

干擾素治療對於慢性 C 型肝炎的胰島素阻抗以及 第 2 型糖尿病發生率的影響

蔡明潔^{1,2} 吳書儀^{2,3,4} 劉松臻^{1,2} 李淳權^{1,2}

馬偕紀念醫院¹ 內分泌新陳代謝科³ 精神醫學部
馬偕醫學院² 醫學系⁴ 聽力暨語言治療學系

摘 要

慢性 C 型肝炎已是全球和台灣重要的健康衛生問題，除了肝硬化以及肝癌，肝外的併發症也是臨床照護的重點，包括：混合型冷球蛋白症，慢性腎臟病，淋巴瘤，扁平苔蘚，修格蘭氏症候群，紫質症，發炎性關節炎，憂鬱症，心臟血管疾病，中風以及第 2 型糖尿病。慢性 C 肝病人合併第 2 型糖尿病會增加慢性 C 肝病人的疾病嚴重性。干擾素治療對於慢性 C 肝病人雖然有可能會引起短期內胰島素阻抗，但經過許多研究顯示，追蹤 6-24 個月後會發現接受干擾素治療達到 SVR (sustained virologic response, 持續病毒反應) 的組別，胰島素阻抗相較治療前會有意義的下降，但 NSVR 組別 (non-sustained virologic response, 非持續病毒反應組別) 干擾素治療前後胰島素阻抗卻沒有有意義的改變。除此之外，干擾素治療前血糖正常的慢性 C 型肝炎病人，SVR 組別長期追蹤 2-8 年血糖異常或是第 2 型糖尿病的發生率，相較 NSVR 組別，會有意義的下降 0.37~0.48 倍。慢性 C 型肝炎病人接受干擾素治療達到 SVR，似乎可以降低第 2 型糖尿病的發生機會。

關鍵詞：慢性 C 型肝炎 (Chronic hepatitis C)
第 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus)
胰島素阻抗 (Insulin resistance)
持續病毒學反應 (Sustained virological response)
非持續病毒學反應 (Non-sustained virological response)

前 言

C 型肝炎已是全球性問題，研究顯示急性 C 型肝炎感染者，15-45% 會在 6 個月內不須任何治療自己痊癒，但是有 55-85% 的病人會變成慢性 C 型肝炎，全球目前有 7100 萬人苦於慢性 C 型肝炎的問題當中¹。每年全球因為慢性 C 型肝炎而死的人數約有 39 萬 9000 人，死亡

原因仍以肝硬化及肝癌為主，約有 15-30% 的慢性 C 型肝炎的病患會在 20 年內演變成肝硬化。但是慢性 C 型肝炎除了肝內的併發症外，還會引起許多肝外的併發症，包括混合型冷球蛋白症 (Mixed cryoglobulinemia)、慢性腎臟病、淋巴瘤、扁平苔蘚 (lichen planus)、修格蘭氏症候群 (Sjogren's syndrome)、紫質症 (prophyria cutanea tarda)、C 肝病毒相關性的發炎性關節炎、憂鬱

症、心臟血管疾病、中風以及第 2 型糖尿病。^{2,3}

慢性 C 型肝炎與胰島素阻抗或是第 2 型糖尿病之間的關係，已有許多文章討論。總結來說，罹患慢性 C 型肝炎的族群相較沒有慢性 C 型肝炎的人群罹患第 2 型糖尿病的風險約是 1.68 倍 (OR=1.68, 95% CI 1.15-2.20)^{4,5}。研究顯示，每個慢性 C 型肝炎病人合併糖尿病每年會花費 2903 美元，一整年全美國花在這類型病人身上的花費約為 4 億 4 千 3 百萬美元³。慢性 C 型肝炎病人如果同時罹患第 2 型糖尿病，相較於沒有罹患糖尿病的慢性 C 型肝炎病人，會增加代償不全肝臟疾病、腹水、自發性細菌性腹膜炎、腎臟功能異常、肝癌比率的上升^{6,7}，增加肝腦病變的嚴重度⁸，門脈高壓，食道靜脈瘤出血⁹，以及粥狀硬化的機率¹⁰，並且降低慢性 C 型肝炎接受干擾素治療可以成功廓清病毒 (sustained virological response rate)^{7,11} 的機會。

