

稳态模型评估胰岛素抵抗指数及 γ -谷氨酰转移酶对代谢相关脂肪性肝病合并2型糖尿病患者进展至肝硬化的预测价值

杨丹, 姚磊, 郑丽娇, 潘珂君 (新疆医科大学第一附属医院 感染病肝病中心, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要: 目的 探讨稳态模型评估胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 及 γ -谷氨酰转移酶 (γ -glutamyl transferase, GGT) 对代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MASLD) 合并2型糖尿病患者进展至肝硬化的预测价值。方法 选取2017年1月1日至2018年3月31日在新疆医科大学第一附属医院就诊的161例MASLD合并2型糖尿病患者为研究对象。记录患者基线指标, 包括丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、GGT、白蛋白、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)、空腹血糖、空腹胰岛素水平、C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等。计算HOMA-IR, $HOMA-IR = \text{空腹血糖水平} \times \text{空腹胰岛素} / 22.5$ 。采用瞬时弹性成像技术检测患者肝脏硬度及受控衰减参数 (controlled attenuation parameter, CAP)。根据患者随访5年发生肝硬化情况分为非肝硬化组 (126例) 和肝硬化组 (35例), 采用Cox回归分析MASLD合并2型糖尿病患者随访5年进展至肝硬化的影响因素并构建Cox风险得分模型, 绘制预测MASLD合并2型糖尿病患者进展至肝硬化的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线和决策曲线, 分析独立预测因素的净收益率。结果 随访5年, 161例患者中共35例进展至肝硬化, 发生率为21.7% (35/161)。多因素Cox回归分析表明, 有吸烟史 ($HR = 2.074$, 95% CI : 1.238~3.647, $P = 0.023$)、GGT ($HR = 2.675$, 95% CI : 1.249~3.789, $P = 0.009$) 及HOMA-IR ($HR = 2.179$, 95% CI : 1.348~5.896, $P = 0.011$) 为MASLD合并2型糖尿病患者随访5年进展至肝硬化的独立危险因素。吸烟史、GGT、HOMA-IR单独及联合预测MASLD合并2型糖尿病患者进展至肝硬化风险的ROC曲线下面积分别为0.770 (95% CI : 0.659~0.881)、0.800 (95% CI : 0.698~0.902)、0.741 (95% CI : 0.623~0.860) 及0.924 (95% CI : 0.861~0.986)。决策曲线分析显示, 吸烟史、GGT以及HOMA-IR预测MASLD合并2型糖尿病进展至肝硬化均具有良好的净收益率。Cox风险得分模型得分 = $0.723 \times \text{吸烟} (\text{是}=1, \text{否}=0) + 0.996 \times \text{GGT (U/L)} + 0.837 \times \text{HOMA-IR} - 18.775$, 其最佳诊断截点为1.46, MASLD合并2型糖尿病患者Cox风险得分越高, 其进展至肝硬化的时间越短, GGT及HOMA-IR自低危组向高危组呈现由低表达向高表达的趋势。结论 HOMA-IR及GGT用于预测MASLD合并2型糖尿病患者进展至肝硬化具有较高的净收益率。

关键词: 稳态模型评估胰岛素抵抗指数; γ -谷氨酰转移酶; 代谢相关脂肪性肝病, 2型糖尿病; 肝硬化

Predictive value of homeostasis model assessment of insulin resistance and γ -glutamyl transferase on predicting progression to liver cirrhosis in patients with metabolic-related

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.005

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2018D01C214)

