

慢性乙型肝炎患者肝脏脂肪变性无创诊断方法的比较

鲁景楠, 屈兆宇, 温雅

延安大学附属医院影像科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年6月11日; 录用日期: 2023年7月5日; 发布日期: 2023年7月11日

摘要

目的: 比较无创检查方法对慢性乙型肝炎患者肝脏脂肪变性的诊断价值。方法: 回顾性收集延安大学附属医院2018年10月至2022年4月行肝活检、受控衰减参数(CAP)和磁共振质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)检查的慢性乙型病毒性肝炎患者56例。按肝脂肪变性病理学结果分为2组: 无脂肪变性组(42例)、有脂肪变性组(14例)。使用受试者工作特征曲线(ROC)评估肝脏脂肪变性指数(HSI)、受控衰减参数(CAP)和磁共振质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)对肝脏脂肪变性的诊断效能, 并使用DeLong检验进行比较。结果: 两组之间的BMI、ALT、AST、GGT、HDL-C、LDL-C、LSM、HSI、CAP、MRI-PDFF差异有统计学意义。ROC曲线分析结果显示HSI、CAP、MRI-PDFF曲线下面积分别为0.811、0.897、0.968, MRI-PDFF对肝脂肪变性的诊断效能优于HSI和CAP。DeLong检验结果显示, MRI-PDFF检测肝脏脂肪变性的表现明显优于HSI。结论: HSI、CAP、MRI-PDFF在检测慢性乙肝患者肝脏脂肪变性方面均具有良好的诊断效能, MRI-PDFF比HSI和CAP更准确。

关键词

乙型肝炎病毒, 脂肪变性, 受控衰减参数, 质子密度脂肪分数

Comparison of Non-Invasive Diagnostic Tools for Steatosis of Chronic Hepatitis B

Jingnan Lu, Zhaoyu Qu, Ya Wen

Department of Medical Imaging, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 11th, 2023; accepted: Jul. 5th, 2023; published: Jul. 11th, 2023

Abstract

Objective: To compare the value of non-invasive examination in the diagnosis of hepatic steatosis

文章引用: 鲁景楠, 屈兆宇, 温雅. 慢性乙型肝炎患者肝脏脂肪变性无创诊断方法的比较[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 10904-10910. DOI: 10.12677/acm.2023.1371522

in patients with chronic hepatitis B. Methods: 56 patients with chronic hepatitis B were examined by liver biopsy, controlled attenuation parameter (CAP) and magnetic resonance proton density fat fraction (MRI-PDFF) from October 2018 to April 2022. According to the pathology results of hepatic steatosis, the patients were divided into two groups: non-steatosis group (n = 42) and steatosis group (n = 14). The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of hepatic steatosis index (HSI), controlled attenuation parameter (CAP) and magnetic resonance proton density fat fraction (MRI-PDFF), and compared with DeLong test. **Results:** There were significant differences in BMI, ALT, AST, GGT, HDL, LDL, LSM, HSI, CAP and MRI-PDFF between the two groups. The results of ROC curve analysis showed that the areas under HSI, CAP and MRI-PDFF curves were 0.811, 0.897 and 0.968, respectively. The diagnostic efficacy of MRI color PDFF was better than that of HSI and CAP in the diagnosis of hepatic steatosis. The results of DeLong test showed that MRI-PDFF was significantly better than HSI in the detection of hepatic steatosis. **Conclusion:** HSI, CAP and MRI-PDFF have good diagnostic efficacy in detecting hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis B, and MRI-PDFF is more accurate than HSI and CAP.

