

# 第二型糖尿病精準醫療： 臨床分群與治療新策

馬偕紀念醫院家庭暨社區醫學科 黃捷敏 許馨尹

## 前言

糖尿病不僅是全球增長最迅速的慢性疾病，更是威脅人類健康的重大隱憂<sup>1</sup>。遺憾的是，目前的治療策略往往難以完全遏止病程惡化，也無法全面阻斷慢性併發症的發生。長久以來，臨床上習慣將成人糖尿病簡單二分為第一型(Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM)和第二型(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)。然而，我們都知道T2DM絕非單純均一的疾病，而是一種高度異質的代謝性疾病。每位患者的臨床表現、病情走向乃至於併發症風險，個體差異極大。

回顧過去的臨床慣例，我們往往傾向將其視為單一疾病處理，採取「一體適用」(one-size-fits-all)的階梯式治療。這種傳統模式容易忽略患者潛在的病理生理差異，導致部分病患治療反應不佳，或無法有效控制併發症風險。目前治療指引多半依賴血糖(plasma glucose)及糖化血色素(HbA1c)作為決策依據，較少考慮到患者背後胰島素阻抗(insulin resistance)與胰島β細胞功能不全( $\beta$ -cell dysfunction)的根本病理差異。現有治療策略常在血糖控制惡化後才介入調整，缺乏在診斷初期就預測高風險患者的有效工具。因此，若能建立一套更精細的分型系統，在診斷之初便識別出高風險族群，我們就能像基因診斷指導單基因糖尿病治療那樣，為T2DM患者制定真正的個人化治療方案。

## 經典分群模型：確立五大亞型

隨著大數據分析與機器學習技術的發展，

學界開始對T2DM進行更細緻的解讀。2018年，透過數據驅動的群集分析(data-driven cluster analysis)，瑞典學者Ahlqvist等人發表了一項具里程碑意義的研究<sup>2</sup>，得以識別出具有不同臨床特徵、遺傳背景和疾病預後的五種亞型(clusters)。

該分類基於六項臨床常用且反映核心病理的變數：

1. 穀胺酸脫羧酶抗體(Glutamic acid decarboxylase antibodies, GADA)：用於區分是否為自體免疫成因。
2. 診斷年齡：反映疾病早發或晚發的特性。
3. 身體質量指數(BMI)：評估肥胖程度。
4. 糖化血色素(HbA1c)：衡量血糖控制狀況。
5. 胰島β細胞功能(HOMA2- $\beta$ )：基於空腹C-勝肽(C-peptide)計算，能更準確反映內生胰島素分泌能力。
6. 胰島素阻抗(HOMA2-IR)：同樣基於C-勝肽計算，評估周邊組織對胰島素的敏感性。

這項進展為T2DM的「精準醫療」(Precision Medicine)奠定了基礎，建立一個更精細的糖尿病分型系統在診斷之初就識別出高風險族群。這五個亞型在臨床特徵、疾病進程及併發症風險上均存在顯著差異，其後在美國、德國、中國、印度、日本等多國種族的研究中，均展現了良好的一致性。

- 第一群：嚴重自體免疫型糖尿病(Severe Autoimmune Diabetes, SAID)
  - 核心特徵：GADA陽性，發病年齡輕，

BMI較低。患者的胰島β細胞功能嚴重低下甚至耗盡，導致血糖控制困難，HbA1c數值居高不下。

- 臨床意義：本質上屬於自體免疫相關的糖尿病，類似於成人潛伏性自體免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)。患者的ZnT8A自體抗體陽性率也最高，且帶有典型T1DM的HLA基因易感基因，發生糖尿病酮酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)風險高。

• **第二群：嚴重胰島素缺乏型糖尿病(Severe Insulin-Deficient Diabetes, SIDD)**

- 核心特徵：GADA陰性，但臨床表現與SAID相似。發病年齡相對年輕，BMI正常或偏低，胰島素分泌功能表現輕度至重度，血糖控制不佳，HbA1c數值較高。
- 臨床意義：患者的HOMA2-β指數較低。這是典型的非自體免疫性胰島素分泌缺陷，可能與特定的遺傳背景（如TCF7L2基因變異）相關<sup>3</sup>，T1DM的自體免疫標記。這個亞型是微血管併發症(microvascular complications)的高風險族群，且發生DKA的風險高。值得注意的是，診斷時的HbA1c數值是預測DKA發生的最強因子。