近年來慢性 C 型肝炎治療的方式雖然有許多新類型藥物的進展，但目前全球最普及的廓清 C 肝病毒的方式仍以干擾素 (interferon) 與雷巴威林 (ribavirin) 合併 12-72 週給藥¹²。干擾素使用可能會出現的副作用包括：感冒症狀、神經精神疾病 (fatal neuropsychiatric events)、可逆性的心肌病變、嗜中性白血球低下、間質性肺炎、甲狀腺炎¹³ 以及血糖異常¹⁴。研究指出干擾素的使用後，可能在一天內會引起 3-4 倍的體內腎上腺、生長激素、升糖素賀爾蒙升高而引發胰島素阻抗 (insulin resistance) 上升¹⁵⁻¹⁸，也曾經有文獻指出干擾素治療可能會引發第 2 型糖尿病¹⁹⁻²¹。但另外有些研究則顯示，在干擾素治療後 6-12 個月，胰島素阻抗似乎有下降趨勢，甚至長期追蹤干擾素治療過的病患，第 2 型糖尿病罹患率有下降。有關干擾素的治療對於慢性 C 型肝炎患者的血糖恆定的影響以及長期的糖尿病風險一直是個熱門的議題^{7,22}。

慢性 C 型肝炎和其引發的肝內肝外症狀預防與治療，長期是台灣臨床醫療照護的重要項目。針對慢性 C 型肝炎與胰島素阻抗，第 2 型糖尿病之間的關聯性已有文章做過相關討

論²³，本文就慢性 C 型肝炎患者接受干擾素治療後對於胰島素阻抗及未來第 2 型糖尿病發生機會的影響，作進一步說明。

干擾素治療前後的胰島素阻抗變化

到目前為止，一共有六個實驗討論慢性 C 型肝炎病人 (表一)²⁴，干擾素治療前後病人本身的胰島素阻抗變化。大多的實驗指出，如果慢性 C 肝病人可以在干擾素治療後達到 sustained virologic response (SVR，持續病毒反應)，表示血清中無法再驗到 C 型肝炎病毒的核糖核酸 (RNA)，這類型病患的胰島素阻抗在干擾素治療完成後相較於治療前有明顯的下降；但是相同的治療，如果病人追蹤之後沒有辦法達到持續病毒反應 (non-sustained virologic response, NSVR)，代表 C 型肝炎病毒沒有成功的完全廓清，病人的胰島素阻抗在干擾素治療之後 6-12 個月追蹤，相較於治療之前沒有明顯的改變^{11,25-28}；另一個實驗雖然 SVR 組別病沒有監測到相較於干擾素治療之前的明顯胰島素阻抗下降情形，但是該實驗卻發現 NSVR 組別的干擾素治療後的胰島素阻抗相較於治療之前有明顯的上升²⁹。換句話說，當慢性 C 型肝炎病人在接受干擾素治療之後，雖然曾經有文獻指出，干擾素會引發短期胰島素阻抗上升¹⁹⁻²¹，但是經過 6-48 個月的追蹤，慢性 C 型肝炎病毒能被成功廓清的病人相較於還有慢性 C 型肝炎病毒的病人，胰島素阻抗能有明顯的改善，這似乎指出病人血清中的 C 型肝炎病毒量和胰島素阻抗是有高度相關的，如果病毒量少，胰島素阻抗較小，如果病毒量較多，胰島素阻抗就會上升。

但是上述實驗當中，仍有三個問題更待釐清。第一，慢性 C 肝病人干擾素治療前的胰島素阻抗程度 (baseline insulin resistance) 似乎和病人接受干擾素治療後能否成功達到病毒廓清有高度相關^{11,25,26}，曾有三篇綜合分析文章指出，慢性 C 肝病人在干擾素治療前胰島素阻抗較小 (homeostasis model assessment insulin resistance,

