

肝硬化病人糖尿病的診斷與藥物治療

洪子清¹ 周康茹² 朱志勳³

¹ 屏東榮民總醫院內科部新陳代謝科

² 屏東榮民總醫院教學研究部

³ 高雄榮民總醫院內科部新陳代謝科

摘要

第二型糖尿病(T2DM)與肝硬化為全球常見且具高致死率的慢性疾病，兩者共病不僅影響患者預後，也增加治療上的挑戰。近年來，隨著非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及肥胖症的流行，T2DM在慢性肝病中的發生率明顯提升，因此，肝硬化病患糖尿病的診治將成為一個日益頻繁的臨床情況。本文回顧目前對於肝硬化合併T2DM患者之診斷建議，包括空腹血糖與口服葡萄糖耐受試驗的使用，以及針對不同肝功能狀態之降糖藥選擇原則。強調血糖控制應以預防肝病併發症為首要目標，避免過度治療導致低血糖風險。臨床上應根據個別病患狀況，調整治療策略，以達到最佳預後。

關鍵詞：肝硬化 (liver cirrhosis)
糖尿病 (diabetes mellitus)
降糖藥物 (hypoglycemic drugs)

前言

第二型糖尿病(T2DM)與肝硬化是全球常見且具高死亡率的慢性疾病，每年約分別造成 500 萬與 120 萬人死亡^{1,2}。在晚期肝病患者中，T2DM 盛行率顯著升高，反之亦然，相當比例 T2DM 患者也合併進行性肝硬化^{3,4}。此雙向關聯在代謝異常相關脂肪肝病(MASLD)及其炎性表現型代謝異常相關脂肪性肝炎(MASH)中尤為明顯。研究指出，T2DM 患者中約 40% 會進展為 MASH，進一步可能導致肝硬化^{4,5}。MASH 不僅是肝硬化的重要危險因子，也會加劇 T2DM 的代謝失衡，形成惡性循環。在台

灣，隨著病毒性肝炎防治成效提升，MASH 將成為未來數十年末期肝病的重要風險之一。因此，肝硬化患者中的糖尿病診斷與治療，將成為日益常見的臨床挑戰。本文即針對此議題進行簡要回顧與討論。

定義

肝硬化為病程多變、進展速度不一的疾病，臨床表現可從無症狀、肝功能正常的早期，至嚴重肝衰竭的末期。臨床上可依代償與失代償期，或肝功能狀態進行分類。常用的 Child-Pugh 分類則根據黃疸、白蛋白、凝血功能、腹水與腦病變等指標，將病情分為 A、B、C 三級。

為更精確描述肝功能狀態，本文採用「肝功能輕度受損」、「中度受損」與「重度受損」等術語，以反映患者臨床與生理功能的異質性⁶。

肝硬化患者糖尿病的診斷

在一般族群中，診斷糖尿病有三種方式：空腹血糖 (FPG)、75 公克口服葡萄糖耐受測試 (OGTT) 第二小時血糖值 (2h-PG)、或糖化血紅素 (HbA1c)⁷。然而對肝硬化患者而言，這些方法的準確性可能受限，特別是 FPG 敏感度偏低。Imano 等研究發現，21% 肝硬化患者雖 FPG 正常，但 2h-PG 已達糖尿病診斷標準⁸。因此，有學者如 Nishida 等建議將 FPG 閾值下調至 107 mg/dL，以提升診斷率⁹。

雖然美國糖尿病協會 (ADA) 建議 HbA1c ≥ 6.5% 作為診斷標準¹⁰，但其數值易受紅血球壽命影響¹⁰。某些病理狀況如鐮刀型貧血、G6PD 缺乏、失血、使用紅血球生成素等，HbA1c 可能低估實際血糖。雖肝硬化未被列為 ADA 排除條件，但因常伴隨貧血、脾臟腫大、出血與營養不良，HbA1c 在此族群可能明顯低估血糖^{11,12}。因此，若肝功能受損或合併貧血，HbA1c 並非可靠診斷工具。整體而言，若肝功能良好，FPG 與 HbA1c 仍可作為診斷依據；但肝功能受損或合併貧血時，建議以 OGTT 或 FPG 為主，尤其 2h-PG 達 200 mg/dL 時即可確診⁸。

