

代謝症候群，MAFLD 與糖尿病的共同致因

張恬君^{1,2}

摘要：胰島素阻抗是代謝症候群、第 2 型糖尿病(T2DM)、與非酒精性肝炎(NAFLD)/代謝相關脂肪肝病(MAFLD)共同的致病機轉。胰島素阻抗增加，會造成幾個代謝異常的現象群集在一起，被稱為代謝症候群。根據 NCEP-ATPIII 的標準，以下 5 個異常只要符合 3 個或 3 個以上，即可診斷為代謝症候群：(1)腹部肥胖；(2)血壓偏高或使用降血壓藥物；(3)空腹血糖偏高或使用降血糖藥物；(4)空腹三酸甘油酯偏高或使用降三酸甘油酯藥物；(5)高密度脂蛋白膽固醇偏低。另一方面，胰島素阻抗造成的肝臟脂肪堆積，也成為 MAFLD 患者代謝功能障礙的關鍵因素。MAFLD 逐漸被視為代謝症候群的病理風險因子，因其與肝臟和全身的胰島素阻抗密切相關。本文將針對代謝症候群、T2DM、與 MAFLD 的共同致病機轉，與相互的關聯性做深入的探討。並希望透過這些機制的了解，能制定更有效的預防和治療策略。

關鍵詞：胰島素阻抗，非酒精性脂肪肝，代謝相關脂肪肝病，第 2 型糖尿病，代謝症候群
(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:462-7) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0009

前言

代謝功能異常相關脂肪肝疾病(MAFLD)，以前被稱為非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，影響了全球約 4 分之 1 的成年人口，對所有社會造成了重大的健康和經濟負擔[1,2]。近年來有許多的藥物發展與臨床試驗的進行，最近美國食品和藥物管理局批准了 Rezdiffra (resmetirom)用於治療成年人非肝硬化非酒精性脂肪性肝炎(NASH)，並伴有中度至進階程度的肝纖維化[3]。

雖然 MAFLD 的藥物治療露出了一線曙光，但是這種疾病的高流行率，是由於久坐行為的迅速增加、低度的身體活動、營養失衡和不健康飲食相對於過量的熱量攝入[4]，透過飲食和運動以改善根本的致病機轉—胰島素阻抗，仍是治療 MAFLD 不可或缺的元素。

胰島素阻抗一般被認為不僅是代謝症候群的根本病因，而且還是其相關疾病，如 MAFLD、多囊卵巢症候群(PCOS)、第 2 型糖尿病(T2DM)和動脈粥樣硬化心血管疾病(ASCVD)的根本原因[5-7]。值得注意的是，在一些縱貫性世代研究中，也報告了 NAFLD 與代謝症候群之間，存在相互的雙向關係[8]。

而最近的統合分析顯示 T2DM 病人大約有 60%同時合併有 MAFLD [9]。也有報告指出，幾乎有 3 分之 2 的 T2DM 或肥胖的老年人患有 NASH 且伴有進展性纖維化[10]。相反的，在最近的統合分析中，也顯示 NAFLD 病人 5 年內新發生 T2DM 的風險增加約 2.2 倍[11]。從兩個前瞻性縱貫性世代研究發現，代謝症候群及其組成部分與新發生 T2DM 有關[12]。以下將針對代謝症候群、T2DM、與 MAFLD 的共同致病機轉，與相互的關聯性做深入的探討。

胰島素阻抗是 T2DM、代謝症候群、與 MAFLD 共同的致病機轉

胰島素阻抗是代謝症候群和 T2DM 等慢性疾病的核心特徵之一。它反映了身體對胰島素的敏感性降低，導致胰島素的生物效應減弱。然而，在胰島素阻抗的情況下，胰島素分泌細胞(β 細胞)通常會進行一系列的代償，增加胰島素的分泌，以抵消減弱的胰島素生物學效應，以保持正常的空腹血糖值(NGT)。這種過度分泌胰島素的現象被稱為高胰島素血症。

