

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.005

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.005>

## 2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病患者葡萄糖目标范围内时间与肝纤维化的相关性

武攸, 连明珠, 韩冰, 吕玲, 陈琰

(吉林大学第二医院内分泌科, 长春 130041)

**[摘要]** 目的: 探讨2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)患者葡萄糖目标范围内时间(time in range, TIR)与肝纤维化的相关性。方法: 抽取2020年7月至2020年11月就诊于我院内分泌科的T2DM合并MAFLD患者205例。根据瞬时弹性成像技术测得的肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)将患者分为非肝纤维化组(LSM <8.0 kPa)和肝纤维化组(LSM ≥ 8.0 kPa)。采集患者的病史, 检测血糖、血脂、肝功能、糖化血红蛋白等生化指标数据, 计算体重指数(body mass index, BMI)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)和葡萄糖TIR。采用两独立样本 $t$ 检验和 $\chi^2$ 检验进行两组间一般统计资料比较, Pearson线性相关分析比较各变量间的相关关系, 以单因素和多因素logistic回归模型进行影响因素的分析。结果: 与非肝纤维化组相比, 肝纤维化组BMI、三酰甘油(triglyceride, TG)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)及HOMA-IR水平较高, TIR水平较低( $P < 0.05$ )。肝纤维化程度与患者的BMI、TG、ALT、AST及HOMA-IR水平呈正相关( $P < 0.05$ ), 与TIR水平呈负相关( $P < 0.001$ )。BMI、TG、HOMA-IR及TIR是肝纤维化的独立危险因素(均 $P < 0.05$ )。结论: T2DM合并MAFLD的患者葡萄糖TIR越低, 患有肝纤维化的风险越大。

**[关键词]** 代谢相关脂肪性肝病; 目标范围内时间; 2型糖尿病; 肝纤维化

## Relationship between glucose target time in range and liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic associated fatty liver disease

WU You, LIAN Mingzhu, HAN Bing, LÜ Ling, CHEN Yan

(Department of Endocrinology, Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the relationship between glucose target time in range (TIR) and liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic associated fatty liver disease. **Methods:** From July 2020 to November

收稿日期 (Date of reception): 2020-12-12

通信作者 (Corresponding author): 陈琰, Email: chen99@jlu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 中国博士后科学基金面上项目 (2019M651218); 吉林省自然科学基金 (20190201031JC)。This work was supported by China Postdoctoral Science Foundation General Program (2019M651218) and Jilin Provincial Natural Science Foundation (20190201031JC), China.

2020, 205 patients with type 2 diabetes (T2DM) and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) who were hospitalized in the department of endocrinology of our hospital were collected. Patients were divided into a non-hepatic fibrosis group (LSM <8.0 kPa) and a liver fibrosis group (LSM ≥8.0 kPa) according to the liver stiffness measurement (LSM) measured by transient elastography. We collected the patients' medical history, detected bio-chemical data such as blood glucose, blood lipids, liver function, glycosylated hemoglobin, and calculated the body mass index (BMI), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and glucose time in range. Using two independent samples t-test and  $\chi^2$ -test to compare the general statistics between the two groups, and Pearson linear correlation analysis was used to compare the correlation between the variables and the single-factor and multi-factor Logistic regression models were utilized to analyze affecting factors. **Results:** Compared with the non-hepatic fibrosis group, the BMI, triglyceride (TG), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and HOMA-IR of the liver fibrosis group were higher and its TIR level was lower than that of the non-hepatic fibrosis group ( $P<0.05$ ). The degree of liver fibrosis was positively related to the patient's BMI, TG, ALT, AST and HOMA-IR levels ( $P<0.05$ ) but negatively related to the TIR level ( $P<0.001$ ). BMI, TG, HOMA-IR and TIR were independent risk factors for liver fibrosis ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The lower TIR in patients with type 2 diabetes combined with metabolic associated fatty liver disease, the greater the risk of liver fibrosis.

