

DOI: 10.12037/YXQY.2025.01-06

# 中老年超重/肥胖人群代谢功能障碍相关脂肪性肝病与2型糖尿病的相关性研究

张雪冰, 王连洁, 李潇然, 王世东 (北京中医药大学东直门医院内分泌科, 北京 100700)

**【摘要】** 目的 探讨中老年超重/肥胖人群代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 与2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的相关性。方法 2011年11月至2012年8月, 在北京市石景山区老山、金顶、苹果园3个社区进行以社区人群为基础的横断面调查, 共调查 $\geq 40$ 岁超重/肥胖居民13 084例 (男性4 899例, 女性8 185例)。采用标准调查问卷, 收集受试者的基本信息、生活方式、既往病史, 根据已建立的标准方法对所有受试者进行体格检查。对于无糖尿病病史的受试对象行75 g口服葡萄糖耐量试验, 对于既往有糖尿病病史者行标准馒头餐试验。测定空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A1c, HbA1c) 和糖负荷后2 h血糖 (2-hour plasma glucose, PG2h)。采用 logistic 回归分析 MAFLD 与 T2DM 的相关性。结果 中老年超重/肥胖人群中, MAFLD 的患病率为 19.6%, MAFLD 患者 T2DM 的患病率为 35.9%; 在消除年龄、糖尿病家族史、吸烟、饮酒、腹型肥胖、高血压、血脂异常等混杂因素后, MAFLD 患者发生 T2DM 的风险是非 MAFLD 患者的 1.566 倍。T2DM 个体发生 MAFLD 的风险是糖代谢正常个体的 1.639 倍。MAFLD 组 TC、TG、LDL-C、FPG、PG2h、HbA1c 水平显著高于非 MAFLD 组; 而 HDL-C 水平低于非 MAFLD 组。结论 MAFLD 是 T2DM 独立的危险因素, 反之, T2DM 亦增加了 MAFLD 的发生风险。

**【关键词】** 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝病; 2型糖尿病; 胰岛素抵抗; 超重/肥胖

## A study on the relationship between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus in overweight/obese middle-aged and elderly population

Zhang Xuebing, Wang Lianjie, Li Xiaoran, Wang Shidong (Department of Endocrinology, Dongzhimen Hospital Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Corresponding author: Wang Shidong, E-mail: A2082@bucm.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To explore the relationship between metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in overweight/obese middle-aged and elderly population. **Methods** The study was a cross-sectional survey which was conducted in Laoshan, Jinding and Pingguoyuan communities in Shijingshan district, Beijing, China from November 2011 to August 2012. A total of 13 084 overweight/obese residents (men, 4 899; women, 8 185) aged  $\geq 40$  years were recruited in the study. Data on demographic information, lifestyle, and previous history of diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia were collected by standard questionnaires. All subjects were examined by trained physicians according to established standard methods. The subjects without history of diabetes were given a standard 75 g glucose solution, and the standard steamed bun meal test was performed in subjects with diabetes history. Fasting plasma glucose (FPG), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), glycated hemoglobin A1c (HbA1c) and 2-hour plasma glucose (PG2h) were measured. The association between MAFLD and T2DM was evaluated by multivariate logistic regression. **Results** The overall prevalence of MAFLD was 19.6% in the overweight/obese middle-aged and elderly population. The prevalence of T2DM in the subjects with MAFLD was 35.9%. After adjustment for confounders including age, diabetic family history, smoking, alcohol intake, abdominal obesity hypertension, and dyslipidemia, multivariable logistic regression analysis shown that the odds ratio (OR) was 1.566 (95% CI: 1.403-1.748) for T2DM in the subjects with MAFLD, compared with those without MAFLD. The multiple logistic regression analysis demonstrated that the OR was 1.639 (95% CI: 1.472-1.824) for MAFLD in the participants with T2DM, compared with those with normal glucose tolerance (NGT). The average values of TC, TG, LDL-C, FPG, PG2h, HbA1c were significantly higher in the subjects with MAFLD than those without MAFLD. On the contrary,

通信作者: 王世东 E-mail: A2082@bucm.edu.cn

serum HDL-C level was significantly lower among MAFLD participants than those without MAFLD. **Conclusions** MAFLD was an independent risk factor for T2DM. Whereas, T2DM increased the risk of developing MAFLD.