高胰島素血症在 NGT 狀態下，維持血糖值的

¹臺大醫院內科部代謝內分泌科，²國立台灣大學醫學院醫學系

通訊作者聯絡處：張恬君，臺大醫院內科部代謝內分泌科，台北市中正區中山南路 7 號。E-mail: tjc922@ntu.edu.tw

穩定，防止糖尿病的發展，但也可能導致其他問題，如高血壓。然而，這種代償性機制並非長久有效。隨著時間的推移， β 細胞可能會逐漸耗盡其能力，無法再有效地分泌足夠的胰島素，來應對胰島素抵抗。這時，NGT 的維持可能會變得更加困難，進而導致血糖值升高，最終發展成為 T2DM [13]。

此外，胰島素抵抗還會導致脂肪分解作用增加，進而增加游離脂肪酸(FFA)的血中濃度。這些 FFA 會進入肝臟，刺激肝臟進行脂肪酸氧化和糖原生成的過程，進一步促進肝臟葡萄糖生成，導致高血糖，最終可能引發 T2DM。另外，高胰島素血症也與血液中腎上腺素濃度的增加，以及腎小管中鈉和水的再吸收增加相關聯，進而導致高血壓的發生[13]。

代謝症候群的診斷標準主要包括：肥胖(腰圍：男性>90 cm，女性>80 cm)、高血糖(空腹血糖值>100 mg/dl 或使用降血糖藥物)、高血壓(收縮壓>130 mmHg 或舒張壓>85 mmHg，或正在服用降血壓藥物)、高三酸甘油酯血症(三酸甘油酯 \geq 150 mg/dl，或正服用降三酸甘油酯藥物)、和低高密度脂蛋白膽固醇(HDL：男性<40 mg/dl，女性<50 mg/dl)。根據 NCEP-ATPIII 的標準，代謝症候群的診斷需要至少滿足其中三項標準[14]。胰島素抵抗是解釋代謝症候群病理生理學的最被接受的統一理論。然而，流行病學研究顯示，相當比例的代謝症候群患者沒有胰島素抵抗的證據，而且胰島素抵抗與代謝症候群的個別成分之間的相關性是弱到中等的。

胰島素抵抗可能在高血糖和血脂異常的發展中扮演重要的角色，而高血糖高三酸甘油酯又進一步加重胰島素抵抗。但是，胰島素抵抗對高血壓的影響，似乎不及其對高血糖和血脂異常的作用強烈。肥胖可能是代謝症候群的另一個致病因子，可能有助於啟動或加重胰島素抵抗。然而，就像胰島素抵抗一樣，患有代謝症候群者並不一定都有肥胖，而許多肥胖者並沒有代謝異常[15]。

MAFLD 與胰島素抵抗和 T2DM 密切相關，是代謝異常的早期預測因子，特別是在正常體重人群中[16,17]。此外，MAFLD 在鼠類高脂飲食模型中的觀察結果一致顯示，MAFLD 在骨骼肌脂肪堆積、巨噬細胞相關炎症、肝臟、骨骼肌和脂肪組織胰島素抵抗、全身高血糖和高胰島素血症之前發生

[18-20]。

綜上所述，這些觀察結果支持了肝臟脂肪變化導致關鍵葡萄糖調節組織的胰島素抵抗。儘管 MAFLD 與全身胰島素抵抗密切相關，但值得注意的是，胰島素抵抗也預測 MAFLD 的發生。這主要是由於胰島素抑制脂肪組織脂肪分解作用的能力下降，導致游離脂肪酸向肝臟的輸送增加，以及新生脂肪的增加，這是通過類固醇受體結合蛋白 1c(SREBP-1c)刺激脂肪生成酶的表達而發生的[21]。

代謝症候群與 MAFLD

脂締素(adiponectin)是代謝症候群和 MAFLD 之間的關鍵連結。MAFLD 病人的血清脂締素濃度較低，這與更嚴重的系統性胰島素抵抗、內皮功能障礙、加速動脈粥樣硬化和更高不良心血管事件風險相關聯。在小鼠中，脂締素可以增強胰島素刺激下的葡萄糖攝取，同時抑制肝臟葡萄糖生成。在人類內皮細胞中，脂締素透過抑制 IL-8 和 TNF α 表現而具有抗發炎作用。給予脂締素可以減少人類巨噬細胞轉化為泡沫細胞(foam cells)。脂締素還具有肝臟保護作用，例如：(1)脂締素治療可以透過 AMPK，抑制花生四烯酸(palmitate)誘導的 fetuin-A，改善肝臟脂肪變性(hepatic steatosis)；(2)在糖尿病動物模型中，脂締素治療可以改善肝臟脂肪堆積[22]。

