒精性脂肪性肝炎的占比由 2002 年的 2.1% 升高到 2016 年的 16.2%，增加 7.7 倍<sup>29</sup>。從美國的器官分享聯合網路作業 (United Network for Organ Sharing, UNOS) 2018 年 4 月至 2020 年 2 月的資料分析：COVID-19 疫情影響肝移植活動，肝移植尤其因肝癌而進行的減少，但因酒精性肝病 (alcohol-associated liver disease, ALD) 及慢性肝衰竭急性發作 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 而進行的肝移植增加。應是因隔離政策使面對面的臨床追蹤減少、肝硬化者的照護延遲，且酗酒比例提升，致使慢性肝衰竭急性發作嚴重到需肝移植者增加<sup>30</sup>。

Ángel Arturo 的研究指出封鎖措施使病人減少身體活動 (physical activity, PA)，增加體重、身體質量指數；肝指數 AST、ALT、GGT 上升，膽固醇、三酸甘油脂、低密度脂蛋白上升，高密度脂蛋白下降；血壓及血糖上升。結果改變胰島素抗性，提升 MAFLD 呈現的風險<sup>31</sup>。

MAFLD 病人因社交距離限制、擔心進入醫院的罹患 COVID-19 風險，而中斷原應有的肝臟診治追蹤。這將增加漏診、肝失代償等病情惡化及死亡風險。惡化的病情及死亡造成全球經濟危機。失業、破產、金錢及食物短缺、社會隔離及家庭議題都將浮現，也因而加重酒精、藥物濫用<sup>28</sup>。正傾力防治 COVID-19 的醫療體系，要再控制這些精神及健康迫害實是沉重負擔。

為避免或減少 MAFLD 病人感染 SARS-CoV-2，遭到 COVID-19 重症的風險，MAFLD 病人應更注意防治 COVID-19 對策：

#### 1. 預防

MAFLD 及肝纖維化病人預防 COVID-19，除在公共場合及通風不佳處戴口罩、保持社交距離及勤保持手部衛生外，可尋求遠距醫療。考量慢性肝病及代謝疾病病人罹患 COVID-19 重症的風險，MAFLD 病人應該接受 COVID-19 疫苗施打<sup>32</sup>。

#### 2. 治療

感染 SARS-CoV-2 的 MAFLD 病人應及時診斷及接受標準治療<sup>9</sup>。留意使 COVID-19 及代謝惡化的因子，強化健康生活型態、維持營養、監控體重、治療代謝性共病<sup>10</sup>。MAFLD 病人常有代謝性共病，如糖尿病、高血壓及肥胖，這些都是影響 COVID-19 病況的危險因子。監測治療它們可降低 MAFLD 病人感染 SARS-CoV-2 後不良預後的風險<sup>9</sup>。

### 3. 追蹤

對 COVID-19 確診者，調查他原已有的肝病及代謝疾病，包括 MAFLD，評估其風險，密切追蹤肝功能及全身的影響<sup>15</sup>。

## 結 論

NAFLD 及近年被倡議診斷的 MAFLD 是世界最常見的慢性肝病。MAFLD 與 NAFLD 病人在罹患 COVID-19 時，增加重症的風險，特別是具肝纖維化與帶有其他代謝性共病者。

MAFLD 及 NAFLD 與 COVID-19 之間可能透過 SARS-CoV-2 病毒的直接細胞毒性、發炎反應、缺氧性傷害、藥物影響、腸道微生物叢失衡、脂質代謝物作用等機轉交互作用，加上 COVID-19 疫情及隔離政策攪亂常規醫療與健康作息，導致嚴重病情。

MAFLD 族群在 COVID-19 疫情期間，須依措施預防 SARS-CoV-2 感染，除在公共場合及通風不佳處戴口罩、保持社交距離及勤保持手部衛生外，可尋求遠距醫療。而所有 COVID-19 病人，尤其住院者，應評估他們有無 MAFLD。偵測出高風險者，及早治療並在出院後密切追蹤。

