

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260532

不同病因慢性肝病合并2型糖尿病的流行病学特征

蔡明明, 李 强

山东大学附属公共卫生临床中心肝病诊疗中心, 济南 250101

通信作者: 李强, doctorliqiang@aliyun.com (ORCID: 0000-0002-8667-4676)

摘要: 慢性肝病和2型糖尿病(T2DM)均为全球重大公共卫生问题。在不同病因慢性肝病患者中,T2DM的患病率存在差异。慢性丙型肝炎病毒感染、脂肪代谢功能障碍和酒精滥用引起慢性肝病的同时也导致T2DM的患病率增加;慢性乙型肝炎病毒感染是否可引起T2DM风险增加尚不明确,而慢性乙型肝炎患者随着疾病进展,其T2DM患病率显著升高;自身免疫性肝病与T2DM的关系仍缺乏大样本证据。此外,T2DM会增加肝硬化和肝细胞癌等终末期肝病的发生风险。T2DM的早期诊断和个体化管理对改善慢性肝病患者的预后具有重要意义。

关键词: 肝疾病; 糖尿病, 2型; 患病率

基金项目: 山东省重点研发计划(2021SFGC0504)

Epidemiological features of chronic liver disease with different etiologies comorbid with type 2 diabetes mellitus

CAI Mingming, LI Qiang

Division of Liver Disease Center, Public Health Clinical Center Affiliated to Shandong University, Jinan 250101, China

Corresponding author: LI Qiang, doctorliqiang@aliyun.com (ORCID: 0000-0002-8667-4676)

Abstract: Both chronic liver disease (CLD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are major public health issues worldwide, and there is a significant difference in the prevalence rate of T2DM across patients with CLD of different etiologies. Chronic hepatitis C virus infection, dysregulation of fat metabolism, and excessive drinking not only lead to CLD, but also increase the prevalence rate of T2DM. It remains unclear whether chronic hepatitis B virus infection can cause an increase in the risk of T2DM, although the prevalence rate of T2DM significantly increases with disease progression in patients with chronic hepatitis B, and there is still a lack of large-sample evidence for the association between autoimmune liver disease and T2DM. In addition, T2DM may increase the risk of end-stage liver diseases such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Therefore, early diagnosis and individualized management of T2DM are of great importance for improving the prognosis of patients with CLD.

Key words: Liver Diseases; Diabetes Mellitus, Type 2; Prevalence

Research funding: Key R&D Plan of Shandong Province (2021SFGC0504)

慢性肝病(chronic liver disease, CLD)指持续时间超过6个月的肝脏疾病,肝脏可由炎症、纤维化进展为肝硬化及肝癌。全球范围内,CLD导致的死亡人数占总死亡人数的4%^[1]。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、代谢功能障碍、酒精滥用和自身免疫是CLD的主要病因。在

CLD患者中,50%~90%存在糖耐量减退,20%~30%最终进展为糖尿病^[2]。值得注意的是,不同病因的CLD与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的流行病学关系存在差异,且随着疾病进展,T2DM的发病率呈显著上升趋势。本文旨在综述不同病因CLD患者发生T2DM的分子机制与流行病学研究进展。

1 慢性乙型肝炎与T2DM

1.1 分子机制 HBV感染与T2DM之间的关系仍存在争议。部分研究认为,HBV复制可上调肝细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的表达及其转录活性,从而促进脂联素的生成,抑制肝脏糖异生并提高胰岛素敏感性。HBV感染可作为T2DM的保护因素,随着病毒载量的降低,这种保护作用会逐渐减弱,且随着肝脏疾病进展会转化为危险因素^[3]。另有研究表明,HBV诱导的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、一氧化氮等炎症因子能够增强胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),导致糖代谢受损^[4]。此外,HBV X蛋白可直接干扰肝脏胰岛素信号通路,加剧IR^[5]。综合现有证据可见,HBV对代谢的影响呈现“双向效应”:在早期、低炎症状态下,可能存在轻微的胰岛素敏感性改善;而随着炎症增强、HBV X蛋白表达升高或进展至肝硬化,其总体作用更倾向于促进IR和糖代谢紊乱。