近年來，持續性血糖監測 (CGM) 廣泛應用於監控血糖波動、提升血糖控制與降低低血糖風險¹³。ADA 2025 年照護指引建議，診斷時即提供 CGM 給能理解其使用方式的糖尿病患者¹⁴。但目前仍缺乏明確證據支持 CGM 作為糖尿病或前期的診斷工具，肝硬化族群亦然¹⁵。

肝硬化患者血糖監測與血糖控制目標

雖然 HbA1c 是一般糖尿病治療中常用的長期血糖控制指標，但在肝硬化患者中，其準確性可能受肝功能異常與貧血影響。研究指出，隨肝功能惡化（特別是 Child-Pugh B/C 或嚴重貧血），HbA1c 與持續性血糖監測 (CGM) 所得平均血糖值的相關性下降^{16,17}，因此當 advanced liver cirrhosis 時，HbA1c 可能低估，當作監測工具時應小心判讀¹¹。此時，自我監測血糖 (SMBG) 與 CGM 可作為替代方式¹⁸，尤其 CGM 提供連續血糖數據，在傳統監測不可靠時，如肝硬化合併糖尿病病人，更具優勢，有助於早期發現異常血糖與評估控制^{16,19}。

目前市面上有間歇掃描型 (isCGM) 與即時型 (rtCGM) 兩種系統。研究顯示，isCGM 較 HbA1c 更能偵測肝硬化患者的血糖異常¹⁹，而 rtCGM 在改善第二型糖尿病血糖控制方面效果更佳。雖然 CGM 滿意度較高，但在預防嚴重低血糖或大血管併發症方面與 SMBG 無顯著差異，對微血管併發症的影響亦尚無明確研究¹⁸。

表一：各類降血糖藥物對 MASLD 及心腎代謝指標的影響⁵²

	肝功能指標				心腎代謝指標	
	血清轉氨酶	肝脂肪	肝纖維化	MASH 消退	體重	心腎益處
Metformin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pioglitazone	↓	↓	↓	yes	↑	↔
DPP-4 inhibitors	↔	↔	↔	↔	↔	↔
SGLT2 inhibitors	↓	↓	Unknown	Unknown	↓	yes
GLP1 RAs	↓	↓	↓	yes	↓	yes
GLP1/GIP RAs	↓	↓	Unknown	Unknown	↓	Unknown
Insulin	↓	↓	Unknown	Unknown	↑	↔

由於肝硬化患者易發生低血糖¹⁶，必要時短期或長期使用 CGM 有助於監測血糖與預防夜間低血糖，尤其是使用胰島素或磺醯脲類藥物者。

血糖控制目標應依肝功能個別化調整：肝功能良好者可依一般糖尿病指引設定 HbA1c 目標；而 Child-Pugh B/C 級患者，則建議以空腹血糖為主，目標控制在 100-200 mg/dL (5.5-11.0 mmol/L)⁶，特別在使用速效胰島素時更需謹慎。

肝硬化患者的血糖控制目標

多項研究指出，糖尿病會降低肝硬化患者的整體存活率，並增加其肝病相關併發症風險²⁰⁻²²。因此，對於同時罹患糖尿病與肝硬化的患者，血糖控制應聚焦於預防肝病相關併發症，而非僅著重傳統糖尿病併發症的風險管理。

血糖控制目標應依個別臨床情況調整，尤其是肝功能狀態、年齡、預期壽命與其他合併症，而非肝硬化病因（如病毒性肝炎、酒精性肝病或代謝相關肝病）。對於肝功能良好（如 Child-Pugh A 分級）者，其血糖管理原則可參照一般 T2DM 指引，設定個人化 HbA1c 目標，並搭配必要時的自我血糖監測^{7,23}。

然而，在肝功能受損（如 Child-Pugh B 或 C）患者中，其預後常以肝臟相關併發症為主，應避免過度積極的血糖控制策略。此類患者建議將空腹微血管血糖控制於 100-200 mg/dL (5.5-11.0 mmol/L) 之間，尤其接受胰島素治療者，以降低低血糖風險。對於高齡、預期壽命有限或共病複雜者，亦可適度放寬血糖目標，強調「避免低血糖與維持臨床穩定」為治療核心。