Keywords

Hepatitis B Virus, Steatosis, Controlled Attenuation Parameter, Proton Density Fat Fraction

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是一个严重的全球性公共卫生问题, 肝脂肪变性在慢性乙型肝炎患者中是常见的, 并且随着肥胖症和 2 型糖尿病在世界范围内的流行, 其患病率也在增加。肝脏脂肪变性和慢性乙型肝炎的共存可能会加速疾病进展, 并增加发展为肝硬化和肝细胞癌的风险[1] [2]。因此, 检测和量化肝脏脂肪变性对慢性乙型肝炎患者的临床研究和常规医疗护理具有重要的意义[3]。肝活检是评估肝脂肪变性的金标准, 但它有局限性: 包括侵袭性、并发症、采样变异性[4]。此外, 脂肪变性的严重程度可能在治疗干预的数周内发生变化, 因此不能通过重复的侵入性操作进行充分监测[5]。

尽管传统的超声检查已被广泛用于肝脂肪变性的一线诊断, 但对轻度脂肪变性的评估并不准确, 以及操作人员之间测量结果存在差异[6] [7]。肝脏脂肪变性指数(hepatic steatosis index, HSI)是一种经济、无创的肝脏脂肪变性筛查工具, 可以合理准确地评估肝脏脂肪变性的严重程度[8]。受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)是一项基于肝脏瞬时弹性成像定量评估肝脂肪变性的技术, CAP 测量是一种简单快速的检查, CAP 值与脂肪变性的组织学程度相关。根据现有研究, CAP 在慢性病毒性肝炎的脂肪变性评估中表现出良好的诊断性能。CAP 的局限性是它的测量失败率很高(0~24%), 特别是对于 BMI ≥ 30 kg/m² 和代谢综合征的患者[9] [10]。磁共振成像评估质子密度脂肪分数(magnetic resonance imaging estimated proton density fat fraction, MRI-PDFF)在评估各种慢性肝病肝脂肪变性中具有准确度高、可重复性、非侵入性的优点。在最近的研究中, MRI-PDFF 已成为各种慢性肝病脂肪变性严重程度分级的参考标准, MRI-PDFF < 5% 为无脂肪变性, MRI-PDFF 介于 5%~10% 之间为轻度脂肪变性, MRI-PDFF $\geq 10\%$ 为中重度脂肪变性[11] [12]。

上述肝脏脂肪变性的无创检查方法是目前临床当中认可度高且常用的方法。但是很少有研究将 HSI、

CAP 和 MRI-PDFF 对慢性乙肝患者肝脏脂肪变性的诊断效能做比较。本研究基于组织病理学进行回顾性研究, 评价 HSI、CAP 和 MRI-PDFF 在慢性乙肝人群中肝脏脂肪变性的诊断效能。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

选取 2018 年 10 月至 2022 年 4 月在延安大学附属医院接受实验室检查、肝活检、CAP 和 MRI-PDFF 的 56 例 HBV 所致的慢性肝病患者。其中男性 30 例, 女性 26 例; 年龄 22~65 岁, 平均年龄(42.9 ± 9.9) 岁。纳入标准: 乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性>6 个月且未接受抗病毒治疗。排除标准如下: 1) 同时感染其他肝炎病毒和艾滋病病毒; 2) 有大量饮酒史(每日饮酒量女性>20 克, 男性>30 克); 3) 计算 HSI 的信息不足; 4) 年龄 < 18 岁; 5) 合并肝细胞癌; 6) 1 年内进行免疫抑制治疗。本文为回顾性研究, 故患者未签署知情同意书。

2.2. 血清学检查

在肝活检前采集患者的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆固醇(TG)、三酰甘油(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。HIS = $8 \times (\text{ALT}/\text{AST}) + \text{BMI}$ (女性 + 2; 糖尿病 + 2) [13]。

2.3. 受控衰减参数(CAP)检查

所有患者均使用 AIXPLORER 超声诊断仪进行检查。检查区域取右侧腋前线至腋中线第 7~9 肋间, 避开囊肿、血管瘤等可能影响检测结果的区域。肝脏硬度(LSM)测量结果以千帕(kPa)表示。每个患者应至少成功的测量 10 次, 用中位数代表肝脏的弹性值, 并要求四分位数间距与中位数的比率小于 1/3、成功率>60%, 才被认为测量的结果是可靠的。CAP 值以 dB/m 表示。