附註一：HOMA-IR 計算方式如下：insulin (μU/mL) * [fasting glucose (mmol/L) / 22.5]。

表一：慢性 C 型肝炎病人在干擾素治療前後胰島素阻抗改變的研究

作者 (發表年)	實驗 類性	收案人數	病毒 基因型	治療前的胰島素 阻抗 (baseline IR) SVR 和 NSVR 兩 組是否不同	胰島素阻抗 比較時間點	有改善的項目
Romero- Gomez (2005) ¹¹	前瞻性 研究	159 人	1-4	SVR 組和 NSVR 組是不一樣的	第 2,3 基因型：干 擾素治療前和干 擾素治療 6 個月後。 第 1,4 基因型：干 擾素治療前和干 擾素治療 12 個月後	SVR 組 HOMA-IR1 有下 降 NSVR 組 HOMA-IR 沒有 下降
Kawaugchi (2007) ²⁵	前瞻性 研究	87 人	1.2	SVR 組和 NSVR 組是不一樣的	干擾素治療前和干 擾素治療後 6 個月	SVR 組 HOMA-IR 和 HOMA-β 降 NSVR 組 HOMA-IR 和 HOMA-β 沒有改變
Kawaguchi (2009) ²⁶	前瞻性 研究	72 人	1.2	SVR 組和 NSVR 組是不一樣的	干擾素治療前和干 擾素治療 6 個月後	SVR 組 ISI composite ³ 增 加, HOMA-β 下降, 但是 HOMA-IR, Insulinogenic index, PG-AUC 沒有改變 NSVR 組全部都沒有改變
Delgado- Borrego (2010) ²⁷	前瞻性 研究	96 人	1.2.4	沒有討論	干擾素治療前和干 擾素治療後 20 週	比較 SVR, partial response, NSVR 三組之間治療後 減治療前, adjusted mean HOMA-IR 有差別意義的。
Aghemo (2012) ²⁹	前瞻性 研究	399 人	1-4	SVR 組別和 NSVR 組別的一樣	干擾素治療前和干 擾素治療完成後 24 個月	SVR 組 HOMA-IR 沒有改 變 NSVR 組 HOMA-IR 上升
Thompson (2012) ²⁸	回顧性 研究	1038 人 (第 一 基因型人數 497 人, 第二基因型 人數 261 人, 第 三基因型 280 人)	1-3	沒有討論	第一基因型：干 擾素治療前和干 擾素 48 週治療後 第 2.3 基因型：干 擾素治療前和干 擾素 24 週治療後	第一基因型的 SVR 組 HOMA-IR 有下降, NSVR 組沒有改變 第 2.3 基因型的 SVR 和 NSVR 組 HOMA-IR 都 沒有改善

1. HOMA-IR: Homeostatic model assessment-insulin resistance: $\text{insulin (mU/ml)} \times [\text{fasting glucose (mmol/L)} / 22.5]$ 計算胰島素阻抗的方法之一。

2. HOMA-β: Homeostatic model assessment-beta cell function, HOMA-β 計算方式如下: $20 \times \text{insulin}(\mu\text{U/mL}) / (\text{fasting glucose (mmol/L)} - 3.5)$ 貝塔細胞胰島素分泌量檢測的方法之一。

3. ISI composite: composite insulin sensitivity index 計算方式如下: $1 / [\log \text{insulin}(\mu\text{U/mL}) + \log \text{glucose (mg/dL)}]$, 計算胰島素敏感度的方法之一。

HOMA-IR < 2) 的病患相較於胰島素阻抗較大的病人 (HOMA-IR > 2, 附註一), 干擾素治療後達到 SVR 的機會高 2.43-2.86 倍³⁰⁻³², 似乎暗指慢性 C 型肝炎病人, 如果本身胰島素敏感度高, 干擾素治療的成功率就會上升, 而達到 SVR 後的族群, 干擾素治療後胰島素敏感度又會再度提升。胰島素阻抗和病毒廓清療效之間是如何互相影響? 是否和 C 型肝炎病毒的基因型有關

係? 抑或是和病人本身的代謝因子, 像是: 身高體重指數、膽固醇...等, 影響著干擾素的療效? 確切機轉又是什麼? 以上的疑問需要更多的研究說明。

第二, 部分研究指出, 干擾素治療之後相較治療之前, SVR 組別不僅胰島素阻抗改善, 胰島細胞分泌的胰島素量 (homeostasis model assessment-β[HOMA-β], 附註二) 也有顯著的下

附註二: HOMA-β計算方式如下: $20 \times \text{insulin}(\mu\text{U/mL}) / (\text{fasting glucose (mmol/L)} - 3.5)$.