**【Key words】** Metabolic associated fatty liver disease; Nonalcoholic fatty liver disease; Type 2 diabetes mellitus; Insulin resistance; Overweight/obesity

近年来,由于不健康的生活方式和城市化进程的加速,非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病率显著上升,成为最常见的慢性肝病之一,给国家医疗保健系统带来沉重的负担。全球NAFLD的患病率为32.4%,我国NAFLD的患病率为29.2%<sup>[1-2]</sup>。NAFLD是一种多系统疾病,不仅罹患肝脏相关并发症的风险较高,也增加了其他肝外疾病的发生风险,包括2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、代谢综合征(metabolic syndrome, MS)、动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)等<sup>[3]</sup>。T2DM和NAFLD呈强烈的双向作用,互为因果,相互影响<sup>[4]</sup>。一方面,NAFLD不仅增加了T2DM的发生风险<sup>[5-6]</sup>,而且也增加了T2DM并发症发生的风险<sup>[7]</sup>;另一方面,在T2DM患者中NAFLD的患病率及进展期肝病的风险亦显著增加<sup>[8-11]</sup>。由于NAFLD与代谢性疾病密切相关,新的专家共识将NAFLD更名为代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD),更强调了代谢因素在疾病发生发展过程中的关键作用。MAFLD的定义是以肝脏脂肪变性为基础,同时满足以下3个标准之一:代谢功能障碍的临床证据、T2DM或超重/肥胖<sup>[12-13]</sup>。肥胖和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是MAFLD和T2DM共同的发病基础,超重/肥胖人群中MAFLD的患病率显著高于非超重/肥胖人群,估计全球超重/肥胖成人的MAFLD患病率为50.7%<sup>[14]</sup>。因此,超重/肥胖和MAFLD共存的情况下,发生T2DM的风险将进一步升高,应加强对这类高危人群的筛查及管理。目前,在中国人群中进行的有关MAFLD与T2DM相关性的流行病学研究比较少。因此,我们在北京中老年超重/肥胖人群中探索了MAFLD的患病率,及其与T2DM的相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究是一项以社区人群为基础的横断面整

群抽样调查。于2011年11月至2012年8月在北京市石景山区3个社区(老山、金顶、苹果园)整群抽取年龄 $\geq 40$ 岁的居民。纳入标准为:①年龄 $\geq 40$ 岁的居民;②具有良好的依从性;③获得书面的知情同意书。排除标准为:行动不便、年老体弱、交流障碍或依从性差者。共有19 274例受试者参加调查,所有参与研究的受试者在数据收集之前签署知情同意书。基本信息缺失、缺少空腹血糖或糖负荷后血糖及体重正常者共6 190例被排除,最终共有13 084例(男性4 899例,女性8 185例)被纳入,年龄40~93岁,平均(58.1 $\pm$ 8.2)岁。本研究经中国人民解放军总医院伦理委员会审批通过(EC2012-046)。

### 1.2 研究方法

由经过培训的医生完成标准的调查问卷,内容包括基本信息、生活方式、既往MAFLD、冠心病、脑卒中、高血压、糖尿病、高脂血症病史等。根据已建立的标准方法,由经过培训的医生对所有受试者进行体格检查。检查内容包括身高、体重、腰围、臀围、血压和心率。75 g口服葡萄糖耐量试验或标准馒头餐试验按常规方法。血糖在全自动生化检测仪上采用己糖激酶法进行测定(Modular P800,罗氏)。空腹甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)在自动分析仪上采用化学发光法测定(Modular E170,罗氏)。糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)采用高压液相色谱法测定。

### 1.3 诊断标准及相关定义

1.3.1 2型糖尿病及糖尿病前期的诊断 参照中国2型糖尿病防治指南(2020版)标准:T2DM诊断标准为空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L或糖负荷后2 h血糖(2 h plasma glucose, PG2h)  $\geq 11.1$  mmol/L或既往明确诊断糖尿病并治疗者;糖尿病前期诊

断标准为  $6.1 \text{ mmol/L} \leq \text{空腹血糖} < 7.0 \text{ mmol/L}$ , 或  $7.8 \text{ mmol/L} \leq \text{糖负荷后 2 h 血糖} < 11.1 \text{ mmol/L}$ <sup>[15]</sup>。

1.3.2 高血压 血压  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$  或已确诊为高血压并治疗者。

