

· 论 著 ·

亚临床甲状腺功能异常与 2 型糖尿病合并 NAFLD 的关系

崔琦, 关宝杰, 管圆, 隋晓婵, 周虹, 胡晓姣, 张帅

吉林省一汽总医院内分泌科, 吉林 长春 130011

摘要: **目的** 探讨游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)及游离甲状腺素(FT_4)在正常参考范围内时,甲状腺激素水平与 2 型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的相关性。**方法** 采用回顾性研究方法,选出 2018 年 4 月至 2020 年 3 月于吉林省一汽总医院住院的 T2DM 患者 149 例,按腹部 B 超结果诊断 NAFLD,其中合并 NAFLD 60 例(NAFLD 组),单纯 T2DM 89 例(对照组)。所有患者均计算 BMI,检测血清糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血清 C 肽、 FT_3 、 FT_4 、促甲状腺激素(TSH)等指标。根据 TSH 水平将所有患者分为甲状腺功能正常亚组 60 例、亚临床甲状腺功能减退症(亚临床甲减)亚组 61 例、亚临床甲状腺功能亢进症(亚临床甲亢)亚组 28 例,比较三组 T2DM 合并 NAFLD 的患病率。**结果** NAFLD 组的空腹 C 肽及 BMI、TG、ALT、AST、GGT、 FT_3 、 FT_3/FT_4 、TSH 水平均高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);经混杂因素校正后, FT_3 及 TSH 仍为 T2DM 合并 NAFLD 的危险因素[$OR = 3.311$, 95% $CI(1.497 \sim 3.485)$, $P = 0.002$; $OR = 2.351$, 95% $CI(1.163 \sim 4.754)$, $P = 0.017$],而 FT_3/FT_4 并非其影响因素[$OR = 25.440$, 95% $CI(1.910 \sim 92.086)$, $P = 0.378$]。在不同甲状腺功能亚组,随甲状腺功能的递降(亚临床甲亢→甲状腺功能正常→亚临床甲减),T2DM 合并 NAFLD 的患病率递升(17.9%→35.0%→55.7%, $P < 0.01$)。经 Logistic 回归分析显示,亚临床甲减[$OR = 2.137$, 95% $CI(1.031 \sim 4.428)$, $P = 0.041$]为 NAFLD 合并 T2DM 的独立危险因素,而亚临床甲亢[$OR = 0.914$, 95% $CI(0.679 \sim 1.231)$, $P = 0.064$]不是 NAFLD 合并 T2DM 的影响因素。**结论** FT_3 及 TSH 与 T2DM 合并 NAFLD 密切相关,亚临床甲减可能为 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素。

关键词: 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病; 亚临床甲状腺功能减退症; 亚临床甲状腺功能亢进症; 甲状腺激素

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2021)07-0872-05

Relationship between subclinical thyroid dysfunction and NAFLD in type 2 diabetes mellitus

CUI Qi, GUAN Bao-jie, GUAN Yuan-yuan, SUI Xiao-chan, ZHOU Hong, HU Xiao-jiao, ZHANG Shuai

Department of Endocrinology, Jilin Province FAW General Hospital, Changchun, Jilin 130011, China

Corresponding author: SUI Xiao-chan, E-mail: suixc78@163.com

Abstract: Objective To explore the correlation between thyroid hormone levels and type 2 diabetes (T2DM) combined with non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) when free triiodothyronine (FT_3) and free thyroxine (FT_4) were within the normal reference range. **Methods** A retrospective study was conducted in 149 T2DM patients. The patients were divided into T2DM with NAFLD group (NAFLD group, $n = 60$) and simple T2DM group (control group, $n = 89$) based on findings of abdominal ultrasonography. Body mass index (BMI) and the levels of fasting serum C-peptide, serum glycosylated hemoglobin (HbA1c), FT_3 , FT_4 and thyroid stimulating hormone (TSH) were measured in two groups. According to the level of TSH, all patients were divided into normal thyroid function subgroup ($n = 60$), subclinical hypothyroidism subgroup ($n = 61$) and subclinical hyperthyroidism subgroup ($n = 28$). The prevalence rate of T2DM complicated with NAFLD in three subgroups was compared. **Results** The levels of fasting serum C-peptide, BMI, triglyceride (TG), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyltransferase (GGT), FT_3 , FT_3/FT_4 and TSH in NAFLD group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). After adjusting for confounding factors, the levels of FT_3 and TSH were still risk factors for T2DM with NAFLD, respectively