降^{25,26}，但 NSVR 組別卻無法觀察到胰島素分泌量的改變。這是否可以解釋，病人在感染 C 型肝炎病毒之後，身體是以增加胰島細胞的胰島素分泌量來代償胰島素阻抗上升的情形，而當 C 型肝炎病毒量在干擾素治療後下降時，胰島細胞的分泌量會再次下降。但目前沒有更精確的研究說明，C 型肝炎病毒感染人體後，胰島細胞是如何因應？以及當 C 型肝炎病毒被廓清之後，胰島細胞的影響又是什麼？

第三，不同的基因型的慢性 C 肝病人，干擾素治療後相較於治療前的胰島素阻抗的改變似乎不一樣，有實驗指出，基因型 1 的慢性 C 肝病人，SVR 組別可以明顯觀察到胰島素阻抗下降的情形，但是在基因型 2/3 的慢性 C 型肝炎病人，就算接受干擾素治療後成功將病毒廓清乾淨，抵達 SVR 組，卻沒有顯著的胰島素阻抗下降²⁸。這是否暗示著不同的基因型的 C 型肝炎病毒引起的胰島素阻抗機轉是不一樣的？我們還需要更多的研究來說明上述的疑問。

干擾素治療對於第 2 型糖尿病發生率的影響

雖然上述多個實驗指出，在追蹤 6~48 個月之後，干擾素治療後 SVR 組病人的胰島素阻抗有改善的機會，但胰島素阻抗畢竟是個研究的計算值，在臨床預測慢性 C 型肝炎併發症上，不具有明確的意義。因此，另有四個實驗相較於上述以胰島素阻抗的變化當作實驗結果，這些實驗則是研究慢性 C 型肝炎病人，干擾素治療後，長期追蹤發生第 2 型糖尿病的比率（表二）²⁴。2006 年 Simo et al. 和 2008 年 Romero-Gomez et al. 分別將 234 位及 734 位沒有糖尿

病病史的慢性 C 型肝炎病人分成 SVR 和 NSVR 組，兩個實驗分別對自己的研究對象在干擾素治療後追蹤 68 個月以及 27 個月，發現 SVR 組第 2 型糖尿病發生率是 NSVR 組的 0.48 倍³³ 和 0.44 倍³⁴。2009 年 Arase et al. 也發表 2842 位沒有糖尿病病史的慢性 C 型肝炎病人平均追蹤 6.4 年的報告，發現這 6.4 年之間，NSVR 組相較於 SVR 組第 2 型糖尿病風險上升 2.73 倍，換句話說 SVR 組相較於 NSVR 組的第 2 型糖尿病的機會下降 0.37 倍³⁵。

但是，也有持相反意見的研究，2008 年 Giordanino et al 追蹤 202 位在干擾素治療前血糖完全正常的慢性 C 型肝炎病患，在持續觀察 8 年後，長期有達到 C 肝病毒廓清的組別中有 14.5% 的病患後來罹患第 2 型糖尿病或血糖異常的問題，但 NSVR 組也有 18.8% 的病人在發現有第 2 型糖尿病或是血糖異常的狀況，隨然兩者之間的風險比為 0.60，但兩者之間並沒有顯著的差異³⁶。為何 Giordanino 的研究和之前的研究結果不同呢？相較於之前三者的研究，Giordanino 研究中，NSVR 組的第 2 型糖尿病風險並沒有上述其他研究來的高，可能是 Giordanino 實驗當中的年紀和身高體重值數，相較其他研究的受試者都較低；第二，文獻指出，干擾素治療前，慢性 C 型肝炎患者本身的胰島素阻抗會有意義的影響達到 SVR 的機率，如果基礎胰島素阻抗較低，成功廓清的機會就較高；如果基礎胰島素阻抗較高，廓清病毒的機會就較低³⁰⁻³²。如果比較慢性 C 型肝炎病患在接受干擾素治療之後，SVR 和 NSVR 兩組之間的第 2 型糖尿病發生率作作比較，影響因子可能不能只單純考慮病毒廓清的成功與否，兩組