1.2 流行病学情况 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)数据统计,全球约有2.96亿慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者,每年约82万人死于肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等相关疾病^[6]。

在CHB人群中,T2DM患病率的报道差异较大,范围为3.97%~22.1%。我国开滦队列的一项前瞻性研究纳入基线无T2DM的55 520例参与者[平均年龄为(51.5 $\pm$ 12.0)岁],结果显示,慢性HBV感染者或HBV核心抗体阳性者可能具有更高的T2DM风险,该关联受代谢状态及年龄等因素调节^[7]。以色列的一项回顾性队列($n=3\ 436$)研究进一步支持了这一关联,与未感染HBV者相比,HBV感染者的T2DM患病率显著升高(22.1% vs 19.5%),且感染后发生T2DM的平均时间约为(6.1 $\pm$ 2.4)年;随着年龄增长,T2DM的疾病负担持续加重^[8]。然而,美国阿拉斯加原住民队列研究显示,HBV感染者的糖尿病患病率(3.97%)低于未感染者(5.32%)^[9]。研究结果差异主要归因于研究人群特征、肝病严重程度、炎症活动度、代谢背景及研究设计的不同。

上述证据提示,T2DM风险增加可能并非直接源于HBV本身,而是HBV引起的慢性炎症、肝功能损伤及肝纤维化进展共同干扰糖脂代谢调控所致。HBV对糖代谢的影响具有人群特异性和疾病阶段依赖性。

1.3 T2DM对肝脏疾病进展的影响 T2DM是CHB患者发生肝硬化、HCC及肝病相关死亡的危险因素之一,也

是决定该人群整体疾病负担的关键临床因素。既往研究表明,合并T2DM的CHB患者更易出现丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平升高,且其升高幅度与T2DM病程及严重程度呈正相关^[10]。一项基于我国2006年血清流行病学调查中约9 300万HBV感染者的研究,构建了个体层面的Markov模型用于模拟疾病自然史进展,结果显示:2006—2022年HBV感染合并T2DM比单纯HBV感染所致的相关疾病发病例数明显增加,分别为代偿期肝硬化79.1万例(11.41%)、失代偿期肝硬化24.4万例(9.27%)、HCC 37.7万例(8.78%)及肝脏相关死亡79.6万例(12.19%);预计2023—2030年,HBV感染与T2DM共病仍将使相关并发症进一步增加约8.69%^[11]。但该模型为基于观察性数据的预测模型,仅提供关联性证据而非病因性因果推断。HBV与T2DM在肝脏疾病进展中的关系可能受到年龄、肥胖、代谢综合征、生活方式以及其他肝外代谢异常等因素的显著影响。

综上所述,HBV感染与T2DM的相关分子机制目前尚未完全阐明。已有研究提示,HBV可能在特定人群或疾病阶段表现出一定的代谢保护效应,而多数研究则表明T2DM在CHB人群中的患病率明显升高,且与肝硬化、HCC及肝病相关死亡风险增加密切相关。现有研究结果的异质性提示,HBV与T2DM的关系可能受到年龄、肝脏炎症活动度、肝纤维化程度、代谢风险因素以及种族等多种因素的共同影响。未来需要开展更高质量的机制研究和前瞻性临床队列研究,以进一步明确HBV与T2DM相互关联的因果机制及其临床意义。

2 慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)与T2DM

2.1 分子机制 HCV感染本身即可诱发T2DM。其机制主要包括:HCV病毒核心蛋白能抑制胰岛素受体底物的酪氨酸磷酸化,损害胰岛素介导的蛋白激酶B信号通路活化,破坏胰岛素受体底物1/磷脂酰肌醇3激酶级联系统,从而减少葡萄糖摄取,并加重肝脏IR^[12];HCV引发的慢性炎症状态通过上调白细胞介素6、TNF- α 等促炎细胞因子,抑制胰岛素分泌并诱导 β 细胞凋亡,从而加剧糖代谢紊乱^[13]。尽管HCV导致IR和糖代谢异常的分子机制可在所有病毒基因型中发生,但其严重程度存在显著基因型差异。HCV 3型基因型表现出更强的脂肪生成和代谢干扰效应,是与代谢异常风险关联最高的基因型;而1型基因型主要通过炎症驱动和胰岛素信号受损发挥作用。代谢异常是HCV感染的

