

概述慢性 C 型肝炎與脂肪肝及胰島素抗性之關連

張育霖

郭綜合醫院 內科部

摘要

慢性 C 型肝炎 (Chronic hepatitis C) 患者可能出現相關肝外疾病 (extrahepatic manifestations)。隨醫療日益普及進步，越來越多疾病被發現與 C 型肝炎相關連。本文回顧文獻，探討 C 型肝炎與脂肪肝 (hepatic steatosis, fatty liver) 的關連性，進一步提及與胰島素抗性 (insulin resistance)、第二型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, 以下本文糖尿病皆指第二型) 的關係。慢性 C 型肝炎與脂肪肝建立關係的機轉有多篇文獻提出，主要是 C 型肝炎病毒核心蛋白影響肝細胞的脂肪代謝，使脂肪囤積於肝細胞，導致脂肪肝。而經機轉解釋或實際觀察結果都可發現，治療慢性 C 型肝炎可使脂肪肝獲得改善。慢性 C 型肝炎患者易發生胰島素抗性，相關機轉牽涉多項病毒與宿主因素，控制不佳容易發展糖尿病及脂肪代謝問題。慢性 C 型肝炎患者伴隨胰島素抗性者會加速其肝硬化。胰島素抗性使 C 型肝炎治療成效不彰。於治療 C 型肝炎前或同步控制胰島素抗性 (生活調整或藥物介入) 有些患者可獲較佳的效果。在為慢性 C 型肝炎患者追蹤治療時，應注意有否發生相關疾病，若發現須一併控制。

關鍵詞：慢性 C 型肝炎 (Chronic hepatitis C)
脂肪肝 (Hepatic steatosis, fatty liver)
胰島素抗性 (Insulin resistance)

前言

近年來國人對身體健康日益重視，體檢中常發現輕微肝功能異常。而追究肝炎的原因有多種，常見如 B、C 型肝炎病毒、酒精、脂肪肝或藥物導致。在追查肝炎的原因、常會發現患者同時有 C 型肝炎與脂肪肝，中年患者肥胖的稍多，但其中也有些患者，尤其較年輕的並不胖、身體質量指數未達肥胖等級、血脂肪落在標準值上下或上限一倍半以內，這顯示 C 型肝炎與脂肪肝有些關連性，且患者脂肪代謝似

乎出現問題。可能是病毒影響肝細胞的脂肪代謝，使脂肪囤積於肝細胞所導致。再深入探討，脂肪代謝與近年來廣被研究的胰島素抗性有關，也有許多文獻證實 C 型肝炎與糖尿病有關。近年來有多篇文獻研究可能機轉，台灣醫師也有論述，提供本土的疾病表現。

慢性 C 型肝炎患者與脂肪肝的關連

C 型肝炎是全球性的疾病，約有 3% 盛行率。在台灣 C 型肝炎患者約有 60 萬人。慢性 C 型肝炎患者約 20% 會發生肝硬化，而肝硬化者

每年有3-5%會變成肝癌。

慢性C型肝炎跟一些肝外疾病發展有關，如：糖尿病、B細胞非和杰金氏淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin lymphoma)、混合型冷球蛋白血症(mixed cryoglobulinemia)及修格連氏症候群(Sjogren's syndrome)¹。其中與糖尿病關連機轉可能牽涉近年來日益受關注的胰島素抗性，而新近的文獻經觀察統計發現慢性C型肝炎與脂肪肝也有相當高的關連性。

在慢性C型肝炎患者追蹤發現脂肪肝在這群患者中的盛行率高於一般群眾，也高於慢性B型肝炎帶原者的脂肪肝盛行率。舉例來說：慢性C型肝炎患者中約50%患者有脂肪肝²，而在B型肝炎帶原者中26%患者有脂肪肝，自體免疫肝炎中17%患者有脂肪肝³。在台灣，2001年黃醫師的文獻指出C型肝炎患者中有52%患者有脂肪肝，這些患者較胖、肝纖維化較嚴重⁴。2007年謝醫師的統計，C型肝炎患者中有30.8%患者有脂肪肝⁵。