**Keywords** metabolic associated fatty liver disease; target time in range; type 2 diabetes mellitus; liver fibrosis

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD), 曾用名非酒精性脂肪肝病, 是糖尿病一种常见的伴发病, 与代谢综合征、肥胖、糖尿病等互为因果。高热量饮食、长期久坐模式、运动减少等不良生活方式使代谢因素导致的肝病呈流行趋势, 因此国际知名肝病专家组联合倡议修改非酒精性脂肪肝病的命名和诊断标准, 采用MAFLD的命名和定义, 特指以超重/肥胖、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)或多项代谢紊乱为主要致病因素的脂肪肝<sup>[1]</sup>。值得注意的是T2DM和MAFLD共存可以使疾病恶化, 不仅增加进展为晚期肝纤维化和肝硬化的风险, 还增加肝癌和肝脏疾病住院死亡的风险<sup>[2]</sup>。一项荟萃分析<sup>[3]</sup>显示: 在接受活检的T2DM合并MAFLD患者中的17%有晚期肝纤维化。因此, 如何预防肝纤维化的发生是目前临床亟待解决的重要问题。另有研究<sup>[4]</sup>纳入30名T2DM合并重度MAFLD患者, 连续进行肝活检后发现糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)与肝纤维化相关, 由此可发现血糖控制与肝纤维化的进展关系密切。而葡萄糖目标范围内时间(time in range, TIR)作为评估血糖的新指标比HbA1c更能全面地反映血糖变化。因此, 本研究拟通过九点指尖血糖计算TIR, 通过瞬时弹性技术检测肝硬度值(liver stiffness measurement, LSM), 旨在明确T2DM合并MAFLD患者葡萄糖TIR及各临床指标

与肝纤维化的相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

采用回顾性研究方法纳入2020年7月至2020年11月于吉林大学第二医院内分泌科住院的T2DM合并MAFLD患者。入组标准: 1)年龄18~65岁; 2)符合2017版《中国2型糖尿病防治指南》中糖尿病诊断及分型标准和《代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介》<sup>[5]</sup>诊断标准, 即肝活检组织学或影像学甚至血液生物标志物检查提示存在脂肪肝; 同时满足超重/肥胖、T2DM、代谢功能障碍3项条件之一。排除标准: 1)1型糖尿病、其他特殊类型糖尿病、妊娠糖尿病; 2)糖尿病合并急性严重代谢紊乱; 3)合并明显的肝肾功能不全; 4)既往有急慢性胰腺炎病史; 5)合并失代偿性心力衰竭、不稳定性心绞痛、心肌梗死及脑血管疾病等; 6)BMI ≥ 30.0 kg/m<sup>2</sup>。共纳入患者205例, 根据2018版《瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识》中非酒精性脂肪肝病肝脏硬度值LSM <8.0 kPa考虑排除进展期肝纤维化, 将入选患者分为肝纤维化组(LSM ≥ 8.0 kPa)90例(男51例, 女39例), 和非肝纤维化组(LSM <8.0 kPa)115例(男66例, 女49例)。本研究方案已经过吉林大学第二医院医学伦理委员会批准。

## 1.2 方法

收集并统计入组患者的临床资料, 包括性别、年龄、病程、身高、体重、BMI; 糖脂代谢及各生化指标, 包括三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C); 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、LSM, 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、HbA1c、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)等。通过稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR), 即 $HOMA-IR = FINS \times FPG / 22.5$ 。通过九点指尖血糖(三餐前和三餐后2 h、睡前、0点、3点)数值是否在3.9~10.0 mmol/L间计算TIR,  $TIR = \text{九点血糖中落在} 3.9 \sim 10.0 \text{ mmol/L 中的次数} / 9 \times 100\%$ 。应用瞬时弹性成像技术(FibroScan<sup>®</sup>)测得LSM; 由一名操作经验在500次以上的操作者进行操作, 一般选用M型探头, 在 $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ , 使用XL型探头。同一检测点至少成功检测10次, 检测值的四分位间距与中位数的比值小于0.3为有效。

## 1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。对于服从正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述, 组间比较采用 $t$ 检验, 采用Pearson相关分析比较各变量间的相关关系。计数资料以构成比(%)来表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以单因素和多因素logistic回归模型进行影响因素的分析,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料和临床生化指标特点

与非肝纤维化组相比, 纤维化组的BMI、TG、ALT、AST、HOMA-IR水平更高, TIR水平更低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表1)。

### 2.2 各临床指标与肝纤维化程度的相关性分析

Pearson线性相关分析显示: 肝纤维化程度与患者的BMI、TG、ALT、AST及HOMA-IR水平呈正相关( $r = 0.213, 0.254, 0.612, 0.319, 0.282$ ; 均 $P < 0.05$ ), 与TIR水平呈负相关( $r = -0.734, P < 0.001$ )。

表1 两组患者一般资料和生化指标的比较

Table 1 Comparison of general data and bio-chemical indicators between the two groups