普遍特征,而3型基因型的临床表现最为突出。

2.2 流行病学情况 根据WHO数据统计,目前全球约有5 000万CHC患者,每年新增病例约100万例^[14]。

大量研究显示,CHC患者发生T2DM的风险显著升高。不同研究中T2DM的患病率差异较大,范围为1.4%~46.7%^[15-18]。加拿大一项大型队列研究纳入847 021例受试者,结果显示,HCV感染者发生T2DM的总体风险是未感染者的2.32倍[校正风险比(adjusted hazard ratio, *aHR*)=2.32,95%置信区间(confidence interval, *CI*):2.20~2.45]。其中,东亚人群的风险增幅最大(*aHR*=3.07,95%*CI*:2.43~3.88);南亚人群则无论是否感染HCV,T2DM发病率均处于最高水平(未感染:9.48/1 000人年;感染:14.7/1 000人年)^[16]。日本一项回顾性研究显示,HCV感染者的糖尿病患病率(13.6% vs 6.3%)和IR发生率(54.3% vs 36.3%)均显著高于HBV感染者,该差异在慢性肝炎期(12.5% vs 5.6%)及肝硬化期(22.1% vs 12%)持续存在。然而,在HCV无症状携带者及HCV清除者中,糖尿病患病率相近(6.4% vs 9.0%),且两组ALT水平接近正常^[17]。这提示HCV感染者糖尿病风险升高并非完全由病毒本身直接导致,而是与HCV感染者中普遍存在的高龄、较严重的肝病阶段、慢性炎症状态以及更高比例的代谢危险因素等共同作用相关。

2.3 T2DM对肝脏疾病进展的影响 T2DM可加速HCV相关肝病进展。我国的一项病例对照研究证实,糖尿病在CHC合并HCC组的患病率(18.7%)高于单纯CHC组(10.8%),且糖尿病使HCC发生风险升高[校正比值比(adjusted odds ratio, *aOR*)=1.80,95%*CI*:1.17~2.75];此外,糖尿病发病年龄越早,HCC的发病风险越高^[19]。

基于早期临床观察,T2DM被认为是HCV感染的一种潜在肝外表现。HCV感染者的T2DM患病率高于一般人群。T2DM作为危险因素,可显著提高HCV感染者HCC及肝源性死亡的发生率。HCV的根除可以改善胰岛素敏感性,降低T2DM的发生率。因此,在临床实践中应对HCV感染者实施早期抗病毒治疗,并加强血糖监测和T2DM筛查,以早期发现疾病并采取干预措施,延缓疾病进展。

3 代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 与 T2DM

3.1 分子机制 IR和肥胖协同促进游离脂肪酸在肝脏中的蓄积,通过脂毒性作用诱发肝细胞脂肪变性;过量的游离脂肪酸可诱导活性氧及促炎因子生成,进而驱动

肝脏炎症反应和纤维化进程。此外,肥胖相关的肠道菌群失调可激活肝脏Toll样受体信号通路,引起肝脏炎症和纤维化。这些病理性的相互作用,形成自我持续的代谢反馈回路,加速MAFLD进展^[20]。除整体代谢机制以外,遗传变异体也发挥关键作用。例如,含patatin样磷脂酶域3 I148M通过下调腺苷2磷酸-核糖基化因子相互作用蛋白2的表达,加剧代谢功能障碍,促进T2DM和MAFLD的进展^[21]。

3.2 流行病学情况 随着经济的增长,T2DM和MAFLD的疾病负担在全球范围内急剧增加。MAFLD被认为是一种代谢紊乱状态的肝脏表现,与T2DM的发生发展密切相关。据统计,MAFLD患者中T2DM的患病率为9%~55%^[22-25]。荟萃分析显示,MAFLD患者中T2DM的患病率为28.3%,较普通人群升高2倍以上^[22]。随着MAFLD疾病进展,T2DM及其并发症的发病风险也进一步增加。日本一项回顾性队列研究显示,根据MAFLD患者的临床病程分类,未患病组、MAFLD消退且在随访期间未复发组、短暂缓解又复发组和持续组的T2DM患病率分别为4.7%、9.2%、18.0%和35.1%,表明早期干预MAFLD可显著降低T2DM的发生风险^[24]。此外,MAFLD患者的肝脂肪变性和纤维化越严重,发生T2DM的风险越高,该关联与性别、年龄和体重指数无关^[26]。