回顧全球的文獻，3至4成C型肝炎併脂肪肝患者無任何非酒精性脂肪肝(NAFLD)的危險

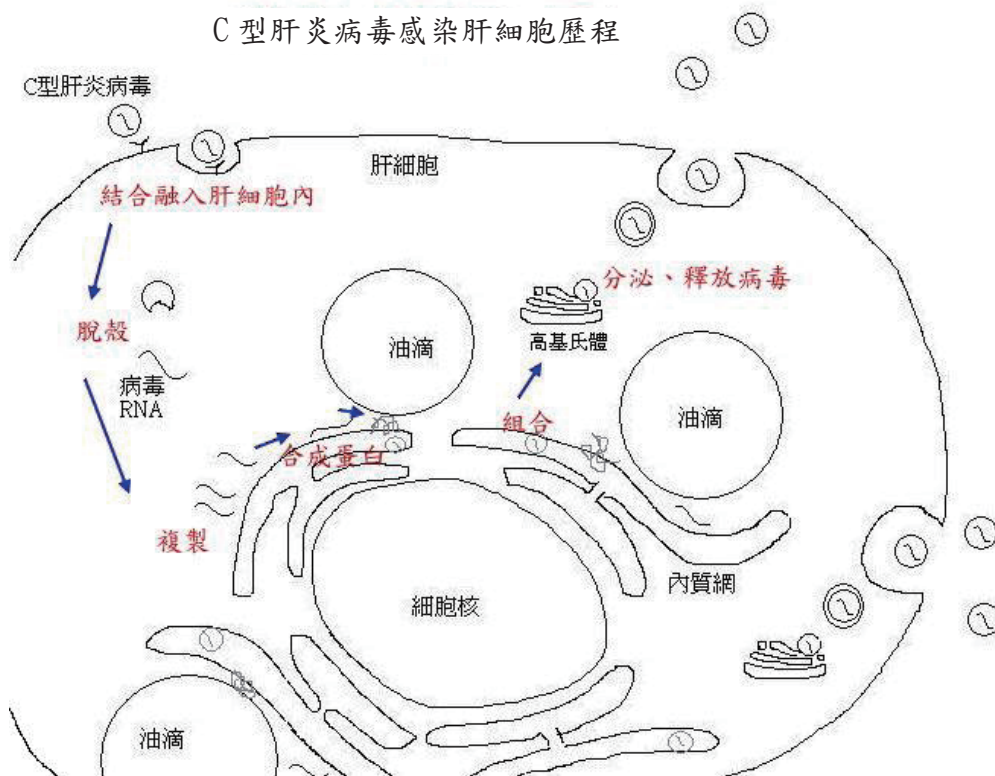
因子⁶。這些患者尤其是C型肝炎基因型第3型者，他們血清膽固醇、三酸甘油酯、脂蛋白B濃度通常不高⁷。台灣的C型肝炎病毒基因型多為第1型及第2型，情況不同，於後文論述。

C型肝炎中以基因型第3型與脂肪肝關連最強⁸。多篇論文認為C型肝炎基因型第3型本身就是一個C型肝炎與脂肪肝關連的獨立因子⁹，經治療控制C型肝炎病毒，可使脂肪肝獲得改善¹⁰。於C型肝炎非基因型第3型患者與脂肪肝的關連則與宿主因子如身體質量指數(BMI)等有關¹¹。

台灣地區之C型肝炎病毒基因型以第1型為主，約佔全部C型肝炎病毒之5至7成。其他多為第2型。台灣的文獻發現慢性C型肝炎患者有脂肪肝者，其BMI明顯較高，同文獻也指出中國(台灣)人在感染C型肝炎早期即會發生胰島素抗性且它與脂肪肝、肝硬化發展息息相關¹²。所以在台灣我們更需重視C型肝炎與胰島素抗性、脂肪肝的關連！