1.3.3 血脂异常 TC  $\geq 5.2 \text{ mmol/L}$ , 或 TG  $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ , 或 HDL-C  $< 1.0 \text{ mmol/L}$ , 或 LDL-C  $\geq 3.4 \text{ mmol/L}$ , 或已服用调脂药物。

1.3.4 代谢功能障碍相关脂肪性肝病诊断标准 基于腹部超声诊断脂肪性肝病。代谢功能障碍相关脂肪性肝病的诊断标准: 参照中国肝病学会的诊断标准<sup>[13]</sup>, 以肝脏脂肪变性为基础, 同时满足以下 3 个标准之一: 代谢功能障碍的临床证据、T2DM 或超重/肥胖。脂肪性肝病由受试者自我报告, 合并超重/肥胖者诊断为 MAFLD; 无脂肪性肝病者纳入非 MAFLD 组。该研究未进一步细分非酒精性脂肪肝炎和肝纤维化。

#### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 进行统计分析。符合正态分布计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 偏态分布计量资料采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 计数资料或患病率采用百分数表示。正态分布计量资料组间比较采用  $t$  检验, 非正态分布计量资料组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。采用 logistic 回归分析 MAFLD 与 T2DM 的相关性。采用双尾检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 样本人群基线特征

本研究共纳入 13 084 例中老年超重/肥胖个体 (MAFLD 组 2 565 例, 非 MAFLD 组 10 519 例)。MAFLD 组腰围 (waist circumference,

WC)、BMI、腰臀比 (waist-to-hip ratio, WHR)、腰高比 (waist-to-height ratio, WHtR)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、TC、TG、LDL-C、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、PG2h、HbA1c、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、甘油三酯葡萄糖乘积指数 (Triglyceride-Glucose Index, TyG) 均显著高于非 MAFLD 组; 而 MAFLD 组 HDL-C 低于非 MAFLD 组。MAFLD 组高血压、血脂异常、糖尿病前期 (pre-diabetes, pre-DM)、T2DM 及 ASCVD 的患病率均明显高于非 MAFLD 组。见表 1。

### 2.2 代谢功能障碍相关脂肪性肝病的患病率及其危险因素分析

样本人群, MAFLD 的患病率为 19.6% (男性 20.5%, 女性 19.1%)。其中, 26.2% 的 T2DM 个体合并 MAFLD, 19.9% 的 pre-DM 个体合并 MAFLD, 15.7% 的糖代谢正常 (normal glucose tolerance, NGT) 个体合并 MAFLD。在男性, 40~<50 岁年龄组 MAFLD 的患病率最高, 为 28.8%, 随着年龄的增长, MAFLD 的患病率逐渐下降。在女性, 60~<70 岁组 MAFLD 患病率达到高峰, 为 23.9%。以 MAFLD 为因变量, 年龄、吸烟、饮酒、腹型肥胖 (男性 WC  $\geq 90 \text{ cm}$ , 女性 WC  $\geq 85 \text{ cm}$ )、合并高血压、血脂异常、pre-DM、T2DM 为自变量, 进行多因素 logistic 回归分析。结果显示既往吸烟、当前饮酒、腹型肥胖、合并高血压、血脂异常、pre-DM、T2DM 均是 MAFLD 独立的危险因素。T2DM 个体发生 MAFLD 的风险是 NGT 个体的 1.639 倍。见图 1 和表 2。