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.07.002

基金项目: 吉林省自然科学基金(20200201587JC)

通信作者: 隋晓婵, E-mail: suixc78@163.com

[$OR = 3.311, 95\% CI(1.497 - 3.485), P = 0.002$; $OR = 2.351, 95\% CI(1.163 - 4.754), P = 0.017$], but FT_3/FT_4 was not the influencing factor [$OR = 25.440, 95\% CI(1.910 - 92.086), P = 0.378$]. In different thyroid function subgroups, with the declining thyroid function (subclinical hyperthyroidism \rightarrow normal thyroid function \rightarrow subclinical hypothyroidism), the prevalence of T2DM combined with NAFLD increased (17.9% \rightarrow 35.0% \rightarrow 55.7%, $P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that subclinical hypothyroidism [$OR = 2.137, 95\% CI(1.031 - 4.428), P = 0.041$] was an independent factor for NAFLD in T2DM patients, while subclinical hyperthyroidism was not an independent risk factor for T2DM with NAFLD [$OR = 0.914, 95\% CI(0.679 - 1.231), P = 0.064$]. **Conclusions** FT_3 and TSH are closely associated with NAFLD, and subclinical hypothyroidism may be an independent risk factor for T2DM with NAFLD.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Non-alcoholic fatty liver disease; Subclinical hypothyroidism; Subclinical hyperthyroidism; Thyroid hormones

Fund program: Natural Science Foundation of Jilin Province (20200201587JC)

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种常见的慢性肝脏疾病,其发病率逐年上升,与许多胰岛素抵抗和肥胖有关的疾病如 2 型糖尿病 (T2DM) 密切相关^[1]。甲状腺激素参与调节脂代谢^[2],因此甲状腺激素可能在 NAFLD 的发病中起一定作用。大量研究证明甲状腺功能减退症 (甲减) 及甲状腺功能亢进症 (甲亢) 与 NAFLD 密切相关。然而,亚临床甲状腺功能异常由于缺乏特定的临床表现,容易被忽视,该类疾病与 NAFLD 相关性的研究目前存在争议。本研究对内分泌科收治的 T2DM 患者进行分析,旨在探讨当游离三碘甲状腺原氨酸 (FT_3) 及游离甲状腺素 (FT_4) 在正常参考范围内时,甲状腺激素水平与 T2DM 合并 NAFLD 的相关性,进一步探讨亚临床甲亢及亚临床甲减与其发病的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用回顾性研究方法,选取 2018 年 4 月至 2020 年 3 月于吉林省一汽总医院内分泌科住院的患者作为研究对象。根据 2019 年美国糖尿病学会 (ADA) 的 T2DM 诊断标准筛选出确诊 T2DM 患者 149 例,其中确诊合并 NAFLD 者 60 例,单纯 T2DM 89 例。所有患者均排除以下情况:伴有糖尿病急性并发症;已确诊甲状腺疾病并服用甲状腺激素类药物或抗甲状腺药物者;服用影响甲状腺功能的药物如多巴胺、糖皮质激素、雌激素等;病毒携带者和病毒性肝炎者;妊娠或哺乳、恶性肿瘤、严重肝肾疾病及心肺功能不全者;严重创伤、急性重症感染者;意识不清者或不能正常交流者。本研究经过吉林省一汽总医院伦理委员会论证批准。

