

代謝失調相關脂肪性肝病與第二型糖尿病之間的關係

嚴愛文

國立台灣大學醫學院附設醫院

摘 要

代謝失調相關脂肪性肝病 (MASLD) 與第二型糖尿病 (T2DM) 互為共病，且彼此促進病程惡化。MASLD 在 T2DM 患者中的盛行率高達 65%，合併兩者的病人更有顯著提升的肝纖維化進展、肝癌、心血管事件與死亡風險。MASLD 的致病機轉包含胰島素阻抗、慢性發炎、脂肪毒性、腸道菌相失衡等。國際共識建議所有 T2DM 患者應接受 MASLD 篩檢，第一線可使用 FIB-4 指數進行風險分層。藥物方面，GLP-1RA、SGLT2 抑制劑與 PPAR agonists 於 MASLD 患者中展現療效。近期核准的 resmetirom 與臨床試驗中的 tirzepatide 為未來治療新希望。MASLD 與 T2DM 之整合照護迫切需跨科合作與指引更新。

關鍵詞：代謝失調相關脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)
第二型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus)

引言

代謝失調相關脂肪性肝病 (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) 為過去所稱之非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)，現今名稱更強調其與代謝異常的密切關聯。MASLD 與第二型糖尿病 (T2DM) 常同時出現，互為共病與加重因子¹。隨著全球肥胖與糖尿病盛行率不斷上升，MASLD 在臨床上的重要性日益提高，需整合多專科力量進行篩檢與治療。

專題報導內容

一、流行病學

MASLD 全球盛行率目前已經超過 35%，而

在 T2DM 患者中更高達 65.33%²。MASLD 的病程通常起始於單純性肝臟脂肪堆積 (steatosis)，在部分患者中可進一步進展為代謝失調相關脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)，伴隨肝細胞發炎與損傷；若持續惡化，則可能導致肝纖維化，進一步進展至肝硬化 (cirrhosis)，最終發展成肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)³。MASLD 是罹患 T2DM 的危險因子，研究指出 MASLD 患者未來罹患 T2DM 的機率是一般人的兩倍 (風險比 2.19)，且與 MASLD 嚴重程度呈正比⁴。而同時，T2DM 也是 MASLD 惡化的重要危險因子，在 T2DM 病患中，MASLD 的 4、8、12 年肝纖維化進展率分別為 24%、60% 與 93%，明顯高於無糖尿病者。此外，MASLD 合併 T2DM 的病人其發生肝細胞癌的風險為非 T2DM 者

的 8 倍，亦與肝硬化及肝衰竭風險提升顯著相關³。T2DM 同時合併 MASLD 的病人，預後會較其他單純僅有 T2DM 或 MASLD 的病人更差。一項包含 36 萬名 T2DM 患者的系統性回顧指出，MASLD 顯著增加全因死亡風險（風險比 1.28）⁵。另外，合併 MASLD 與 T2DM 的患者，其罹患心血管疾病與心血管相關死亡的風險幾乎為單純 MASLD 患者的兩倍，包含冠狀動脈疾病、心衰竭與心律不整等重大事件風險均顯著升高⁶。

二、致病機轉與交互作用

肥胖、胰島素阻抗 (insulin resistance, IR) 與慢性發炎為 T2DM 與 MASLD 共同的病理基礎。在 T2DM 的情況下，有以下幾個機轉會造成肝臟功能的惡化：1. 血糖控制不良會增加肝臟的糖質新生 (gluconeogenesis) 以及糖解作用 (glycolysis)，進而增加可以進行脂質新生 (de novo lipogenesis) 的原料，造成肝臟有更多的脂肪堆積。研究顯示，若糖化血色素 (HbA1c) 超過 7%，其升高與肝細胞氣球化 (hepatocytic ballooning) 與纖維化嚴重度呈正相關，每升高 1% 的 HbA1c，進展至較嚴重纖維化分期的風險會增加 15%。2. 糖尿病造成的氧化壓力上升，導致肝細胞粒線體功能異常。3. 過度堆積的脂肪組織衍生出的 adipokine 失衡，造成脂肪毒性 (lipotoxicity) 以及膠原蛋白堆積。4. 慢性高脂飲食引起的腸道菌相失衡，改變腸道通透性與增加內毒素 (Endotoxin) 釋放，進一步活化肝臟內的 toll-like receptor 發炎路徑，加劇肝臟發炎與纖維化²。

三、臨床篩檢與診斷建議

MASLD 的早期診斷對於預防肝硬化與併發症至關重要。根據 EASL-EASD-EASO 2024 年共識建議，T2DM 患者為 MASLD 高風險族群，應主動進行 MASLD 與肝纖維化的篩檢，即便肝酵素正常亦不可忽視³。有三類病患在指南中建議要接受 MASLD 風險分層與非侵入性檢測：1. T2DM 患者；2. 腹部肥胖合併心血管代謝危險因子；3. 持續性肝酵素異常者。第一步