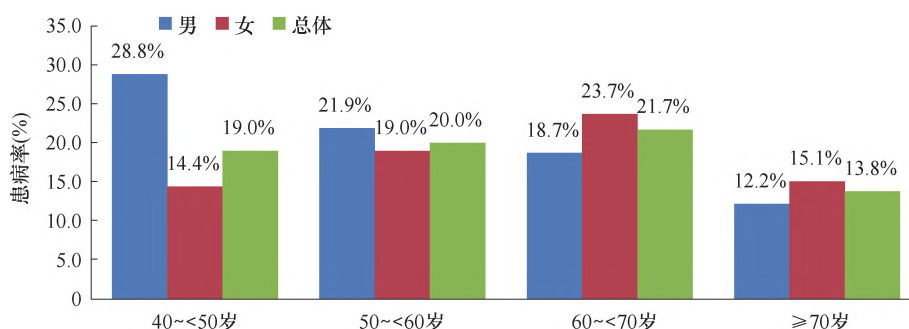


图 1 不同年龄组 MAFLD 的患病率

注: MAFLD, 代谢功能障碍相关脂肪性肝病。

表1 MAFLD组和非MAFLD组中老年超重/肥胖个体基线特征比较

项目	非MAFLD组(10 519例)	MAFLD组(2 565例)	P值
男/女(例)	3 896/6 623	1 003/1 562	<0.001
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	58.2 $\pm$ 8.3	57.7 $\pm$ 7.5	0.006
腰围( $\bar{x}\pm s$ ,cm)	87.0 $\pm$ 7.6	89.5 $\pm$ 7.9	<0.001
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	27.2 $\pm$ 2.6	28.3 $\pm$ 3.0	<0.001
腰臀比( $\bar{x}\pm s$ )	0.90 $\pm$ 0.06	0.92 $\pm$ 0.06	<0.001
腰高比( $\bar{x}\pm s$ )	0.54 $\pm$ 0.05	0.55 $\pm$ 0.05	<0.001
SBP( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	134.1 $\pm$ 16.9	135.2 $\pm$ 16.3	0.001
DBP( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	76.7 $\pm$ 9.9	77.2 $\pm$ 9.8	0.014
TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	5.25 $\pm$ 1.51	5.36 $\pm$ 1.64	0.002
TG[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mmol/L]	1.40(1.01,1.96)	1.68(1.21,2.30)	<0.001
HDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.37 $\pm$ 0.35	1.29 $\pm$ 0.30	0.002
LDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	3.22 $\pm$ 0.82	3.31 $\pm$ 0.86	<0.001
HbA1c[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),%]	5.9(5.6,6.3)	6.1(5.7,6.6)	<0.001
FPG[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mmol/L]	5.56(5.15,6.25)	5.78(5.30,6.72)	<0.001
PG2h[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mmol/L]	7.50(6.17,10.00)	8.26(6.60,11.27)	<0.001
ALT[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),U/L]	21.5(15.9,31.1)	25.3(18.4,36.7)	<0.001
TyG( $\bar{x}\pm s$ )	8.0 $\pm$ 0.6	8.2 $\pm$ 0.6	<0.001
吸烟[例(%)]			
现在吸烟	1 904(18.1)	452(17.6)	0.001
过去吸烟,现已戒烟	572(5.4)	189(7.4)	0.001
饮酒[例(%)]			
现在饮酒	1 125(10.7)	330(12.9)	<0.001
过去饮酒,现已戒烟	227(2.2)	74(2.9)	<0.001
高血压[例(%)]	5 236(49.8)	1 577(61.5)	<0.001
血脂异常[例(%)]	7 328(69.7)	2 109(82.2)	<0.001
Pre-DM[例(%)]	2 708(25.7)	674(26.3)	<0.001
T2DM[例(%)]	2 599(24.7)	921(35.9)	<0.001
ASCVD[例(%)]	1 103(10.5)	480(18.7)	<0.001

注: BMI, 体质指数; SBP, 收缩压; DBP, 舒张压; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; HbA1c, 糖化血红蛋白; FPG, 空腹血糖; PG2h, 糖负荷后2h血糖; ALT, 谷丙转氨酶; TyG, 甘油三酯-葡萄糖指数; Pre-DM, 糖尿病前期; T2DM, 2型糖尿病; ASCVD, 动脉粥样硬化性心血管疾病。

表2 MAFLD的危险因素分析

项目	OR(95%CI)	P值
年龄		
$\geq 70$ 岁	1	
60~<70岁	1.973(1.657~2.350)	<0.001
50~<60岁	2.052(1.736~2.427)	<0.001
40~<50岁	2.279(1.863~2.789)	<0.001
吸烟		
过去吸烟, 现已戒烟	1.243(1.031~1.498)	0.023
现在吸烟	0.848(0.745~0.966)	0.013
饮酒		
过去饮酒, 现已戒烟	1.184(0.892~1.573)	0.242
现在饮酒	1.251(1.077~1.454)	0.003
腹型肥胖	1.593(1.453~1.747)	<0.001
高血压	1.454(1.323~1.597)	<0.001
血脂异常	1.799(1.608~2.012)	<0.001
pre-DM	1.196(1.069~1.338)	0.002
T2DM	1.639(1.472~1.824)	<0.001