通信作者: 潘珂君 Email:15899199151@163.com

steatohepatitis complicated with type 2 diabetes mellitus

Yang Dan, Yao Lei, Zheng Lijiao, Pan Kejun (*Infectious Disease and Liver Disease Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumqi 830054, China*)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and γ -glutamyl transferase (GGT) on the progression to liver cirrhosis in metabolic associated fatty liver disease (MASLD) patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods Total of 161 patients with MASLD and type 2 diabetes mellitus who were admitted to the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 1st, 2017 to March 31st, 2018 were selected. Baseline indicators were recorded, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), GGT, albumin, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose, fasting insulin levels and C-reactive protein (CRP). HOMA-IR was calculated as follows: $\text{HOMA-IR} = \text{fasting blood glucose level} \times \text{fasting insulin} / 22.5$. Liver stiffness and controlled attenuation parameter (CAP) were measured using transient elastography. Patients were divided into non-cirrhosis group (126 cases) and cirrhosis group (35 cases) according to the occurrence of cirrhosis within the 5-year follow-up period. Cox regression analysis was used to identify factors influencing the progression to cirrhosis within 5 years and to construct a Cox risk score model. Receiver operating characteristic (ROC) curve and decision curve were plotted to assess the net benefit rate of the independent predictive factors. **Results** Over the 5-year follow-up, 35 out of 161 patients progressed to liver cirrhosis, with an incidence rate of 21.7% (35/161). Multivariate Cox regression analysis showed that smoking history ($HR = 2.074$, 95%CI: 1.238~3.647, $P = 0.023$), GGT level ($HR = 2.675$, 95%CI: 1.249~3.789, $P = 0.009$) and HOMA-IR ($HR = 2.179$, 95%CI: 1.348~5.896, $P = 0.011$) were independent risk factors for progression to liver cirrhosis within 5 years in patients with MASLD and type 2 diabetes mellitus. The areas under the ROC curve of smoking history, GGT, HOMA-IR alone and combined for predicting progression to liver cirrhosis in patients with MASLD and type 2 diabetes mellitus were 0.770 (95%CI: 0.659~0.881), 0.800 (95%CI: 0.698~0.902), 0.741 (95%CI: 0.623~0.860) and 0.924 (95%CI: 0.861~0.986), respectively. Decision curve analysis showed that smoking history, GGT and HOMA-IR all had good net benefit rates in predicting the progression of MASLD complicated with type 2 diabetes mellitus to liver cirrhosis. The Cox risk score model was defined as: $\text{score} = 0.723 \times \text{smoking (yes} = 1, \text{no} = 0) + 0.996 \times \text{GGT (U/L)} + 0.837 \times \text{HOMA-IR} - 18.775$. The optimal diagnostic cut-off value was 1.46. Higher Cox risk scores in patients with MASLD and type 2 diabetes mellitus were associated with shorter cirrhosis-free survival time. GGT and HOMA-IR showed a trend of increasing expression from the low-risk group to the high-risk group. **Conclusion** HOMA-IR and GGT have a high net benefit rate for predicting the progression to cirrhosis in patients with MASLD complicated with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Homeostasis model assessment of insulin resistance; γ -glutamyl transferase; Metabolic associated fatty liver disease; Type 2 diabetes mellitus; Liver cirrhosis

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MASLD) 作为一种代谢紊乱的多系统疾病, 是指在肝脏脂肪变基础上, 伴至少1项代谢风险异常 (如肥胖、2型糖尿病、高血压或血脂异常) 的慢性肝病^[1,2]。随着经济的快速发展以及人民生活水平的提高, 我国MASLD发病率逐年升高, 且有年轻化趋势, 已成为严重危害我国国民健康的隐形杀手^[3]。MASLD与肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病、高血脂、高血压等代谢异常疾病密切相关, 被认为是代谢综合征在肝脏的表现^[4,5]。相关研究显示, 20%~50%的MASLD患者合并2型糖尿

病, 并且相较于单纯MASLD患者, 合并2型糖尿病的MASLD患者病情更为严重, 心脑血管、肾脏等并发症更多, 并且向代谢相关脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌进展的风险更高^[6]。但目前临床上缺乏准确、有效的指标用于预测MASLD合并2型糖尿病患者进展至肝硬化的风险。相关研究显示, 胰岛素抵抗作为MASLD及2型糖尿病的始动因素和危险因素, 不仅增加2型糖尿病心脑血管并发症发病风险, 还可促进MASLD向肝纤维化、肝硬化甚至肝癌的进展^[7]。还有研究指出, γ -谷氨酰转氨酶 (γ -glutamyl transferase, GGT) 作为一种由肝

