

2型糖尿病患者代谢相关脂肪性肝病 列线图预测模型的建立与验证

赵倩¹, 孟祥英¹, 王奕¹, 何亮军², 赵红信³, 王晓今⁴, 夏芳⁵ (1. 上海市徐汇区大华医院 内分泌科, 上海 200237; 2. 马鞍山市人民医院 内分泌科; 安徽 马鞍山 243000; 3. 中国人民解放军海军第九〇五医院 健康管理中心, 上海 200050; 4. 中国人民解放军海军第九〇五医院 肝病研究中心, 上海 200050; 5. 上海市徐汇区大华医院 心内科, 上海 200237)

摘要: **目的** 构建和验证2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 的个体化预测模型。**方法** 回顾性收集2020年1月至2022年12月上海市徐汇区大华医院收治的1592例T2DM患者的临床资料。根据超声/影像学检查结果将患者分为MAFLD组和非MAFLD组, 比较两组患者的一般临床特征。采用二元Logistic回归构建和验证MAFLD的影响因素并建立列线图模型。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线和一致性指数 (concordance index, C-index) 评价列线图模型区分度。采用bootstrap法验证列线图模型的拟合度和校准度, 采用一致性曲线评估模型的预测效能, 采用决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 评价模型是否临床获益。**结果** 纳入研究的1592例T2DM患者中, 1085例 (68.2%) 患者为MAFLD, 507例 (31.8%) 患者为非MAFLD。MAFLD组患者年龄 (中位数: 74岁比73岁)、有饮酒史患者比例 [17.6% (191/1085) 比13.0% (66/507)]、体重指数 (中位数: 22.5 kg/m²比22.0 kg/m²)、24 h动态舒张压 (中位数: 76 mmHg比74 mmHg)、糖尿病持续时间 [(14.9 ± 10.2) 年比 (10.7 ± 8.3) 年]、糖化血红蛋白 (中位数: 8.5%比7.9%)、总胆固醇 (中位数: 5.2 mmol/L比4.8 mmol/L)、甘油三酯 [(2.1 ± 1.2) mmol/L比 (1.8 ± 1.2) mmol/L] 和尿素氮 [(7.1 ± 3.1) mmol/L比 (6.8 ± 2.7) mmol/L] 水平高于非MAFLD组, 高密度脂蛋白胆固醇 [(1.1 ± 0.5) mmol/L比 (1.2 ± 0.4) mmol/L]、25-羟基维生素D (中位数: 37.5 nmol/L比40.5 nmol/L) 和血糖在目标范围内时间 (中位数: 75%比79%) 低于非MAFLD组 (P 均< 0.05)。多因素Logistic分析表明, 饮酒史 ($OR = 2.44$, 95% CI : 1.56~3.83, $P < 0.001$)、体重指数 ($OR = 1.06$, 95% CI : 1.01~1.12, $P = 0.045$)、糖尿病病程 ($OR = 1.05$, 95% CI : 1.02~1.07, $P = 0.010$)、糖化血红蛋白 ($OR = 1.08$, 95% CI : 1.01~1.17, $P = 0.032$)、总胆固醇 ($OR = 1.43$, 95% CI : 1.23~1.65, $P < 0.001$)、25-羟基维生素D ($OR = 0.91$, 95% CI : 0.86~0.96, $P = 0.001$) 以及血糖在目标范围内时间 ($OR = 0.98$, 95% CI : 0.97~0.99, $P < 0.001$) 与T2DM人群发生MAFLD独立相关。将Logistic模型筛选的因素构建列线图模型, ROC曲线下面积为0.77 (95% CI : 0.71~0.83), C-index为0.76 (95% CI : 0.72~0.81)。一致性曲线显示预测概率与实际观察值一致性良好, DCA提示模型具有良好的临床获益。**结论** T2DM人群中, MAFLD患者更可能存在不良生活方式和代谢障碍性因素, 更易存在25-羟基维生素D缺乏和血糖在目标范围内时间低。该模型可用于T2DM人群中MAFLD的预测。

关键词: 2型糖尿病; 代谢相关脂肪性肝病; 列线图; Logistic回归模型; 预测

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.02.009

基金项目: 国家十三五科技重大专项经费资助 (2017 ZX 09304016); 上海市徐汇区医学科研项目 (SHXH202208); 上海市徐汇区医学科研项目 (SHXH202047)

通信作者: 夏芳 Email: xiaoyu7258@hotmail.com

Development and validation of a predicting nomogram for metabolic associated fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Zhao Qian¹, Meng Xiangying¹, Wang Yi¹, He Liangjun², Zhao Hongxin³, Wang Xiaojin⁴, Xia Fang⁵ (1. Department of Endocrinology, Shanghai Xuhui Dahua Hospital, Shanghai 200237, China; 2. Department of Endocrinology, Maanshan People's Hospital, Anhui Maanshan 243000, China; 3. Health Management Center, the 905th Hospital of PLA, Shanghai 200050, China; 4. Liver Diseases Research Center, the 905th Hospital of PLA, Shanghai 200050, China; 5. Department of Cardiology, Shanghai Xuhui Dahua Hospital, Shanghai 200237, China)