2.4. 磁共振质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)检查

所有患者的磁共振成像检查都在 3.0 T 磁共振扫描仪上进行。使用了八通道体部线圈并行采集技术(ASSET)。使用制造商提供的成像系统(uExceed R002)对图像进行处理。在肝脏 PDFF 序列同一层面的 VII、VIII、IV、II 段分别绘制一个感兴趣区(ROI) (约 120 mm²), 避开血管、胆管和伪影, 取四个 ROI 的平均值作为最终结果。

2.5. 肝脏组织学检查

所有患者均接受了经皮超声引导下的肝活检, 肝组织常规行 HE 染色。患者取左侧卧位, 采用 16 G 组织活检穿刺针在腋前线第八、九肋间隙进针, 进入肝右叶约 3.5 cm 取组织一条。两位有经验的肝脏病理医师, 独立进行组织学结果评估。根据组织学上脂肪变性的肝细胞数, 当有 $\geq 5\%$ 的肝细胞有脂肪变性时, 定义为脂肪变性。

2.6. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 分析数据。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 不符合的计量资料用 $M (Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。通过分析受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC), 计算曲线下面积(area under curve, AUC)评估 HSI、CAP、MRI-PDFF 的诊断性能, 通过最大化 Youden 指数找到三种无创诊断工具的最佳诊断界值, 计算诊断肝脂肪变性的敏感度及特异度。用 DeLong 检验比较三种无创诊断工具的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

3. 结果

3.1. 有无脂肪变性两组患者的临床资料比较

根据我们既定的纳入和排除标准，最终选择了 56 名患者进行统计分析。根据病理结果，将 56 名患者分为无脂肪变性组和有脂肪变性组，共有 14 名患者(25%)有脂肪变性，各组患者的基线特征总结在表 1 中。有脂肪变性组的患者 BMI 较高(26.94 kg/m² vs 24.51 kg/m²)，ALT 水平(33.0 U/L vs 21.5 U/L)和 AST 水平(26.0 U/L vs 21.5 U/L)明显高于无脂肪变性组。脂肪变性组的 HSI、CAP、MRI-PDFF 值明显高于无脂肪变性组。两组之间的 BMI、ALT、AST、GGT、HDL-C、LDL-C、LSM、HSI、CAP、MRI-PDFF 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

Table 1. Comparison of clinical characteristics between the two groups
表 1. 两组患者的临床特点比较

临床资料	无脂肪变性组(42 例)	有脂肪变性组(14 例)	<i>t/Z</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	42.9 ± 9.9	44.0 ± 12.6	-0.334	0.740
BMI (kg/m ²)	24.51 (22.08, 27.59)	26.94 (26.02, 29.12)	-3.113	0.002
ALT (U/L)	21.5 (16.3, 30.8)	33.0 (22.3, 75.5)	-2.547	0.011
AST (U/L)	21.5 (15.5, 26.0)	26.0 (21.0, 39.5)	-2.143	0.032
ALP (U/L)	75.5 (67.3, 94.0)	88.5 (65.3, 108.3)	-1.665	0.096
GGT (U/L)	15.0 (10.3, 25.0)	28.5 (18.3, 38.0)	-2.697	0.007
TG (mmol/L)	1.24 (0.80, 1.96)	1.45 (1.17, 1.80)	-1.316	0.188
TC (mmol/L)	4.15 ± 0.75	4.47 ± 0.91	-1.248	0.218
HDL-C (mmol/L)	1.05 ± 0.22	0.90 ± 0.19	2.067	0.044
LDL-C (mmol/L)	2.01 ± 0.54	2.42 ± 0.54	-2.342	0.023
LSM (kPa)	4.6 (4.0, 6.0)	6.2 (5.1, 7.5)	-2.376	0.018
HSI	34.4 ± 4.5	40.4 ± 5.5	-4.117	0.000
CAP (dB/m)	228.9 ± 38.5	299.8 ± 43.6	-5.765	0.000
MRI-PDFF (%)	2.8 (2.3, 4.0)	8.1 (5.3, 12.7)	-5.204	0.000