3.3 T2DM对肝脏疾病进展的影响 血糖代谢状态与MAFLD的疾病进展存在关联,T2DM可加速MAFLD向肝硬化和HCC进展。研究发现,糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平与MAFLD的发生有关,尤其是当HbA1c<8.0%时,其水平与MAFLD存在显著正相关,而当HbA1c水平>8.0%时,二者相关性减弱,这表明早期干预血糖具有重要意义^[27]。日本一项研究显示,空腹血糖正常、空腹血糖受损及T2DM人群的MAFLD患病率分别为25.6%、56.2%和68.0%^[28]。因此,T2DM增加肝脏相关不良结局的风险。MAFLD合并T2DM亦可进一步增加心脑血管疾病、慢性肾脏疾病和全因死亡率的风险,且这些风险随着MAFLD的严重程度增加而升高。

综上所述,T2DM与MAFLD之间存在双向相互作用机制,以MAFLD促进T2DM的发生较为显著。MAFLD患者中T2DM的患病率显著高于普通人群,MAFLD患者肝脂肪变性及纤维化程度越严重,T2DM的发病风险越高。另一方面,T2DM可加速MAFLD向肝硬化和HCC进展。MAFLD合并T2DM不仅增加肝纤维化、肝硬化和HCC等不良肝脏结局的风险,还显著提高肝外不良结局

的风险,且该风险随MAFLD严重程度的进展而进一步增加。因此,早期干预MAFLD对降低T2DM发生风险及改善肝脏预后具有重要意义。

4 酒精性肝病(alcoholic liver disease,ALD)与T2DM

4.1 分子机制 ALD早期表现为肝细胞内脂肪蓄积,随着酒精介导的脂质代谢紊乱、胰岛素信号通路受损、氧化应激等的持续作用,肝脏损伤逐步进展。长期过量酒精摄入可扰乱葡萄糖稳态,从而加剧肝脏内的氧化应激和炎症反应;酒精诱导的线粒体功能障碍会进一步加重肝细胞损伤,共同促进T2DM的发生^[29]。

4.2 流行病学情况 ALD是长期大量饮酒引起的CLD,是最常见的CLD之一。据统计,8%~20%的长期大量饮酒者可发展为ALD,其中2%的患者可进展为HCC^[30]。

酒精和ALD均是T2DM发生和发展的危险因素,ALD患者中T2DM的患病率为14.7%~30%^[31-32]。ALD与T2DM之间的关系呈现复杂性,且存在性别差异。随着饮酒量的增加,男性患者HbA1c水平升高的风险增加;对女性而言,适量饮酒可能是一种保护因素,过量饮酒可增加T2DM的发生风险。在平均每周饮酒量相当的个体中,每周饮酒3~4次个体比每周饮酒1次个体的T2DM患病风险更低,不同类型的酒精饮品之间也存在差异。随着肝脏疾病进展,T2DM的患病风险逐渐增加。法国的一项前瞻性研究显示,30%的酒精相关肝硬化患者患有T2DM,31%的HCV相关肝硬化患者患有T2DM;同时发现T2DM是酒精相关肝硬化患者发生HCC的预测因子($HR=1.6,95\%CI:1.1\sim2.3$)^[32]。未来仍需开展样本量更大、随访时间更长的前瞻性研究,以比较T2DM在非病毒性肝病及病毒性肝病中的患病率差异。