Abstract: **Objective** To construct and validate an individualized prediction model for metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The clinical data of 1592 patients with T2DM from January 2020 to December 2022 in Shanghai Xuhui Dahua Hospital were retrospectively collected. Patients were divided into MAFLD group and non-MAFLD group according to ultrasound/imaging findings, and the general clinical characteristics of the two groups were compared. Multivariate Logistic regression was used to construct and validate independent risk factors for MAFLD and a nomogram model was established. The discrimination accuracy of the nomogram model was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve and the concordance index (C-index). The fitting and calibration properties of the nomogram model were verified by the bootstrap method, and the predictive accuracy of the model was evaluated by the calibration curve. The decision curve analysis (DCA) was used to determine the clinical usefulness of the model. **Results** Of the included 1592 T2DM patients, 1085 cases (68.2%) were diagnosed as MAFLD and 507 cases (31.8%) were diagnosed as non-MAFLD. Age (median: 74 years vs. 73 years), rates of alcohol consumption [17.6% (191/1085) vs. 13.0% (66/507)], body mass index (median: 22.5 kg/m² vs. 22.0 kg/m²), 24-hour average diastolic blood pressure (median: 76 mmHg vs. 74 mmHg), duration of T2DM [(14.9 ± 10.2) years vs. (10.7 ± 8.3) years], glycated hemoglobin (median: 8.5% vs. 7.9%), total cholesterol (median: 5.2 mmol/L vs. 4.8 mmol/L), triglycerides [(2.1 ± 1.2) mmol/L vs. (1.8 ± 1.2) mmol/L] and blood urea nitrogen [(7.1 ± 3.1) mmol/L vs. (6.8 ± 2.7) mmol/L] of patients in MAFLD group were significantly higher than those in non-MAFLD group, while high-density lipoprotein [(1.1 ± 0.5) mmol/L vs. (1.2 ± 0.4) mmol/L], 25-hydroxyvitamin D (median: 37.5 nmol/L vs. 40.5 nmol/L) and time in range based on the continuous glucose monitoring (median: 75% vs. 79%) were significantly lower (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that a history of alcohol consumption ($OR = 2.44$, 95%CI: 1.56~3.83, $P < 0.001$), body mass index ($OR = 1.06$, 95%CI: 1.01~1.12, $P = 0.045$), duration of T2DM ($OR = 1.05$, 95%CI: 1.02~1.07, $P = 0.010$), glycated hemoglobin ($OR = 1.08$, 95%CI: 1.01~1.17, $P = 0.032$), total cholesterol ($OR = 1.43$, 95%CI: 1.23~1.65, $P < 0.001$), 25-hydroxyvitamin D ($OR = 0.91$, 95%CI: 0.86~0.96, $P = 0.001$) and time in range based on the continuous glucose monitoring ($OR = 0.98$, 95%CI: 0.97~0.99, $P < 0.001$) were independently associated with MAFLD in T2DM patients. A nomogram model was constructed using factors selected from the Logistic model, with an area under the ROC curve of 0.77 (95%CI: 0.71~0.83) and a C-index of 0.76 (95%CI: 0.72~0.81). The calibration curve indicated a good agreement between the predicted and observed probabilities, and DCA suggested that the model had significant clinical benefits. **Conclusions** Among individuals with T2DM, those with MAFLD were more likely to exhibit unfavorable lifestyle and metabolic disorders, as well as a higher likelihood of 25-hydroxyvitamin D deficiency and shorter time in range based on the continuous glucose monitoring. This predictive model can be utilized to identify the presence of MAFLD in

T2DM population.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Metabolic associated fatty liver disease; Nomogram; Logistic regression model; Prediction

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 是导致慢性肝病最常见的原因, 影响约1/3的全球人群^[1]。MAFLD与之前广泛称谓的非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 有诸多相似的发病机制与病因^[2,3]。两者不同之处在于MAFLD摒弃了NAFLD的排他性诊断, 不再排除酒精性肝病、慢性病毒性肝炎或自身免疫等伴随疾病。根据最新定义, 满足以下条件即可诊断MAFLD: 存在脂肪肝的客观证据, 伴随超重或肥胖和 (或) 2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM); 在没有超重/肥胖和T2DM的情况下, 则需要存在代谢功能障碍的证据^[4,5]。随着超重/肥胖、T2DM的流行, 我国社区人群MAFLD发病率和患病率逐年增高。MAFLD是心脑血管事件发生及疾病全因死亡的危险因素^[6], 部分患者最终可进展至脂肪性肝炎、终末期肝硬化甚至肝癌^[7-9]。越来越多的MAFLD初诊患者由非肝病科医生接诊, 不同患者亦存在不同的危险分层及并发症, 如何为医患双方提供一个简单、可靠和务实的模型以有效区分和管理这些患者具有重要的临床意义。列线图 (nomogram) 预测模型可整合不同的风险因素, 将每位患者的风险因素评分和可视化, 进行个体化预测, 并广泛用于预测疾病风险、临床诊断或判断预后^[10]。