建議採用 FIB-4 指數作為初步篩檢工具。FIB-4 (Fibrosis-4) 是一種以常規臨床數據 (包含年齡、AST、ALT、血小板) 計算出的非侵入性纖維化指數，其公式為 $FIB-4 = (\text{年齡} \times \text{AST}) / (\text{血小板數} \times \sqrt{\text{ALT}})$ ，操作簡便且已廣泛應用於臨床篩檢。若 FIB-4 值 <1.3 ，可視為低風險族群，可每 1 到 3 年重新評估。若 $FIB-4 \geq 1.3$ (或在 65 歲以上族群 >2.0)，則表示纖維化風險上升。但由於假陽性率較高，後續檢查負擔亦相對增加，因此 EASL-EASD-EASO 指南建議依情境分兩種處理方式：1. 直接安排肝臟彈性超音波檢查 (如 VCTE)，特別適用於 FIB-4 接近 2.67 或具高風險條件者；2. 先進行一年的生活型態介入與心血管代謝危險因子強化控制，一年後若 FIB-4 仍升高，再安排彈性超音波檢查³。指南亦指出，約 30-38% T2DM 病患已有顯著肝纖維化，且其肝臟病變進展速度快於非糖尿病患者，進一步強化將 MASLD 篩檢納入糖尿病照護流程的重要性³。

四、藥物治療與新興療法

目前大多數國家尚無核准針對 MASLD 的標準藥物治療，但已有多項證據支持特定降糖藥物在 MASLD 管理中具潛在療效。GLP-1 受體促進劑 (GLP-1RA) 如 liraglutide、semaglutide 不僅改善血糖與體重控制，也能降低肝脂肪含量與肝臟酵素²。SGLT2 抑制劑 (如 empagliflozin、dapagliflozin) 雖尚無利用組織學來定義 MASLD 的研究，但在 T2DM 族群中已證實能降低肝脂肪含量與 ALT，並同時改善心腎預後，特別適合有心血管或腎共病的患者³。PPAR 類藥物亦顯示正向結果。Pioglitazone 可改善 steatohepatitis，但副作用如水腫、體重上升與骨質流失等等，限制了其使用的範圍。Lanifibranor (pan-PPAR agonist) 於 IIb 期臨床試驗中會改善肝組織變化，目前正進行第 III 期臨床試驗，但 lanifibranor 具有跟 pioglitazone 類似的副作用，包含體重上升以及水腫。Saroglitazar (PPAR α/γ agonist) 已經被證實可以改善肝臟脂肪以及肝臟酵素，目前已於印度核准用於 T2DM 合併 MASLD 的病患³。Metformin 雖無改善

MASH 組織學的證據，但因為 metformin 可能降低癌症與死亡風險，因此如果沒有肝腎功能障礙，不建議停用³。

2024 年，美國 FDA 核准 resmetirom (thyroid hormone receptor- β agonist) 為首個針對 MASLD 中 MASH(代謝相關肝炎) 病態的藥物。該藥物能改善肝臟內三酸甘油酯堆積，但在第 III 期臨床試驗中僅約 25% 病患達到肝纖維化改善的目標⁷，因此其臨床效益仍有限，需更多長期證據支持其持續應用。另一重要突破是 dual GIP/GLP-1 受體促效劑 tirzepatide。SYNERGY-NASH 隨機對照試驗顯示，使用 tirzepatide 每週注射，52 週後，62% 患者可達成 MASH 緩解且無纖維化惡化，另有約一半患者肝纖維化改善至少一級。其多重作用機轉包含降低體重、減少肝脂肪堆積、改善胰島素抵抗與發炎狀態⁸。此外，仍有數十種藥物處於臨床試驗階段，包括 FXR agonists(如 obeticholic acid)、Takeda G-protein-coupled receptor 5、FGF21 analog 等。未來治療 MASLD 的方向可能由單一藥物轉向個別化治療模式，以因應 MASLD 在不同代謝背景下的異質性²。

五、結語

MASLD 與第二型糖尿病之間的交互關係，從分子機轉到臨床後果密不可分。鑑於 MASLD 在 T2DM 病人中的高盛行率與高進展風險，建議要強化早期篩檢與個別化治療策略。新興藥物如 tirzepatide 與 resmetirom 將可能改寫

MASLD 治療版圖，但其臨床應用仍需更多實證支持。持續的跨領域合作與準則更新，將是改善雙病照護的關鍵。

參考文獻

1. Ciardullo S, Vergani M, Perseghin G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: Screening, Diagnosis, and Treatment. *J Clin Med* 2023;12(17):5597.
2. Ferdous SE, Ferrell JM. Pathophysiological Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Novel Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci* 2024;25(16):8731.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81(3):492-542.
4. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut* 2021;70(5):962-9.
5. Wongtrakul W, Charatcharoenwithaya N, Charatcharoenwithaya P. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and the risk of mortality in individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2024;36(4):351-8.
6. Chew NWS, Pan XH, Chong B, Chandramouli C, Muthiah M, Lam CSP. Type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic outcomes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease population. *Diabetes Res Clin Pract* 2024;211:111652.
7. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024;390(6):497-509.
8. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024;391(4):299-310.

The Relationship Between Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus

I-Weng Yen

National Taiwan University Hospital

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are closely interlinked comorbidities, with each exacerbating the progression of the other. The prevalence of MASLD in T2DM patients exceeds 65%, and coexistence significantly increases the risk of liver fibrosis progression, hepatocellular carcinoma, cardiovascular events, and all-cause mortality. Key shared pathophysiological mechanisms include insulin resistance, chronic inflammation, lipotoxicity, and gut microbiota dysbiosis. International guidelines now recommend routine MASLD screening for all patients with T2DM, with the FIB-4 index as a practical first-line tool for fibrosis risk stratification. Therapeutically, GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs), SGLT2 inhibitors, and PPAR agonists have demonstrated promising outcomes in liver fat reduction and metabolic control. Recently approved resmetirom and the investigational dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide represent a new generation of targeted MASLD therapies. Moving forward, integrated care strategies tailored to both MASLD and T2DM are essential to improving patient outcomes.