4.3 T2DM对肝脏疾病进展的影响 T2DM是ALD患者的常见合并症,可增加肝脏相关的死亡风险。一项纳入268例因酒精中毒伴肝功能检查异常患者的前瞻性研究发现,体重指数和空腹血糖是ALD肝纤维化的危险因素^[33],这与MAFLD肝纤维化的危险因素相似。另一项研究发现,T2DM合并酗酒者发生HCC的风险显著高于合并慢性HCV感染者(49.0% vs 36.9%);单独酒精滥用患者发生HCC的风险升高($OR=3.7,95\%CI:2.5\sim5.4$),酒精滥用且合并T2DM的患者发生HCC的风险升高更显著($OR=49.0,95\%CI:21.5\sim111.8$)^[34]。这表明,酒精滥用和T2DM在HCC的发生发展中发挥协同作用,持续酒精摄入可加剧T2DM对肝硬化和HCC疾病进展的影响。

综上所述,饮酒和ALD可增加T2DM的患病率,饮

酒和T2DM在ALD发生发展中具有协同作用。酒精摄入量、饮酒频率和酒精类型是评估ALD患者合并T2DM风险的重要因素。戒酒是防治酒精相关问题的根本措施。此外,早期识别和预防ALD患者中的T2DM,可能为延缓疾病进展提供机会。临床实践中应对ALD患者进行血糖监测,关注ALD合并T2DM患者的疾病发展和并发症,并采取相应策略以减轻其不良影响。

5 自身免疫性肝病与T2DM

5.1 分子机制 T2DM诱导的慢性代谢紊乱通过活性氧蓄积触发炎症级联反应,进而导致免疫稳态失衡^[35]。一项基于全基因组关联研究的孟德尔随机化分析显示,仅1型糖尿病与原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis,PBC)存在因果关联,未观察到T2DM与PBC之间存在因果关联^[36]。

5.2 流行病学情况 自身免疫性肝病是一组由免疫系统异常攻击肝脏或胆管导致的慢性炎症性疾病,包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis,AIH)、PBC、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis,PSC)和免疫球蛋白G4相关硬化性胆管炎,部分患者可表现为重叠综合征。

目前尚缺乏大样本数据分析T2DM和自身免疫性肝病之间的关系,仅有少量流行病学研究报告可供参考。研究显示,T2DM在AIH患者中的患病率为7%~37.9%,在PBC患者中的患病率为7.1%~30.7%,在PSC患者中的患病率为2.9%~11.1%^[31,37-38]。日本一项单中心回顾性研究显示,AIH患者中糖尿病的患病率为24.5%,年新发率为1.2%;糖尿病发病风险与肝纤维化程度无显著相关性,但糖皮质激素治疗显著增加发病风险($OR=6.69,95\%CI:1.39\sim32.21$)^[37]。另有研究发现,合并T2DM的PBC患者发生HCC的风险显著增加($OR=4.7$),其机制可能与糖尿病驱动的肝纤维化加速相关^[39]。

在AIH中,糖皮质激素治疗是主要的代谢危险因素,而PBC与T2DM的关联更多体现为共病状态下的不良结局风险增加。未来需开展大样本前瞻性队列研究,以进一步阐明二者之间的相互作用机制。

不同病因CLD的流行情况、T2DM的患病率及二者之间的相互关系总结见表1。

6 小结

不同病因的CLD患者中T2DM的患病率存在差异。HCV感染可直接损伤胰岛素信号与 β 细胞功能,显著增

表1 CLD的流行病学特征、合并T2DM的患病率及相互关系

Table 1 Epidemiological characteristics of CLD, prevalence of comorbid T2DM, and their interrelationship