目前, 国内尚缺乏基于临床常用指标构建T2DM患者发生MAFLD的预测模型。本研究拟构建和验证基于Logistic回归模型的T2DM患者发生MAFLD的个体化列线图预测模型, 评价T2DM患者MAFLD的临床特征和风险因素, 为预防和降低T2DM患者MAFLD的流行提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性纳入2020年1月至2022年12月上海市徐汇区大华医院内分泌科收治的T2DM患者。所有患者均接受实验室相关检查以及腹部超声和 (或) 腹部计算机断层扫描 (computed tomography, CT) /磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等影像学检查。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②符合T2DM诊断标准, 即空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L (空腹的定义是至少8 h不摄入热量); 2 h葡萄糖耐量试验血糖水平 ≥ 11.1 mmol/L; 存在典型高血糖症状 (烦渴、尿频、不明原因的体质减轻) 的患者, 随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L; 糖化血红蛋白水平 $\geq 6.5\%$ ^[11], 以上指标应在不同日期进

行重复检测, 以排除实验室误差或一过性高血糖; ③自诉患有临床确诊的T2DM, 或正接受糖尿病药物治疗。排除标准: ①1型糖尿病; ②合并甲状腺功能亢进等其他影响血糖的疾病; ③存在恶性肿瘤; ④临床资料不全。根据纳入和排除标准, 本研究最终纳入1592例患者进行研究。本研究经上海市徐汇区大华医院伦理会批准 (伦理号: 20221103)。所有患者均签署知情同意书, 所有数据均被匿名, 以充分保证患者权益。

1.2 MAFLD的诊断 MAFLD的诊断基于肝脏多普勒超声和 (或) CT/MRI的表现, 当超声检查结果与CT/MRI不一致时, 以CT/MRI检查结果为准。脂肪肝的诊断标准如下: 超声标准为肝脏增大, 近端回声增强, 远端或深部回声减弱, 以及肝内血管显示不清; CT标准为肝脏与脾脏的密度比值 ≤ 1.0 , 且该比值越低, 脂肪肝情况越严重; MRI标准为质子密度脂肪含量大于5%^[12]。在超声或影像学基础上, 满足国人超重/肥胖的诊断标准^[13]; 对于体质正常或消瘦者, 则需存在代谢紊乱的临床证据或实验室证据。代谢紊乱的判定标准为存在以下7项代谢异常的2项: ①亚洲男性腰围 ≥ 90 cm, 女性腰围 ≥ 80 cm; ②血压 $\geq 130/85$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 或应用降压药物; ③甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L或应用降脂药物; ④男性、女性高密度脂蛋白胆固醇分别 < 1.0 mmol/L、 < 1.3 mmol/L或应用降脂药物; ⑤糖尿病前期: 空腹血糖5.6~6.9 mmol/L, 或餐后2 h血糖7.8~11.0 mmol/L, 或糖化血红蛋白5.7%~6.4%; ⑥稳态模型评估胰岛素抵抗评分 ≥ 2.5 ; ⑦血浆高敏C反应蛋白 > 2 mg/L^[5]。根据MAFLD诊断结果将患者分为MAFLD组 (1085例) 和非MAFLD组 (507例)。

1.3 观察指标 病例数据来自本院HIS系统, 数据包括人口学信息、实验室检验结果和大型影像设备的检查结果。纳入的具体变量为年龄、性别、吸烟史、饮酒史、体重指数、24 h平均动态血压、糖尿病持续时间、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿素氮、25-羟基维生素D、基于连续葡萄糖监测的血糖在目标范围内时间 (指24 h内血糖在目标范围内的时间百分比)、腹部实质脏器多普勒超声和 (或) 腹部CT、MRI。