BMI: 身体质量指数; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ -谷氨酰转肽酶; TG: 总胆固醇; TC: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; LSM: 肝脏硬度值; HSI: 肝脏脂肪变性指数; CAP: 受控衰减参数; MRI-PDFF: 磁共振质子密度脂肪分数。

3.2. HSI、CAP、MRI-PDFF 对肝脏脂肪变性的诊断效能

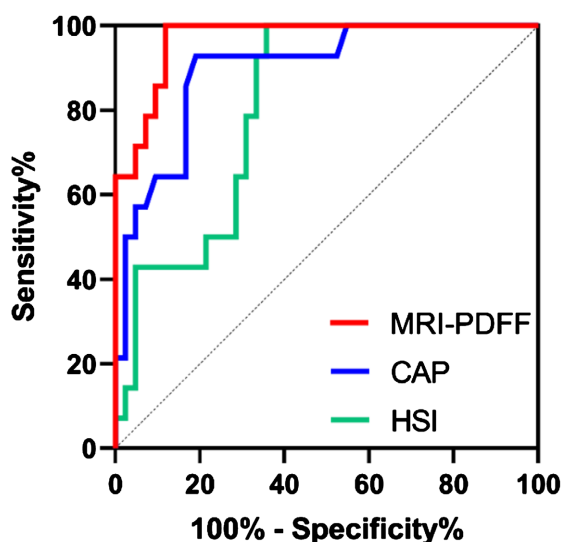
用组织病理学结果为参考标准，绘制 HSI、CAP、MRI-PDFF 诊断肝脂肪变性的 ROC 曲线。结果显示，MRI-PDFF 诊断肝脂肪变性的受试者工作特征曲线下面积(AUC)优于 HSI 和 CAP，诊断效能最佳。HSI、CAP、MRI-PDFF 诊断肝脂肪变性的截断值分别为 35.0、258.0 dB/m、4.5% (表 2, 图 1)。用 DeLong 检验比较彼此之间在诊断性能上是否存在差异，结果显示：HSI vs CAP ($Z = 1.221, P = 0.226$)，HSI vs PDFF ($Z = 2.654, P = 0.008$)，CAP vs PDFF ($Z = 1.585, P = 0.113$)，MRI-PDFF 检测肝脂肪变性的性能优于 HSI ($P < 0.05$) (表 3)。

Table 2. Diagnostic efficacy of HSI, CAP and MRI-PDFF in hepatic steatosis**表 2.** HSI、CAP、MRI-PDFF 对肝脏脂肪变性的诊断效能

变量	AUC	95% CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
HSI	0.811	0.684~0.903	35.0	100	64.3	0.643
CAP (dB/m)	0.897	0.787~0.962	258.0	92.9	81.0	0.738
MRI-PDFF (%)	0.968	0.882~0.997	4.5	100	88.1	0.881

Table 3. DeLong test results**表 3.** DeLong 检验结果

	HSI vs CAP	CAP vs MRI-PDFF	HSI vs MRI-PDFF
Z	1.211	1.585	2.654
P	0.226	0.113	0.008

**Figure 1.** ROC curve of three non-invasive methods in the diagnosis of hepatic steatosis**图 1.** 3 种无创方法诊断肝脂肪变性的 ROC 曲线