降血糖藥物治療

一、二甲雙胍（Metformin）

Metformin 為第一線口服降血糖藥，主要經腎臟清除、不經肝臟代謝²⁴，理論上肝功能受損對其藥物動力學影響有限。雖然缺乏針對慢性肝病患者的完整藥物動力學研究，但現有

資料顯示 metformin 不會引起或惡化肝損傷，反而可能在非酒精性脂肪肝病（NAFLD）患者中具保護作用^{25,26}。

近年多項流行病學與臨床研究進一步發現 metformin 的潛在益處。一項全國性病例對照研究發現，metformin 使用與第二型糖尿病（T2DM）患者肝細胞癌（HCC）風險降低相關，且呈劑量依賴性，每延長一年使用，HCC 風險降低約 7%；但在 B 型或 C 型肝炎患者中未見此保護效果²⁷。另有研究指出，在 T2DM 合併組織學確認為肝硬化的患者中，metformin 使用與全因死亡率下降相關，尤以代謝相關脂肪性肝病（MASH）所致者最顯著^{28,29}，而在其他病因如酒精性或病毒性肝病中則未見一致結果²⁸。

進一步研究亦發現 metformin 使用與首次肝臟失代償事件風險較低及較佳長期存活率相關，且可能因其調控胺基酸代謝與抗發炎效應而對肝性腦病變具保護作用²⁹。

綜合現有證據，metformin 在 T2DM 合併肝硬化患者中，特別是肝功能保留良好者，可能帶來生存與預後上的益處。然而，對於肝功能中重度受損、腎功能下降，或合併多重共病、乳酸中毒風險增加者，仍應謹慎評估使用風險³⁰。

二、噻唑烷二酮類（Thiazolidinedione, TZD）類藥物

Thiazolidinediones (TZD)，如 pioglitazone 和 rosiglitazone，為胰島素增敏劑，透過活化過氧化物酶體增植物活化受體（PPAR- γ ）發揮作用³¹。目前多數國家僅使用 pioglitazone。臨床研究與統合分析指出，pioglitazone 可能有助於改善非酒精性脂肪性肝炎（NASH），包括促進緩解及減緩肝纖維化進展³²。另有第二期臨床試驗支持 pioglitazone 可改善脂肪性肝炎與延緩纖維化進展^{33,34}。然而，TZD 使用受限於體重增加、鬱血性心衰竭與骨折風險等副作用³⁵。

台灣健保資料庫一項大型回溯性研究比較第二型糖尿病合併代償性肝硬化患者使用與未使用 TZD 的臨床結果，發現使用 TZD 與全

因死亡率、肝細胞癌(HCC)或肝硬化失代償風險無顯著關聯³⁴。需注意的是，心血管事件風險與TZD有關，但主要來自rosiglitazone；pioglitazone則未見此趨勢³⁶。

綜合現有證據，pioglitazone可考慮用於肝功能良好或輕度異常且合併代謝性肝病的肝硬化患者。但因可能引起液體滯留與心衰竭，應避免用於中重度肝功能不全者。

三、磺醯脲類藥物和格列奈類藥物

(一) 磺醯脲類藥物(Sulfonylurea)(第二代和第三代)

磺醯脲類藥物為傳統口服降血糖劑，透過刺激胰島素分泌降低血糖，其作用機轉不受葡萄糖濃度調節，故低血糖風險較高。肝硬化患者常見營養不良與糖質新生受限，使低血糖防禦機制受損；再加上低白蛋白血症導致游離型藥物濃度升高，進一步提升風險。

此類藥物主要經肝臟代謝，產生具活性或無活性代謝物，並經腎或膽汁排除，各藥物之藥物動力學差異甚大。Glibenclamide透過腎與膽汁排出²⁵，低血糖風險高，肝硬化者應避免使用。Glimepiride初步研究顯示其在慢性肝病中藥物動力學變化不大²⁵，副作用或較輕，但證據有限。Glipizide半衰期最短(2-4小時)，有文獻建議其為肝功能受損者相對安全的選擇³⁷，但仍缺乏完整藥物動力學資料。

綜合藥物特性與低血糖風險，磺醯脲類於肝硬化患者中應謹慎使用。根據ADA與歐洲糖尿病研究協會(EASD)聯合聲明，建議避免用於重度肝功能異常者。若需使用，應優先考慮半衰期短、代謝產物活性低者(如glipizide)³⁷，並嚴密監控低血糖風險。