1.4 统计学处理 采用SPSS 27.0和R软件4.2.2 (<http://www.r-project.org/>) 进行统计学分析 (所涉及的R软

件包主要有“rms”、“survival”、“pROC”和“rmda”)。糖尿病持续时间、尿素氮等符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;年龄、体重指数等不符合正态分布的计量资料以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。性别、吸烟史、饮酒史等计数资料以例数和百分数表示,两组间比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher精确检验。采用Logistic回归模型评估T2DM患者发生MAFLD的影响因素构建列线图个体化预测模型。采用bootstrap重抽样1000次内部验证模型的预测效能。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积及一致性指数(concordance index, C-index)评估列线图模型的区分度,即预测模型将患者与非患者区分开来的能力;一般认为ROC曲线下面积和C-index超过0.75,模型区分度较好。采用一致性曲线评价模型预测概率与实际观察值的一致性和拟合度。采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)计算临床净获益,评估模型临床实用性;临床净获益,是通过评价决策方案在特定阈值范围内的净收益来实现。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 1592例T2DM患者中MAFLD患者为1085例(MAFLD组, 1085例), 非MAFLD患者507例(非MAFLD组)。MAFLD组患者年龄、有饮酒史患者比例、体重指数、24 h动态舒张压、糖尿病持续时间、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯和尿素氮水平高于非MAFLD组, 高密度脂蛋白胆固醇、25-羟基维生素D和血糖在目标范围内时间低于非MAFLD组(P 均 < 0.05), 见表1。

2.2 T2DM患者发生MAFLD的单因素和多因素Logistic回归分析 单因素Logistic回归分析表明, 年龄($OR = 1.01$, 95%CI: 1.00~1.02, $P = 0.016$)、饮酒史($OR = 1.42$, 95%CI: 1.06~1.93, $P = 0.021$)、体重指数($OR = 1.03$, 95%CI: 1.01~1.06, $P = 0.020$)、24 h平均舒张压($OR = 1.01$, 95%CI: 1.00~1.03, $P = 0.009$)、糖尿病病程($OR = 1.05$, 95%CI: 1.04~1.06, $P < 0.001$)、糖化血红蛋白($OR = 1.11$, 95%CI: 1.06~1.16, $P < 0.001$)、总胆固醇($OR = 1.26$, 95%CI: 1.16~1.38, $P < 0.001$)、甘油三酯($OR = 1.20$, 95%CI: 1.09~1.32, $P = 0.016$)、低密度脂蛋白胆固醇($OR = 1.12$, 95%CI: 1.01~1.25, $P = 0.036$)、25-羟基维生素D($OR = 0.94$, 95%CI: 0.91~0.96, $P < 0.001$)以及血糖在目标范围内时间($OR = 0.98$, 95%CI: 0.97~0.99, $P < 0.001$)是T2DM糖尿病发生MAFLD的影响因素。将上述指标纳入多因素Logistic回归模型进行校正, 最终提示饮酒史($OR = 2.44$, 95%CI: 1.56~3.83, $P < 0.001$)、体重指数($OR = 1.06$, 95%CI: 1.01~1.12, $P = 0.045$)、糖尿病病程($OR = 1.05$, 95%CI: 1.02~1.07, $P = 0.010$)、糖化血红蛋白($OR = 1.08$, 95%CI: 1.01~1.17, $P = 0.032$)、总胆固醇($OR = 1.43$, 95%CI: 1.23~1.65, $P < 0.001$)是T2DM患者发生MAFLD的独立危险因素, 25-羟基维生素D($OR = 0.91$, 95%CI: 0.86~0.96, $P = 0.001$)以及血糖在目标范围内时间($OR = 0.98$, 95%CI: 0.97~0.99, $P < 0.001$)是T2DM患者发生MAFLD的保护因素, 见表2。

2.3 列线图风险模型的建立和验证 将Logistic回归模

表1 非MAFLD组和MAFLD组T2DM患者临床基线特征

变量	非MAFLD组(507例)	MAFLD组(1085例)	统计量值	P 值
年龄 [$M(p_{25}, p_{75})$, 岁]	73 (62, 82)	74 (63, 84)	$z = -2.67$	0.008
男性 [例 (%)]	246 (48.5)	568 (52.4)	$\chi^2 = 2.03$	0.154
吸烟史 [例 (%)]	144 (28.4)	353 (32.5)	$\chi^2 = 2.75$	0.104*
饮酒史 [例 (%)]	66 (13.0)	191 (17.6)	$\chi^2 = 5.37$	0.023*
高血压史 [例 (%)]	271 (53.5)	627 (57.8)	$\chi^2 = 2.64$	0.104
体重指数 [$M(p_{25}, p_{75})$, kg/m ²]	22.0 (19.7, 24.9)	22.5 (20.3, 25.6)	$z = -2.19$	0.031
24 h平均收缩压 [$M(p_{25}, p_{75})$, mmHg]	125 (121, 135)	130 (120, 140)	$z = -0.71$	0.418
24 h平均舒张压 [$M(p_{25}, p_{75})$, mmHg]	74 (66, 82)	76 (68, 84)	$z = -2.62$	0.009
糖尿病持续时间 ($\bar{x} \pm s$, 年)	10.7 \pm 8.3	14.9 \pm 10.2	$t = -7.97$	< 0.001
糖化血红蛋白 [$M(p_{25}, p_{75})$, %]	7.9 (6.4, 10.0)	8.5 (6.9, 10.7)	$z = -4.09$	< 0.001
总胆固醇 [$M(p_{25}, p_{75})$, mmol/L]	4.8 (4.1, 5.4)	5.2 (4.5, 5.9)	$z = -6.05$	< 0.001
甘油三酯 [$M(p_{25}, p_{75})$, mmol/L]	1.8 \pm 1.2	2.1 \pm 1.2	$t = -3.74$	< 0.001
高密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.2 \pm 0.4	1.1 \pm 0.5	$t = 1.81$	0.021
低密度脂蛋白胆固醇 [$M(p_{25}, p_{75})$, mmol/L]	2.4 (1.8, 3.1)	2.5 (1.9, 3.1)	$z = -1.59$	0.110
尿素氮 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	6.8 \pm 2.7	7.1 \pm 3.1	$t = -2.02$	0.043
25-羟基维生素D [$M(p_{25}, p_{75})$, nmol/L]	40.5 (35.0, 47.0)	37.5 (32.3, 44.3)	$z = -6.32$	< 0.001
血糖在目标范围内时间 [$M(p_{25}, p_{75})$, %]	79 (68, 89)	75 (53, 91)	$z = -3.64$	< 0.001