• **第三群：嚴重胰島素阻抗型糖尿病(Severe Insulin-Resistant Diabetes, SIRD)**

- 核心特徵：最顯著的特徵是嚴重的胰島素阻抗（高HOMA2-IR）和高BMI。儘管患

者的HOMA2-β因代償作用而增加（呈現高胰島素血症），HbA1c數值卻相對較低。

- 病生理機制：其病理核心與異位脂肪(ectopic fat)堆積密切相關，即脂肪組織儲存能力飽和，導致脂肪酸溢出至肝臟、肌肉、胰臟等器官，引發「脂毒性」(lipotoxicity)，進而造成嚴重的胰島素阻抗。有趣的遺傳學發現是，與胰島素分泌相關的TCF7L2基因與此亞型無關，暗示其獨特的病因路徑<sup>3</sup>。此外，SIRD也可能隱含較高的癌症與神經退化性疾病（如阿茲海默症）風險。

• **第四群：輕度肥胖相關型糖尿病(Mild Obesity-Related Diabetes, MOD)**

- 核心特徵：患者主要表現為肥胖（BMI高），但HOMA2-IR不如SIRD嚴重，HOMA2-β也沒有明顯缺陷。
- 臨床意義：這個亞型多見於年輕發病族群，屬於相對單純的「肥胖驅動型」糖尿病。其病程較溫和，對體重管理反應良好，似於「代謝較健康的肥胖」(Metabolically Healthy Obesity, MHO)，併發症風險相對較低。T2DM相關的TCF7L2基因變異，與MOD相關<sup>3</sup>。

• **第五群：輕度年齡相關型糖尿病(Mild Age-Related Diabetes, MARD)**

- 核心特徵：這是最常見的亞型，而且患者診斷年齡較大，所以最大特點是老年發病

型糖尿病(elderly-onset diabetes)。代謝失調程度相對輕微，各項指標無極端表現，血糖通常控制良好。

- 生理機制：主要與老化過程中，胰島β細胞功能和胰島素敏感性的生理性衰退有關，具有最良性病程。主要可疑病因是與年齡相關的HOMA2-β下降和胰島素敏感性(insulin sensitivity)降低，這些變化通常是由於身體成分改變，伴隨著肌肉質量減少和脂肪質量相對增加所引起。而且，值得注意的是，部分研究發現被誤診為T2DM的年輕型成人糖尿病(MODY)患者，在此分群模型中常被歸於MARD，這或許解釋了為何部分MARD患者對特定藥物（例如磺醯脲類藥物）反應特別良好。

### 各亞型的臨床意涵與併發症風險

將患者歸入不同亞型不單純是學術分類，更重要的是能用來預測未來的併發症風險，為臨床監控提供比較明確的指引。

- **視網膜病變(Retinopathy)與神經病變(Neuropathy)風險**：SIDD亞型因為長期處於高血糖以及胰島素分泌嚴重不足狀態，發生視網膜病變和周邊神經病變的風險最高<sup>4</sup>。中國研究指出，相較於MARD，SIDD患者發生視網膜病變的風險比(hazard ratio, HR)高達2.16<sup>5</sup>。臨床上，這類患者需增加眼底檢查頻率，並及早進行神經病變的篩查。SAID亞型的族群同樣也是有高視網膜病變

的風險。

- **腎臟病變(Nephropathy)風險**：SIRD亞型的患者是發生糖尿病腎病變(diabetic kidney disease, DKD)的最高風險群。多項研究一致指出，嚴重的胰島素阻抗與腎功能惡化密切相關。瑞典研究發現，相較於MARD亞型，SIRD患者發展至慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD)第三期(eGFR < 60ml/min)的風險高出兩倍以上，進展至末期腎病的風險更高達五倍。中國研究也顯示SIRD患者的CKD風險比為2.40，且持續性大量白蛋白尿(proteinuria)的風險也較高<sup>5</sup>。
- **心血管疾病(Cardiovascular Disease)風險**：雖然傳統觀念認為心血管風險普遍存在於T2DM患者中，但研究發現SIRD與SIDD亞型的心血管事件風險相對較高。SIRD的威脅主要來自於胰島素阻抗所伴隨的血脂異常、高血壓和脂肪肝等代謝症候群特徵；而SIDD的風險則可能與長期高血糖對血管內皮的損傷有關。
- **代謝功能障礙相關脂肪性肝病(Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)風險**：SIRD亞型同樣是MASLD風險最高的群體，因為嚴重的胰島素阻抗正是驅動肝臟脂肪堆積的主因。卡達生物樣本庫的研究顯示，SIRD患者的MASLD盛行率高達97.4%，顯著高於其他亞型，而且基因研究發現與MASLD相關的*TM6SF2*基因變異被發現與SIRD高度相關<sup>5</sup>。