1.2 NAFLD 的诊断 根据腹部肝脏彩超结果对脂肪肝进行诊断,脂肪肝的影像学诊断需满足以下 3 项超声表现中的 2 项:(1) 肝脏近场回声弥漫性增强 (明亮肝),肝脏回声强度高于肾脏;(2) 肝内胆管结

构显示不清;(3) 肝脏远场回声衰减。NAFLD 的诊断参考《中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)》:(1) 无饮酒史或饮酒折合乙醇量 < 140 g/周 (女性 < 70 g/周);(2) 除外病毒性肝炎、自身免疫性肝病、肝豆状核变性、药物性肝病、全胃肠外营养等可导致脂肪肝的特定性疾病;(3) 有代谢综合征相关组分的患者出现不明原因的血清 ALT 和 (或) AST、 γ -谷氨酰转氨酶 (GGT) 持续增高半年以上。

1.3 亚临床甲状腺功能异常的诊断 亚临床甲亢被定义为促甲状腺激素 (TSH) 水平 < 0.35 mIU/L, FT_3 、 FT_4 水平在正常范围内。亚临床甲减定义为 TSH 水平 > 4.94 mIU/L, FT_3 、 FT_4 水平在正常范围内。甲状腺功能正常状态被定义为 TSH 水平为 $0.35 \sim 4.94$ mIU/L, FT_4 水平在正常范围内。

1.4 一般临床资料及血清学指标检测 记录所有患者的一般情况,同时询问病史 (包括吸烟史、饮酒史、高血压病史等),记录年龄、性别、病程,同时测量体重、身高,并计算 BMI。所有患者受试当天早晨 8:00 空腹抽取静脉血,使用电化学发光免疫分析仪 (罗氏 ModularE601) 检测空腹血清 C 肽水平;使用糖化血红蛋白仪 (伯乐 VARIANT) 检测糖化血红蛋白 (HbA1c);使用自动生化分析仪 (日立 7600) 检测空腹血糖 (FBG)、TG、TC、HDL-C、LDL-C、ALT、AST 和 GGT、ALP 等的水平;使用自动生化分析仪 (雅培化学发光 i2000) 检测血清 FT_3 (参考范围:2.63 ~ 5.70 pmol/L)、血清 FT_4 (参考范围:9.01 ~ 19.05 pmol/L)、血清 TSH (参考范围:0.35 ~ 4.94 mIU/L)。

1.5 统计学方法 用 Excel 建立数据库,用统计软件 SPSS 19.0 进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的资料经对数、倒数或平方根转换后使其符合正态分布。计量资料的组间比较用 t 检验,计数资料的组间比较用 χ^2 检验。甲状腺激素与 T2DM 合并 NAFLD 的风险的关系采用

Logistic 回归分析,计算 OR 值及其 95% CI。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料的对比 本研究最终纳入 149 例,NAFLD 组有 60 例,对照组(单纯 T2DM 组)有 89 例。两组的性别、年龄、吸烟率、高血压患病率、糖尿病病程、FBG、HbA1c、TC、LDL-C、ALP、FT₄ 水平差异均无统计学意义(P > 0.05)。NAFLD 组的空腹 C 肽及 BMI、TG、ALT、AST、GGT、FT₃、FT₃/FT₄、TSH 水平均高于对照组,差异有统计学意义(P < 0.05, P < 0.01)。见表 1。

2.2 甲状腺激素与 NAFLD 患病风险的多因素 Logistic 回归分析 如表 2,以是否合并 NAFLD 为因变量,分别以 FT₃、FT₄、TSH 及 FT₃/FT₄ 为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示 FT₄ 与 T2DM 合并 NAFLD 无明显相关性(P > 0.05);经性别、年龄、糖尿病病程、BMI、空腹 C 肽、TG、ALT、AST、GGT 等混杂因素校正后,仍无显著相关性(P > 0.05)。发现 FT₃、TSH 及 FT₃/FT₄ 是 T2DM 合并 NAFLD 的影响因素(P < 0.01, P < 0.05);经性别、年龄、病程、BMI、空腹 C 肽、TG、ALT、AST、GGT 等混杂因素校正后,FT₃ 及 TSH 是 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素(P < 0.01, P < 0.05)。

