

C 型肝炎感染是否會增加糖尿病發生的機會：C 型肝炎盛行社區之斷面研究

李佩倫 王景弘 盧勝男 郭秀玲*

高雄長庚醫院 內科部胃腸肝膽系 *雲林縣北港鎮衛生所

摘 要

許多文獻報告慢性 C 型肝炎感染可能與一些肝臟外的疾病有關，而非胰島素依賴型糖尿病可能是其中的一種表現。為了進一步探討 C 型肝炎與糖尿病的關係，在中台灣一個 C 型肝炎盛行的社區進行斷面研究。共有 179 位四十歲以上的居民接受血清 C 型肝炎抗體 (anti-HCV) 及空腹血糖的檢測，糖尿病的診斷是依照世界衛生組織新的準則，即空腹血糖大於 126mg/dL。比較糖尿病者與非糖尿病者的年齡、性別、身體質量指數 (Body mass index, BMI)、anti-HCV、B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、及 alanine transaminase (ALT) 等是否有差異。結果 20 位 (11.2%; 95% 信賴區間 6.6%~15.8%) 受檢者被診斷為糖尿病。上述變項包括 C 型肝炎抗體，皆與糖尿病與否無關。本研究的結論顯示 C 型肝炎感染與糖尿病二者之間並無相關。

關鍵詞：C 型肝炎 (HCV)

非胰島素依賴型糖尿病 (Non-insulin dependent DM)

前言

C 型肝炎病毒是非 A、非 B 及輸血後肝炎的主要病原體 1,2，C 型肝炎感染亦可能引起一些肝臟外疾病像混合型冷球蛋白血症 (mixed cryoglobulinemia) 3，膜增生性腎絲球腎炎 (Membranoproliferative glomerulonephritis) 4，表皮吡咯紫質沉著症 (porphyria cutanea tarda) 5，這些疾病可能是經由 C 型肝炎病毒與宿主的免疫系統的交互作用而產生。雖有文獻報告 C 型肝炎患者有較多合併糖尿病的機會，至今仍無定論 6-20。有關此類的研究甚多，但多為醫院內研究 6-19，少有以社區族群探討此課題 20。一般族群研究因 C 型肝炎盛行率不高而難以執行。本研究選取一個 C 型肝炎盛行的社區為對象，以空腹血糖為診斷標準，提供 C 型肝炎抗體陽性者是否有較高的比例的空腹糖尿病升高的社區基本流行病學資料。

材料與方法

雲林縣元長鄉五塊村為 C 型肝炎盛行地區，四十歲以上居民 C 型肝炎陽性率為

72%。於八十五年十二月，依據戶籍資料該村約有八百位四十歲以上人口設籍，以郵件及村中廣播系統通知該鄉居民前來檢查，共有 179 位四十歲以上居民受檢，含男性 70 人、女性 109 人。除已發表論文中以提及檢查之 C 型肝炎抗體 (anti-HCV)、B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、Alanine transaminase (ALT) 之外，還檢查空腹血糖及測量身高、體重來求得身體質量指數 (body mass index, BMI, Kg/m²)。空腹血糖的檢測，以含 NaF 的真空試管採取靜脈血，並於採血後四小時檢驗完成，根據世界衛生組織新的定義，以高於 126mg/dL 時定義為糖尿病 22，BMI 在本文中以連續變項分析。統計分析上，以 t-檢定與費雪式恰當檢驗(Fisher 掇 exact test)來比較糖尿病組與非糖尿病組間各變項的差異。

結果

共有 11.2% (20/179; 95%信賴區間 6.6%~15.8%) 的居民被診斷為糖尿病。比較糖尿病與非糖尿病兩組，年齡 (65.3±9.5 VS 61.4±11.3 歲, p=0.140)、男女性比 (9/11 VS 61/98, p=0.630)、BMI (25.3±3.8 VS 24.0±6.9, p=0.433)、HBsAg 帶原率 (15.0% VS 13.8%, p=1.0)、anti-HCV 陽性率 (70.0% VS 72.3%, p=0.796)、ALT (88±83 VS 68±87, p=0.306) 等變項皆無差異。

討論

根據過去來自歐洲、美洲、中東及亞洲的文獻報告，絕大多數的結果皆認為 C 型肝炎感染的病人與其它非 C 型肝炎之肝病或對照組比較 (0.1% 至 11.2%)，有較高的第二型糖尿病盛行率 (7.5% 至 50%) 6-16, 20，只有少數報告指出這兩個疾病並無關聯 18,19。本研究結果卻與這些報告呈現相反的結果。在肝硬化或嚴重的肝衰竭情況下會有葡萄糖不耐症 (glucose intolerance) 而造成糖尿病生成效應 (diabetogenic effect) 是被大家接受的，其原因包括增加糖質新生 (gluconeogenesis)，肝臟分析肝醣或葡萄糖的能力降低及身體周邊對葡萄糖的利用及肝醣儲存能力降低等 23。然而過去的研究有相當比例為肝硬化的病人，而且皆呈現與第二型糖尿病有統計上的相關性 6-10。在本研究中，肝硬化所佔的比例相當少，一篇報告指出慢性 C 型及 B 型肝炎感染但無肝硬化並不會增加糖尿病的盛行率，只有年齡呈現相關性，然而一旦有肝硬化，則不論是什麼原因造成的 (C 型、B 型、酒精性肝炎)，其糖尿病發生的盛行率呈有意義的增加 18。本研究結果與這篇報告類似，這結果顯示研究族群的差異 (社區的一般族群對醫院求診或住院族群) 有可能是造成相反結果的原因之一。