注: MAFLD, 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; pre-DM, 糖尿病前期; T2DM, 2型糖尿病。

### 2.3 代谢功能障碍相关脂肪性肝病与2型糖尿病多因素logistic回归分析

模型1: 以年龄、糖尿病家族史、MAFLD作

为自变量; 模型2: 以年龄、糖尿病家族史、吸烟、饮酒、腹型肥胖、MAFLD作为自变量; 模型3: 以年龄、糖尿病家族史、吸烟、饮酒、腹型肥胖、高血压、血脂异常、MAFLD作为自变量。T2DM作为因变量。模型3显示, 在消除年龄、糖尿病家族史、吸烟、饮酒、腹型肥胖、高血压、血脂异常等混杂因素后, 样本人群MAFLD患者发生T2DM的风险是非MAFLD患者的1.566倍。见表3。

### 2.4 不同糖代谢状态合并代谢功能障碍相关脂肪性肝病与动脉粥样硬化性心血管疾病的相关性分析

将不同糖代谢状态与MAFLD进行组合分组, 分为以下6组: NGT并无MAFLD组、pre-DM并无MAFLD组、T2DM并无MAFLD组、NGT并MAFLD组、pre-DM并MAFLD组、T2DM并MAFLD组。以ASCVD为因变量, 以性别、年龄、吸烟、饮酒、腹型肥胖、高血压、血脂异常、不同糖代谢状态并MAFLD为自变量, 进行多因

表3 MAFLD与T2DM相关性的多因素logistic回归分析

项目	模型1		模型2		模型3	
	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)	P值
男性	1.624 (1.373~1.920)	<0.001	1.536 (1.296~1.821)	<0.0001	1.402 (1.170~1.667)	<0.001
女性	2.083 (1.815~2.390)	<0.001	1.915 (1.665~2.203)	<0.0001	1.663 (1.440~1.921)	<0.001
总体	1.912 (1.720~2.126)	<0.001	1.771 (1.591~1.972)	<0.0001	1.566 (1.403~1.748)	<0.001

注：MAFLD，代谢功能障碍相关脂肪性肝病；T2DM，2型糖尿病。模型1，以年龄、糖尿病家族史、MAFLD作为自变量；模型2，以年龄、糖尿病家族史、吸烟、饮酒、腹型肥胖、MAFLD作为自变量；模型3，以年龄、糖尿病家族史、吸烟、饮酒、腹型肥胖、高血压、血脂异常、MAFLD作为自变量。T2DM作为因变量。

素logistic回归分析，分析后五组较第一组发生ASCVD的风险比。T2DM并MAFLD组发生ASCVD的风险最高，与NGT并无MAFLD组相比，OR值为3.019 (95%CI: 2.491~3.658)，见表4。

表4 不同糖代谢状态并MAFLD与ASCVD的相关性分析

项目	OR (95%CI)	P值
NGT并无MAFLD	1	
pre-DM并无MAFLD	0.999 (0.842~1.184)	0.988
T2DM并无MAFLD	1.747 (1.500~2.035)	<0.001
NGT并MAFLD	1.872 (1.505~2.329)	<0.001
pre-DM并MAFLD	1.991 (1.571~2.525)	<0.001
T2DM并MAFLD	3.019 (2.491~3.658)	<0.001

注：MAFLD，代谢功能障碍相关脂肪性肝病；ASCVD，动脉粥样硬化性心血管疾病；NGT，糖代谢正常；pre-DM，糖尿病前期；T2DM，2型糖尿病。

### 3 讨论

随着肥胖患病率的快速增长，MAFLD和T2DM的患病率均显著上升<sup>[16]</sup>。我们的研究探索了在中老年超重/肥胖人群中，MAFLD和T2DM的相关性，结果发现，MAFLD组与非MAFLD组相比，各种代谢紊乱更加严重，MAFLD增加了T2DM的发病风险，是T2DM发生的独立的危险因素；反之，T2DM亦是发生MAFLD的危险因素。并且T2DM合并MAFLD的个体发生ASCVD的风险亦显著升高。