2.3 亚临床甲状腺功能异常与 T2DM 合并 NAFLD 的相关性

2.3.1 不同甲状腺功能亚组 T2DM 患者 NAFLD 患病率比较 将所有患者根据 TSH 水平进一步分组:甲状腺功能正常亚组(T₀ 组,60 例)、亚临床甲减亚组(T₁ 组,61 例)、亚临床甲亢亚组(T₂ 组,28 例)。如图 1 所示,在不同甲状腺功能亚组,随甲状腺功能的递降(亚临床甲亢→甲状腺功能正常→亚临床甲减),T2DM 合并 NAFLD 的患病率递升(17.9% → 35.0% → 55.7%, P < 0.01)。

2.3.2 亚临床甲状腺功能异常与 T2DM 合并 NAFLD 患病风险的多因素 Logistic 回归分析 如表 3,以是否合并 NAFLD 为因变量,分别以亚临床甲亢及亚临床甲减为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果发现亚临床甲减及亚临床甲亢均为 T2DM 合并 NAFLD 的影响因素(P < 0.05)。经性别、年龄、糖尿病病程、BMI 等混杂因素校正后,亚临床甲减是

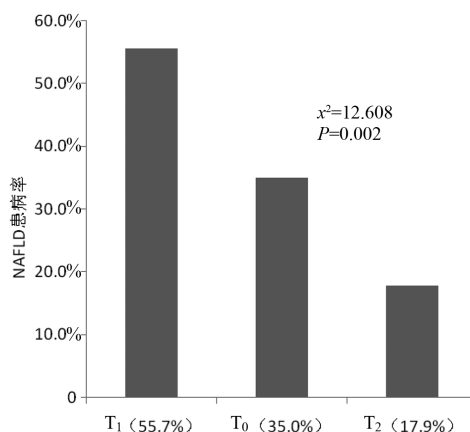


图 1 不同甲状腺功能亚组 T2DM 患者合并 NAFLD 患病率比较

表 1 两组的一般临床资料对比 ($\bar{x} \pm s$)

项目	所有 T2DM 患者(n=149)	对照组(n=89)	NAFLD 组(n=60)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	82/67	41/48	34/26	0.108 ^a	0.867
年龄(岁)	58.87 ± 11.07	57.03 ± 10.56	59.78 ± 11.06	1.267 ^b	0.207
吸烟[例(%)]	217(28.9)	111(24.8)	106(35.0)	1.845 ^a	0.199
高血压病[例(%)]	467(62.3)	276(61.7)	191(63.3)	0.036 ^a	0.865
糖尿病病程(年)	9.19 ± 7.78	9.85 ± 7.56	8.21 ± 8.00	1.254 ^b	0.212
FBG(mmol/L)	11.03 ± 3.08	10.98 ± 2.90	11.11 ± 3.32	0.264 ^b	0.792
空腹 C 肽(nmol/L)	0.83 ± 0.40	0.73 ± 0.33	0.97 ± 0.44	3.497 ^b	0.001
HbA1c(%)	9.21 ± 2.16	9.26 ± 2.34	9.13 ± 1.88	0.385 ^b	0.701
lgBMI	1.41 ± 0.05	1.39 ± 0.05	1.43 ± 0.05	4.828 ^b	<0.001
ln[TG(mmol/L) + 1]	1.11 ± 0.46	0.99 ± 0.39	1.27 ± 0.51	3.752 ^b	<0.001
TC(mmol/L)	5.14 ± 1.23	5.02 ± 1.12	5.29 ± 1.37	1.307 ^b	0.193
LDL-C(mmol/L)	3.26 ± 0.97	3.20 ± 0.90	3.33 ± 1.06	0.800 ^b	0.425
lg[ALT(U/L)]	1.36 ± 0.25	1.26 ± 0.19	1.53 ± 0.23	7.850 ^b	<0.001
lg[AST(U/L)]	1.30 ± 0.15	1.24 ± 0.11	1.38 ± 0.15	6.360 ^b	<0.001
1/GGT(U/L)	0.04 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.03 ± 0.02	4.351 ^b	<0.001
ALP(U/L)	94.94 ± 26.35	92.96 ± 28.22	97.88 ± 23.22	1.121 ^b	0.264
FT ₃ (pmol/L)	4.09 ± 0.61	3.96 ± 0.61	4.29 ± 0.56	3.343 ^b	0.001
FT ₄ (pmol/L)	13.13 ± 2.04	13.19 ± 2.17	13.03 ± 1.85	0.471 ^b	0.638
[TSH(mIU/L)] ^{1/2}	1.75 ± 0.98	1.64 ± 1.00	1.89 ± 0.94	2.538 ^b	0.012
FT ₃ /FT ₄	0.32 ± 0.06	0.31 ± 0.06	0.33 ± 0.05	2.639 ^b	0.009