表二：干擾素治療對於血糖異常或是第 2 型糖尿病發生率的比較

作者 (發表年)	實驗類性	收案人數	C 肝病毒基因型	追蹤時間	SVR 組比上 NSVR 組第二型糖尿病發生機率 (95% 信賴區間)
Simo (2006) ³³	回顧性研究	610 人	1-4	5.7 +/- 2.1 年	HR:0.48 (0.24-0.98), P<0.05
Romero-Gomez (2008) ³⁴	前瞻性的研究	1059 人	1-4	27 +/- 17 月	OR: 0.44(0.20-0.97), P<0.05
Giordanino (2008) ³⁶	回顧性研究	202 人	1-4	8.4 +/- 2.4 年	HR:0.6(0.3-1.2), P=0.16
Arase (2009) ³⁵	回顧性研究	2842 人	1, 2	6.4 +/- 5 年	HR:0.37(0.23-0.56), P<0.05

在干擾素治療前的基礎胰島素阻抗程度，也要列入考慮。

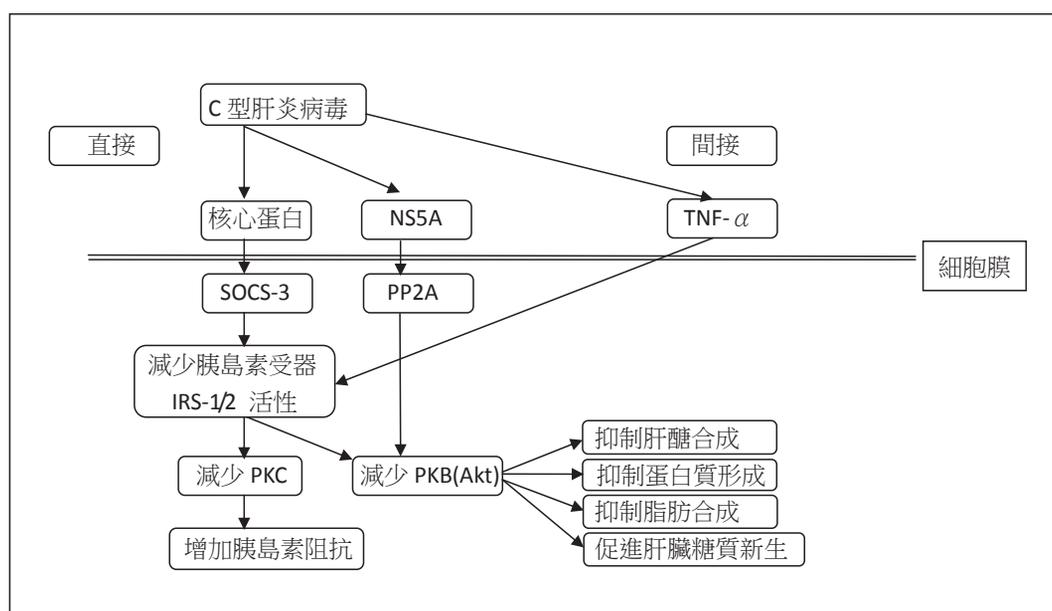
慢性 C 型肝炎引起第 2 型糖尿病的機轉

目前有許多研究致力於解開 C 肝病毒引起人體糖尿病的病理機轉，但嚴格來說，確切機轉仍不算完全明瞭。目前研究顯示或許可以從 C 型肝炎病毒在人體對胰島素阻抗直接和間接兩方面的影響來解釋(圖一)^{7,37-39}。直接影響主要是指 C 型肝炎病毒的核心蛋白(core protein)會促進 SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3) 來抑制細胞表面的胰島素受器 -1/2 (insulin receptor substrate 1/2 [IRS-1/2])^{37,40,41} 或是 C 型肝炎病毒核糖核酸的 NS5A (Nonstructural protein) 和內質網壓力(endoplasmic reticulum stress, ER stress) 會刺激 PP2A (protein phosphatase 2A)。兩者皆會造成下游的 PKB (protein kinase B, 又叫 Akt) 或是 PKC (protein kinase C) 分泌減少，進而造成胰島素阻抗⁴⁰。另一條所謂間接的影響是指細胞激素(cytokine)；人類的免疫系統為了對抗 C 型肝炎病毒，T 淋巴球會分泌一系列