细胞线粒体合成的生物酶,其血清表达水平可反映肝细胞损伤程度^[8]。本研究探讨稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)及GGT对MASLD合并2型糖尿病患者进展至肝硬化的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2017年1月1日至2018年3月31日在新疆医科大学第一附属医院就诊并住院治疗的161例MASLD合并2型糖尿病患者为研究对象进行前瞻性研究。纳入标准:入院均明确诊断为MASLD合并2型糖尿病, MASLD诊断符合中华肝脏病学会制定的《非酒精性脂肪性肝病防治指南》^[9]; 糖尿病的诊断符合中华医学会糖尿病分会《中国糖尿病防治指南》^[10]。排除标准:①有过量饮酒史(男性每日饮酒量>60 g, 女性每日饮酒量>40 g)、酒精性肝病、乙型肝炎、丙型肝炎、药物性肝损伤、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病等疾病的患者;②合并肝硬化者,③合并恶性肿瘤者;④2型糖尿病合并严重心脑血管、肾脏、周围神经并发症者;⑤不能配合随访者及失访者。本研究经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准(201701-08),所有患者及家属均知情同意。

1.2 观察指标 所有患者于入院第2天清晨空腹时抽取上肢静脉血5 ml, EDTA抗凝, 3000 r/min离心5 min(离心半径10 cm), 将分离后的上清液样本置于低温冰箱保存直至检测, 采用博科BK-600全自动生化分析仪(北京海科思锐光电仪器有限公司)测定患者血清肝功能指标, 包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、GGT、白蛋白; 血脂指标包括甘油三酯(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); 测定空腹血糖及空腹胰岛素水平, 计算HOMA-IR, $HOMA-IR = \text{空腹血糖水平} \times \text{空腹胰岛素} / 22.5$ 。采用免疫比浊法测定患者血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平; 检测患者血常规相关指标:中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数, 计算中性粒细胞和淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)以及血小板和淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR); 采用瞬时弹性成像技术检测患者肝脏硬度及受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)。

1.3 资料收集及随访 收集患者一般资料:如年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟史、高血压病史、病程, 记录患者入院相关实验室指标及肝脏弹性检测指标。所有患者出院后均随访5年, 出院后每6个月来院复查血糖、肝功能、肾功能、血脂及腹部超声等, 记录患者随访5年期间肝硬化发生情

况及相应无肝硬化生存时间。肝硬化的诊断根据临床表现、实验室检查、影像学及组织病理学等^[11], 根据随访结果将患者分为肝硬化组和非肝硬化组。

1.4 统计学处理 采用SPSS 25.0统计学软件和4.2.1R软件对数据进行分析。年龄、BMI、TG、TC等符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验。性别、高血压病史、吸烟史等计数资料以例数和(或)百分数表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素和多因素Cox回归分析MASLD合并2型糖尿病患者随访5年进展至肝硬化的影响因素, 绘制预测MASLD合并2型糖尿病患者进展至肝硬化的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和决策曲线, 分析独立预测因素的净收益率, 基于独立预测因素构建预测MASLD合并2型糖尿病患者随访5年进展至肝硬化的Cox风险得分模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入161例MASLD合并2型糖尿病患者, 年龄35~65岁, 平均(47.8 ± 7.7)岁; 男性101例(62.7%), 女性60例(37.3%); 平均BMI(25.3 ± 2.2) kg/m², 至随访结束共35例MASLD合并2型糖尿病患者进展至肝硬化, 发生率为21.7%, 按MASLD合并2型糖尿病患者随访5年是否进展至肝硬化分为非肝硬化组126例(78.3%)和肝硬化组35例(21.7%), 肝硬化组患者吸烟比例、肝脏硬度、CRP、NLR、GGT及HOMA-IR均显著高于非肝硬化组(P 均 < 0.05), 见表1。