(二) 格列奈(Glinides)類藥物

格列奈類藥物(例如瑞格列奈(repaglinide)和那格列奈(nateglinide))是不受血液葡萄糖濃度影響的胰島素分泌促進劑，能迅速並短暫地促使胰島素分泌。與磺醯脲類藥物相比，格列奈類藥物的半衰期較短，並且主要不經腎臟排

泄³⁸。需要注意的是，repaglinide和nateglinide在慢性肝病患者中的藥物動力學不同²⁵。

1. repaglinide：研究顯示，肝功能損害患者的repaglinide清除率比正常人顯著降低³⁹。有少數病例報告指出repaglinide可能引起急性肝毒性或膽汁鬱積性肝炎⁴⁰。因此建議不要使用於肝硬化病人。

2. nateglinide：與repaglinide不同，對於輕度至中度肝功能不全的患者，其藥物動力學沒有顯著的改變。對於重度肝功能損害的患者，則尚無相關數據²⁵。

無論是磺醯脲類藥物還是格列奈類藥物，在T2DM患者中並未顯示出心血管保護作用。由於它們發生低血糖的風險高，這些藥物不建議作為肝硬化患者合併糖尿病的首選或次選藥物²³。

四、阿法葡萄糖支鏈酶抑制劑(alpha-glucosidase, AGi)

AGi(如acarbose與miglitol)透過競爭性抑制小腸絨毛邊緣的 α -葡萄糖支鏈酶，延緩碳水化合物分解與吸收，從而降低餐後血糖⁴¹。雖然其降低HbA1c的效果相對較輕微(約0.5%)，但對控制餐後高血糖效果較好⁴¹。一項大型臨床試驗顯示，acarbose對重大心血管事件無明顯保護效果⁴²，故不建議作為血糖控制不佳患者的首選藥物。

AGi主要於腸道代謝，生物可用率低。雖尚無完整藥物動力學研究，但臨床試驗證實，acarbose可安全用於合併慢性肝病的糖尿病患者，特別是在酒精性肝硬化、代償性非酒精性肝硬化與輕度肝性腦病中⁴³。健保資料庫研究亦發現，AGi使用與糖尿病合併代償性肝硬化患者的死亡、肝細胞癌(HCC)、失代償與肝衰竭風險降低相關⁴⁴，顯示其潛在益處。

但對重度肝功能不全患者仍應審慎，已有報告指出acarbose可在晚期肝硬化中引發高氮血症²⁵。故在糖尿病控制差且為重度肝硬化者中，應避免使用，因其降糖效果可能不足以抵銷潛在風險²⁵。

五、二肽基肽酶 -4 抑制劑 (DPP-4i)

DPP-4 抑制劑屬於葡萄糖依賴性的胰島素分泌促進劑，與磺醯脲類與格列奈類藥物不同，其不會誘發低血糖，因而在肝硬化患者中具有潛在的使用優勢。多數 DPP-4i (如 sitagliptin、linagliptin、saxagliptin、alogliptin) 之藥物動力學特性顯示，即使在輕度至中度肝功能損害患者中，其藥物暴露量 (曲線下面積，AUC) 與血中最高濃度 (Cmax) 變化不大，顯示其在該族群中之安全性良好⁴⁵。

然而，vildagliptin 的產品仿單中註明，其不建議使用於肝功能損害患者，尤其是 ALT 或 AST 超過正常上限 2.5 倍者。此外，臨床研究曾報導極少數因使用 vildagliptin 而發生肝功能異常 (如急性肝炎) 之病例，故建議於治療前先檢測肝功能，並於使用第一年內每三個月定期追蹤 ALT、AST 等指標⁴⁶。

綜上所述，除 vildagliptin 外，大多數 DPP-4i 可安全用於肝硬化患者合併輕度至中度肝功能損害的情況。然而，對於重度肝功能損害患者，仍應避免使用本類藥物，並依據個體狀況謹慎評估。

六、鈉 - 葡萄糖 共同 輸 送 器 2 抑 制 劑 (Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i)