的細胞激素，而其中的腫瘤壞死因子 α (Tumor necrosis factor- α)^{26,42-45} 以及 IL-6 也會降低 IRS-1/2 的反應，之後引起的下游反應就和前述機轉相近，因為胰島素受器的活化下降，再次促使 PKB 和 PKC 的減少，使細胞對葡萄糖的吸收下降，肝醣合成下降，蛋白質合成下降，脂質合成下降，但是肝臟的糖質新生作用反而轉趨旺盛。長時間下來，臨床上病人就會出現血糖異常。

干擾素治療達到 SVR，可以降低第二型糖尿病風險的機轉

上述的研究似乎說明了接受干擾素治療的慢性 C 型肝炎病人，SVR 組相較於 NSVR 組，胰島素阻抗會下降，長期血糖異常的情形和第二型糖尿病發生率都會下降。但這背後的機轉是什麼呢？雖然目前仍未有直接的證據說明干擾素治療對於胰島素阻抗改變或是降低糖尿病的機轉為何，但是基於下列三個發現：(1) 罹患慢性 C 型肝炎的病人胰島素阻抗上升⁴⁶；(2) 老鼠實驗上如果有感染 C 型肝炎病毒，胰島素阻抗也會上升^{45,47}；(3) 接受干擾素治療的慢性



IRS-1/2, insulin receptor substrate 1/2; NS5A, Nonstructural protein; PP2A, protein phosphatase 2A; PKB, protein kinase B, 又叫 Akt; PKC, protein kinase C; SOCS-3, suppressor of cytokine signaling 3; TNF- α , tumor necrosis factor- α .

圖 1：C 型肝炎病毒引起胰島素阻抗的機轉。

C 型肝炎病人，SVR 組胰島素阻抗相較治療前有明顯下降，但 NSVR 組的胰島素阻抗不會改變^{11,25-28}。這似乎說明，C 型肝炎病毒仍是造成胰島素阻抗的主要機轉。相較於短期干擾素藥物本身引起病患胰島素阻抗輕微上升，長期干擾素對於 C 型肝炎病毒廓清療效，可能才是胰島素阻抗下降，糖尿病風險下降最合理解釋。但上述的理論到目前都只是假說，我們仍需要更多基礎的實驗，來證實兩者之間的關係。

建議

一、臨床照護的建議

雖然干擾素在臨床使用上有許多的副作用，但是似乎有接受過干擾素治療的 SVR 病人較 NSVR 病人，長期罹患第 2 型糖尿病的風險會下降。換句話說，後者是屬於高風險罹患糖尿病的族群。臨床醫師需要定期篩檢追蹤該族群的血糖變化，及早發現血糖異常或是罹患糖尿病的病人，提醒病患飲食運動對於血糖的幫助，以及適時的藥物介入治療，延緩慢性 C 型肝炎病人因罹患糖尿病引起的代償不全肝臟疾病、腹水、自發性細菌性腹膜炎、腎臟功能異常、肝癌、肝腦病變，門脈高壓，食道靜脈瘤出血，以及粥狀硬化等眾多不良併發症的影響。

二、衛生醫療政策上的建議

慢性 C 型肝炎和糖尿病的相關性越益明確，是否在慢性 C 型肝炎病患，未接受干擾素治療或是接受干擾素介入之後的 NSVR 族群，因為糖尿病的發生率增加，會增加慢性 C 型肝炎病患肝硬化，肝腦病變，食道靜脈瘤出血，腹水，慢性腎臟病，肝癌等等併發症比率，及長期醫療的支出。因此對於慢性 C 型肝炎的干擾素治療，當更加積極。

三、未來研究的建議

干擾素對於糖尿病風險下降的好處，到底是因為病毒廓清的原因？或是干擾素本身藥物的好處？尚需更多研究進行討論。如果是因為病毒廓清的好處，最新的 C 型肝炎治療藥物 -