2.2 MASLD合并2型糖尿病患者进展至肝硬化的影响因素 以MASLD合并2型糖尿病患者随访5年是否进展至肝硬化(是=1, 否=0)作为因变量, 以性别(男=1, 女=0)、高血压病史(是=1, 否=0)、吸烟史(是=1, 否=0)、年龄、BMI、TG、TC、LDL、HDL、ALT、AST、白蛋白、GGT、CRP、肝脏硬度、CAP、NLR、PLR、HOMA-IR和空腹血糖作为自变量进行单因素Cox分析, 结果表明肝脏硬度、CRP、NLR、GGT、吸烟史及HOMA-IR可能与MASLD合并2型糖尿病患者随访5年进展至肝硬化有关, 见表2。以MASLD合并2型糖尿病患者随访5年是否进展至肝硬化(是=1, 否=0)作为因变量, 以肝脏硬度、CRP、NLR、GGT、吸烟史及HOMA-IR为自变量进行多因素Cox回归分析, 结果表明有吸烟史($HR = 2.074$, 95%CI: 1.238~3.647, $P = 0.023$)、GGT($HR = 2.675$, 95%CI: 1.249~3.789, $P = 0.009$)及HOMA-IR($HR = 2.179$, 95%CI: 1.348~5.896, $P = 0.011$)为MASLD合并2型糖尿病患者随访5年进展至肝硬化的独立危险因素, 见表3。

2.3 各影响因素预测MASLD合并2型糖尿病患者进展至肝硬化的ROC曲线 吸烟史、GGT、HOMA-IR单独及三者联合预测MASLD合并2型糖尿病患者进展至肝硬化风险的ROC曲线下面积分别为

0.770 (95%CI: 0.659~0.881)、0.800 (95%CI: 0.698~0.902)、0.741 (95%CI: 0.623~0.860) 及0.924 (95%CI: 0.861~0.986)，见图1。

2.4 决策曲线分析 在大多数合理阈值概率范围内，吸烟史、GGT及HOMA-IR预测MASLD合并2型糖尿病进展至肝硬化均具有良好的净收益率，并且联合预测的总体净收益率高于单一指标，见图2。

2.5 Cox风险得分模型的建立 基于吸烟史、GGT以及HOMA-IR构建的预测MASLD合并2型糖尿病患者随访5年进展至肝硬化的Cox风险得分模型为： Cox 风险得分模型得分 = $0.723 \times$ 吸烟（是= 1，否= 0）+ $0.996 \times$ GGT (U/L) + $0.837 \times$ HOMA-IR - 18.775，其最佳诊断截点为1.46，根据最佳诊断截点可将患者分为高危组和低危组，见图3A。图3B为将MASLD合并2型糖尿病患者Cox风险得分从低到高