一、機轉

C型肝炎病毒感染肝細胞時(圖一)，需



圖一：病毒生命史。油滴(Lipid droplets)半融合於肝細胞內質網，C型肝炎病毒就在此完成複製、合成蛋白、胞器，之後組合成新病毒。

將其莢膜 (envelope) 黏附肝細胞，進而融合 (fusion)，釋放胞器進入肝細胞。接觸進入的關鍵，是病毒莢膜蛋白 (enveloped nucleocapsid) 及含非常低密度脂蛋白的脫輔基蛋白E (VLDL including apoE)，結合至肝細胞的硫酸化肝素 (heparin sulfate) 及低密度脂蛋白受器 (LDL receptor, LDLR)¹³。而Albecka學者研究指出C型肝炎病毒基因組 (HCV genome) 亦需要低密度脂蛋白受器以進行理想複製¹⁴。其他文獻指出在形成病毒RNA及其它微粒 (particles) 也需特別的脂質成分。Wolins學者指出油滴 (Lipid droplets) 半融合於肝細胞內質網¹⁵，C型肝炎病毒就在此完成複製、合成蛋白、胞器，之後組合成新病毒^{16,17} (圖一)，再進一步分泌、釋放至肝細胞外。

綜上所述，脂質在C型肝炎病毒生命史上占重要的地位。C型肝炎病毒核心蛋白會調節增加 (upregulate) 肝細胞內的脂肪量¹⁸。肝細胞內脂肪增加後，將演變成脂肪肝，同時愈多脂肪對C型肝炎病毒複製愈有利，惡性循環將加速肝功能惡化，也可預期肝硬化、肝癌發生風險會增加，這方面有文獻證實¹⁹。

C型肝炎病毒導致脂肪肝的機轉有多篇文獻提及：

C型肝炎病毒核心NS5A蛋白改變肝細胞內的脂肪代謝，使肝細胞中堆積大量三酸甘油酯，導致脂肪肝²⁰。動物實驗中，移轉C型肝炎病毒核心基因至老鼠及細胞 (core-transgenic)，會導致有相似於被C型肝炎病毒感染肝細胞內的脂質比例^{21,22}。

相關的還有微粒體的 (microsomal) 三酸甘油酯轉換蛋白 (triglyceride transfer protein, MTP)²³ 動物實驗發現C型肝炎病毒核心蛋白會影響微粒體三酸甘油酯轉換蛋白活性，干擾肝細胞合成及分泌含脂蛋白B的非常低密度脂蛋白 (VLDL)，造成三酸甘油酯堆積於肝細胞，導致脂肪肝²⁴。

有論文提到機轉可能跟高同半胱氨酸血清濃度 (hyper-homocysteinaemia) 有關，它會使內生脂質調理失控，導致脂肪囤積於肝細胞²⁵。

慢性C型肝炎患者易發生胰島素抗性，影

響代謝，導致脂肪肝。

二、影響

C型肝炎併脂肪肝使肝功能更惡化，也會加重罹患肝癌的風險¹⁹，這些患者應更積極的接受治療。

慢性C型肝炎患者與胰島素抗性及糖尿病的關連

C型肝炎患者罹患胰島素抗性或糖尿病 (本文指第二型) 的風險為無C型肝炎感染者的兩倍²⁶。在美國的研究，C型肝炎患者罹患糖尿病的風險甚至達一般人的三倍²⁷。

胰島素抗性及葡萄糖代謝不全 (glucose metabolism impairment) 較常發生在C型肝炎基因型第一型或第四型患者及血清C型肝炎病毒RNA濃度高者，風險為一般人3倍²⁸。在肝病早期即出現，隨肝纖維化日益惡化，這些患者也常有脂肪肝。胰島素抗性是肝硬化的獨立危險因子之一²⁹。