直接抗病毒藥物 (Direct acting antivirals)，能夠達到更好的 C 型肝炎病毒廓清率，可預期可以降低更多第 2 型糖尿病的風險。如果這是干擾素治療慢性 C 肝的特殊保護效果，我們除了比較 SVR 組 NSVR 組之間第 2 型糖尿病罹患風險，我們也可以比較有接受干擾素治療的慢性 C 型肝炎組和沒有接受干擾素治療的慢性 C 型肝炎組，甚至是 SVR 和一般未曾罹患過慢性 C 型肝炎，罹患第 2 型糖尿病的風險。相信需要更多的不同類型的研究，來幫助我們釐清眾多的疑惑。

結語

慢性 C 型肝炎是全球性的問題，也是我國當前衛生醫療的重要議題，慢性 C 型肝炎衍伸的併發症越來越受到重視，特別是患者血糖的不穩定，增加第 2 型糖尿病的風險，都越來越明確。接受干擾素的治療而達到有效的病毒廓清的病人，似乎可以降低胰島素阻抗和長期罹患糖尿病的風險。如何在慢性 C 型肝炎的族群中，給予更全面的照護，特別是降低第 2 型糖尿病的風險或是及早發現治療，是每位臨床醫師重要的挑戰。

參考文獻

1. World Health Organization 2016; [Pageshttp://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/).
2. Cacoub P, Gagnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014; 46 (Suppl 5): S165-73.
3. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology* 2016; 150: 1599-608.
4. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008; 49: 831-44.
5. Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1642-51.
6. Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014; 60: 823-31.
7. Gastaldi G, Goossens N, Clement S, Negro F. Current level of evidence on causal association between hepatitis C virus and type 2 diabetes: A review. *J Adv Res* 2017; 8: 149-59.

8. Butt Z, Jadoon NA, Salaria ON, et al. Diabetes mellitus and decompensated cirrhosis: risk of hepatic encephalopathy in different age groups. *J Diabetes* 2013; 5: 449-55.
9. Jeon HK, Kim MY, Baik SK, et al. Hepatogenous diabetes in cirrhosis is related to portal pressure and variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3335-41.
10. Garcia-Compean D, Gonzalez-Gonzalez JA, Lavallo-Gonzalez FJ, Gonzalez-Moreno EI, Villarreal-Perez JZ, Maldonado-Garza HJ. Current concepts in diabetes mellitus and chronic liver disease: Clinical outcomes, hepatitis C virus association, and therapy. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 371-80.
11. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636-41.
12. Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8963-73.
13. Hashemi N, Rossi S, Navarro VJ, Herrine SK. Safety of peginterferon in the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 771-81.
14. Abdel-Hamid N, Jubori TA, Farhan A, et al. Underlying pathways for interferon risk to type II diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2013; 9: 472-7.
15. Gisslinger H, Svoboda T, Clodi M, et al. Interferon-alpha stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 489-95.
16. Muller H, Hammes E, Hiemke C, Hess G. Interferon-alpha-2-induced stimulation of ACTH and cortisol secretion in man. *Neuroendocrinology* 1991; 54: 499-503.
17. Muller H, Hiemke C, Hammes E, Hess G. Sub-acute effects of interferon-alpha 2 on adrenocorticotrophic hormone, cortisol, growth hormone and prolactin in humans. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 459-65.
18. Roosth J, Pollard RB, Brown SL, Meyer WJ, 3rd. Cortisol stimulation by recombinant interferon-alpha 2. *J Neuroimmunol* 1986; 12: 311-6.
19. Chedin P, Cahen-Varsaux J, Boyer N. Non-insulin-dependent diabetes mellitus developing during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996; 125: 521.
20. Imano E, Kanda T, Ishigami Y, et al. Interferon induces insulin resistance in patients with chronic active hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 28: 189-93.
21. Koivisto VA, Pelkonen R, Cantell K. Effect of interferon on glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes* 1989; 38: 641-7.
22. Zhao YA-O, Xing HA-O. A different perspective for management of diabetes mellitus: controlling viral liver diseases. *J Diabetes Res* 2017(2314-6753 (Electronic)).
23. 張育霖. 概述慢性C型肝炎與脂肪肝及胰島素抗性之關連. *內科學誌*. 2012; 23: 267-73.
24. Vanni E, Bugianesi E, Saracco G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality? *Dig Liver Dis* 2016; 48: 105-11.
25. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 570-6.
26. Kawaguchi Y, Mizuta T, Oza N, et al. Eradication of hepatitis C virus by interferon improves whole-body insulin resistance and hyperinsulinaemia in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29: 871-7.
27. Delgado-Borrego A, Jordan SH, Negre B, et al. Reduction of insulin resistance with effective clearance of hepatitis C infection: results from the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 458-62.
28. Thompson AJ, Patel K, Chuang WL, et al. Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3. *Gut* 2012; 61: 128-34.
29. Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012; 56: 1681-7.
30. Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T, et al. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 297-305.
31. Deltenre P, Louvet A, Lemoine M, et al. Impact of insulin resistance on sustained response in HCV patients treated with pegylated interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Hepatol* 2011; 55: 1187-94.
32. Laurito MP, Parise ER. Association between insulin resistance and sustained virologic response in hepatitis C treatment, genotypes 1 versus 2 and 3: systematic literature review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis* 2013; 17: 555-63.
33. Simo R, Lecube A, Genesca J, Esteban JI, Hernandez C. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care* 2006; 29: 2462-6.
34. Romero-Gomez M, Fernandez-Rodriguez CM, Andrade RJ, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 48: 721-7.
35. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 49: 739-44.
36. Giordanino C, Bugianesi E, Smedile A, et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2481-7.
37. Kawaguchi Y, Mizuta T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2888-901.
38. Naing C, Mak JW, Wai N, Maung M. Diabetes and infections-hepatitis C: is there type 2 diabetes excess in hepatitis C infection? *Curr Diab Rep* 2013; 13: 428-34.
39. Garcia-Compean D, Gonzalez-Gonzalez JA, Lavallo-Gonzalez FJ, Gonzalez-Moreno EI, Villarreal-Perez JZ, Maldonado-Garza HJ. Current Concepts in Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: Clinical Outcomes, Hepatitis C Virus Association, and Therapy. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 371-80.
40. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology*