## 邁向個人化治療：藥物選擇策略

基於各亞型不同的病理生理學特點，我們可以制定更具針對性的治療方案<sup>7</sup>。

### • SAID與SIDD亞型（核心問題：胰島素分泌不足）

○ 治療核心：補充胰島素或加強內生性胰島素分泌。

○ 藥物選擇：

▪ SAID：應儘早啟動胰島素治療，以保護殘存的胰島β細胞功能並維持血糖穩定，延緩進入完全胰島素依賴狀態的時間。為了維持嚴格的血糖控制，可能需要每日多次注射胰島素、持續皮下胰島素輸注或感測器增強型胰島素泵。

▪ SIDD：若絕對或相對的胰島素缺乏，胰島素治療或胰島素促分泌劑（insulin secretagogues）是必需的。當胰島素缺乏程度輕微時，可先選擇口服胰島素促分泌劑，如磺醯脲類藥物（sulfonylureas）、格列奈類藥物（glinides）和二肽基胜肽酶-4抑制劑（DPP-4 inhibitors）。鈉-葡萄糖共轉運蛋白抑制劑（SGLT2 inhibitors）可能有利於降低心臟衰竭和糖尿病腎病的發生。由於SIDD不存在高度胰島素抵抗，因此二甲雙胍單藥物（biguanides）和噻唑烷二酮類藥物（thiazolidines, TZDs）的組合效果較差。需要嚴格控制血糖，因為研究顯示SIDD患者在達到治療目標（HbA1c < 6.9%）所需的時間相較其他亞

型是最長。

### • SIRD亞型（核心問題：嚴重胰島素抵抗）

○ 治療核心：改善胰島素敏感性、減重、保護腎臟與心血管。

○ 藥物選擇：

▪ 第一線：Metformin是首選藥物，能有效改善肝臟的胰島素抵抗。SGLT2 inhibitors與GLP-1RAs也是理想選擇。SGLT2 inhibitors可提供心、腎雙重保護，並有助於體重控制；GLP-1RAs則能有效減少內臟脂肪和異位性脂肪，顯著減重，並且減少肥胖相關併發症，改善多重代謝指標。