注:^a为 χ^2 值;^b为t值;所有检验值均为对照组与 NAFL 组间的比较。

表2 甲状腺激素与 T2DM 合并 NAFLD 风险的

Logistic 回归分析

NAFLD 组		β	Wald χ^2	P 值	OR 值	OR 的 95% CI
FT ₃	校正前	0.958	9.866	0.002	2.607	1.435 ~ 4.735
	校正后	1.137	9.242	0.002	3.311	1.497 ~ 3.485
FT ₄	校正前	-1.465	2.244	0.134	0.321	0.034 ~ 1.571
	校正后	-1.471	2.315	0.128	0.230	0.035 ~ 1.528
TSH	校正前	0.846	4.804	0.028	2.329	1.094 ~ 4.960
	校正后	0.855	5.672	0.017	2.351	1.163 ~ 4.754
FT ₃ /FT ₄	校正前	6.910	6.008	0.014	42.851	4.001 ~ 70.814
	校正后	3.236	0.776	0.378	25.440	1.910 ~ 92.086

表3 亚临床甲状腺功能异常与 T2DM 合并 NAFLD

风险的 Logistic 回归分析

NAFLD 组		β	Wald χ^2	P 值	OR 值	OR 的 95% CI
亚临床甲减	校正前	0.822	3.867	0.049	2.274	1.003 ~ 5.159
	校正后	0.759	4.163	0.041	2.137	1.031 ~ 4.428
亚临床甲亢	校正前	-0.570	445.600	0.034	0.945	0.896 ~ 0.996
	校正后	-0.090	0.351	0.064	0.914	0.679 ~ 1.231

T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素 ($P < 0.05$) ; 而亚临床甲亢不是 T2DM 合并 NAFLD 的影响因素 ($P > 0.05$) 。

3 讨论

NAFLD 是一种慢性肝脏疾病,胰岛素抵抗及遗传易感性在其发病机制中起着至关重要的作用^[1]。据报道,越来越多的疾病与 NAFLD 相关,如心血管疾病、慢性肾脏疾病、癌症等以及 T2DM^[3]。NAFLD 已被证明与糖尿病及其并发症密切相关,是糖尿病发展的早期预测因子和决定因素^[1,4-6]。此外,人口老龄化、代谢综合征、胰岛素抵抗、肥胖和混合性高脂血症均是 NAFLD 的主要危险因素。本研究同样发现 T2DM 合并 NAFLD 者有较高的 BMI 及 TG。C 肽一直被认为是胰岛素抵抗的标志物,其升高与肝脏脂肪增加和体重增加有关。有研究发现 C 肽是继腰围后美国人群中 NAFLD 发生的第二重要预测因子^[7]。一项针对印度 T2DM 的研究发现,较高的空腹 C 肽水平与脂肪肝有关^[8];一项针对 52 例肥胖的中国 T2DM 患者的研究发现,合并 NAFLD 患者有较高的空腹及餐后 C 肽水平^[9]。本研究亦发现 T2DM 合并 NAFLD 患者有较高的空腹 C 肽水平,然未对餐后各时相 C 肽水平进行观察,在今后的研究中,笔者将针对各分泌时相 C 肽水平进一步分析。