- 2003; 38: 1384-92.
41. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004; 165: 1499-508.
42. Eguchi Y, Mizuta T, Ishibashi E, et al. Hepatitis C virus infection enhances insulin resistance induced by visceral fat accumulation. *Liver Int* 2009; 29: 213-20.
43. Knobler H, Zhornicky T, Sandler A, Haran N, Ashur Y, Schattner A. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus-diabetes association. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2751-6.
44. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Simo R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: A case-control study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1096-101.
45. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126: 840-8.
46. Romero-Gomez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7075-80.
47. Narita R, Abe S, Kihara Y, Akiyama T, Tabaru A, Otsuki M. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2004; 41: 132-8.

Impact of Interferon Based Therapy in HCV Patients on Insulin Resistance and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus

Ming-Chieh, Tsai^{1,2}, Shu-I Wu^{2,3,4}, Sung-Chen Liu^{1,2}, and Chun-Chuan Li^{1,2}

¹*Department of Endocrinology, Department of Internal Medicine,*

³*Section of Psychiatry, Mackay Memorial Hospital, Taipei Branch, Taiwan;*

²*Department of Medicine, ⁴Department of Audiology and Speech Language Pathology, Mackay Medical College, Taipei, Taiwan*

Chronic hepatitis C is a global health issue. Beside the liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, chronic hepatitis C may lead to several extra-hepatic manifestations including mixed cryoglobulinemia, chronic kidney disease, end-stage renal disease, lymphoma, lichen planus, Sjogren's syndrome, depression and type 2 diabetes mellitus. Chronic hepatitis C with type 2 diabetes mellitus would increase the rate of decompensated liver cirrhosis, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, renal dysfunction, hepatocellular carcinoma, hepatic encephalopathy, portal hypertension and esophageal varices bleeding. Interferon based therapy is the commonest treatment for hepatitis C among many countries. Although interferon based therapy may induce insulin resistance by counter-regulatory hormones increasing, patients with sustained virologic response (SVR) among HCV-infected patients with interferon were noted with lower insulin resistance compared to baseline and the reduction of type 2 diabetes mellitus risk compared to non-sustained virologic responders. HCV-infected patients with interferon based therapy with SVR may reduce the risk of type 2 diabetes mellitus. (*J Intern Med Taiwan* 2017; 28: 344-351)