肝病类型	肝病流行情况	T2DM患病率	相互关系
CHB	美洲:0.81%;东南亚:1.90%;欧洲:2.06%;西太平洋地区:5.26%;非洲:8.83% ^[40]	3.97%~22.10%	HBV感染与T2DM的关系存在争议,但是随着CHB疾病进展,患者T2DM的患病率明显高于普通人群
CHC	北美:0.60%~1.00%;巴西:0.90%;澳大利亚及新西兰:1.00%;日本:1.10%;欧洲:0.12%~2.50%;西亚:0.20%~0.30%;墨西哥:0.40%;非洲:0.20%~6.30%;东南亚:0.50%~3.80% ^[41]	1.4%~46.7%	HCV感染者T2DM的患病率明显高于普通人群,随着肝脏疾病进展,T2DM的发病风险进一步升高,伴T2DM患者的HCC发生率及病死率明显升高
MAFLD	日本:22.3%;南亚:24.74%~33.86%;中国:32.50%;欧洲:32.60%;南美:35.70%;澳大利亚:35.70%~38.00%;北美:47.80%;东南亚:38.50%~51.40% ^[42]	9%~55%	T2DM和MAFLD患者具有相同的病因;血糖代谢状态与MAFLD的发生呈“倒L型”关联
ALD	欧洲:3.0%;西太平洋地区:3.6%;美洲:7.0% ^[43]	14.7%~30%	嗜酒可以引起T2DM和ALD,T2DM和酒精协同加速ALD的疾病进展
自身免疫性肝病	德国AIH:23.0/10万;德国PBC:36.9/10万 ^[44]	AIH:7%~37.9% PBC:9%~30.7% PSC:2.9%~11.1%	自身免疫性肝病患者中T2DM的流行情况尚缺少大样本研究,糖皮质激素治疗AIH可显著增加糖尿病发病风险

注:CLD,慢性肝病;T2DM,2型糖尿病;CHB,慢性乙型肝炎;CHC,慢性丙型肝炎;MAFLD,代谢相关脂肪性肝病;ALD,酒精性肝病;AIH,自身免疫性肝炎;PBC,原发性胆汁性胆管炎;PSC,原发性硬化性胆管炎;HBV,乙型肝炎病毒;HCV,丙型肝炎病毒;HCC,肝细胞癌。

加T2DM发生风险;HBV的代谢影响更依赖肝病阶段,在纤维化及肝硬化时尤为明显;MAFLD、ALD与代谢紊乱高度重叠,具有风险叠加效应。值得注意的是,自身免疫性肝病患者中T2DM的流行病学特征仍缺乏大样本证据支持。总体而言,T2DM是加速肝病进展和预后不良的关键因素,临床应加强代谢筛查与管理,以改善CLD患者的长期结局。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 蔡明明负责查阅文献及论文撰写;李强负责确定选题及论文审阅。

参考文献:

- [1] DEVARBHAVI H, ASRANI SK, ARAB JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 516-537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
- [2] HICKMAN IJ, MACDONALD GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease[J]. Am J Med, 2007, 120(10): 829-834. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.03.025.
- [3] YU YF, TONG KK, HU G, et al. Love-hate relationship between hepatitis B virus and type 2 diabetes: A Mendelian randomization study[J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1378311. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1378311.
- [4] LIU DF, ZHOU LY, ZHANG XY, et al. Significantly decreased islet β cell function is closely associated with hyperglycemia in chronic hepatitis B patients[J]. Int J Endocrinol, 2021, 2021: 1264707. DOI: 10.1155/2021/1264707.
- [5] SHIN HJ, PARK YH, KIM SU, et al. Hepatitis B virus X protein regulates hepatic glucose homeostasis via activation of inducible nitric oxide synthase[J]. J Biol Chem, 2011, 286(34): 29872-29881. DOI: 10.1074/jbc.M111.259978.
- [6] JIANG C, ZHANG ZH, LI JX. Current status of drug therapy for chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2025, 31(2): 99443. DOI: 10.3748/wjg.v31.i2.99443.