排序的生存分析图，可以看出，MASLD合并2型糖尿病患者Cox风险得分越高，其进展至肝硬化的时

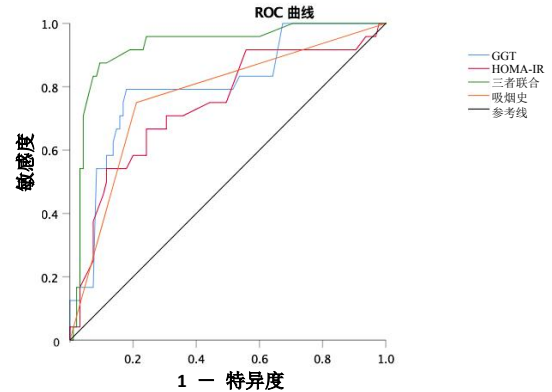


图1 预测 MASLD 合并 2 型糖尿病患者进展至肝硬化风险的 ROC 曲线

表 1 非肝硬化组和肝硬化组 MASLD 合并 2 型糖尿病患者的一般资料

项目	非肝硬化组 (126例)	肝硬化组 (35例)	统计量值	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	47.3 ± 7.5	49.7 ± 8.5	$t = 1.584$	0.115
男/女 (例)	79/47	22/13	$\chi^2 = 0.000$	0.986
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.2 ± 2.0	25.8 ± 2.6	$t = 1.486$	0.139
高血压病史 (是/否, 例)	89/37	20/15	$\chi^2 = 0.218$	0.824
吸烟史 (是/否, 例)	56/70	28/7	$\chi^2 = 6.786$	0.009
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.3 ± 0.7	2.4 ± 0.6	$t = 1.260$	0.209
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.1 ± 1.0	5.3 ± 0.8	$t = 1.380$	0.170
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.4 ± 0.6	3.6 ± 0.5	$t = 1.743$	0.083
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	$t = 0.866$	0.388
ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	47.0 ± 7.6	47.8 ± 6.7	$t = 0.549$	0.584
AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	44.5 ± 20.4	44.9 ± 14.9	$t = 0.096$	0.924
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	33.7 ± 4.4	32.4 ± 3.1	$t = 1.741$	0.084
肝脏硬度 ($\bar{x} \pm s$, kPa)	8.1 ± 1.6	12.3 ± 1.9	$t = 13.103$	< 0.001
CAP ($\bar{x} \pm s$, dB/m)	248.8 ± 43.6	254.6 ± 25.5	$t = 0.750$	0.455
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	2.3 ± 0.5	2.9 ± 0.3	$t = 6.936$	< 0.001
NLR ($\bar{x} \pm s$)	2.5 ± 0.7	3.4 ± 0.4	$t = 6.904$	< 0.001
PLR ($\bar{x} \pm s$)	272.7 ± 48.8	282.2 ± 35.7	$t = 1.077$	0.283
GGT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	71.4 ± 26.8	115.7 ± 19.9	$t = 9.082$	< 0.001
空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	7.4 ± 1.4	7.8 ± 1.1	$t = 1.763$	0.080
HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)	2.5 ± 0.6	3.5 ± 0.7	$t = 8.507$	< 0.001

表 2 影响 MASLD 合并 2 型糖尿病患者进展至肝硬化的单因素 Cox 回归分析

自变量	参数估计	标准误	Wald χ^2	P值	HR值	95%CI
肝脏硬度	0.634	0.269	4.698	0.035	1.578	1.289~3.789
CRP	0.724	0.332	5.167	0.028	2.075	1.543~3.567
NLR	0.739	0.313	6.014	0.019	2.134	1.125~3.987
GGT	1.375	0.579	9.478	0.004	4.167	1.237~5.347
吸烟史*	1.289	0.547	8.568	0.008	3.897	1.932~6.989
HOMA-IR	1.145	0.489	7.923	0.011	3.145	1.654~6.935

注：*吸烟史以“否”为参考。

表 3 影响 MASLD 合并 2 型糖尿病患者进展至肝硬化的多因素 Cox 回归分析

自变量	参数估计	标准误	Wald χ^2	P值	HR值	95%CI
吸烟史*	0.723	0.339	5.698	0.023	2.074	1.238~3.647
GGT	0.996	0.421	8.145	0.009	2.675	1.249~3.789
HOMA-IR	0.837	0.289	7.947	0.011	2.179	1.348~5.896
常数项	-18.775	5.579	13.778	< 0.001		