我们的研究发现，在中老年超重/肥胖合并MAFLD人群中，T2DM的患病率为35.9%，明显高于非MAFLD人群。一项Meta分析显示，全球MAFLD患者中T2DM的汇总患病率为26.2%，中国MAFLD患者中T2DM的患病率为24.5%<sup>[17]</sup>。该研究的结果明显高于上述数据，考虑与研究人群不同有关，我们的研究是在超重/肥胖人群中进行的，提示肥胖与MAFLD具有协同作用，共同增加了T2DM的发病风险。同时，我们的研究也发现MAFLD组高血压、血脂异常等代

谢紊乱及ASCVD的患病率亦明显高于非MAFLD组，并且，MAFLD组BMI、腰围更大。提示MAFLD个体易于聚集心血管危险因素，是心血管疾病的高危人群。先前的大量研究亦证实MAFLD是全身代谢失调的一部分，是MS在肝脏的表现<sup>[18]</sup>。目前TyG指数作为评估IR的简易指标被广泛应用于T2DM、MS、ASCVD的预测<sup>[19]</sup>，该研究中MAFLD组TyG指数的平均值为8.2，高于非MAFLD组。提示在MAFLD人群IR更为严重。

我们的研究显示，在超重/肥胖人群，MAFLD的患病率为19.6%，明显低于全球超重/肥胖成人NAFLD的患病率(50.7%)<sup>[14]</sup>，出现这种差异的原因考虑如下：一方面，我们的研究是在2011—2012年之间进行的，当时临床医生对NAFLD的认识不足，未对高危人群进行NAFLD的筛查；另一方面，10年来肥胖和T2DM患病率的快速增长及NAFLD的命名更新为MAFLD。MAFLD的新标准无需排除慢性病毒性肝炎、过量饮酒、药物相关脂肪变性或其他慢性肝病患者，而是以肝脏脂肪变性为基础，同时具备超重/肥胖、T2DM或两种代谢危险因素<sup>[12-13]</sup>，定义的演变使得临床诊断更加容易。

该研究结果显示，在超重/肥胖人群中MAFLD是发生T2DM的独立的危险因素。在消除年龄、糖尿病家族史、吸烟、饮酒、腹型肥胖、高血压和血脂异常等混杂因素后，MAFLD与T2DM发生风险仍呈正相关关系。MAFLD组发生T2DM的风险较非MAFLD组增加了56.6%。我们的研究结果与Liang等<sup>[20]</sup>的一项前瞻性队列研究结果相一致，该项研究显示，4.6年随访时间内MAFLD患者发生T2DM的风险是非MAFLD患者的2.08倍。既往研究显示，内脏脂肪相较于皮下脂肪，与IR的相关性更为紧密，是发生T2DM独立的危险因素<sup>[21-22]</sup>。NAFLD的特征是肝细胞中

脂质过度积聚,肝脏脂肪含量与内脏脂肪面积密切相关。肝脏在糖脂代谢调节中具有非常重要的作用,营养过剩导致肝脏脂肪堆积,进而发生IR,肝糖异生和肝糖输出增加,从而导致血糖的升高<sup>[23]</sup>。上述发病机制可以很好地解释为什么MAFLD能够增加T2DM的发生风险。

我们的研究结果显示,既往吸烟、当前饮酒、腹型肥胖、高血压、血脂异常、T2DM是发生MAFLD的独立的危险因素。男性40~<50岁年龄组MAFLD的患病率最高为28.8%,女性60~<70岁组MAFLD患病率最高为23.7%。我们的研究结果与近期发表的一项在中国东部地区进行的研究结果相类似<sup>[24]</sup>。中年男性MAFLD的患病率较高,可能的原因考虑如下:中年男性可能面临更大的压力,导致不健康的生活习惯,增加了他们罹患MAFLD的风险。相比之下,女性对MAFLD的易感性在早老年达到高峰,考虑绝经后雌激素水平低可能是女性MAFLD的重要危险因素,既往的多项研究已经证实,绝经后雌激素水平下降与代谢紊乱密切相关<sup>[25-26]</sup>。既往的研究显示,男性既往吸烟和当前吸烟都会增加NAFLD发生的风险<sup>[27]</sup>。我们的研究显示,既往吸烟者NAFLD的发生风险增加,而当前吸烟似乎是NAFLD的保护因素。该研究结论与上述结果存在异质性,原因考虑与MAFLD组中更多的受试者已戒烟、当前吸烟者比例降低有关。在我们的研究中,26.2%的T2DM个体合并MAFLD,而只有15.7%的NGT个体合并MAFLD。提示T2DM促进了MAFLD的发生。其他研究也看到类似的结果,一项Meta分析显示,全球T2DM患者中NAFLD的患病率为55.5%<sup>[8]</sup>,显著高于普通人群;一项中国人群的数据显示,63.2%的T2DM患者合并MAFLD<sup>[28]</sup>。因此,目前MAFLD被视为T2DM非常重要的一个新兴并发症。并且,很多研究发现,T2DM加速了MAFLD纤维化的进展,显著增加了肝硬化及全因死亡的风险<sup>[9-11]</sup>。可见,肝纤维化程度对确定MAFLD患者的预后具有重要的作用。因此,在T2DM人群中,应加强对MAFLD的早期筛查,并对其纤维化程度进行评估。肝脏活检是评估肝纤维化的金标准,但由于肝活检是一种侵入性检查并且费用昂贵,限制了其在临床中的广泛应用。目前,临床中多采用