4. 讨论

在中国人群中，HBV 感染和肝脂肪变性并存是常见的，慢性乙肝患者肝脂肪变性的患病率也呈上升趋势[14]。由于大多数伴有脂肪肝的慢性乙肝患者的脂肪变性是轻微的，因此常规超声很难检测到。此外，肝脏脂肪变性的存在被认为与抗病毒治疗失败和加速肝纤维化进展显著相关。因此，寻找准确和灵敏的方法来检测慢性乙肝患者肝脂肪变性是必要的。肝脂肪变性的检测对于慢性乙型肝炎患者的治疗决策和随访有重要的临床意义。肝活检被认为是评估肝病严重程度的“金标准”，然而，由于其侵入性和并发症，它在临床实践中并未得到广泛应用[15]。传统超声虽然应用广泛，但高度依赖于操作者和设备，并且不能定量。HSI 是结合了生化标志物和人体测量特征的血清学评分，它有低成本、易于收集的优点，但容易受到抗病毒治疗的影响。CAP 在检测脂肪变性方面显示出良好的诊断性能，但它存在着较高的测量失败率。在以往的研究中，上述各项无创技术虽已有多项研究成果，但是大多数研究是在非酒精性脂肪肝的人群中进行的。为此，我们的研究目的是评估 HSI、CAP 和 MRI-PDFF 在经活检证实的慢性乙肝患

者人群中对肝脂肪变性的诊断效能。此外,考虑到抗病毒治疗可能会影响 HSI 的准确性,我们选择了未接受抗病毒治疗的慢性乙肝患者进行研究。MRI-PDFF 已成为量化脂肪含量的金标准技术,尽管其他组织学特征,如坏死性炎症或纤维化, MRI-PDFF 无法检测到,但 MRI-PDFF 已被证明是一种准确和可重复性的非侵入性成像替代方法来定量肝脏脂肪含量[16] [17]。

在本研究中, HSI、CAP 和 MRI-PDFF 对诊断肝脂肪变性均有一定的准确性,因此, HSI、CAP 和 MRI-PDFF 均可用于诊断慢性乙肝患者的肝脏脂肪变性, MRI-PDFF 的诊断效能更好,其 AUC 高于 CAP 及 HSI,与 Park CC 等的研究结果[18] [19] [20]一致。其中, MRI-PDFF 比 HSI 的诊断效能更好,且二者存在统计学差异。此外,本研究还确定了 HSI、CAP 和 MRI-PDFF 诊断肝脂肪变性的最佳临界值,分别为 35.0(敏感度 100%,特异度 64.3%)、258.0 dB/m(敏感度 92.9%,特异度 81.0%)、4.5%(敏感度 100%,特异度 88.1%)。因此, MRI-PDFF 无创定量检测慢性乙肝患者肝脂肪变性具有很好的临床应用价值。

本研究也存在一些局限性,样本量较小,后续研究可以增加样本量,并按照脂肪变性的分级进行分组研究。总之, HSI、CAP 和 MRI-PDFF 对于慢性乙肝患者肝脏脂肪变性均具有良好的诊断效能,具有简便、无创及可重复的优点,其中, MRI-PDFF 对于慢性乙肝患者肝脏脂肪变性的变化更敏感。