腸道菌叢在 MAFLD 和代謝症候群之間的交互作用中，也發揮著重要作用。MAFLD 患者腸道菌叢的變化包括減少 Ruminococcaceae 家族、Bacteroides 屬和增加 Clostridium coccoides。這些變化通過以下機制影響 MAFLD 和腸道菌叢之間的關聯：

- 一. 短鏈脂肪酸(SCFAs)是腸道菌叢碳水化合物發酵的主要產物，是肝臟脂肪和葡萄糖新生的關鍵前驅物質。
- 二. 腸道菌叢失調，導致腸道通透性增加和腸道緊密連接異常。
- 三. 膽鹼在脂質代謝中發揮重要作用，促進脂質從肝臟的運輸。
- 四. 腸道菌叢失調，而抑制空腹誘導的脂肪細胞因子(FIAF)分泌，導致 LPS 活化，進而促進肝細胞和脂肪細胞的脂肪儲存。

五. 腸道菌群失調導致增加 LPS 和膽酸的產生，並與低度發炎相關聯。

總結來說，胰島素抵抗誘導的肝臟脂肪堆積，是 MAFLD 患者代謝功能異常的關鍵因素。MAFLD 與肝臟和全身胰島素抵抗密切相關，並成為代謝症候群的病理風險因素[22]。

MAFLD 的嚴重程度與腰圍、空腹血糖、HOMA-IR、三酸甘油酯、HDL-C 和血壓呈線性相關。根據台灣的一個社區世代研究，在校正干擾因子(例如身體質量數和 HOMA-IR)後，輕度 MAFLD 和中度至重度 MAFLD 患者與沒有 MAFLD 患者相比，罹患代謝症候群的勝算比分別為 3.64 和 9.4 [23]。根據一個上海的成人研究，相對於對照組，腹部肥胖、糖尿病、血脂異常和高血壓患者的脂肪肝風險，分別增加 32.78 倍、31.58 倍、22.64 倍、和 23.25 倍。而代謝症候群的病人罹患脂肪肝的風險增加 39.33 倍[24]。

MAFLD 可能是代謝症候群的潛在致病因素(相對風險，RR：5.23)，而代謝症候群也是造成 MAFLD 的潛在致病因素之一(RR：2.55)。MAFLD 對代謝症候群不同成分的影響不同，血脂異常的影響最大(attributable risk %，10.15%)，其次是肥胖(7.63%)、糖尿病(3.90%)和高血壓(3.51%)。類似的模式也適用於代謝症候群不同成分對 MAFLD 的影響，其中肥胖的影響最大(16.37%)，其次是糖尿病(10.85%)、血脂異常(10.74%)和高血壓(7.36%)[25]。

T2DM 與代謝症候群

代謝症候群是一種與心血管疾病和 T2DM 發病密切相關的病理狀態。在 PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)世代研究中，持續 3.2 年的追蹤時間，代謝症候群與無基線疾病者的心血管疾病風險增加無關(Hazard ratio，風險比 1.07 [95% CI: 0.86-1.32])，但與 T2DM 風險增加相關(風險比 4.41 [95% CI: 3.33-5.84])，其各組成部分，特別是空腹血糖(風險比 18.4 [95% CI: 13.9-24.5])，也與 T2DM 風險增加相關。

在 BRHS (the British Regional Heart Study)世代研究中，持續 7 年的追蹤時間，代謝症候群與心

血管疾病的新發病例有輕微關聯(relative risk，相對風險 1.27 [95% CI: 1.04-1.56])，但與糖尿病的關聯更強(相對風險 7.47 [95% CI: 4.90-11.46])。在這兩項研究中，身體質量指數或腰圍、三酸甘油酯和葡萄糖的數值與心血管疾病風險無關，但所有代謝症候群的 5 個組成部分，都與新發生 T2DM 的風險有關[26]。