胰島素抗性惡化會影響干擾素治療慢性C型肝炎的效果，降低快速病毒學反應 (rapid virological response, RVR)³⁰。理論上，在這些患者使用胰島素增敏藥物如 thiazolidinediones 或 metformin 應可降低其胰島素抗性，改善C型肝炎治療反應，但臨床觀察效果沒這麼理想³¹。Harrison於2012年發表，針對慢性C型肝炎基因型第1型患者併胰島素抗性患者於長效干擾素及雷巴威林 (ribavirin) 合併治療前或治療中使用 pioglitazone，相較未用 pioglitazone 組血糖、HbA1C 及胰島素抗性有改善，但病毒學反應無顯著改善³²。Romero2008年的文獻指出慢性C型肝炎併胰島素抗性患者於長效干擾素及雷巴威林合併治療時加用 metformin 對治療效果的影響，在女性可改善持續病毒學反應³³。Yu於2012年發表，併用 metformin、長效干擾素及雷巴威林治療C型肝炎基因型第1型併胰島素抗性患者，可改善其胰島素敏感性及持續病毒學反應³⁴。

藉抗病毒藥物治療中斷C型肝炎病毒複製，達持續病毒學反應 (sustained virological response, SVR) 時，胰島素抗性會隨之改善³⁵。

日本 Arase 等學者的研究發現 C 型肝炎患者罹患糖尿病的累積比例：於第 5 年 3.6%，於第 10 年 8.2%，於第 15 年 17%。經干擾素治療達持續血清學反應者罹患糖尿病的比例降低三分之二³⁶。埃及的一篇研究發現洗腎糖尿病患者相較無糖尿病者有 10 倍罹患 C 型肝炎的風險³⁷。

一、機轉

人體內對胰島素敏感的主要部位為骨骼肌、脂肪組織及肝臟。胰島素接觸它們表面的胰島素受器 (insulin receptor substrate, IRS, 再細分為 IRS-1 及 IRS-2) 後啟動一連串反應，增加葡萄糖吸收。罹患 C 型肝炎後，經病毒因子及宿主因素多方面影響以致患者病情不同，對治療反應也有差異。

經 C 型肝炎病毒核心蛋白影響，胰島素受器 (IRS) 尤其 IRS-1 活性減少，承續反應自然降低。病毒核心蛋白促使鈣離子進入粒腺體，使粒腺體及內質網失能，隨之細胞內活躍氧化物質 (reactive oxygen species, ROS) 增加。經治療 C 型肝炎，可使胰島素受器恢復活性，胰島素抗性改善³⁸。

C 型肝炎病毒 RNA 的 NS5A 藉促使粒腺體內活躍氧化物質增加及附合至肝細胞及 B 細胞細胞膜上的 Toll-like 受器 4 (TLR-4)，進而增加發炎因子如腫瘤壞死因子 α (tumor necrosis factor- α ,

TNF- α)、IL-6 及 IL-8 的濃度³¹。病毒造成發炎時，發炎因子如腫瘤壞死因子 α 也會損傷胰島素受器 IRS-1，導致進一步胰島素抗性及葡萄糖代謝異常²⁷。

脂肪代謝異常後，血液中過多的自由脂肪酸 (free fatty acids) 也會加重胰島素抗性惡化。可能機制是損害肌肉的蛋白質激酶 $\lambda\xi$ (protein kinase C lamda, PKC λ) 及蛋白質激酶 C XI (protein kinase C XI, PKC ξ)³⁹。

另一可能機轉與氧化壓力有關，c-Jun N-terminal kinase (JNK) 是胰島素與細胞結合後，細胞內反應流程關鍵之一，會受這類壓力影響，也會被 TNF- α 及脂肪酸活化，阻斷反應流程⁴⁰。