SGLT2 抑制劑為新型降血糖藥物，主要機制為促進尿糖排出而降低血糖，且不會引起低血糖反應。此外，SGLT2 抑制劑具備明確的心血管與腎臟保護效益⁴⁷，因此被 ADA/EASD 指南建議作為有心血管疾病、高心血管風險、慢性腎病或心衰竭之第二型糖尿病患者的一線或二線治療藥物²³。近期研究也指出其可能對非酒精性脂肪肝病 (MASLD) 具有潛在益處⁴⁸，能夠改善肝臟脂肪堆積^{49,50}，惟其對與胰島素抵抗與肝組織學的影響尚缺乏實證資料^{51,52}。

目前市面上常見的 SGLT2 抑制劑包括 canagliflozin、dapagliflozin 與 empagliflozin，此類藥物主要經由肝臟葡萄糖醛酸化代謝，僅有少量代謝產物經腎臟排出⁵³。目前尚無針對

肝硬化患者使用 SGLT2 抑制劑的長期安全性與療效研究，雖然其不具肝毒性⁵³，但臨床使用上仍應注意脫水、低血壓及正常血糖酮症酸中毒等風險，特別是在使用胰島素的 T2DM 患者中更應謹慎。

七、類升糖素胜肽 -1 受體促效劑 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RAs)

GLP-1 受體促效劑 (GLP-1 RAs) 為新型降血糖藥物，透過葡萄糖濃度促進胰島素分泌及抑制胰高血糖素分泌以達到降血糖效果，且因其作用機轉特性，低血糖風險低。此外，GLP-1 RAs 能透過增加中樞飽足感而有效減重，亦顯示出降低主要心血管事件風險的潛力，特別是在 liraglutide、dulaglutide 與 semaglutide 等藥物的臨床試驗中已獲證實，因此被建議作為具有高動脈粥樣硬化心血管疾病風險之第二型糖尿病患者的第二線治療選擇²³。不過，GLP-1 RAs 禁用於曾有慢性胰臟炎病史的患者，亦應避免使用於有甲狀腺髓樣癌或第二型多發性內分泌腫瘤病史者⁵⁴。

研究顯示 GLP-1 RAs 可改善 MASH 患者的肝臟脂肪沉積、轉氨酶異常與肝纖維化，降低肝損傷風險⁵⁵。雖目前尚未獲美國食品藥物管理局 (FDA) 正式核准，2022 年美國臨床內分泌學會與 2025 年 ADA 均建議用於切片證實或高風險 MASH 合併 T2DM 患者，以減少心血管事件⁵⁶ 與肝纖維化惡化⁵⁷。美國肝病學會 (AASLD) 2023 年指引亦建議 MASH 合併糖尿病或肥胖者可使用 semaglutide，因其具心血管與肝臟益處⁵⁸。2025 年 ADA 亦進一步建議，在經肝臟切片證實為 MASH 或屬於高纖維化風險族群的成人中，可合併使用 pioglitazone 與 GLP-1 RAs 以提升治療效益³⁵。

總結而言，GLP-1 RAs 可應用於肝功能保留或輕度受損之肝硬化患者。中度肝功能受損者應個別評估，留意體重減輕與腸胃副作用可能加劇營養不良，治療前後宜進行營養評估。若出現嚴重腸胃不適，應考慮停藥。對重度肝功能不全者，因資料不足，目前不建議使用。

表二：各類降血糖藥物於不同嚴重程度肝硬化患者的建議及注意事項⁵²

藥物	主要代謝途徑	益處	主要擔憂	代償性肝硬化， Child-Pugh A 級	失代償性肝硬化， Child-Pugh B 級	失代償性肝硬化， Child-Pugh C 級
Metformin	腎	可能減少肝細胞癌 (HCC) 風險	代謝性酸中毒	安全	禁忌	禁忌
Sulphonylureas	腎臟 / 蛋白質結合	-	低血糖	安全	禁忌	禁忌
Pioglitazone	肝	對無肝硬化的 MASH 有益	水腫	小心	禁忌	禁忌
Glinides*	肝	-	低血糖	小心， Repaglinide 禁用	小心， Repaglinide 禁用	禁忌
Acarbose	腸胃道	無低血糖風險	-	安全	安全	禁忌
DPP-4 inhibitors [†]	腎	無低血糖風險	-	安全， 但 Vildagliptin 禁用	安全， 但 Vildagliptin 禁用	禁忌
SGLT2-inhibitors	肝 (少部分腎)	無低血糖風險， 對 MASLD 有益	脫水，低血壓	安全	安全	禁忌
GLP1 RAs (human GLP1-based), e.g., liraglutide, dulaglutide, and semaglutide	被 DPP-4 酶降解	無低血糖風險， 對 MASLD 有益	過度體重減輕 / 營養不良	安全	安全	禁忌
GLP1 RAs (exendin based), e.g., lixisenatide and exenatide	腎	無低血糖風險	過度體重減輕 / 營養不良	安全	禁忌	禁忌
Insulin (insulin analogues pre ferred)	肝	安全	低血糖	安全	安全	安全