▪ 第二線：TZDs是強效的胰島素增敏劑，尤其對改善脂肪肝有效，但需注意體重增加與水腫的副作用。

▪ 安全性考量：應謹慎使用可能導致體重增加或加重高胰島素血症的藥物，如sulfonylureas和胰島素。

### • MOD亞型（核心問題：肥胖）

○ 治療核心：體重管理。

○ 藥物選擇：

▪ 基礎：生活型態介入（包含飲食控制、運動、體重管理）是治療基石，減重能改善其代謝狀態。

▪ 第一線：GLP-1RAs和SGLT2 inhibitors因其明確的減重效益而特別適用，Metformin同樣是合理的起始治療。

### • MARD亞型（核心問題：老年相關功能衰退）

○ 治療核心：平衡血糖控制與避免低血糖風

險，關注共病與老年症候群。

○ 藥物選擇：

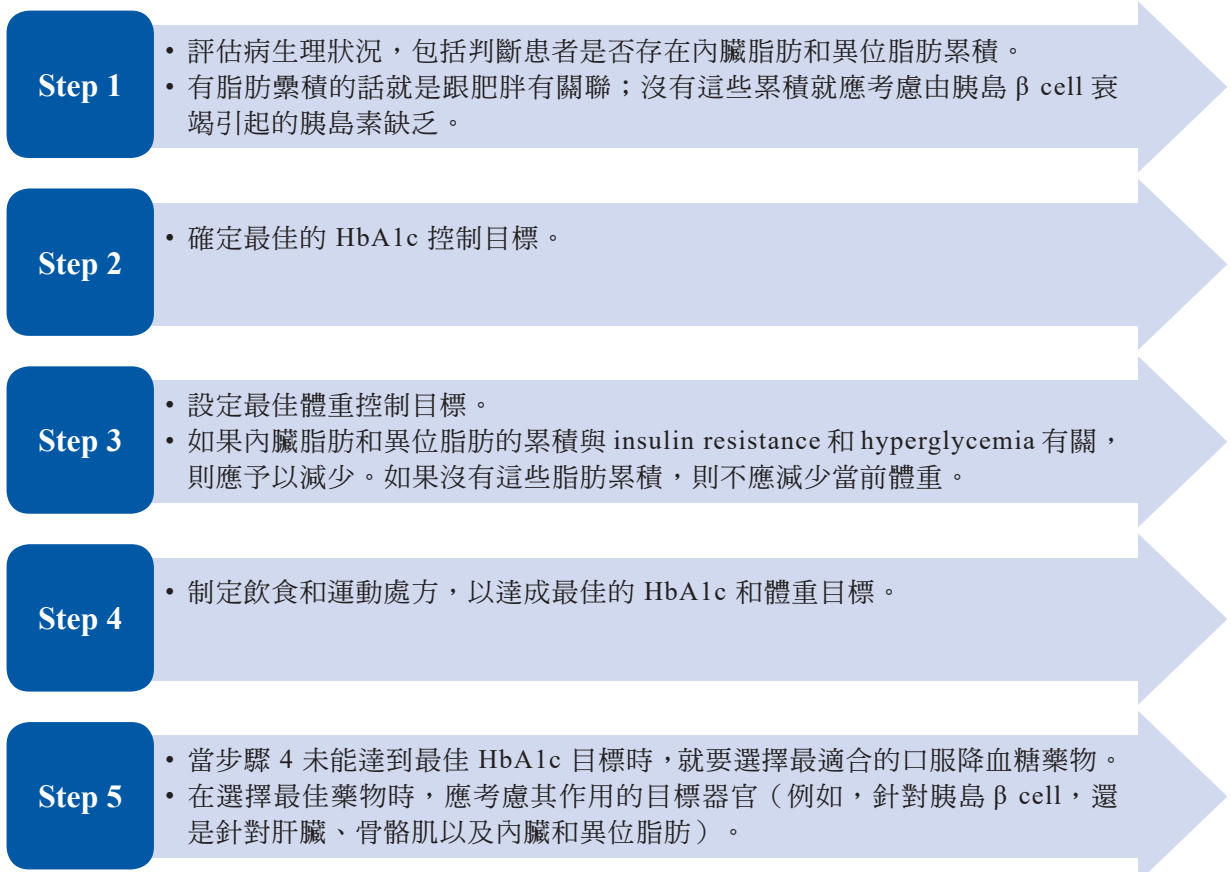
- 安全性考量：患者年齡較大，治療目標應更側重於避免低血糖及多重用藥 (polypharmacy) 的問題。應優先選擇低血糖風險小的藥物，因此需要避免使用 sulfonylureas 和胰島素。治療決策應全面考量患者的共病、認知功能與日常活動能力。
- 第一線：DPP-4 inhibitors 因其安全性高、藥物交互作用少，是老年患者的良好選擇。

- 第二線：Metformin 可使用，但需注意腎功能不全及乳酸中毒的風險。

**臨床意涵與個人化治療策略**

此新分型最大的價值在於，它能根據患者的根本病理生理機制，指導更具針對性的治療策略，而非採用一體適用的方法。針對治療的部分，在2021年日本一篇論文在探討各個亞型的治療策略<sup>8</sup>，以期更好地控制血糖並預防或延緩相關的併發症。論文對於肥胖相關胰島素抗性或低胰島素分泌能力的糖尿病亞型先設定五個步驟的方法來管理血糖控制和預防糖尿病併發症。這五個步驟如表一。

表一 血糖控制和預防併發症的五個步驟



### 經典分群之外：新興研究與挑戰

儘管T2DM的五分群模型逐漸成為主流，後續研究仍揭示了其複雜性。

- 1. 分群的重疊性與穩定性：**部分研究採用「軟分群」(soft clustering)方法，發現許多患者同時具備多個亞型的特徵，其臨床表現位於不同群集的交界地帶<sup>3</sup>。這提示我們，亞型之間可能並非涇渭分明，而是一個連續的光譜。但值得慶幸的是，多數患者在診斷後五年內亞型歸屬保持穩定，支持了早期分型的臨床價值。
- 2. 種族特異性與新亞型：**阿聯酋研究在長期患者中發現了第六種亞型—輕度早發型糖尿病(Mild Early Onset Diabetes, MEOD)，多見於非肥胖的年輕患者<sup>9</sup>。此外，卡達的研究也指出，建立族群特異性的分群模型比直接套用歐洲數據更為準確<sup>6</sup>。
- 3. 機器學習的最新進展：**2024年英國生物樣本庫(UK Biobank)分析了逾42萬人，利用機器學習納入了更廣泛的變數，提出了四種「預後導向」的新亞型<sup>10</sup>：
  - 代謝型(Metabolic)：最常見，無特殊共病模式，代表一般T2DM。
  - 早發型(Early onset)：年輕發病，有糖尿病家族史，憂鬱症比例高，但併發症風險和藥物負擔最低。
  - 晚發型(Late onset)：年長發病，女性居多，共病最多，死亡率、住院率及併發症風險最高。