注: * 为采用 Fisher 精确检验。

型筛选出的因素引入列线图，构建T2DM患者MAFLD发生的列线图预测模型（图1）。图1展示随机选取的1例T2DM患者，根据模型判为MAFLD的概率，该患者饮酒史33分，体重指数30分，糖尿病病程58分，糖化血红蛋白30分，总胆固醇50分，25-羟基维生素D 42分，血糖在目标范围内时间34分，相加总分数为277分，

相对应的MAFLD的风险为31.1%。模型的ROC曲线下面积为0.77（95% CI: 0.71~0.83）（图2），采用bootstrap法重复抽样1000次进行内部验证，一致性指数为0.76（95% CI: 0.72~0.81），提示模型预测概率与实际观察值具有良好的一致性（图3）。DCA提示模型具有良好的临床获益（图4）。

表 2 T2DM 患者发生 MAFLD 的多因素 Logistic 回归分析

指标	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
饮酒史	0.89	0.23	15.04	2.44 (1.56~3.83)	< 0.001
体重指数	0.06	0.03	4.58	1.06 (1.01~1.12)	0.045
糖尿病病程	0.04	0.01	12.80	1.05 (1.02~1.07)	0.010
糖化血红蛋白	0.08	0.04	4.57	1.08 (1.01~1.17)	0.032
总胆固醇	0.36	0.07	23.16	1.43 (1.23~1.65)	< 0.001
25-羟基维生素D	-0.09	0.03	11.03	0.91 (0.86~0.96)	0.001
血糖在目标范围内时间	-0.02	0.01	24.53	0.98 (0.97~0.99)	< 0.001