参考文献

- [1] Ateş, F., Yalnız, M. and Alan, S. (2011) Impact of Liver Steatosis on Response to Pegylated Interferon Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology*, **17**, 4517-4522. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i40.4517>
- [2] Jin, X., Chen, Y.P., Yang, Y.D., et al. (2012) Association between Hepatic Steatosis and Entecavir Treatment Failure in Chinese Patients with Chronic Hepatitis B. *PLOS ONE*, **7**, e34198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034198>
- [3] Berzigotti, A. (2014) Getting Closer to a Point-of-Care Diagnostic Assessment in Patients with Chronic Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **60**, 910-912. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.017>
- [4] Shackel, N.A. and McCaughan, G.W. (2006) Liver Biopsy: Is It Still Relevant? *Internal Medicine Journal*, **36**, 689-691. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01210.x>
- [5] Lassailly, G., Caiazzo, R., Buob, D., et al. (2015) Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*, **149**, 379-388. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.014>
- [6] Schwenzer, N.F., Springer, F., Schraml, C., et al. (2009) Non-Invasive Assessment and Quantification of Liver Steatosis by Ultrasound, Computed Tomography and Magnetic Resonance. *Journal of Hepatology*, **51**, 433-445. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.023>
- [7] Hernaez, R., Lazo, M., Bonekamp, S., et al. (2011) Diagnostic Accuracy and Reliability of Ultrasonography for the Detection of Fatty Liver: A Meta-Analysis. *Hepatology*, **54**, 1082-1090. <https://doi.org/10.1002/hep.24452>
- [8] Lee, J.H., Kim, D., Kim, H.J., et al. (2010) Hepatic Steatosis Index: A Simple Screening Tool Reflecting Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive and Liver Disease*, **42**, 503-508. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.08.002>
- [9] Sasso, M., Miette, V., Sandrin, L., et al. (2012) The Controlled Attenuation Parameter (CAP): A Novel Tool for the Non-Invasive Evaluation of Steatosis Using Fibroscan. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **36**, 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.08.001>
- [10] Ferraioli, G., Tinelli, C., Lissandrin, R., et al. (2014) Controlled Attenuation Parameter for Evaluating Liver Steatosis in Chronic Viral Hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 6626-6631. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i21.6626>
- [11] Middleton, M.S., Haufe, W., Hooker, J., et al. (2017) Quantifying Abdominal Adipose Tissue and Thigh Muscle Volume and Hepatic Proton Density Fat Fraction: Repeatability and Accuracy of an MR Imaging-Based, Semiautomated Analysis Method. *Radiology*, **283**, 438-449. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017160606>
- [12] Reeder, S.B., Hu, H.H. and Sirlin, C.B. (2012) Proton Density Fat-Fraction: A Standardized MR-Based Biomarker of Tissue Fat Concentration. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **36**, 1011-1014. <https://doi.org/10.1002/jmri.23741>
- [13] Chang, J.W., Lee, H.W., Kim, B.K., et al. (2021) Hepatic Steatosis Index in the Detection of Fatty Liver in Patients with Chronic Hepatitis B Receiving Antiviral Therapy. *Gut Liver*, **15**, 117-127. <https://doi.org/10.5009/gnl19301>
- [14] Wang, M.M., Wang, G.S., Shen, F., et al. (2014) Hepatic Steatosis Is Highly Prevalent in Hepatitis B Patients and Negatively Associated with Virological Factors. *Digestive Diseases and Sciences*, **59**, 2571-2579.

- <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3180-9>
- [15] Bravo, A.A., Sheth, S.G. and Chopra, S. (2001) Liver Biopsy. *The New England Journal of Medicine*, **344**, 495-500. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440706>
- [16] Nouredin, M., Lam, J., Peterson, M.R., *et al.* (2013) Utility of Magnetic Resonance Imaging versus Histology for Quantifying Changes in Liver Fat in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Trials. *Hepatology*, **58**, 1930-1940. <https://doi.org/10.1002/hep.26455>
- [17] Reeder, S.B. (2013) Emerging Quantitative Magnetic Resonance Imaging Biomarkers of Hepatic Steatosis. *Hepatology*, **58**, 1877-1880. <https://doi.org/10.1002/hep.26543>
- [18] Park, C.C., Nguyen, P., Hernandez, C., *et al.* (2017) Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients with Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, **152**, 598-607.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.026>
- [19] Imajo, K., Kessoku, T., Honda, Y., *et al.* (2016) Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease than Transient Elastography. *Gastroenterology*, **150**, 626-637.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.048>
- [20] Tamaki, N., Ajmera, V. and Loomba, R. (2022) Non-Invasive Methods for Imaging Hepatic Steatosis and Their Clinical Importance in NAFLD. *Nature Reviews Endocrinology*, **18**, 55-66. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00584-0>