注：*吸烟史以“否”为参考。

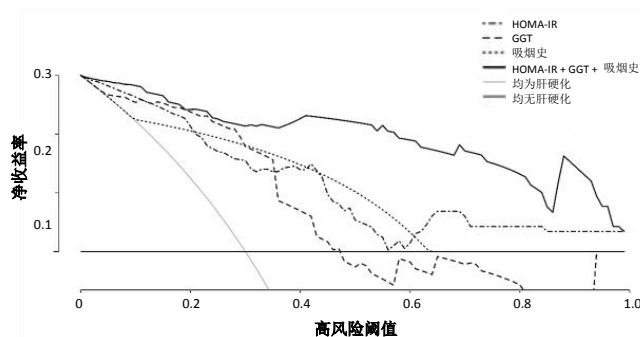


图2 预测 MASLD 合并 2 型糖尿病患者进展至肝硬化净收益率的决策曲线

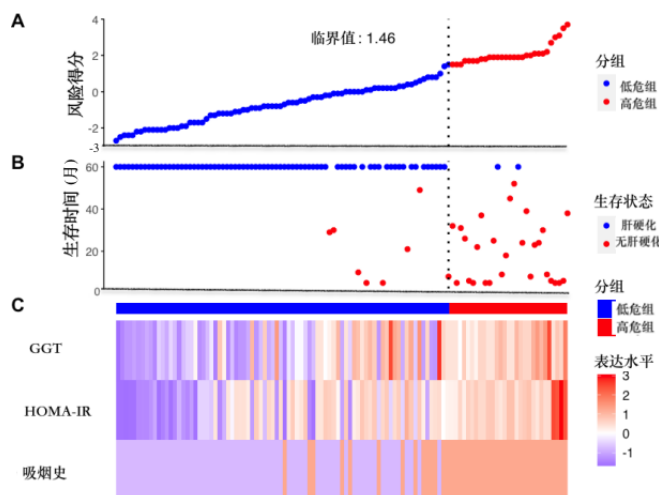


图3 预测 MASLD 合并 2 型糖尿病患者进展至肝硬化 Cox 风险得分图

注: A 将患者 Cox 风险得分从低到高进行排序, 其最佳诊断截点为 1.46; B 为患者的无肝硬化生存时间; C 为将每位患者的吸烟史、GGT 及 HOMA-IR 标准化得到的表达热图。

间越短。将吸烟史、GGT 以及 HOMA-IR 标准化后绘制的聚合性热图, 可以看出, GGT 及 HOMA-IR 自低危组向高危组呈现由低表达向高表达变化的趋势。

3 讨论

目前 MASLD 合并 2 型糖尿病的发病率逐年上升, 而相较于单纯 MASLD 患者, MASLD 合并 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗、炎症反应和氧化应激反应更为严重, 更易进展为肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌等严重肝脏组织病变^[12-15]。本研究结果显示, 161 例 MASLD 合并 2 型糖尿病患者随访 5 年, 肝硬化发生率为 21.7% (35/161), 普遍高于文献报道的单纯 MASLD 患者的肝硬化发生率^[16], 其可能原因与 MASLD 合并 2 型糖尿病具有更高的胰岛素抵抗水平, 从而诱导肝脏炎症反应, 加重肝脏损伤, 促进肝纤维化, 进而更易发展至肝硬化。MASLD 合并 2 型糖尿病患者一旦进展至肝硬化, 不仅明显增加其心脑血管并发症发生率及相关死亡率, 还会导致其肝硬化相关并发症如自发性细菌性腹膜炎、消化道出血、肝性脑病、肝衰竭的发生率明显增加^[17-19]。因此, 早期识别 MASLD 合并 2 型糖尿病进展至肝硬化的高危患者, 并及时干预降低其进展至肝硬化风险具有重要的临床意义。

胰岛素抵抗是指由于机体对胰岛素的敏感度和反应度降低, 使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降, 机体代偿性分泌过多胰岛素而产生的高胰岛素血症^[20]。胰岛素抵抗是贯穿 MASLD 发生、发展的中心环节, 与 MASLD 患者肝脏炎症损伤程度和肝纤维化程度呈正相关^[21]。作为反映胰岛素抵抗程度的经典指标, HOMA-IR 综合了患者空腹血糖和空腹胰岛素两个指标, HOMA-IR 值越大表示组织和靶细胞对胰岛素的敏感度和反应度越低, 胰岛素抵抗越严重^[22]。王莹等^[23]回顾性分析 345 例 MASLD 患者的临床病理资料发现, HOMA-IR 与 MASLD 患者肝脏组织受累严重程度密切相关, 调整和控制年龄、性别、BMI、血压、血脂、血肌酐、尿酸等混杂因素后的进一步分析表明, HOMA-IR 为 MASLD 患者发生进展性肝纤维化的独立预测指标, HOMA-IR 每增加 1 个单位, MASLD 患者发生进展性肝纤维化的风险增加 2.356 倍。而本研究表明, HOMA-IR 是 MASLD 合并 2 型糖尿病患者随访 5 年进展至肝硬化的独立危险因素, 进一步 Cox 风险得分模型证实, HOMA-IR 值越大, 患者进展至硬化的时间越短。其可能原因考虑为: 胰岛素抵抗参与血管内皮功能损害、炎症反应及脂质代谢紊乱等病理过程,

