

# 台灣基層糖尿病學會

## 糖尿病醫學新知-期刊摘錄

柏羽診所

陳柏勳 醫師

中文題目：機器學習預測的胰島素阻抗是十二種癌症的風險因子

英文題目：Machine learning-predicted insulin resistance is a risk factor for 12 types of cancer

作者：Chia-Lin Lee, Tomohide Yamada, Wei-Ju Liu, et al.

### 摘要

胰島素阻抗被認為與糖尿病、癌症有關；然而，目前大型流病研究將胰島素阻抗與癌症聯繫起來的證據仍然有限。本文中，作者們使用基於機器學習的胰島素阻抗預測模型，結合九項臨床參數，得出人工智慧衍生胰島素阻抗（artificial intelligence-derived insulin resistance, AI-IR）。結果顯示，AI-IR 對新發生糖尿病的預測，優於身體質量指數（BMI）、代謝症候群（MetS）、三酸甘油酯與高密度脂蛋白膽固醇比值（TG/HDL ratio），以及三酸甘油酯-葡萄糖指數（TyG index）。此外，AI-IR 與六種癌症（子宮癌、腎癌、食道癌、胰臟癌、大腸癌和乳癌）的風險顯著相關，並且與另外六種癌症（腎盂癌、小腸癌、胃癌、肝與膽囊癌、白血病，以及支氣管與肺癌）呈現名義上的相關性。與 AI-IR 相關風險增加的癌症類型合併定義為複合癌症時，經年齡和性別調整後的風險比為 1.25（95%信賴區間：1.20-1.31）。在預測複合癌症方面，AI-IR 的表現優於 BMI 和 TyG index，與 MetS 和 TG/HDL ratio 相當。綜上所述，AI-IR 可用於預測糖尿病及複合癌症發生，並識別潛在風險及進行重點篩檢。

### 前言

胰島素阻抗被視為人體組織對胰島素的反應受損，可能是糖尿病的根本原因之一。也有研究指出因阻抗而衍生的高胰島素血症會透過加強合成代謝作用以及與類胰島素生長因子-1（IGF-1）的受體交叉反應、慢性發炎而促進癌症生

長<sup>1</sup>。

評估胰島素阻抗需做高胰島素-正常血糖鉗夾測試，在臨床實務上並不可行。若要採用 homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) 也需檢測空腹胰島素濃度<sup>2</sup>，這也不是常規檢驗。所以利用機器學習模組把已知生物參數轉換為胰島素阻抗就有臨床應用之價值。

## 研究方法

AI-IR 開發模型於 2023 年已發表<sup>3</sup>，其使用美國國家健康和營養調查 (NHANES) 的資料和台灣美兆健檢資料庫，針對跨種族的非糖尿病人群進行高胰島素阻抗之分析，此預測模型的曲線下面積高達 0.8823。

中榮與東京大學合作團隊利用 AI-IR 模型去預測英國生物銀行資料庫 (UK biobank) 參與者的新發生糖尿病、心血管風險、新發生癌症之風險。心血管風險係指 3 項主要不良心血管事件 (MACE；心血管死亡、非致命心肌梗塞和非致命中風的複合結果) 和 4 項 MACE (3 項 MACE 加上需住院的心臟衰竭)、總死亡率和心血管死亡率的發生率。參與者於 2006~2010 年被招募，年齡 40~69 歲，參與者完成了生活型態問卷、訪談和身體測量。還收集了基因型和生物標記數據，並透過與醫療記錄的連結獲得了健康相關的結果。此研究不考慮血壓或血糖藥物的使用，因為用藥不包括在 AI-IR 的計算中。

## 研究結果

基於開發模型定義 AI-IR >2.5 為偏高，在此研究中這類個案視做 AI-IR 陽性參與者，在平均 4.28 年追蹤期間，AI-IR 陽性參與者新發生糖尿病的風險是陰性的 7.31 倍 ( $P < 1 \times 10^{-10}$ ) 且準確性優於 BMI、MetS、TG/HDL ratio、TyG index。於非糖尿病患中，根據年齡、性別、BMI 調整後的 3-point MACE、4-point MACE、心血管死亡風險、總死亡風險，AI-IR 陽性者皆顯著高於陰性者。針對新發生癌症的風險預測方面，非糖尿病患中，AI-IR 陽性者之風險顯著較高，尤其是子宮癌、食道癌、腎臟癌、胰臟癌、大腸癌和乳癌 (表格一)。當我們將男、女性皆常見的腎臟癌、食道癌、胰臟癌、大腸癌、腎盂癌、小腸癌、胃癌、肝與膽囊癌、支氣管與肺癌視做複合癌症時，AI-IR 陽性者之複合癌症風險比為 1.25 ( $P < 1 \times 10^{-11}$ )，這結果是跨年齡層的 (圖一)，且 AI-IR 的

預測力優於 BMI 與 TyG index。

## 討論與結論

本研究證實，基於機器學習的 AI-IR 指標，其成功將九項常規臨床參數整合成單一的「數位生物標記」，在非糖尿病患中去預測新發生糖尿病與多種癌症風險上，表現顯著優於 BMI、MetS 或 TyG index。AI-IR 陽性者新發生糖尿病的風險是陰性者的 7.31 倍，並有較高風險得到子宮癌、腎臟癌、食道癌、胰臟癌、大腸癌和乳癌。此外，BMI 雖在 AI-IR 的原始模型中是最具影響力的參數，但單純高 BMI 值本身無顯著增加複合癌症風險，AI-IR >2.5 卻能更準確預測，這獨立於 BMI 之外的預測風險能力可能與血糖、血脂異常及抽菸引起的胰島素阻抗有關。

本研究有些限制。首先，UK biobank 以歐洲人為主，未來的研究需要在年齡、族群更多樣化的狀態下去評估 AI-IR 對癌症發病率的影響。其次，胰島素阻抗和癌症之間的機制連結仍難捉摸，進一步突破胰島素阻抗本身與癌症的基因關聯研究或病生理研究仍有需要。

總之，AI-IR 這個數位生物標記對新發生糖尿病和複合癌症發病風險提供了最高的預測能力，凸顯了 AI 輔助在增強臨床實踐和預測風險方面的潛力。

## 讀者心得

首先，AI-IR 擺脫了需檢測空腹血中胰島素濃度的麻煩，其解決了要請患者再抽一次血或自費抽血之困擾。再者，此研究模型之開發有大量數據使用台灣本土的健檢數據，有同種族數據支持我們於臨床實用。

而研究中顯示 AI-IR 的預測力優於傳統 BMI 等指標，尤其是 BMI 僅反映體積，卻無法區分代謝狀態。臨床上常見「代謝性肥胖但體重正常」的個案，其 BMI 可能未達肥胖標準，但血脂異常或生活習慣不佳且潛藏高胰島素阻抗，AI-IR 能更精準捕捉到這群隱形高風險者。

在基層診所的服務中，若導入新工具配合代謝症候群防治計劃，我們可以從患者有生病才提供治療或衛教轉型成提供預防醫學服務的全身性代謝與癌症早期預防機構。

## 參考文獻 (References)

1. Gallagher, E. J. & LeRoith, D. Hyperinsulinaemia in cancer. Nat. Rev. Cancer 20, 629 – 644 (2020).
2. Matthews DR, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28(7):412–419.
3. Tsai SF, Yang CT, Liu WJ, Lee CL, et al. Development and validation of an insulin resistance model for a population without diabetes mellitus and its clinical implication: a prospective cohort study. eClinicalMedicine 2023;58: 101934.