注：饮酒史以“否”为参考。

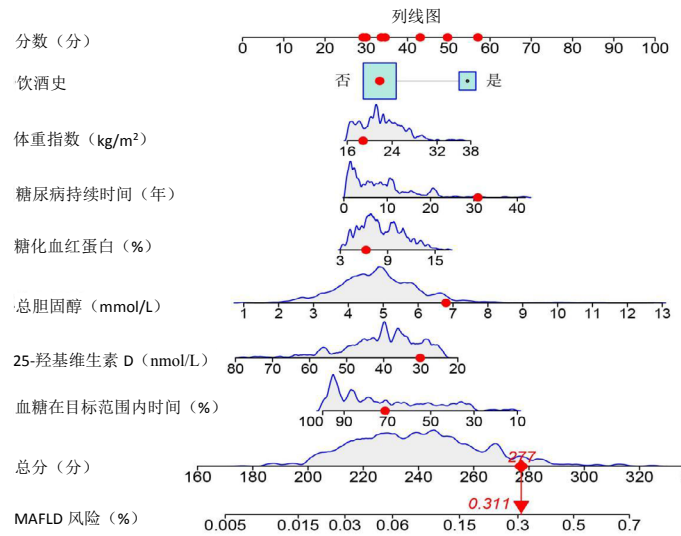


图 1 T2DM 患者发生 MAFLD 的列线图预测模型

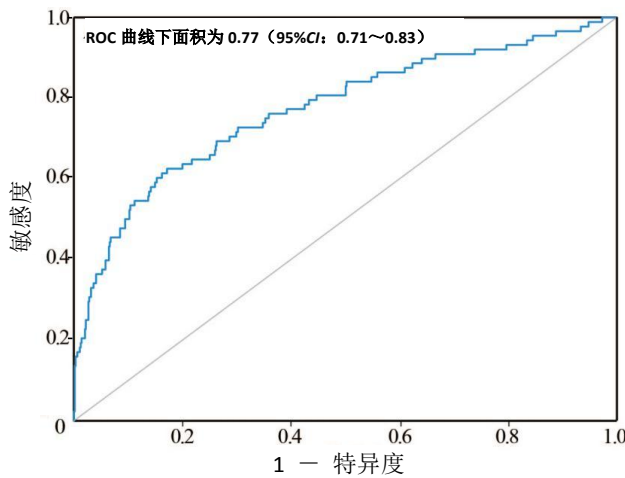


图 2 ROC 曲线评价模型区分度

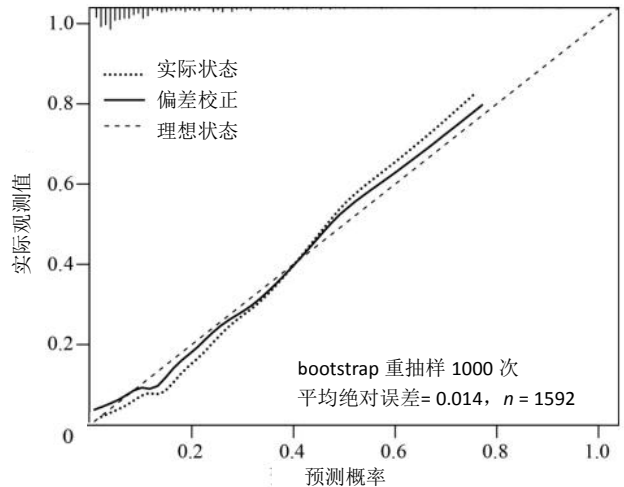


图 3 基于 bootstrap 法评价模型预测概率与实际观察值的一致性和拟合度

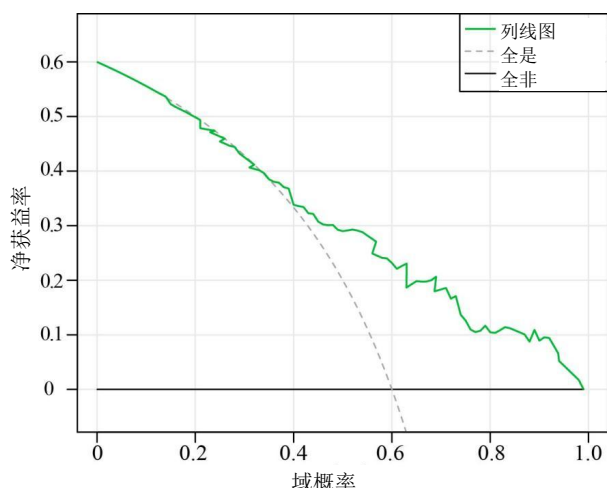


图4 决策曲线分析模型的临床获益

3 讨论

近年来,“NAFLD”这一称谓已得到患者、社区医生和非肝病医生的广泛关注和认可^[14,15]。相当一部分NAFLD患者初次就诊于非肝病科室如内分泌科和心血管内科。NAFLD到MAFLD的命名变化会引起非肝病科医师的概念混淆,并可能导致公众或医疗从业者对此疾病认可度的降低,从而阻碍近年来取得的成果^[5,16]。因此有必要对MAFLD的流行病特点和临床特点进行分析和总结。本研究根据患者临床表现和常用实验室检查指标构建预测模型,使包括非肝病临床医生在内的一线临床工作者能够快速识别和诊断MAFLD,最终患者得到妥善治疗。

Lin等^[17]通过NHANES-III数据库比较了MAFLD和NAFLD的临床特征,发现MAFLD患者更有可能合并多种代谢异常,如肥胖、高血压、糖尿病以及较高的胰岛素抵抗指数和进展期肝纤维化。MAFLD比NAFLD更能准确识别出肝病进展的高危人群。总体来说,NAFLD多侧重于肝脏问题本身,而MAFLD则试图捕捉与肝脂肪变性相关的全身因素^[1,4,5],其中T2DM是诊断MAFLD的重要因素。MAFLD不良事件风险的增加主因可能不单是脂肪性肝病衍生的风险,而是与脂肪性肝病相关的全身性伴随疾病有关^[18]。

脂肪性肝病的发病与肥胖、T2DM和代谢综合征具有密切联系^[12]。目前,中国人群整体肥胖、腹部肥胖和T2DM的患病率分别达到7.5%、12.3%和11.6%^[19]。在同时存在肥胖、血脂代谢异常和T2DM患者中,MAFLD的患病率则更高,这些风险因素均与MAFLD的不良预后有关,对于发生急性心脑血管事件的患者,相关死亡率更高。因此应监测这些患者的代谢、心血管和肝脏疾病的并发症,定期评估MAFLD患者的心脑血管疾病风险^[20]。一