变量	非肝纤维化组( $n=115$ )	肝纤维化组( $n=90$ )	$\chi^2/t$	$P$
性别/[例(%)]			0.011	0.917
男	66 (57.4)	51 (56.7)		
女	49 (42.6)	39 (43.3)		
年龄/岁	52.72 $\pm$ 12.61	52.94 $\pm$ 13.16	-0.123	0.902
BMI/( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )	26.38 $\pm$ 3.31	29.19 $\pm$ 3.32	-6.036	<0.001
病程/周	7.00 $\pm$ 3.86	8.48 $\pm$ 7.36	-1.865	0.064
HbA1c/%	8.00 $\pm$ 1.52	8.39 $\pm$ 1.66	-1.767	0.079
TG/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	2.95 $\pm$ 1.63	5.53 $\pm$ 2.62	-8.641	<0.001
TC/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	5.41 $\pm$ 1.29	5.75 $\pm$ 1.19	-1.912	0.057
HDL-C ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	1.10 $\pm$ 0.25	1.07 $\pm$ 0.25	0.798	0.203
LDL-C ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	2.87 $\pm$ 0.96	3.11 $\pm$ 0.95	-1.746	0.203
HOMA-IR	5.54 $\pm$ 2.64	10.30 $\pm$ 3.93	-10.338	<0.001
FINS/( $\mu\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	16.28 $\pm$ 8.28	15.71 $\pm$ 6.58	0.535	0.593
FPG/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	8.59 $\pm$ 2.55	9.27 $\pm$ 3.00	-1.755	0.081
ALT/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	35.69 $\pm$ 20.36	43.38 $\pm$ 12.94	-3.123	0.002
AST/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	21.19 $\pm$ 7.23	23.49 $\pm$ 7.79	-2.178	0.031
TIR	63.96 $\pm$ 12.51	38.48 $\pm$ 17.90	11.981	<0.001

### 2.3 肝纤维化发病的 logistic 回归分析

单因素 logistic 回归分析显示: BMI、TG、ALT、AST、HOMA-IR 及 TIR 均与肝纤维化发病存在关联 ( $P < 0.05$ )。多因素 logistic 回归分析显示:

BMI、TG、HOMA-IR 及 TIR 是肝纤维化的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。BMI、TG、HOMA-IR 的水平越高、TIR 的水平越低, 肝纤维化的风险越大 (表 2, 3)。

表 2 肝纤维化发病单因素 logistic 回归分析参数

Table 2 Single-factor logistic regression analysis parameters of liver fibrosis

变量	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	OR	95% CI	
						下限	上限
年龄	0.001	0.011	0.02	0.902	1.00	0.98	1.02
性别	-0.030	0.284	0.01	0.917	0.97	0.56	1.70
BMI	0.256	0.049	26.74	<0.001	1.29	1.17	1.42
病程	0.046	0.025	3.38	0.066	1.05	1.00	1.10
HbA1c	0.158	0.091	3.03	0.082	1.17	0.98	1.40
TG	0.692	0.110	39.70	<0.001	2.00	1.61	2.48
TC	0.217	0.115	3.57	0.059	1.24	0.99	1.56
HDL-C	-0.460	0.576	0.64	0.425	0.63	0.20	1.95
LDL-C	0.257	0.149	2.99	0.084	1.29	0.97	1.73
HOMA-IR	0.500	0.074	45.89	<0.001	1.65	1.43	1.90
FINS	-0.010	0.019	0.29	0.591	0.99	0.95	1.03
FPG	0.089	0.053	3.02	0.083	1.09	0.99	1.21
ALT	0.026	0.009	8.77	0.003	1.03	1.01	1.04
AST	0.041	0.020	4.43	0.035	1.04	1.00	1.08
TIR	-0.116	0.016	50.75	<0.001	0.89	0.86	0.92

表 3 肝纤维化发病多因素 logistic 回归分析参数

Table 3 Multi-factor logistic regression analysis parameters of liver fibrosis

变量	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	OR	95% CI	
						下限	上限
BMI	0.163	0.07	5.03	0.025	1.18	1.02	1.36
TG	0.533	0.16	10.52	0.001	1.70	1.24	2.35
ALT	-0.023	0.02	1.49	0.222	0.98	0.94	1.01
AST	-0.089	0.05	2.77	0.096	0.92	0.82	1.02
HOMA-IR	0.272	0.09	9.28	0.002	1.31	1.10	1.56
TIR	-0.088	0.02	20.35	<0.001	0.92	0.88	0.95