- 心血管代謝型(Cardiometabolic)：有心血管疾病家族史、高血壓、血脂異常，藥物負擔最重。此模型更強調共病與長期預後，為T2DM的分類提供了另一種實用的臨床視角。

### 結論

第二型糖尿病的高度異質性已是學界共識。從單一疾病模型轉向基於病理生理學的「亞型分類」，是邁向T2DM精準醫療的關鍵一步。研究者提出的五分群模型，五分群模型為臨床醫師提供了一套實用框架，幫助我們在診斷初期便識別出高風險患者，並根據其核心缺陷選擇最合適的治療策略。比如說，SIDD患者應加強微血管併發症的篩檢並及早考慮胰島素治療；SIRD患者則需積極應對胰島素阻抗，優先選擇具有心腎保護效益的藥物。儘管新模型與挑戰持續湧現，但「分型論治」的理念已然確立。身為臨床醫師，掌握並應用這些新知，將能讓我們為每一位糖友提供更細緻、更到位的個人化照護。

### 參考文獻

1. MJ H, A-M M, MR I: Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. Health Sci Rep 2024; 7(3): e2004.
2. Emma A, Petter S, Annemari K, et al: Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet

表二 第二型糖尿病五大亞型

群集	嚴重自體免疫型糖尿病 (Severe Autoimmune Diabetes, SAID)	嚴重胰島素缺乏型糖尿病 (Severe Insulin-Deficient Diabetes, SIDD)	嚴重胰島素阻抗型糖尿病 (Severe Insulin-Resistant Diabetes, SIRD)	輕度肥胖相關型糖尿病 (Mild Obesity-Related Diabetes, MOD)	輕度年齡相關型糖尿病 (Mild Age-Related Diabetes, MARD)
特徵	發病早、BMI相對較低、代謝控制差、胰島素缺乏以及GADA(+)	GADA(-)，但與SAID相似，發病年齡低、BMI相對較低、胰島素分泌低且代謝控制差	特徵是高胰島素阻抗和高BMI	以肥胖為特徵，但無顯著胰島素阻抗，metabolic syndrome程度輕微	患者年齡通常較大，metabolic syndrome程度不嚴重
相關風險	糖尿病酮酸中毒(DKA)發生率高，主要發現有ZnT8A自體抗體。早期需要使用胰島素	視網膜病變 (retinopathy) 與神經病變 (neuropathy) 風險高。DKA發生率高。需要較長時間達到治療目標	糖尿病腎病變 (CKD、大量白蛋白尿、ESRD) 的風險顯著最高。代謝功能障礙相關脂肪性肝病(MASLD)盛行率高	相較其他群集，併發症的風險通常較低	良性的疾病過程，可作為風險比較的參考組
臨床相關性	與T1DM和LADA重疊。與HLA基因位點(T1DM)有強烈的遺傳關聯	先前被掩蓋的T2DM新發重症類型。強化胰島素標靶治療的潛在標靶	新的嚴重類型，先前被掩蓋於T2DM。儘管風險較高，但治療方案與其他群集相似。降血糖療法可能並非預防腎臟併發症的最佳方案。應該強化胰島素抗性標靶治療。與 <i>TM6SF2</i> 基因 (MASLD) 有關		

Diabetes Endocrinol 2018; 6(5): 361-9.

Med 2018; 15(9): e1002654.

3. MS U, Jaegil K, Marcin G, et al: Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. PLoS

4. OP Z, Klaus S, Alexander S, et al: Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. Lancet Diabetes Endocrinol

- 2019; 7(9): 684-94.
5. Jiayu W, Bixia G, Jinwei W, et al: Identifying subtypes of type 2 diabetes mellitus based on real-world electronic medical record data in China. *Diabetes Res Clin Pract* 2024; 217: 111872.
  6. NM Al-Thani, SB Z, SM T, et al: Subtyping of type 2 diabetes from a large Middle Eastern biobank: Implications for precision medicine. *Mol Metab* 2025; 99: 102195.
  7. JM Dennis, BM Shields, WE Henley, et al: Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(6): 442-51.
  8. Hayato T, Hiroaki M, Michio S: Novel strategies for glycaemic control and preventing diabetic complications applying the clustering-based classification of adult-onset diabetes mellitus: A perspective. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 180: 109067.
  9. Riad B, Muhammad F, Fatheya A, et al: Etiologies underlying subtypes of long-standing type 2 diabetes. *PLoS One* 2024; 19(5): e0304036.
  10. MA Mizani, A Dashtban, L Pasea, et al: Identifying subtypes of type 2 diabetes mellitus with machine learning: development, internal validation, prognostic validation and medication burden in linked electronic health records in 420 448 individuals. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2024; 12(3): e004191. 