*Repaglinide and [†]Vildagliptin 在肝硬化病人禁用。

八、GLP-1/ 葡萄糖依賴性胰島素促分泌多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 雙重受體促效劑

Tirzepatide 是一種新型的糖尿病藥物，它是一種受體促效劑，能同時作用於 GLP-1 受體和 GIP 受體。初步臨床試驗顯示其可以減輕體重、控制血糖，改善肝纖維化與脂肪堆積，並且肝功能指標（如 ALT、AST 等）有明顯改善⁵⁹。

雖然 GLP-1 RAs 和 SGLT2is 在 MASLD 和 T2D 患者中顯示出可以減少重大不良肝臟結果（如肝硬化惡化、肝癌）⁶⁰，但關於病毒性肝炎相關 MASLD 的次組分析數據仍然有限。

表一呈現各類降血糖藥物對 MASLD 及心腎代謝指標的影響⁶¹。

九、胰島素

胰島素主要經肝臟代謝，肝硬化導致肝功能與結構受損，可能改變其清除與降血糖效果。對合併第二型糖尿病的患者而言，因糖質新生能力下降，空腹與餐後血糖控制更困難；另有部分患者因胰島素抗性或門脈循環異常，反而需較高劑量，使用上應特別謹慎以避免低血糖。

臨床建議應依肝功能與血糖監測結果，動態調整胰島素劑量與施打時機。短效方面，研究指出 insulin lispro 與 aspart 於肝功能異常者仍具穩定藥動學，為相對安全的餐前選擇⁶²。其他如 glulisine、faster aspart、ultra-rapid lispro 則尚缺乏相關研究。

長效胰島素中，detemir 雖具肝臟選擇性，但療效可能受肝實質損傷、清除增加或門體分流影響而下降⁶³；相較之下，degludec 在不同肝功能等級下呈現穩定藥物動力學，為較佳選擇⁶⁴。

綜合目前證據，胰島素仍是中重度肝功能損害患者最可靠的降血糖治療。建議優先選用受肝功能影響小的新型短效（如 lispro、aspart）與長效（如 degludec）製劑，並依血糖監測個別化調整策略。

各類降血糖藥物在不同肝硬化程度下的使用建議與注意事項彙整如表二所示。

結論

肝硬化合併 T2DM 的治療極具挑戰，隨著 MASLD 患者增加，這類複雜病況將更常見。關於 T2DM 的診斷、血糖監測及治療，目前文獻仍有限。根據 ADA 與 EASD 指南，若肝硬化但肝功能正常，治療可比照一般患者進行，但肝功能受損者的建議仍缺乏實證。MASLD 的定義自 2020 年起多次修訂，從 NAFLD 轉為納入酒精性與病毒性肝炎的 MAFLD，再於 2023 年改為排除這些因素的 MASLD⁶⁵。此轉變雖有助涵蓋更多需治療者，卻也增加了族群異質性。由於酒精性與病毒性肝炎的盛行率具地域差異，過往針對肝硬化或 NAFLD 的研究結果能否適用於 MAFLD 或 MASLD 族群，仍待釐清。總結而言，此領域仍存諸多未解課題，未來需更多臨床研究提供實證支持。