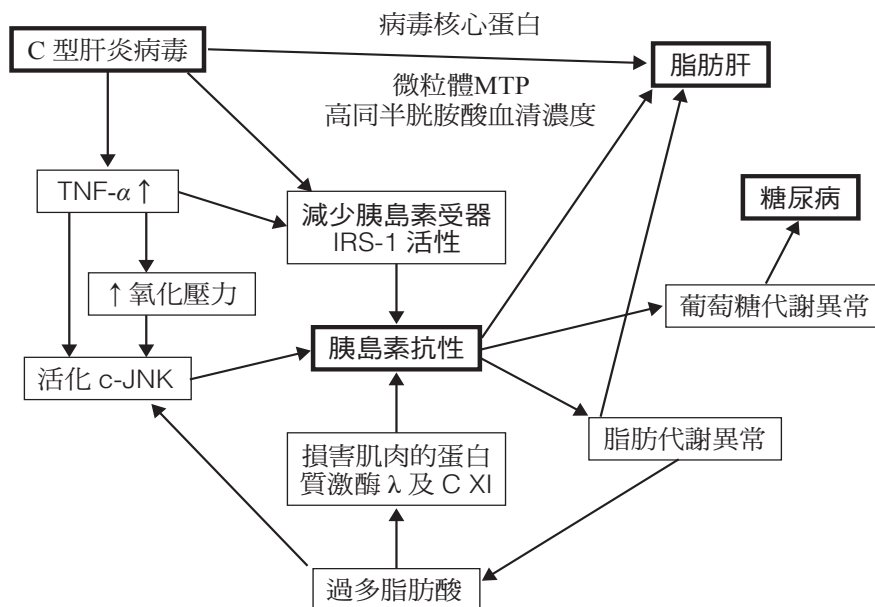
總整理部分可能相關機轉如圖二：

二、影響

台灣文獻指出 C 型肝炎患者早期即會發生胰島素抗性且它與脂肪肝、肝硬化發展息息相關¹²。

台灣文獻也指出胰島素抗性是治療 C 型肝炎第一型能否達成持續血清學反應的關鍵因子之一。在治療前或治療中控制胰島素抗性可提升持續血清學反應的成功機會⁴¹。

台灣文獻指出 C 型肝炎患者伴隨胰島素抗性著，不管有否糖尿病，都較易罹患肝癌⁴²。



圖二：慢性 C 型肝炎、胰島素抗性、脂肪肝、糖尿病之間關連的部分可能機轉。

有相關疾病時的治療方案

由以上論述，慢性C型肝炎、脂肪肝、胰島素抗性、糖尿病之間有相關連。在為慢性C型肝炎患者追蹤檢查時，應提高警覺有否相關疾病出現，如使用健保提供一般民眾40歲以上每三年一次成人健檢，65歲以上每年一次成人健檢，檢驗含血糖、血脂肪，當然若有懷疑時也可做更密集更廣的追蹤。而為慢性C型肝炎患者安排腹部超音波常規追蹤時也可檢查是否有脂肪肝。在台灣的研​​究，慢性C型肝炎患者以腹部超音波診斷脂肪肝的敏感度(sensitivity)為71.1%，專一性(specificity)為72.9%⁴³。脂肪肝最明確診斷的方式是作肝臟切片，可是在台灣民眾接受度不高。

當併發相關疾病時，治療作相關調整會有助益：

一、慢性C型肝炎患者肝細胞內脂肪堆積，加重病毒複製，惡性循環。欲打破此僵局，最容易做到的是經生活調整減重，減少脂肪囤積體內，對於慢性C型肝炎患者應有好處，文獻證實即使只剛開始減重活動3個月，肝組織上就可見改善⁴⁴，而肥胖對治療C型肝炎有負向影響⁴⁵。於以長效干擾素、雷巴威林合併治療慢性C型肝炎前施行低卡路里餐降低身體質量指數(BMI)10%，可改善胰島素抗性及病毒學反應⁴⁶。

