

OPTIMIZAREA
METODEI DE DIAGNOSTICARE
A INSULINOREZISTENȚEI ÎN
HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C, FOLOSIND
TESTUL CU EUFILINĂ ȘI GLUCOZĂ

Iulianna LUPAȘCO,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae
Testemițanu, Clinica Medicală nr. 4 Gastroenterologie

Summary

Optimization of diagnosis method of insulinoreistance in chronic viral hepatitis C using the euphylline and glucose stimulating test

In the last decades there are many discussions about inter-relations between chronic viral hepatitis C (CVHC) and insulinoreistance (IR), that may be appreciated with the index HOMA. There were investigated 39 patients with CVHC in different phases of viral infection, with various transaminases activities. We used modified indexes HOMA and Caro a jeun at the 60th and 120th minutes after stimulation with glucose and euphylline (GET). We determined that HOMA-GET and Caro-GET are sensible in appreciating of IR. There are links between the IR and phases of viral infection C and transaminases (ALT, AST) activities. In active viral infection and high transaminases levels the more important abnormalities of HOMA and Caro indexes were appreciated at 120th minutes of GET. The proposed method is simple and may increase the quality of IR determination in CVHC, and as a result contributes to the early IR correction and the improvement of the disease prognosis.

Key words: viral hepatitis C, insulinoreistance, HOMA index, Caro index, glucose and euphylline test.

Резюме

Оптимизация диагностического метода определения инсулинорезистентности при хроническом вирусном гепатите С, используя эуфиллин-глюкозный нагрузочный тест

В последние десятилетия в литературе обсуждается взаимосвязь между хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и инсулинорезистентностью (ИР), определяемой индексом НОМА. Было обследовано 39 пациентов с ХВГС в различных фазах вирусной инфекции, с различной степенью активности печеночного процесса. Для определения ИР использовались модифицированные индексы НОМА и Саго натощак и в динамике оригинального эуфиллин-глюкозного нагрузочного теста (ЭГТ). Выявлена высокая чувствительность НОМА-ЭГТ и Саго-ЭГТ при определении ИР. Обнаружена взаимосвязь между показателями ИР с фазами вирусной инфекции и активностью трансаминаз (АЛТ, АСТ). В активной фазе вирусной инфекции и при высокой степени активности печеночного процесса наиболее значимые изменения показателей НОМА-ЭГТ и Саго-ЭГТ наблюдались на 120 мин. нагрузочного теста. Предложенный метод прост и может существенно улучшить качество определения ИР при ХВГС, что позволит провести своевременную коррекцию данного состояния и улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, инсулинорезистентность, индекс НОМА, индекс Саго, нагрузочный эуфиллин-глюкозный тест.

Introducere

Patologia ficatului, condiționată de infecția cronică cu virusul hepatitei C, este una dintre cauzele foarte frecvente de dezvoltare a cirozei hepatice. Numărul persoanelor infectate cu virus hepatic în lume se estimează la 180 milioane de oameni. Prevalența hepatitei cronice virale C (HCV C) pe globul pământesc variază de la 1% și mai puțin până la 10% și mai mult. În 70% cazuri, după suportarea hepatitei virale acute C procesul se cronicizează și, în rezultat, la 20-30% dintre infectați într-un interval de 20-30 de ani se va dezvolta ciroza hepatică (CH) (OMS, 2007). Incidența anuală de hepatocarcinom este de circa 5%. În Republica Moldova, incidența și prevalența HCV C la 100 mii de locuitori a crescut evident din anul 2005 (21,6 și 106,4) până în anul 2009 (31,1 și 210,0 corespunzător).

În majoritatea cazurilor, infecția hepatică virală C (IHVC) progresează lent, dar sunt factori care accelerează transformarea HCV C în CH. Dintre factorii de progresare a HCV C, majoritatea savanților evidențiază trei grupe [1]:

- I. *Factorii legați de virus:* încărcătura virală înaltă, genotipul virusului C.
- II. *Factorii de gazdă:* sexul masculin, infectivitatea în vârsta înaintată, rasa afroamericană, predispoziția genetică (polimorfism de gene IL28B), activitatea procesului hepatic, răspunsul imun suficient al pacientului infectat, durata infecției virale C, steatoza hepatică, steatohepatita, gradul fibrozei etc.
- III. *Factorii de mediu:* alcoolul, drogurile, coinfecția cu virusul hepatic B, HIV, cantitate de fier înaltă în sânge etc.

În ultimii ani, către grupul II este atribuită și insulinorezistența (IR), care interferează strâns cu steatoza hepatică/steatohepatita ulterioară și cu fibroza hepatică. Care este semnificația IR și care sunt consecințele acesteia? Definiția insulinorezistenței actualmente acceptată presupune o stare caracterizată de necesități crescute de insulină (până la 200 Un nictemeral) pentru asigurarea unui răspuns metabolic adecvat, capabil să mențină un nivel normal al glicemiei și să evite starea de cetoacidoză [2].