## 3 讨论

MAFLD 已成为慢性肝病最常见的病因之一, 可逐渐进展为肝纤维化、肝硬化及肝细胞癌。同

时这部分人群患心血管疾病的风险比没有 MAFLD 的患者高 1.55 倍<sup>[6]</sup>, 且合并有 T2DM 的患者死于慢性肝病的风险是正常人的 2~3 倍<sup>[7]</sup>。肝活检表明: 肝纤维化越严重, 病死率越高<sup>[8]</sup>。目前, 在

所有指南中包括饮食、锻炼、减肥在内的生活方式的调整被提倡用于治疗MAFLD患者, 但是却没有药物被批准用于治疗MAFLD的患者, 因此应针对MAFLD的危险因素进行早期干预和控制<sup>[9]</sup>。由于MAFLD与肥胖、胰岛素抵抗、T2DM等密切相关, 目前也有许多研究使用抗糖尿病药物治疗MAFLD的患者, 控制血糖是T2DM合并MAFLD患者治疗中极其重要的一部分。既往多是研究HbA1c和MAFLD关系, 且结论存在矛盾。2019年6月《TIR(葡萄糖目标范围内时间)国际共识》发布, 提出其可更全面地反映患者的整体血糖控制水平, 是HbA1c的重要补充<sup>[10]</sup>。Mayeda等<sup>[11]</sup>的研究证实了TIR与糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)呈负相关, 相反却没有发现HbA1c与DPN有显著相关性。因此, 与HbA1c相比, TIR可更好地反映高血糖、低血糖风险和血糖波动特征。本研究观察TIR与T2DM合并MAFLD患者肝纤维化的相关性, 经过Pearson线性相关分析和多因素logistic回归分析显示, TIR与肝纤维化呈负相关, TIR水平越低, 肝纤维化的风险越大。Schiaffini等<sup>[12]</sup>国外学者通过持续血糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)技术得出血糖紊乱即血糖波动大与肝脏纤维化的程度呈正相关, 这与本研究结果一致。

已知肥胖与MAFLD密切相关, 在一大型队列研究中发现, 肥胖单独或者联合其他代谢因素(糖尿病、血脂异常、高血压)都可促进MAFLD的进展, 尤其增加复合终点(肝硬化或肝癌)的风险<sup>[13]</sup>。Tuong等<sup>[14]</sup>的研究发现T2DM合并MAFLD患者BMI值越高, 纤维化就越显著, 这与本研究结果是一致的。除此之外, 由于肥胖患者脂肪组织储存剩余能量的能力减弱, 肝细胞以TG的形式储存多余的脂质, 导致了肝细胞单纯脂肪变。当肥胖在肝细胞脂肪变阶段未控制, 肝内发生低度炎症, 随后包括Kupffer细胞、肝星状细胞在内的固有免疫细胞被激活, 释放细胞因子加剧炎症反应促进了肝纤维化<sup>[15-16]</sup>。一项前瞻性横断面研究<sup>[17]</sup>结果显示: 较高水平的TG不仅与T2DM伴发MAFLD独立相关, 且促进晚期纤维化的发生。本研究发现: 与肝非纤维化组相比, 纤维化组TG水平更高, 且与肝纤维化程度呈正相关。本研究还发现: ALT、AST水平在肝纤维组较高, 但不是肝纤维化的独立危险因素。然而另一个横断面研究<sup>[18]</sup>得出AST水平升高是肝硬度增加的独立危险因素。Mikolasevic等<sup>[19]</sup>的前瞻性研究却发现较高的ALT是中度纤维化和晚期纤维化的独立危险因