在最初沒有糖尿病的 890 名 Pima Indians 參與者中，持續 4.1 年的追蹤時間，胰島素因子與 T2DM 發生率強烈相關(在因子分數相差 1 個標準差的情況下，發病率比(incidence rate ratio, IRR)為 1.81， $p < 0.01$)。體型和脂質因子也可顯著預測 T2DM (IRR 分別為 1.52 和 1.37， $p < 0.01$)，而血壓因子則無法顯著預測 T2DM (IRR 為 1.11， $p > 0.20$)。代表這些變量之間的相關性，反映了不同的代謝過程，試圖將它們組合成一個單一實體，可能會丟失大量信息[27]。

日本中年男性的世代研究，在控制了年齡、家族糖尿病史、酒精攝入量和吸菸狀況後，與無任何代謝症候群組成部分者相比，有 1、2、3 和 ≥ 4 個代謝症候群組成部分者，其心血管疾病發病相對風險分別為 3.18、3.48、12.55 和 14.15 (p for trend < 0.001)。相應的 T2DM 相對風險分別為 1.92、4.36、6.44 和 15.08 (p for trend < 0.001)。在非吸菸者和現在吸菸者中，隨著代謝症候群組成部分數量的增加，心血管疾病和 T2DM 的相對風險均增加(所有情況的 p for trend < 0.001) [28]。

從韓國國家健康保險服務的數據庫中，檢索了年齡 ≥ 20 歲、沒有 T2DM 病史的成年人的記錄，在 2 年的時間裡，監測了代謝症候群組成部分的變化，隨訪平均時間為 4.087 年。在基線(baseline)和第 2 次訪問時，隨著代謝症候群組成部分數量的減少，糖尿病的風險降低(趨勢 $p < 0.0001$)。多變量調整後的新發糖尿病的 HR(風險比)為 0.645。於基線和第 2 次訪問時，都表現出代謝症候群組成部分者相比，對於那些代謝症候群組成部分減少的個體，改善空腹血糖升高者風險比為 0.54，改善三酸甘油酯升高者風險比為 0.735，改善高血壓升高者風險比為 0.746，改善高密度脂蛋白膽固醇降低者風險比為 0.763，改善腹部肥胖者風險比為 0.92。

總之，代謝綜合症及其組成部分的變化與

T2DM 的發展顯著相關，而且代謝症候群及其組成部分的改善，減輕了新發生糖尿病的風險[29]。

T2DM 與 MAFLD

肝功能異常對於 T2DM 的發展有顯著的影響。儘管這些機制尚未完全理解，但肝脂肪堆積導致能量代謝和發炎信號的改變，進而導致胰島素阻抗。此外，像 T2DM 病人一樣存在的慢性高胰島素血症也會導致肝脂肪積聚。脂肪毒素、粒線體功能障礙、細胞激素和脂肪細胞素等因素，被提出在脂肪肝與 T2DM 的病因中起著重要作用[30]。MAFLD 增加了 2.2 倍罹患 T2DM 的風險，而當 T2DM 發生時，它又增加了 2.6 倍罹患 NAFLD 的風險[31]。

結論

代謝症候群包括腹部肥胖、胰島素阻抗、血脂異常和高血壓等，並且還與其他共病，包括促凝血狀態、促發炎狀態、MAFLD 和 PCOS 有關。共同的病理機制是胰島素阻抗。代謝症候群和 MAFLD 之間存在著雙向聯繫，共享的病原風險因子包括胰島素阻抗、脂質代謝失調、低度發炎、氧化和內質網壓力增加，以及腸道菌叢失調。代謝症候群及其組成因素的變化與 T2DM 的發展顯著相關。代謝症候群及其組成因素的改善也減輕了 T2DM 的風險。

總而言之，胰島素阻抗、T2DM、代謝症候群、和 MAFLD 間存在著密切的關聯。了解這些機制，對於預防和治療代謝症候群及其相關的疾病，至關重要。因此，醫學界應該加強對這些疾病的研究，以制定更有效的預防和治療策略。