振动控制瞬时弹性成像(vibration controlled transient elastography, VCTE)技术评估肝纤维化程度。并且,已有多种非侵入性评分系统用于评估肝纤维化的进展,如NAFLD纤维化指数(NAFLD fibrosis index, NFI)、NAFLD纤维化评分(NAFLD fibrosis score, NFS)、纤维化-4指数(fibrosis-4 index, FIB-4)和谷丙转氨酶与血小板比率指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)<sup>[29-30]</sup>。

鉴于T2DM和NAFLD均是ASCVD独立的危险因素,T2DM合并NAFLD的患者罹患心血管疾病的风险可能进一步升高<sup>[31]</sup>。近期发表的一项来自韩国的大样本前瞻性研究显示,T2DM合并NAFLD患者罹患心血管疾病的风险进一步升高<sup>[32]</sup>。我们的研究发现T2DM合并MAFLD患者发生ASCVD的风险增加了2倍。因此,对于T2DM患者,要积极筛查MAFLD,并同时对接代谢和MAFLD进行干预。目前尚无治疗NAFLD/MAFLD的有效药物,然而一些降糖药物例如吡格列酮、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂、胰高血糖素样肽1受体激动剂和多激动剂,用于T2DM合并MAFLD患者的治疗,不仅可有效控制血糖还能降酶和改善肝脏脂肪含量,其中,吡格列酮还可以使肝脏的纤维化得到改善<sup>[29]</sup>。

本文存在局限性。首先,该研究不是专门针对MAFLD的流行病学调查,MAFLD的确定是通过受试者的自我报告,可能存在信息偏倚。其次,该研究是一个横断面调查,不能确定MAFLD与T2DM的因果关系,需要更多的前瞻性研究证实。第三,样本人群中男性比例明显低于女性。

综上所述,随着肥胖患病率的快速增长,T2DM和MAFLD均已成为全世界范围内非传染性的流行性疾病,二者有许多共同的危险因素和发病机制,二者相互影响并共同促进ASCVD、肝硬化、肝细胞癌和肝外恶性肿瘤的发生。因此,在超重/肥胖人群需同时加强对T2DM及MAFLD的筛查和管理。尤其,对于T2DM合并MAFLD的高危人群,更应给予积极的生活方式干预,加强体重管理和血糖控制,实现糖-肝共管。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 张雪冰,采集数据、分析/解释数据、起草文章;王连洁、李潇然,统计分析;王世东,对文章的知识性内容作批