- [7] LEI SY, CHEN SH, ZHAO XY, et al. Hepatitis B virus infection and diabetes mellitus: The Kailuan prospective cohort study in China[J]. Hepatol Int, 2020, 14(5): 743-753. DOI: 10.1007/s12072-020-10086-2.
- [8] ABU BAKER F, ZEINA AR, NATOUR RT, et al. Prevalence and risk factors of type 2 diabetes mellitus among hepatitis B virus patients: A large retrospective cohort study[J]. Int J Med Sci, 2025, 22(3): 716-722. DOI: 10.7150/ijms.104839.
- [9] SPRADLING PR, SIMONS B, NARAYANAN M, et al. Incidence of diabetes mellitus in a population-based cohort of persons with chronic hepatitis B virus infection[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(7): 510-513. DOI: 10.1111/jvh.12071.
- [10] WANG YY, LIN SY, SHEU WH, et al. Obesity and diabetic hyperglycemia were associated with serum alanine aminotransferase activity in patients with hepatitis B infection[J]. Metabolism, 2010, 59(4): 486-491. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.07.038.
- [11] XIE JZ, WANG X, WANG XR, et al. Assessing the impact of comorbid type 2 diabetes mellitus on the disease burden of chronic hepatitis B virus infection and its complications in China from 2006 to 2030: A modeling study[J]. Glob Health Res Policy, 2024, 9(1): 5. DOI: 10.1186/s41256-024-00345-2.
- [12] AYTUG S, REICH D, SAPIRO LE, et al. Impaired IRS-1/ PI_3 kinase signaling in patients with HCV: A mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes[J]. Hepatology, 2003, 38(6): 1384-1392. DOI: 10.1016/j.hep.2003.09.012.
- [13] CUA IHY, HUI JM, BANDARA P, et al. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines[J]. Hepatology, 2007, 46(1): 66-73. DOI: 10.1002/hep.21703.
- [14] WHO. Hepatitis C[EB/OL]. (2024-04-09) [2025-03-12]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- [15] HUANG JF, DAI CY, HWANG SJ, et al. Hepatitis C viremia increases the association with type 2 diabetes mellitus in a hepatitis B and C endemic area: An epidemiological link with virological implication[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(6): 1237-1243. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01181.x.
- [16] JEONG D, KARIM ME, WONG S, et al. Impact of HCV infection and ethnicity on incident type 2 diabetes: Findings from a large population-based cohort in British Columbia[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2021, 9(1): e002145. DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002145.
- [17] IMAZEKI F, YOKOSUKA O, FUKAI K, et al. Prevalence of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C:

- Comparison with hepatitis B virus-infected and hepatitis C virus-cleared patients[J]. *Liver Int*, 2008, 28(3): 355-362. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01630.x.
- [18] WHITE DL, RATZIU V, EL-SERAG HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2008, 49(5): 831-844. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.006.
- [19] LI X, XU HQ, GAO Y, et al. Diabetes mellitus increases the risk of hepatocellular carcinoma in treatment-naïve chronic hepatitis C patients in China[J]. *Medicine*, 2017, 96(13): e6508. DOI: 10.1097/MD.0000000000006508.
- [20] JANUARIO E, BARAKAT A, RAJSUNDAR A, et al. A comprehensive review of pathophysiological link between non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, and metabolic syndrome[J]. *Cureus*, 2024, 16(12): e75677. DOI: 10.7759/cureus.75677.
- [21] KOZLITINA J, SOOKOIAN S. Global epidemiological impact of PNPLA3 I148M on liver disease[J]. *Liver Int*, 2025, 45(3): e16123. DOI: 10.1111/liv.16123.
- [22] CAO LM, AN Y, LIU HY, 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. DOI: 10.1186/s12916-024-03315-0.
- [23] AMPUERO J, ALLER R, GALLEGO-DURÁN R, et al. Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 17-25. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.028.
- [24] FUKUDA T, HAMAGUCHI M, KOJIMA T, et al. Transient remission of nonalcoholic fatty liver disease decreases the risk of incident type 2 diabetes mellitus in Japanese men[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(12): 1443-1449. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000736.
- [25] ZHOU M, BO T, FAN XD, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A central hub in systemic metabolic dysregulation[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(9): 1725-1728. DOI: 10.12449/JCH250902. 周蒙, 薄涛, 范修德, 等. 代谢相关脂肪性肝病: 全身代谢性紊乱的核心枢纽之一[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(9): 1725-1728. DOI: 10.12449/JCH250902.
- [26] DUAN HX, JIANG YY, WU TY, et al. The genetic association between nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus in different body mass index categories: A bidirectional Mendelian randomization study[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(10): 1992-1999. DOI: 10.12449/JCH241011. 段浩鑫, 江宇泳, 吴亭戎, 等. 基于双向孟德尔随机化的不同BMI分型非酒精性脂肪性肝病与2型糖尿病的遗传关联分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(10): 1992-1999. DOI: 10.12449/JCH241011.
- [27] HAN XY, ZHANG X, LIU ZQ, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and liver cirrhosis in Chinese adults with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes*, 2024, 16(5): e13564. DOI: 10.1111/1753-0407.13564.
- [28] EGUCHI Y, HYOGO H, ONO M, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: A multicenter large retrospective study[J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(5): 586-595. DOI: 10.1007/s00535-012-0533-z.
- [29] YABE D, SEINO Y, FUKUSHIMA M, et al. β cell dysfunction versus insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes in East Asians[J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(6): 36. DOI: 10.1007/s11892-015-0602-9.
- [30] LI YM, FAN JG. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease (2018, China) [J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(4): 174-180. DOI: 10.1111/1751-2980.12687.
- [31] JENSEN AH, WINTHER-SØRENSEN M, BURISCH J, et al. Autoimmune liver diseases and diabetes: A propensity score matched analysis and a proportional meta-analysis[J]. *Liver Int*, 2023, 43(11): 2479-2491. DOI: 10.1111/liv.15720.
- [32] N'KONTCHOU G, PARIÉS J, HTAR MTT, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(8): 1062-1068. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.013.
- [33] RAYNARD B, BALIAN A, FALLIK D, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease[J]. *Hepatology*, 2002, 35(3): 635-638. DOI: 10.1053/jhep.2002.31782.
- [34] BALBI M, DONADON V, GHERSETTI M, et al. Alcohol and HCV chronic infection are risk cofactors of type 2 diabetes mellitus for hepatocellular carcinoma in Italy[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2010, 7(4): 1366-1378. DOI: 10.3390/ijerph7041366.
- [35] HAMEED I, MASOODI SR, MIR SA, et al. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(4): 598-612. DOI: 10.4239/wjcd.v6.i4.598.
- [36] LV D, WANG H, LENG Y, et al. Association between diabetes mellitus and primary biliary cholangitis: A two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1362584. DOI: 10.3389/fendo.2024.1362584.
- [37] MATSUMOTO N, OGAWA M, MATSUOKA S, et al. Prevalence and risk factors of diabetes mellitus in patients with autoimmune hepatitis [J]. *Intern Med*, 2016, 55(8): 879-885. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.4957.
- [38] WANG Q, ZHANG CR, TANG YM. Research advances in glucose and lipid metabolism disorders in different types of chronic liver diseases[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(8): 1937-1940. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.08.043. 王倩, 张宸瑞, 唐映梅. 不同类型慢性肝病糖脂代谢紊乱研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(8): 1937-1940. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.08.043.
- [39] BOSCH DE, ZEN Y, BOUKHAR SA, et al. Hepatocellular carcinoma in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cholangitis: A clinical and pathological study in an uncommon but emerging setting[J]. *Virchows Arch*, 2021, 479(6): 1131-1143. DOI: 10.1007/s00428-021-03183-6.
- [40] SCHWEITZER A, HORN J, MIKOLAJCZYK RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386(10003): 1546-1555. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.
- [41] GUNTIPALLI P, PAKALA R, KUMARI GARA S, et al. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2021, 84(4): 637-656. DOI: 10.51821/84.4.015.
- [42] TENG ML, NG CH, HUANG DQ, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(Suppl): S32-S42. DOI: 10.3350/cmh.2022.0365.
- [43] AMONKER S, HOUSHMAND A, HINKSON A, et al. Prevalence of alcohol-associated liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(5): e0133. DOI: 10.1097/HCG.000000000000133.
- [44] SEBODE M, KLOPPENBURG A, AIGNER A, et al. Population-based study of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis in Germany: Rising prevalences based on ICD codes, yet deficits in medical treatment[J]. *Z Gastroenterol*, 2020, 58(5): 431-438. DOI: 10.1055/a-1135-9306.

收稿日期: 2025-05-02; 录用日期: 2025-11-26

本文编辑: 刘晓红

引证本文: CAI MM, LI Q. Epidemiological features of chronic liver disease with different etiologies comorbid with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(5): 1217-1222.
蔡明明, 李强. 不同病因慢性肝病合并2型糖尿病的流行病学特征[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(5): 1217-1222.