甲状腺功能障碍与 NAFLD 的关系已成为研究热点,大量研究证实甲状腺功能与 NAFLD 之间存在联系^[10-11]。从机制上讲,血清 TSH 水平升高可能主要是通过刺激位于肝细胞膜上的 TSH 受体引发的固醇

调节元件结合蛋白-1c (SREBP-1c) 的活性上调直接促进肝脏脂肪变性^[12]。目前关于 TSH 水平与 NAFLD 相关性的报道结果不一。有研究表明,血清 TSH 水平升高与 NAFLD 的存在和严重程度显著相关^[13-14]。亦有研究发现在参考范围内的 TSH 水平与 NAFLD 存在关联;然而,这种关联似乎是由于代谢综合征的特征如腰围、HDL-C、TG 水平、糖尿病和系统性动脉高压所致,因为在调整这些变量之后,两者无明显的相关性^[15]。本研究发现,当 FT₄ 及 FT₃ 在正常范围内时,T2DM 合并 NAFLD 与 TSH 水平有关,经相关混杂因素校正后仍显著相关。甲状腺激素对肝脏脂质代谢有相当重要的影响,在肝细胞内,甲状腺激素可以刺激脂肪从头合成 (de novo lipogenesis, DNL),进一步促进脂质的输出和氧化^[11,16-17]。有研究数据表明,血液中甲状腺激素水平的适度降低(并非严重降低),可导致肝脏脂肪变性。轻度甲状腺激素下降可以激活导致 NAFLD 的肝外机制(诱导肝脏中 DNL 的上调),而严重的甲状腺功能减退症可保护小鼠免于脂肪肝的发生^[18]。针对 T2DM 人群的本研究发现,在正常范围内的 FT₃ 越低,NAFLD 越易出现,FT₃ 为其发病的独立危险因素,该结论进一步补充了之前的研究结果。

FT₃/FT₄ 比值可以被认为是外周脱碘酶活性的一个指标^[2,19]。Bilgin 等^[19]的研究表明脱碘酶活性增加使 FT₄ 向 FT₃ 转化增强,是脂肪积累增加能量消耗的一种补偿机制。一项伊斯坦布尔的研究结果表明,升高的 FT₃/FT₄ 比值是 NAFLD 的一个独立的危险因素^[2]。本研究发现 T2DM 合并 NAFLD 者的 FT₃/FT₄ 高于正常对照组,然而经过混杂因素校正后 FT₃/FT₄ 并非 T2DM 合并 NAFLD 的独立影响因素,这与之前的研究结果不一致,考虑不排除与地域种族差异有关。

亚临床甲状腺功能异常包括亚临床甲亢和亚临床甲减,该类疾病无明显临床症状和体征,但可造成靶器官的损害。甲状腺功能减退与 LDL-C 和 TC 水平升高有关,肝脏中 TG 的过度积聚表现为脂肪变性,进而发展成为 NAFLD^[11]。有研究表明 NAFLD 的发病率在甲减及亚临床甲减人群中明显升高,在甲亢及亚临床甲亢人群中明显减低,这表明甲状腺功能障碍包括亚临床甲状腺功能异常与 NAFLD 之间存在必然联系^[15,20]。然而,在 T2DM 人群中,亚临床甲状腺功能异常(尤其是亚临床甲亢)与 T2DM 合并 NAFLD 的相关性,目前研究相对缺乏。本研究发现亚临床甲减为 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素且在亚临床