胰岛素抵抗进一步加重, 可导致MASLD合并2型糖尿病患者机体炎症反应、氧化应激反应及糖脂代谢紊乱加重, 加重肝脏脂肪变性和炎症病理损伤, 促进肝纤维化进展, 导致肝硬化的发生^[24]。

GGT作为催化谷氨酰基转换的生物酶, 主要由肝细胞微粒体产生, 并且还参与体内谷胱甘肽的代谢^[25,26]。健康人群血清中GGT主要由肝脏产生, 且主要局限于毛细胆管和肝细胞微粒体中, 因此血清GGT表达水平不仅可反映肝实质细胞损伤程度, 还可鉴别黄疸原因, 当肝细胞受损或坏死时, 一方面肝细胞微粒体中的GGT被释放入血, 另一方面肝内胆管压力上升, GGT及胆汁排泄受阻, 随胆汁反流入血, 血清GGT表达水平也随之升高^[27,28]。GGT在慢性病毒性肝炎、代谢相关脂肪性肝炎、肝硬化、肝癌、肝内外胆管梗阻患者血清中表达水平明显升高, 与肝实质细胞损伤程度密切相关^[29,30]。本研究表明, GGT是MASLD合并2型糖尿病患者进展至肝硬化的独立危险因素, 血清GGT表达水平越高, 患者进展至肝硬化的风险越高。决策曲线分析也进一步证实, GGT用于预测MASLD合并2型糖尿病患者进展至肝硬化具有较高的净收益率。此外, 吸烟在MASLD合并2型糖尿病进展至肝硬化过程中也发挥了至关重要的作用。其可能原因推测: 肝脏作为人体最大的解毒器官, 以代谢功能为主, 多重因素均可影响肝代谢, 而长期吸烟是一种不良生活习惯, 将导致血红蛋白水平升高、红细胞氧气运输障碍, 从而影响肠内铁吸收, 大量铁沉积在肝脏中, 增加肝脏负担, 并直接损伤肝细胞, 诱导肝脏炎症反应, 加速病情进展, 进而逐步发展为肝硬化。

综上, HOMA-IR和GGT用于预测MASLD合并2型糖尿病患者进展至肝硬化具有较高的净收益率。本研究因样本量较小, 具有一定局限性, 后续需更大样本量的前瞻性随机对照研究进一步验证。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨蕊旭, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病新认识与再更名[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(8): 1775-1779.
- [2] 陈兆斌, 黄丽媛, 王炳元, 等. 代谢相关脂肪性肝病与2型糖尿病的关系及共病机制研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10): 2454-2459.
- [3] TANASE D M, GOSAV E M, COSTEA C F, et al. The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. J Diabetes Res, 2020, 31(1): 3920196.
- [4] 周晓东, 田娜, 郑明华. 《2023年国际多学科专家共识: 代谢相关脂肪性肝病和心血管疾病风险》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10): 2336-2339.
- [5] 谢晶, 杨森, 邢英. 利拉鲁肽对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13(4): 46-53.
- [6] 陆雷群, 张叶丽, 沈莹, 等. 肝纤维化指标对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的早期临床诊断意义的研究[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(13): 974-978.