## 參考文獻

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(7):434-8.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64(6):1388-402.
- 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(1):202-9.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84.
- 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(3):619-629.e7.
- Targher G, Byrne CD. From nonalcoholic fatty liver disease to metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Is it time for a change of terminology? *Hepatoma Res* 2020;6:64.
- Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, et al. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(8):2690.
- Albano D, Bertagna F, Bertoli M, Bosio G, et al. Incidental findings suggestive of COVID-19 in asymptomatic patients undergoing nuclear medicine procedures in a high-prevalence region. *J Nucl Med* 2020;61(5):632-6.
- Chen H, Chen Q. COVID-19 pandemic: Insights into interactions between SARS-CoV-2 infection and MAFLD. *Int J Biol Sci* 2022;18(12):4756-67.
- Driggers KE, Sadowski BW, Shagla E, Kwok RM. Care of the hepatology patient in the COVID-19 era. *Curr Hepatol Rep* 2022;21(2):9-20.
- Voiosu A, Roman A, Pop R, et al. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 and liver injury: a retrospective analysis and a multicenter experience. *Rom J Intern Med* 2022;60(1):49-55.
- Singh A, Hussain S, Antony B. Non-alcoholic fatty liver disease and clinical outcomes in patients with COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15(3):813-22.
- Pan L, Huang P, Xie X, Xu J, Guo D, Jiang Y. Metabolic associated fatty liver disease increases the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2021;53(2):153-7.
- Tao Z, Li Y, Cheng B, Zhou T, Gao Y. Risk of severe COVID-19 increased by metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2021;55(10): 830-5.
- Hegyí PJ, Váncsa S, Ocskay K, et al. Metabolic associated fatty liver disease is associated with an increased risk of severe COVID-19: A systematic review with meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:626425.
- Hayat U, Ashfaq MZ, Johnson L, et al. The association of metabolic-associated fatty liver disease with clinical outcomes of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Kans J Med* 2022;15:241-6.
- McCarron S, Bathon B, Conlon DM, et al. Functional characterization of organoids derived from irreversibly damaged liver of patients with NASH. *Hepatology* 2021;74(4):1825-44.
- Meijnikman AS, Bruin S, Groen AK, Nieuwdorp M, Herrema H. Increased expression of key SARS-CoV-2 entry points in multiple tissues in individuals with NAFLD. *J Hepatol* 2021; 74(3):748-9.

19. Milic J, Barbieri S, Gozzi L, et al. Metabolic-associated fatty liver disease is highly prevalent in the postacute COVID syndrome. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(3):ofac003.
20. Ren Y, Shu T, Wu D, et al. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. *Cell Mol Immunol* 2020;17(8):881-3.
21. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020;73(4):807-16.
22. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033-4.
23. Miele L, Napodano C, Cesario A, et al. COVID-19, adaptive immune response and metabolic-associated liver disease. *Liver Int* 2021;41(11):2560-77.
24. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, et al. COVID-19 and Liver dysfunction: Current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8(1):18-24.
25. Ferron PJ, Gicquel T, Mégarbane B, Clément B, Fromenty B. Treatments in Covid-19 patients with pre-existing metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A potential threat for drug-induced liver injury? *Biochimie* 2020;179:266-74.
26. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res* 2020;285:198018.
27. Fromenty B. Drug-induced liver injury in obesity. *J Hepatol* 2013;58(4):824-6.
28. Pawlotsky JM. COVID-19 and the liver-related deaths to come. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(9):523-5.
29. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(4):748-55.
30. Kuo YF, Kwo P, Wong RJ, Singal AK. Impact of COVID-19 on liver transplant activity in the USA: Variation by etiology and cirrhosis complications. *J Clin Transl Hepatol* 2023;11(1):130-5.
31. López-González ÁA, Altisench Jané B, Masmiquel Comas L, Arroyo Bote S, González San Miguel HM, Ramírez Manent JI. Impact of COVID-19 lockdown on non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance in adults: A before and after pandemic lockdown longitudinal study. *Nutrients* 2022;14:2795.
32. Campos-Murguía A, Román-Calleja BM, González-Regueiro JA, et al. Clinical perspectives, assessment, and mechanisms of metabolic-associated fatty liver disease in patients with COVID-19. *World J Gastroenterol* 2021;27(33):5502-19.

## Association of Metabolic Associated Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease with COVID-19

Yu-Lin Chang, Jin-Sheng Chen

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

MAFLD was defined as hepatic steatosis with overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, or evidence of metabolic dysregulation. MAFLD comprises most patients formerly diagnosed as NAFLD. MAFLD is the most common chronic liver disease worldwide. COVID-19 pandemic has impact on global health. Liver biochemistry abnormalities appear to be common in COVID-19 patients. Meta-analysis studies showed that MAFLD is associated with heavy COVID-19 but is not associated with ICU admission and mortality. The potential mechanisms for COVID-19 promoting MAFLD progression include direct cytotoxicity of virus, inflammatory response, hypoxic injury, drug-induced liver injury, gut dysbiosis, dysregulation of hepatic lipid metabolism and the quarantine policies of COVID-19. Patients with MAFLD should prevent infection of SARS-CoV-2. Patients with COVID-19, especially those admitted to the hospital, should be screened for the presence of MAFLD. Efforts should be made to detect patients at risk and do the proper treatment. Close follow-up is encouraged after discharge. (*J Intern Med Taiwan* 2023; 34: 32-38)