项上海市崇明区9927例(年龄40~73岁)人群的横断面调查研究表明,肥胖者占42.0%、超重占24.3%,T2DM占25.7%,糖耐量异常占25.0%;另外,36.1%和54.3%的人群分别患有高血压和代谢综合征;符合NAFLD、MAFLD和酒精性肝病的诊断标准者分别为3662例(36.9%)、4002例(40.3%)和523例(5.3%),MAFLD的患病率高于NAFLD^[23]。T2DM群体中,MAFLD的患病率达53.8%^[21]。因此,T2DM、超重以及代谢紊乱的有效控制对减少心脑血管事件的发生具有重要意义。

另有研究提示,对于新发现的MAFLD而不符合NAFLD定义者,MAFLD患者基线体重指数、腰围、空腹血糖、甘油三酯和糖化血红蛋白水平均较高,而高密度脂蛋白胆固醇较低,并且在长期的随访中发现,MAFLD患者更易出现中心性肥胖、高血压和肝硬化或肝癌^[19,22]。本研究中MAFLD组年龄高,饮酒者比例多,具有更高的体重指数与血脂代谢紊乱证据,与上述研究关于MAFLD的临床特点相符。此外,本研究还发现对于合并MAFLD的T2DM患者,普遍存在血糖控制水平不理想以及25-羟基维生素D总体水平偏低的情况。多因素Logistic回归分析表明,饮酒史、血脂代谢紊乱、血糖在目标范围内时间低以及25-羟基维生素D缺乏与T2DM患者MAFLD的发生具有独立相关性,提示饮酒、血脂代谢紊乱、维生素缺乏以及高血糖间的相互作用可能共同导致MAFLD的发生。

本研究纳入的研究人群均为T2DM患者,因此本研究的群体只要存在“脂肪肝”的客观证据,即可诊断为MAFLD。另外,除常规的危险因素如饮酒史、血脂水平和糖化血红蛋白等,本研究还分析了基于连续葡萄糖监测的血糖在目标范围内时间和25-羟基维生素D对MAFLD的影响。连续葡萄糖监测是目前评价血糖控制水平最全面的手段^[23],为近几年T2DM患者血糖监测领域的重大进步^[24]。连续葡萄糖监测通过皮下植入血糖测量传感器,每隔几分钟测试1次皮下组织间液葡萄糖浓度水平,通过获取即时血糖动态水平和趋势,有助于了解血糖的波动特点,也有助于T2DM患者日常饮食控制以及胰岛素注射剂量和频次的确定^[26]。全天血糖在目标范围内时间比糖化血红蛋白在预测T2DM并发症方面更具优势^[25]。25-羟基维生素D是一种具有广泛的抗纤维化、抗炎和胰岛素敏感特性的分子,在肝细胞中也被证实参与了肠道-脂肪组织-肝脏的免疫-代谢途径^[26]。虽然补充维生素D对扭转脂肪性肝病的效果还存有争议,但目前流行病学数据支持低维生素D水平与脂肪肝和脂肪性肝炎有关^[27]。

本研究基于Logistic回归模型,通过列线图将

回归模型所筛选出的变量进行赋值,可直观呈现模型中每个变量对于结局事件的权重和贡献,最终得出各变量的总分数,达到个体化预测临床医生感兴趣结局的目的。列线图还可针对不同患者存在的风险因素,提示医生进行个体化的预防和干预,从而减少临床不良事件的发生,缓解社会医疗负担。

ROC只能评价模型的区分度,无论选取哪个值作为阈值均难以避免假阳性和假阴性问题,也无法回答模型是否临床获益。本文采用DCA对模型的净获益进行评估。DCA广泛用于预测模型的评价或模型间的比较。DCA的计算基于假阳性(本研究指误诊MAFLD)和假阴性(漏诊MAFLD)的相对损失值,并引入了阈概率(threshold probability)和净获益(net benefit)的概念^[28]。净获益是指按阈概率开展某种治疗措施/进行诊断后,因此而获益的比例+未获益的比例×阈值权重。将不同的阈概率和净获益值的一一对应关系拟合成曲线图,便称为决策曲线^[29]。本研究构建的列线图模型具有良好的临床获益。

综上,本研究的优势为所筛选的变量均为临床工作中易获得的变量,具有简便性和实用性,所建立的模型有助于快速了解MAFLD及患病风险。本研究的不足之处在于MAFLD的诊断大多基于超声检查,超声对于轻-中度脂肪肝以及重度肥胖者检出率较低。其次,本研究为单中心、回顾性研究,模型的泛化能力有待进一步验证。