二、理論上，於治療慢性C型肝炎時合併加強胰島素感受性的藥物如pioglitazone或metformin等，或statin藥物改善血脂，可能對控制病毒改善肝組織、功能有助益⁴⁷。依目前文獻回顧，治療慢性C型肝炎及胰島素抗性患者時併加metformin於一些文獻提及可改善持續病毒學反應³⁴。於治療慢性C型肝炎時併用pioglitazone，可改善胰島素抗性，但對病毒學反應助益尚無定論，這方面需要更多研究印證。

結論

在台灣慢性C型肝炎患者多，在例行追蹤時，應留意相關疾病如胰島素抗性、脂肪肝、糖尿病的發展，同時予以控制。合併長效干擾

素與雷巴威林治療C型肝炎前或當中須兼顧相關胰島素抗性、脂肪肝、糖尿病的控制，可使肝功能、組織的維護更完善，也避免這些疾病再發展至更嚴重併發症。

參考文獻

1. Jacobson IM, Cacoub P, DalMaso L, et al. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 1017-29.
2. Bondini S, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C infection. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52: 135-43.
3. Adinolfi LE, Durante-Mangoni E, Zampino R, et al. Review article: hepatitis C virus-associated steatosis--pathogenic mechanisms and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(Suppl 2): 52-5.
4. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 190-5.
5. Hsieh MH, Lee LP, Hsieh MY, et al. Hepatic steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C in Taiwan. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60: 377-81.
6. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 586-97.
7. Serfaty L, Andreani T, Giral P, et al. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34: 428-34.
8. Machado MV, Cortez-Pinto H. Insulin resistance and steatosis in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2009; 8(Suppl 1): S67-75.
9. Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S, et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut* 2004; 53: 406-12.
10. Kumar D, Farrell GC, Fung C, et al. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: Reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology* 2002; 36: 1266-72.
11. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33: 1358-64.
12. Chu CJ, Hung TH, Hwang SJ, et al. Association of insulin resistance with hepatic steatosis and progression of fibrosis in Chinese patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 2157-61.
13. Moriishi K, Matsuura Y. Exploitation of lipid components by viral and host proteins for hepatitis C virus infection. *Front Microbiol* 2012; 3: 54.
14. Albecka A, Belouzard S, DeBeeck AO, et al. Role of low-density lipoprotein receptor in the hepatitis C virus life cycle. *Hepatology* 2012; 55: 998-1007.
15. Wolins NE, Brasaemle DL, Bickel PE. A proposed model of fat packaging by exchangeable lipid droplet proteins. *FEBS Lett* 2006; 580: 5484-91.