甲亢患者中, T2DM 合并 NAFLD 的患病率虽然明显减低, 然而经年龄、BMI、HbA1c 及血脂等因素校正后, 亚临床甲亢并非 T2DM 合并 NAFLD 的影响因素。因此笔者推测亚临床甲亢可能通过影响血脂、血糖、体重等因素进而参与 NAFLD 发生, 而其本身并非其独立影响因素。

综上所述, 即使 FT₃ 及 FT₄ 在正常范围内, 甲状腺激素亦在 NAFLD 中发挥重要作用。本研究亦证明亚临床甲亢可能为 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素, 而亚临床甲亢与后者无独立相关性。由于此类疾病发病的隐匿性, 定期测定甲状腺激素的水平显得尤为重要。甲状腺激素的测定有助于对 T2DM 人群中 NAFLD 患病的预测, 进一步更好的预防 NAFLD 的发生、发展。

参考文献

- [1] Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a clinical update[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, 5(4): 384-393.
- [2] Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism[J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96(2): 269-281.
- [3] Adams LA, Anstee QM, Tilg H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extra-hepatic diseases[J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1138-1153.
- [4] Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. evidence from a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(5): 936-944.
- [5] Liu ZP, Zhang Y, Graham S, et al. Causal relationships between NAFLD, T2D and obesity have implications for disease subphenotyping[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(2): 263-276.
- [6] Ciardullo S, Muraca E, Perra S, et al. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes using non-invasive scores and association with diabetic complications[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1): e000904.
- [7] Atsawarungrangkit A, Chenbhanich J, Dickstein G. C-peptide as a key risk factor for non-alcoholic fatty liver disease in the United States population[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(32): 3663-3670.
- [8] Anoop S, Misra A, Bhatt SP, et al. High fasting C-peptide levels and insulin resistance in non-lean & non-obese (BMI > 19 to 25 kg/m²) Asian Indians with type 2 diabetes are independently associated with high intra-abdominal fat and liver span[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 708-715.
- [9] Chai SY, Pan XY, Song KX, et al. Differential patterns of insulin secretion and sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease versus patients with type 2 diabetes mellitus alone[J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 7.
- [10] Chi HC, Tsai CY, Tsai MM, et al. Molecular functions and clinical impact of thyroid hormone-triggered autophagy in liver-related diseases[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 24.
- [11] Lonardo A, Ballestri S, Mantovani A, et al. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: evidence for a distinct disease entity? [J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(4): 462-470.
- [12] Yan F, Wang Q, Lu M, et al. Thyrotropin increases hepatic triglyceride content through upregulation of SREBP-1c activity[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(6): 1358-1364.
- [13] Mandato C, D'Acunzo I, Vajro P. Thyroid dysfunction and its role as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: what's new[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(11): 1163-1165.
- [14] Guo ZQ, Li MM, Han B, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(11): 1153-1162.
- [15] Janovsky CCPS, Cesena FH, Valente VAT, et al. Association between thyroid-stimulating hormone levels and non-alcoholic fatty liver disease is not independent from metabolic syndrome criteria[J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7(6): 302-307.
- [16] Damiano F, Rochira A, Gnani A, et al. Action of thyroid hormones, T3 and T2, on hepatic fatty acids: differences in metabolic effects and molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 744.
- [17] Senese R, Cioffi F, de Lange P, et al. Both 3,5-diiodo-L-thyronine and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine prevent short-term hepatic lipid accumulation via distinct mechanisms in rats being fed a high-fat diet [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 706.
- [18] Ferrandino G, Kaspari RR, Spadaro O, et al. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD is driven by intra- and extrahepatic mechanisms [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(43): E9172-E9180.
- [19] Bilgin H, Pirgon Ö. Thyroid function in obese children with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2014, 6(3): 152-157.
- [20] Notariza KR, Wisnu W. The risk of developing non-alcoholic fatty liver disease in adult patients with subclinical hypothyroidism compared to euthyroid: an evidence-based case report[J]. *Acta Med Indones*, 2019, 51(2): 179-188.

收稿日期: 2020-10-16 修回日期: 2020-12-20 编辑: 石嘉莹