參考文獻

1. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70(1):151-71.
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(2):88-98.
3. Lee WG, Wells CI, McCall JL, Murphy R, Plank LD. Prevalence of diabetes in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35(6):e3157.
4. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, et al. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22(10):1999-2010.e8.
5. 葉明倫。代謝異常脂肪肝病(MAFLD)之新進展基因與環境的交互作用。 *Formosan J Med* 2024 ; 28 : 448-54。
6. Boursier J, Anty R, Carette C, et al. Management of diabetes mellitus in patients with cirrhosis: An overview and joint statement. *Diabetes Metab* 2021;47(5):101272.
7. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S14-31.
8. Imano E, Nishida T, Shibata M, Kanda T. Significance of oral glucose tolerance test for the diagnosis of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Intern Med* 1999;38(11):918.
9. Nishida T. Diagnosis and clinical implications of diabetes in liver cirrhosis: a focus on the oral glucose tolerance test. *J Endocr Soc* 2017;1(7):886-96.
10. Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Neumann E, Dudczak R. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* 1982;59(6):1348-50.
11. Lahousen T, Hegenbarth K, Ille R, et al. Determination of

- glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease. *World J Gastroenterol* 2004;10(15):2284-6.
12. Addepally NS, George N, Martinez-Macias R, Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Kim WR, Duarte-Rojo A. Hemoglobin A1c has suboptimal performance to diagnose and monitor diabetes mellitus in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2018;63(12):3498-508.
 13. Sly B, Taylor J. Blood glucose monitoring devices: current considerations. *Aust Prescr* 2023;46(3):54-9.
 14. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Medical Care in Diabetes: Updates!. *Diabetes Care* 1 January 2025;48(Supplement_1):S5.
 15. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 1 January 2025; 48 (Supplement_1): S27-49.
 16. Honda F, Hiramatsu A, Hyogo H, et al. Evaluation of glyce-mic variability in chronic liver disease patients with type 2 diabetes mellitus using continuous glucose monitoring. *PLoS One* 2018;13(4):e0195028.
 17. Nadelson J, Satapathy SK, Nair S. Glycated hemoglobin lev-els in patients with decompensated cirrhosis. *Int J Endocrinol* 2016;2016:8390210.
 18. Liarakos AL, Lim JZM, Leelarathna L, Wilmot EG. The use of technology in type 2 diabetes and prediabetes: a narrative review. *Diabetologia* 2024;67(10):2059-74.
 19. Rigon FA, Ronsoni MF, Hohl A, Vianna AGD, Sande-Lee SV, Schiavon LL. Intermittently Scanned Continuous Glu-cose Monitoring Performance in Patients With Liver Cirrho-sis. *J Diabetes Sci Technol* 2024;19(4):1023-34.
 20. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Lavallo-Gonzalez FJ, et al. Subclinical abnormal glucose tolerance is a pre-dictor of death in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20(22):7011-8.
 21. Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Torres-Gonzalez A, So-cias-Lopez M, Diago M, Adams LA, et al. Impaired glucose metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2016;48(3):283-90.
 22. Ahn SB, Powell EE, Russell A, et al. Type 2 diabetes: a risk factor for hospital readmissions and mortality in Australian patients with cirrhosis. *Hepatol Commun* 2020;4(9):1279-92.
 23. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: man-agement of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Con-sensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43(2):487-93.
 24. Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinet-ics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(2):81-98.
 25. Scheen AJ. Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10(6):839-57.
 26. Barbero-Becerra VJ, Santiago-Hernandez JJ, Villegas-Lopez FA, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Chavez-Tapia NC. Mechanisms involved in the protective effects of metformin against nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Med Chem* 2012;19(18):2918-23.
 27. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013;62(4):606-15.
 28. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* 2014;60(6):2008-16.
 29. Ampuero J, Ranchal I, Nunez D, et al. Metformin inhibits glutaminase activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2012;7(11):e49279
 30. Gangopadhyay KK, Singh P. Consensus statement on dose modifications of antidiabetic agents in patients with hepatic impairment. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21(2):341-54.
 31. Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPARgamma agonists: time for a reassessment. *Trends En-docrinol Metab* 2012;23(5):205-15.
 32. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thia-zolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalco-holic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177(5):633-40.
 33. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, et al. Response to pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis with vs without type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(4):558-66.e2.
 34. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treat-ment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and pre-diabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165(5):305-15.
 35. American Diabetes Association Professional Practice Com-mittee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treat-ment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48(1 Suppl 1):S181-206.
 36. Yen FS, Wei JC, Chiu LT, Hsu CC, Hou MC, Hwu CM. Thia-zolidinediones were associated with higher risk of cardio-vascular events in patients with type 2 diabetes and cirrhosis. *Liver Int* 2021;41(1):110-22.
 37. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007;30(3):734-43.
 38. Scott LJ. Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012;72(2):249-72.
 39. Hatorp V, Walther KH, Christensen MS, Haug-Pihale G. Single-dose pharmacokinetics of repaglinide in subjects with chronic liver disease. *J Clin Pharmacol* 2000;40(2):142-52.
 40. Lopez-Garcia F, Borrás J, Verdu C, et al. Cholestatic hepatitis associated with repaglinide. *Diabetes Care* 2005;28(3):752-3.
 41. Derosa G, Maffioli P. Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs: a systematic review. *Clin Ther* 2012;34(6):1221-36.
 42. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN et al. Effects of acar-bose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(11):877-86.