本研究在鄉間進行該鄉為一相當封閉的社區，雖有八百人設籍，但估計長住人口可能在六成以下，有近兩百人回應，以社區研究而言人數以有相當的代表性，在研究當時並未有人發表當地 C 型肝炎盛行，社區篩檢以一般體檢為號召，並無標示特別為肝炎或糖尿病檢查，期望減少回應個案的病因動機差異。要施行血糖的檢查，需囑咐個案空腹以加 NaF 的試管採血並要短時間內送檢，一般社區研

究執行上難度較高，無法以存留血清施行，加上要有足夠 C 型肝炎抗體陽性的個案數皆屬不易，因此本研究的資料有一定的價值性。與醫院研究相比，社區研究可能有下列優點，如：有較有代表性的盛行率，有較理想的對照組等。此外，糖尿病的盛行率亦有城鄉等地理性的差異，本研究之非糖尿病對照組來自於同一社區，可以校正因環境因素所引起的差異。在糖尿病的診斷上，因過去其他社區研究執行葡萄糖耐受試驗的經驗 24,25，認為可行性不高，本研究僅採用空腹血糖為診斷標準，並未檢查飯後血糖或以問卷調查糖尿病的治療史，可能會因遺漏僅飯後血糖高或經良好控制而稍微低估糖尿病的盛行率，或因僅以一次空腹血糖升高即診斷為糖尿病而使盛行率稍微高估。研究族群 C 型肝炎抗體陽性率高達 72.1% 無陽性樣本數不足之虞，但僅 20 例有糖尿病則可能會因統計之檢力 (power) 不足，而無法檢出各相關差異。本研究顯示此一 C 型肝炎盛行地區，平均約 63 歲居民之糖尿病盛行率為 11.2% (20/179; 95% 信賴區間 6.6%~15.8%) 並未比台灣地區之成年人的 4.9~9.2% 26 高。糖尿病與否與 C 型肝炎感染沒有相關。

參考文獻

- 1.Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-4.
- 2.Okamoto H, Tsuda F, Machida A, et al. Antibodies against synthetic oligopeptides deduced from the putative core gene for the diagnosis of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1992; 15: 180-6.
- 3.Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19: 841-8.
- 4.Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 465-70.
- 5.Murphy A, Dooley S, Hillary IB, Murphy GM. HCV infection in porphyria cutanea tarda. *Lancet* 1993; 341: 1534-5.
- 6.Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, et al. Further evidence for an association between non-insulin dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999 ; 30: 1059-63.
- 7.Allion ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJ. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994 ; 21: 1135-9.
- 8.Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, et al. Hepatitis C- related cirrhosis : a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 87-90.
- 9.Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type

- 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 355-9.
10. Qureshi H, Ahsan T, Mujeeb SA, et al. Diabetes mellitus is equally frequent in chronic HCV and HBV infection. *J Pak Med Assoc* 2002; 52: 280-3.
11. Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 328-33.
12. Okan V, Araz M, Aktaran S, et al. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. *Int J Pract* 2002; 56: 175-7.
13. Ryu JK, Lee SB, Hong SJ, Lee S. Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in Korean patients. *Korean J Intern Med* 2001; 16: 18-23.
14. Simo R, Hernandez C, Genesca J, Jardi R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 998-1000.
15. Grimbert S, Valensi P, Levy-Marchal C, et al. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C. A case-control study. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 544-8.
16. El-Zayadi AR, Selim OE, Hamdy H, Dabbous H, Ahdy A, Moniem SA. Association of chronic hepatitis C infection and diabetes mellitus. *Trop Gastroenterol* 1998; 19: 141-4.
17. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 35: 279-83.
18. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G, et al. HCV and diabetes mellitus: evidence for a negative association. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2363-7.
19. El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology* 2002; 36: 1439-45.
20. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; 133: 592-9.
21. Lu SN, Wang JH, Kuo YK, et al. Predicting the prevalence of antibody to hepatitis C virus (HCV) in a community by the prevalence of elevated levels of alanine aminotransferase: a method to identify areas endemic for HCV. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67: 145-50.
22. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care* 1997; 20: 1183-97.
23. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 616-27.
24. Lu SN, Chang WY, Wang LY, et al. Risk factors for gallstone among Chinese in

- Taiwan: a community sonographic survey. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 542-6.
- 25.Chang WY, Chen CJ, Lu SN, et al. Relationship between fatty liver, alanine aminotransferase, HBsAg and hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 455-8.
- 26.Chang C, Lu F, Yang YC, et al. Epidemiologic study of type 2 diabetes in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000; 50 (supp 2): S49-59.

Does Hepatitis C Virus (HCV) Infection Increase the Risk of Diabetes mellitus : A
Cross-Sectional Community Study in A HCV-endemic Village

Pei-Lun Lee, Jing-Houng Wang, Sheng-Nan Lu, and Hsiu-Lin Kuo*

Division of Hepatogastroenterology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung
Chang-Gung Memorial Hospital, Kaohsiung and *Peikang Primary Health Care
Center, Yunlin, Taiwan

Non-insulin-dependent diabetes mellitus(DM) has been suggested to be one of the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus (HCV) infection. To elucidate the association between DM and HCV infection, this cross-sectional community study was conducted in a HCV-endemic area of central Taiwan. A total of 179 residents aged 40 years or older responded to the study. Based on the diagnosis of diabetes of the new WHO criteria (fasting plasma glucose $> 126\text{mg/dL}$), 20 (11.2%; 95% confidence interval 6.6%~15.8%) of them were diagnosed as cases of DM. Age, sex, body mass index, anti-HCV antibody HBsAg, and alanine transaminase (ALT) have been compared between DM and non-DM groups, but none has significant difference. Our results disprove that HCV infection plays a role in the development of diabetes. (*J Intern Med Taiwan* 2003; 14: 58-61)