评性审阅、获取研究经费、行政、技术或材料支持

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理

### 参考文献

- [1] RIAZI K, AZHARI H, CHARETTE JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7 (9): 851-861.
- [2] ZHOU F, ZHOU J, WANG W, et al. Unexpected rapid increase in the burden of NAFLD in China from 2008 to 2018: A systematic review and meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2019, 70: 1119-1133.
- [3] TARGHER G, TILG H, BYRNE CD. Non-alcoholic fatty liver disease: A multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6 (7): 578-588.
- [4] SONG SJ, WONG VW. Implications of comorbidities in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29 (2): 384-389.
- [5] 邵勇, 徐静远, 鲁晓岚, 等. 非酒精性脂肪性肝病增加2型糖尿病发病率: 一项基于苏南某镇农村老年人群的队列研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29 (9): 867-872.
- [6] MANTOVANI A, PETRACCA G, BEATRICE G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: An updated meta-analysis of 501022 adult individuals [J]. *Gut*, 2021, 70: 962-969.
- [7] MANTOVANI A, DALBENI A, BEATRICE G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of macro and microvascular complications in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Med*, 2022, 11: 968.
- [8] 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]. *J Hepatol*, 2019, 71 (4): 793-801.
- [9] CIARDULLO S, MONTI T, PERSEGHIN G. High prevalence of advanced liver fibrosis assessed by transient elastography among U. S. adults with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44: 519-525.
- [10] LOMONACO R, LEIVA EG, BRIL F, et al. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: The need for systematic screening [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44: 399-406.
- [11] HUANG DQ, WILSON LA, BEHLING C, et al. Fibrosis progression rate in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease among people with diabetes versus people without diabetes: A multicenter study [J]. *Gastroenterology*, 2023, 165: 463-472, e5.
- [12] ESLAM M, NEWSOME PN, SARIN SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement [J]. *J Hepatol*, 2020, 73 (1): 202-209.
- [13] NAN Y, AN J, BAO J, et al. The Chinese Society of Hepatology position statement on the redefinition of fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2021, 75 (2): 454-461.
- [14] LIU J, AYADA I, ZHANG X, et al. Estimating global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight or obese adults [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20 (3): e573-e582.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 1 (4): 315-408.
- [16] ZHANG X, HA S, LAU HC, et al. Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities [J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 92: 16-27.
- [17] CAO L, AN Y, LIU H, et al. Global epidemiology of type 2 diabetes in patients with NAFLD or MAFLD: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Med*, 2024, 22 (1): 101.
- [18] ZHAO J, LIU L, CAO YY, et al. MAFLD as part of systemic metabolic dysregulation [J]. *Hepatol Int*, 2024, 18 (Suppl 2): 834-847.
- [19] KURNIAWAN LB. Triglyceride-glucose index as a biomarker of insulin resistance, diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cardiovascular disease: A review [J]. *EJIFCC*, 2024, 35 (1): 44-51.
- [20] LIANG Y, CHEN H, LIU Y, et al. Association of MAFLD with diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: A 4.6-year cohort study in China [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (1): 88-97.
- [21] KIM EH, KIM HK, LEE MJ, et al. Sex differences of visceral fat area and visceral-to-subcutaneous fat ratio for the risk of incident type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46 (3): 486-498.
- [22] LI S, LI S, DING J, et al. Visceral fat area and body fat percentage measured by bioelectrical impedance analysis correlate with glycometabolism [J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22 (1): 231.
- [23] ZHAO X, AN X, YANG C, et al. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1149239.
- [24] CHANG M, SHAO Z, WEI W, et al. Sex-specific prevalence and risk factors of metabolic-associated fatty liver disease among 75 570 individuals in eastern China [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1241169.
- [25] DISTEFANO JK. NAFLD and NASH in postmenopausal women: Implications for diagnosis and treatment [J]. *Endocrinology*, 2020, 161 (10): bqaa134.
- [26] ALEMANY M. Estrogens and the regulation of glucose metabolism [J]. *World J Diabetes*, 2021, 12 (10): 1622-1654.
- [27] JANG YS, JOO HJ, PARK YS, et al. Association between smoking cessation and non-alcoholic fatty liver disease using NAFLD liver fat score [J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1015919.
- [28] GUAN C, FU S, ZHEN D, et al. Metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease in Chinese patients with type 2 diabetes from a subcenter of the national metabolic management center [J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 8429847.
- [29] CIARDULLO S, VERGANI M, PERSEGHIN G. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: screening, diagnosis, and treatment [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (17): 5597.
- [30] YANG X, XIA M, CHANG X, et al. A novel model for detecting advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38 (8): e3570.
- [31] CAUSSY C, AUBIN A, LOOMBA R. The relationship between type 2 diabetes, NAFLD, and cardiovascular risk [J]. *Curr Diab Rep*, 2021, 21 (5): 15.
- [32] KIM KS, HONG S, HAN K, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and all cause death in patients with type 2 diabetes mellitus: Nationwide population based study [J]. *BMJ*, 2024, 384: e076388.

收稿日期: 2024-09-06

修回日期: 2024-10-28

本文编辑: 高超 潘麒羽