43. Gentile S, Guarino G, Romano M et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(2):184-91.
44. Yen FS, Hou MC, Wei JC, et al. Liver-related long-term outcomes of alpha-glucosidase inhibitors in patients with diabetes and liver cirrhosis. *Front Pharmacol* 2022;13:1049094.
45. Migoya EM, Stevens CH, Bergman AJ, et al. Effect of moderate hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16(1):e165-70.
46. 行政院衛生署食品藥物管理局新成分新藥審查報告 2010/12/07
47. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393(10166):31-9.
48. Scheen AJ. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab* 2019;45(3):213-23.
49. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2020;43(2):298-305.
50. Mantovani A, Petracca G, Csermely A, Beatrice G, Targher G. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites* 2020;11(1):22.
51. Cariou B. The metabolic triad of non-alcoholic fatty liver disease, visceral adiposity and type 2 diabetes: implications for treatment. *Diabetes Obes Metab* 2022;24 Suppl 2:15-27.
52. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2019;42(5):931-7.
53. Scheen AJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Clin Pharmacokinet* 2015;54(7):691-708.
54. Bezin J, Gouverneur A, Penichon M, et al. GLP-1 receptor agonists and the risk of thyroid cancer. *Diabetes Care* 2023;46(2):384-90.
55. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384(12):1113-24.
56. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28(5):528-62.
57. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48(1 Suppl 1):S59-85.
58. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77(5):1797-835.
59. 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.
60. Kuo CC, Chuang MH, Li CH, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Liver Outcomes in Patients With MASLD and Type 2 Diabetes. *Aliment Pharmacol Ther* 2025;61(7):1163-74.
61. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr* 2023;32(3):197-213.
62. Kannampilly JJ. Role of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) in reducing blood glucose in four patients with type 2 diabetes and cirrhosis: a case series. *Diabetes Technol Ther* 2010;12(7):543-5.
63. Whyte M, Quaglia A, Hopkins D. Insulin detemir may be less efficacious in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hypertriglyceridemia. *Clin Case Rep* 2016;4(1):83-6.
64. Kupcova V, Arold G, Roepstorff C, Højberre M, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clin Drug Investig* 2014;34(2):127-33.
65. 黃上秦、高嘉宏。病毒性肝炎合併脂肪肝：雙重肝病的交互影響與挑戰。 *內科學誌* 2025；36：44-54。

Diagnosis and Pharmacological Management of Diabetes in Patients with Liver Cirrhosis

Tzu-Ching Hung¹, Kang-Ju, Chou², Chih-Hsun Chu³

*¹Section of Endocrine and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Pingtung Veterans General Hospital*

²Department of Education and Research, Pingtung Veterans General Hospital

*³Section of Endocrine and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Veterans General Hospital*

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and liver cirrhosis are both common and life-threatening chronic conditions worldwide. Their coexistence not only worsens patient prognosis but also poses significant therapeutic challenges. In recent years, the rising prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and obesity has led to a notable increase in the incidence of T2DM among individuals with chronic liver disease. As a result, the diagnosis and management of diabetes in patients with cirrhosis has become an increasingly relevant clinical issue. This article reviews current recommendations for diagnosing T2DM in cirrhotic patients, including the use of fasting plasma glucose and oral glucose tolerance tests, as well as principles for selecting antidiabetic therapies based on the severity of liver dysfunction. Emphasis is placed on optimizing glycemic control to prevent liver-related complications, while minimizing the risk of hypoglycemia from overtreatment. Personalized treatment strategies tailored to each patient's clinical status are essential to achieving the best possible outcomes.