聲明

本研究的利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev*

- Gastroenterol Hepatol 2018;15:11-20.
2. Sarin SK, Kumar M, Eslam M, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: A Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:167-228.
3. Harrison SA, BedossaP, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024;390:497-509.
4. Inoue Y, Qin B, Poti J, et al. Epidemiology of obesity in adults: Latest trends. *Curr Obes Rep* 2018;7:276-88.
5. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, et al. The cardiometabolic health alliance: Working toward a new care model for the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1050-67.
6. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systemic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev* 2018;20:339-52.
7. Farrell GC, Haczeyni F, Chitturi S. Pathogenesis of NASH: How metabolic complications of overnutrition favour lipotoxicity and pro-inflammatory fatty liver disease. *Adv Exp Med Biol* 2018;1061:19-44.
8. Zhang Y, Zhang T, Zhang C, et al. Identification of reciprocal causality between non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome by a simplified Bayesian network in a Chinese population. *BMJ Open* 2015;5:e008204.
9. Dai W, Ye L, Liu A, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e8179.
10. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *JAMA* 2015;313:2263-73.
11. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: An updated meta-analysis of 501022 adult individuals. *Gut* 2021;70:962-9.
12. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, et al. Can

- metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008;371:1927-35.
13. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
 14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
 15. Mikhail N. The metabolic syndrome: Insulin resistance. *Curr Hypertens Rep* 2009;11:156-8.
 16. Stefan N, Fritsche A, Schick F, et al. Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:789-98.
 17. Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab* 2017;26:292-300.
 18. Kraegen EW, Clark PW, Jenkins AB, et al. Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. *Diabetes* 1991;40:1397-403.
 19. Turner N, Kowalski GM, Leslie SJ, et al. Distinct patterns of tissue-specific lipid accumulation during the induction of insulin resistance in mice by high fat feeding. *Diabetologia* 2013;56:1638-48.
 20. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-30.
 21. Shimomura I, Bashmakov Y, Horton JD. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. *J Biol Chem* 1999;274:30028-32.
 22. Lim S, Kim JW, Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab* 2021;32:500-14.
 23. Yang KC, Hung HF, Lu JW, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome independently of central obesity and insulin resistance. *Sci Rep* 2016;6:27034.
 24. Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Fatty liver and the metabolic syndrome among Shanghai adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1825-32.
 25. Zhang Y, Zhang T, Zhang C, et al. Identification of reciprocal causality between non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome by a simplified Bayesian network in a Chinese population. *BMJ Open* 2015;5:e008204.
 26. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008;371:1927-35.
 27. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, et al. Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:3120-7.
 28. Nakanishi N, Takatorige T, Fukuda H, et al. Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64:59-70.
 29. Lee MK, Han K, Kim MK, et al. Changes in metabolic syndrome and its components and the risk of type 2 diabetes: A nationwide cohort study. *Sci Rep* 2020;10:2313-20.
 30. Kapoor N, Kalra S. Metabolic-associated fatty liver disease and diabetes: A double whammy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2023;52:469-84.
 31. Byrne CD. Banting memorial lecture 2022: Type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: Partners in crime. *Diabet Med* 2022;39:e14912.

Metabolic Syndrome, Common Cause of MAFLD and Diabetes

Tien-Jyun Chang^{1,2}

Abstract: Insulin resistance is a common pathogenic mechanism shared among metabolic syndrome, type 2 diabetes (T2DM), and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). Increased insulin resistance leads to a clustering of several metabolic abnormalities, known as metabolic syndrome. According to the NCEP-ATPIII criteria, diagnosis of metabolic syndrome requires the presence of three or more of the following five abnormalities: (1) abdominal obesity; (2) elevated blood pressure or use of anti-hypertensive medications; (3) elevated fasting blood glucose or use of glucose-lowering medications; (4) elevated fasting triglycerides or use of anti-hypertriglyceridemic medications; (5) low high-density lipoprotein cholesterol. On the other hand, insulin resistance-induced hepatic fat accumulation also becomes a key factor in the metabolic dysfunction of patients with MAFLD. MAFLD is increasingly recognized as a pathological risk factor for metabolic syndrome due to its close association with hepatic and systemic insulin resistance. This article will delve into the shared pathogenic mechanisms of metabolic syndrome, T2DM, and MAFLD, and their interrelationships. It is hoped that through understanding these mechanisms, more effective prevention and treatment strategies can be developed.

Key Words: insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic-associated fatty liver disease, type 2 diabetes, metabolic syndrome

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:462-7) DOI:10.6320/FJM.202407_28(4).0009

¹Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital; ²School of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Tien-Jyun Chang, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, No. 7 Chung-Shan South Road, Taipei, Taiwan. E-mail: tjc922@ntu.edu.tw