参考文献

- [1] LIM G E H, TANG A, NG C H, et al. An observational data meta-analysis on the differences in prevalence and risk factors between MAFLD vs NAFLD[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(3): 619-629.
- [2] NGUYEN V H, LE M H, CHEUNG R C, et al. Differential clinical characteristics and mortality outcomes in persons with NAFLD and/or MAFLD[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(10): 2172-2181.
- [3] KIM J H, MOON J S, BYUN S J, et al. Fatty liver index and development of cardiovascular disease in Koreans without pre-existing myocardial infarction and ischemic stroke: a large population-based study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 51.
- [4] ESLAM M, NEWSOME P N, SARIN S K, 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.
- [5] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2020, 158(7): 1999-2014.
- [6] BOCCATONDA A, ANDREETTO L, D'ARDES D et al. From NAFLD to MAFLD: definition, pathophysiological basis and cardiovascular implications[J]. Biomedicines, 2023, 11(3): 883.
- [7] 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.
- [8] LIU H H, CAO Y X, JIN J L, et al. Metabolic-associated fatty liver disease and major adverse cardiac events in patients with chronic coronary syndrome: a matched case-control study[J]. Hepatol Int, 2021, 15(6): 1337-1346.
- [9] WEI S, HAO Y, DONG X, et al. The relationship between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the incidence rate of extrahepatic cancer[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 985858.
- [10] MULLIGAN B P, CARNIELLO T N. A procedure for predicting, illustrating, communicating, and optimizing patient-centered outcomes of epilepsy surgery using nomograms and Bayes' theorem[J]. Epilepsy Behav, 2023, 140: 109088.
- [11] ELSAYED N A, ALEPPO G, ARODA V R, et al. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023[J]. Diabetes Care, 2023, 46(Suppl 1): S19-S40.
- [12] FAN J G, WEI L, ZHUANG H, et al. Guidelines of prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (2018, China)[J]. J Dig Dis, 2019, 20(4): 163-173.
- [13] 中国营养学会肥胖防控分会, 中国营养学会临床营养分会, 中华预防医学会行为健康分会, 等. 中国居民肥胖防治专家共识[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(5): 609-626.
- [14] YOUNOSSE Z M, RINELLA M E, SANYAL A J, et al. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology[J]. Hepatology, 2021, 73(3): 1194-1198.
- [15] 王中涛, 胡荣华, 熊勇. 非酒精性脂肪性肝病治疗进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(4): 48-53.
- [16] 薛芮, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(3): S55-S58.
- [17] LIN S, HUANG J, WANG M, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world[J]. Liver Int, 2020, 40(9): 2082-2089.
- [18] NG C H, HUANG D Q, NGUYEN M H. Nonalcoholic fatty liver disease versus metabolic-associated fatty liver disease: Prevalence, outcomes and implications of a change in name[J]. Clin Mol Hepatol, 2022, 28(4): 790-801.
- [19] FAN J G, KIM S U, WONG V W. New trends on obesity and NAFLD in Asia[J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 862-873.
- [20] JARVIS H, CRAIG D, BARKER R, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of population-based observational studies[J]. PLoS Med, 2020, 17(4): e1003100.
- [21] ZENG J, QIN L, JIN Q, et al. Prevalence and characteristics of MAFLD in Chinese adults aged 40 years or older: a community-based study[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2022, 21(2): 154-161.
- [22] WONG V W, WONG G L, WOO J, et al. Impact of the new definition of metabolic associated fatty liver disease on the epidemiology of the disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(10): 2161-2171.
- [23] SHERR J L, HEINEMANN L, FLEMING G A, et al. Automated insulin delivery: benefits, challenges, and recommendations. A consensus report of the Joint Diabetes Technology Working Group of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2022, 45(12): 3058-3074.
- [24] OLIVER N, CHOW E, LUK A O Y, et al. Applications of continuous glucose monitoring across settings and populations: report from the 23rd Hong Kong diabetes and cardiovascular risk factors-East meets West symposium[J]. Diabet Med, 2023, 40(5): e15038.
- [25] BECK R W. The association of time in range and diabetic complications: the evidence is strong[J]. Diabetes Technol Ther, 2023, 25(6): 375-377.
- [26] SUKIK A, ALALWANI J, GANJI V. Vitamin D, gut microbiota, and cardiometabolic diseases-a possible three-way axis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 940.
- [27] BARCETTA I, CIMINI F A, CAVALLLO M G. Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update[J]. Nutrients, 2020, 12(11): 3302.
- [28] VAN CALSTER B, VICKERS A J. Calibration of risk prediction models: impact on decision-analytic performance[J]. Med Decis Making, 2015, 35(2): 162-169.
- [29] VICKERS AJ, HOLLAND F. Decision curve analysis to evaluate the clinical benefit of prediction models[J]. Spine J, 2021, 21(10): 1643-1648.

收稿日期: 2023-04-04

赵倩, 孟祥英, 王奕, 等. 2型糖尿病患者代谢相关脂肪性肝病列线图预测模型的建立与验证[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(2): 48-54.