素。将来可根据肝纤维化的程度进行分层以研究AST、ALT对纤维化的影响。

胰岛素抵抗也是MAFLD严重程度的独立危险因素, 同时它在T2DM的疾病发展过程中也处于核心地位。当肝发生胰岛素抵抗, 通过转录因子甾醇调节结合蛋白-1c和碳水化合物反应元件结合蛋白产生过量的脂肪酸, 肝中过多的脂肪酸积累可以触发促进氧化、炎症、纤维化和凋亡的信号通路。此外, 胰岛素抵抗会导致外周脂肪的脂解和游离脂肪酸向肝转移, 进一步加剧肝脂肪累积<sup>[20]</sup>。本研究通过稳态模型评估胰岛素抵抗指数, 得到HOMA-IR与肝纤维化独立相关。Aller等<sup>[21]</sup>的研究结果提示胰岛素抵抗是血糖控制良好(平均HbA1c <7%)的糖尿病患者发生肝纤维化的一个危险因素, 且HOMA-IR能独立预测晚期肝纤维化的风险<sup>[22]</sup>, 与本研究结果相符。本研究中两组糖尿病病程、HbA1c差异无统计学意义, 但是另一项纳入2 466位患者的前瞻性队列研究<sup>[23]</sup>单因素分析显示LSM升高与HbA1c有关, 多因素分析显示糖尿病的病程是LSM增加的独立影响因素。这可能与地域以及样本量有关。本研究中年龄、性别与肝纤维化无显著相关性, 这与Koehler等<sup>[24]</sup>的研究结果一致。在该前瞻性队列研究中, 年龄、性别与LSM无相互作用, 但LSM值经过对数转换后, 与高龄、男性相关。

综上, BMI、TG、HOMA-IR及TIR是T2DM合并MAFLD患者肝纤维化的独立危险因素。TIR作为近年来新兴的评价血糖控制的指标, 已获得国内外权威指南推荐应用, 给临床医生引领了方向, 本研究得出T2DM合并MAFLD患者TIR的水平越低, 患有肝纤维化的风险越大。

## 参考文献

1. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014.
2. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2): 99-114.
3. 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.
4. Bloomgarden Z. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: Importance of glycemic control[J]. *J Diabetes*, 2017, 9(8): 722-723.

5. 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): 457-460.  
XUE Rui, FAN Jianga. Brief introduction of an international expert consensus statement: A new definition of metabolic associated fatty liver disease[J]. J Prac Hepatol, 2020, 23(3): 457-460.
6. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology, 2019, 69(6): 2672-2682.
7. Hydes TJ, Summers N, Brown E, et al. Mechanisms, screening modalities and treatment options for individuals with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 2020, 37(11): 1793-1806.
8. Rodriguez-Araujo G. Nonalcoholic fatty liver disease: implications for endocrinologists and cardiologists[J]. Cardiovasc Endocrinol Metab, 2020, 9(3): 96-100.
9. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(30): 3361-3373.
10. 李海, 李延兵. 《葡萄糖目标范围内时间国际共识》解读[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(12): 825-827.  
LI Hai, LI Yanbing. International consensus on time in range[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2019, 11(12): 825-827.
11. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1): e000991.
12. Schiaffini R, Liccardo D, Alisi A, et al. Early glucose derangement detected by continuous glucose monitoring and progression of liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an independent predictive factor?[J]. Horm Res Paediatr, 2016, 85(1): 29-34.
13. Kanwal F, Kramer JR, Li L, et al. Effect of metabolic traits on the risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2020, 71(3): 808-819.
14. Tuong TTK, Tran DK, Phu PQT, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: evaluation of hepatic fibrosis and steatosis using fibroscan[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(3): 159.
15. Mundi MS, Velapati S, Patel J, et al. Evolution of NAFLD and its management[J]. Nutr Clin Pract, 2020, 35(1): 72-84.
16. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics[J]. Metabolism, 2019, 92: 82-97.
17. Lai LL, Wan Yusoff WNI, Vethakkan SR, et al. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(8): 1396-1403.
18. Chen K, Sng WK, Quah JH, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0236977.
19. Mikolasevic I, Domislovic V, Turk Wensveen T, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography—a prospective, cross sectional study[J]. Eur J Intern Med, 2020, 82: 68-75.
20. Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(1): 99-128.
21. Aller R, Sigüenza R, Pina M, et al. Insulin resistance is related with liver fibrosis in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease proven biopsy and Mediterranean diet pattern as a protective factor[J]. Endocrine, 2020, 68(3): 557-563.
22. Fujii H, Kawada N, Japan Study Group of NAFLD. The role of insulin resistance and diabetes in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 3863.
23. Kwok R, Choi KC, Wong GL, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study[J]. Gut, 2016, 65(8): 1359-1368.
24. Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 138-147.

**本文引用:** 武攸, 连明珠, 韩冰, 吕玲, 陈琰. 2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病患者葡萄糖目标范围内时间与肝纤维化的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(8): 1753-1758. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.005

**Cite this article as:** WU You, LIAN Mingzhu, HAN Bing, LÜ Ling, CHEN Yan. Relationship between glucose target time in range and liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic associated fatty liver disease[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(8): 1753-1758. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.08.005