- [7] YOUNOSSI Z M, 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.
- [8] CAUSSY C, AUBIN A, LOOMBA R. The relationship between type 2 diabetes, NAFLD, and cardiovascular risk[J]. Curr Diab Rep, 2021, 21(5): 15.
- [9] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(5): 641-644.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [11] CASTERA L, CUSI K. Diabetes and cirrhosis: current concepts on diagnosis and management[J]. Hepatology, 2023, 77(6): 2128-2146.
- [12] 王珊, 张健, 张卫欢, 等. 体质量指数联合腰围对2型糖尿病患者新发非酒精性脂肪肝的预测价值[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(11): 1293-1297.
- [13] 张文君, 孙文早, 胡绍波, 等. 恩格列净、利拉鲁肽与二甲双胍治疗新发2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床疗效及对血清炎症因子、D-二聚体及肝功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(8): 834-838.
- [14] 丁锐锋, 黄帅, 吴倩, 等. 新发2型糖尿病伴非酒精性脂肪肝与血清D-二聚体、CRP及血小板参数的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(5): 489-492.
- [15] 倪文婧, 耿楠, 白雪, 等. 《2024年欧洲肝病学会/欧洲糖尿病学会/欧洲肥胖症学会临床实践指南: 代谢相关脂肪性肝病的管理》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1567-1574.
- [16] 范建高, 徐小元, 南月敏, 等. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(5): 418-434.
- [17] LEE C H, LUI D T, LAM K S. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: an update[J]. J Diabetes Investig, 2022, 13(6): 930-940.
- [18] MANSOUR A, MOHAJERIO-TEHRANI M R, SAMADI M, et al. Effects of supplementation with main coffee components including caffeine and/or chlorogenic acid on hepatic, metabolic, and inflammatory indices in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial[J]. Nutr J, 2021, 20(1): 35.
- [19] GONZALEZ-GONZALEZ J G, VIOLANTE-CUMPA J R, ZAMBRANO-LUCIO M, et al. HOMA-IR as a predictor of health outcomes in patients with metabolic risk factors: a systematic review and Meta-analysis[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2022, 29(6): 547-564.
- [20] 吴坚玲, 朱扩中, 许鑫. 空腹C肽联合胰岛素抵抗指数评估2型糖尿病患者非酒精性脂肪肝肝纤维化的价值[J]. 全科医学临床与教育, 2022, 20(10): 873-876, 882.
- [21] 汪军. 卡双平对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者胰岛素抵抗指数及同型半胱氨酸的影响[J]. 中国社区医师, 2020, 36(32): 64-65.
- [22] 王莹. 非酒精性脂肪肝患者血清尿酸、胰岛素抵抗指数、FAI值与病理特征的关系[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(6): 1460-1463.
- [23] 廖红芳, 杨雨航. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗的相关性[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(3): 17-18.
- [24] 谢建雯, 李冬春, 刘春风, 等. 健脾消脂方对非酒精性脂肪肝(脾虚湿盛型)患者TGF-β1、SOD、GGT及血脂水平的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(22): 2735-2739.
- [25] 黄晓丽, 冯凯祥. 阿托伐他汀联合硫普罗宁治疗对非酒精性脂肪肝病患者的血清ALT、AST、GGT和IR指标的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(3): 481-485.
- [26] ALAMI F, ALIZADEH M, SHATERI K. The effect of a fruit-rich diet on liver biomarkers, insulin resistance, and lipid profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial[J]. Scand J Gastroenterol, 2022, 57(10): 1238-1249.
- [27] 魏汉军. 三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇和谷氨酰转肽酶诊断非酒精性脂肪肝的价值[J]. 医疗装备, 2019, 32(22): 52-53.
- [28] GIRI S, AGARWAL D, AFZALPURKAR S. GGT dynamic for advanced fibrosis in NAFLD: Novel but not convincing[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(7): 1406.
- [29] XIE Q, LU S, KUANG M, et al. Assessing the longitudinal association between the GGT/HDL-C ratio and NAFLD: a cohort study in a non-obese Chinese population[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 500.
- [30] 林淑珍, 刘志华, 齐青松, 等. 熊去氧胆酸胶囊联合甘草酸二铵肠溶胶囊治疗非酒精性脂肪肝的疗效及其对ALT、AST、GGT水平的影响[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(3): 395-398.

收稿日期: 2023-10-18

杨丹, 姚磊, 郑丽娇, 等. 稳态模型评估胰岛素抵抗指数及 γ -谷氨酰转氨酶对代谢相关脂肪性肝病合并2型糖尿病患者进展至肝硬化的预测价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2025, 17(3): 34-39.