16. Bosen B, Granio O, Bartenschlager R, et al. A concerted action of hepatitis C virus p7 and nonstructural protein 2 regulates core localization at the endoplasmic reticulum and virus assembly. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1002144.
17. Counihan NA, Rawlinson SM, Lindenbach BD. Trafficking of hepatitis C virus core protein during virus particle assembly. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1002302.
18. Hope RG, McLauchlan J. Sequence motifs required for lipid droplet association and protein stability are unique to the hepatitis C virus core protein. *J Gen Virol* 2000; 81: 1913-25.
19. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003; 97: 3036-43.
20. Shi ST, Polyak SJ, Tu H, et al. Hepatitis C virus NS5A colocalizes with the core protein on lipid droplets and interacts with apolipoproteins. *Virology* 2002; 292: 198-210.
21. Koike K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, et al. Lipid metabolism and liver disease in hepatitis C viral infection. *Oncology* 2010; 78(Suppl 1): 24-30.
22. Miyoshi H, Moriya K, Tsutsumi T, et al. Pathogenesis of lipid metabolism disorder in hepatitis C: polyunsaturated fatty acids counteract lipid alterations induced by the core. *J Hepatol* 2011; 54: 432-8.
23. Mirandola S, Bowman D, Hussain MM, et al. Hepatic steatosis in hepatitis C is a storage disease due to HCV interaction with microsomal triglyceride transfer protein (MTP). *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 13.
24. Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J* 2002; 16: 185-94.
25. Adinolfi LE, Ingrosso D, Cesaro G, et al. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2005; 41: 995-1003.
26. White DL, Ratzliff V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008; 49: 831-44.
27. Basaranoglu M, Basaranoglu G. Pathophysiology of insulin resistance and steatosis in patients with chronic viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4055-62.
28. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 416-23.
29. Milner KL, van der Poorten D, Trenell M, et al. Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than hepatic insulin resistance. *Gastroenterology* 2010; 138: 932-41.
30. Grasso A, Malfatti F, De Leo P, et al. Insulin resistance predicts rapid virological response in non-diabetic, non-cirrhotic genotype 1 HCV patients treated with peginterferon alpha-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2009; 51: 984-90.
31. Eslam M, Khatib MA, Harrison SA. Insulin resistance and hepatitis C: an evolving story. *Gut* 2011; 60: 1139-51.
32. Harrison SA, Hamzeh FM, Han J, et al. Chronic hepatitis C genotype 1 patients with insulin resistance treated with pioglitazone and peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2012; 56: 464-73.
33. Romero-Gómez M, Diago M, Andrade RJ, et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2009; 50: 1702-8.
34. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, et al. The effect of metformin on the efficacy of antiviral therapy in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and insulin resistance. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e436-41.
35. 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.
36. 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.
37. Saxena AK, Panhotra BR. The susceptibility of patients with type-2 diabetes to hepatitis C virus infection during long-term haemodialysis. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 611-8.
38. 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.
39. Kim YB, Shulman GI, Kahn BB. Fatty acid infusion selectively impairs insulin action on Akt1 and protein kinase C lambda /zeta but not on glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem* 2002; 277: 32915-22.
40. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420: 333-6.
41. Chu CJ, Lee SD, Hung TH, et al. Insulin resistance is a major determinant of sustained virological response in genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alpha-2b plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 46-54.
42. Hung CH, Wang JH, Hu TH, et al. Insulin resistance is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2265-71.
43. Chen CH, Lin ST, Yang CC, et al. The accuracy of sonography in predicting steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1699-706.
44. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 89-94.
45. Jonsson JR, Barrie HD, O'Rourke P, et al. Obesity and steatosis influence serum and hepatic inflammatory markers in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008; 48: 80-7.
46. Tarantino G, Conca P, Ariello M, et al. Does a lower insulin resistance affect antiviral therapy response in patients suffering from HCV related chronic hepatitis? *Gut* 2006; 55: 585.
47. Hwang SJ, Lee SD. Hepatic steatosis and hepatitis C: Still unhappy bedfellows? *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(Suppl 1): 96-101.

The Relationship between Chronic Hepatitis C and Hepatic Steatosis and Insulin Resistance

Yu-Lin Chang

Department of Internal Medicine, Kuo General Hospital, Tainan, Taiwan

Patients with chronic hepatitis C may have extrahepatic manifestations. As medicine science improves and medical service is more available, more diseases are found having relationship to hepatitis C. I reviewed journals and discussed the relationship and possible mechanisms between hepatitis C and hepatic steatosis, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Hepatitis C core protein influences lipid metabolism in liver cell, so lipid accumulates in liver cell, then causes hepatic steatosis. Treating hepatitis C makes hepatic steatosis recovery. Patients with chronic hepatitis C often have insulin intolerance and often develop type 2 diabetes mellitus. Chronic hepatitis C combines with insulin resistance make hepatic cirrhosis worse. Insulin resistance impairs response of interferon treatment for hepatitis C. To control insulin resistance before or during treatment for hepatitis C with life modification or using some medicines enhance sustained virological response. Beware the relate diseases when we care patients with chronic hepatitis C, control them if they develop. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 267-273)