Organismul sănătos răspunde postprandial prin hiperinsulinemie. Aceasta, la rândul său, inhibă procesele de gluconeogeneză, suprimă lipoliza la nivelul țesutului adipos, sporind concomitent captarea glucozei de către mușchi și țesutul adipos. În condiții de foame, crește concentrația hormonilor antiinsulinici (glucagonului, epinefrinei etc.), se activează lipoliza și producerea glucozei. Supraalimentația și consecința acesteia – obezitatea – dereglează producerea și depozitarea la nivelul ficatului a glucozei mediate de insulină. Hiperglicemia rezultantă stimulează activitatea aparatului β -insular al pancreasului și eliberarea insulinei în cantități crescute; ulterior crește aportul acizilor grași spre ficat și dezvoltarea steatozei hepatice [3, 4, 5].

Insulinorezistența participă atât la apariția obezității și steatozei hepatice, cât și la dezvoltarea sindromului metabolic, a diabetului zaharat, afecțiunilor cardiovasculare, polichistozei ovariene [2, 4, 6].

Cercetările efectuate în ultimii ani au demonstrat că IR poate accelera dezvoltarea fibrozei hepatice, chiar și în lipsa steatozei la persoanele cu infecție cu virus hepatic C și fără tulburări ale metabolismului glucidic. Moucari R. et al. au investigat 462 de pacienți cu HCV C fără diabet zaharat și în 32% cazuri au determinat IR, iar din 145 de pacienți cu HCV C la 15%, concomitent cu insulinorezistența, au fost determinate niveluri crescute ale ARN viral, activități înalte/moderate ale procesului inflamator în ficat și fibroză importantă, dar în lipsa sindromului metabolic. [7]

Astfel, IR este un factor precipitant independent, capabil să agraveze evoluția și să accelereze progresarea fibrozei în HCV C până la CH.

Studierea răspândirii IR în populația generală a estimat o prevalență de 3% [8].

Insulinorezistența poate fi determinată prin metode directe și indirecte. Metode directe (exogene) sunt testul de toleranță insulinică, testul insulinic de suprimare și clamp-testul hiperinsulinic euglicemic, considerat „standard de aur” în cuantificarea IR. Aceste metode au la bază infuzii intravenoase de insulină, cu aprecierea efectului asupra metabolismului glucozei. Neajunsul acestor metode constă în invazivitate și complexitate, ele sunt costisitoare și nu pot fi recomandate pentru utilizare pe larg în practica de rutină. În scopuri clinice, se recurge de obicei la determinarea valorilor glicemiei și a insulinei a jeun și/sau la 120 minute după proba perorală de toleranță la glucoză. Un indice de înaltă informativitate utilizat pe larg este indexul HOMA (Homeostasis Model Assessment). Modelul de homeostază derivă din ipoteza conform căreia la persoanele sănătoase până la vârsta de 35 de ani, cu masă corporală normală, funcția celulelor β pancreatice constituie 100%, iar

indexul IR este apreciat ca o unitate (IR=1). Există presupuziția că valorile numerice ale indexului HOMA sunt invers proporționale sensibilității la insulină.

Astfel, **HOMA IR** se calculează din:

$$\frac{\text{Glicemia bazală (mmol/l)} \times \text{Insulina concentrația bazală (MkUn/ml)}}{22,5}$$

Într-un studiu care a inclus 490 de persoane fără semne clinice de boală au fost determinate valori medii ale indexului HOMA-IR de $2,7 \pm 0,1$ [9].

Experții Grupului European de Studiere a IR (EGIR) au propus, ca metodă indirectă și simplă de cuantificare a IR, determinarea concentrației a jeun a insulinei la pacienții fără diabet zaharat.

Sindromul de insulinorezistență se va stabili în cazurile de hiperinsulinemie și prezența a 2 sau mai multe dintre următoarele criterii:

- hiperglicemie a jeun $\geq 6,1$ mmol/l în sângele capilar;
- dislipidemie cu scăderea fracției HDL colestero-linice $< 1,0$ mmol/l și/sau administrare permanentă de preparate hipolipemiente;
- trigliceridele $\geq 1,7$ mmol/l;
- obezitate de tip abdominal, caracterizată prin circumferința la nivelul taliei ≥ 94 cm la bărbați și ≥ 80 cm la femei;
- hipertensiune arterială cu valori sistolice > 140 mmHg și/sau diastolice ≥ 90 mmHg și/sau administrare permanentă de preparate hipotensive [8].

Material și metode de cercetare

Au fost investigați 39 de pacienți cu hepatică cronică virală C (HCV C) genotip 1b, dintre care 23 de bărbați (58,97%) și 16 femei (41,03%). Persoanele sub vârsta de 40 de ani au constituit 46,15% (18) și cu vârsta mai mare de 40 de ani – 53,85% (21). Toți pacienții au avut valori normale ale tensiunii arteriale. Majoritatea bolnavilor – 69% (27) – au fost normoponderali. Bolnavii au fost repartizați în două grupuri în funcție de faza infecției virale: grupul I – HCV C în faza reactivării infecției (24) și grupul II – HCV C în faza latentă (15). Grupul de control a fost constituit din 39 de persoane practic sănătoase, fără anamnezic ereditar precar.

Diagnosticul HCV C a fost efectuat prin metode clinice, de laborator și instrumentale complexe. Au fost studiate markerii serologici pentru infecțiile HCV, HBV, HDV prin metoda imunoenzimatică, folosind seturi ELISA. Pacienții cu anti-HCV pozitivi au fost testați pentru determinarea ARN HCV prin metoda PCR calitativă și/sau cantitativă (încărcătura virală).

Metabolismul glucidic a fost studiat prin determinarea valorilor glicemiei (metoda glucozo-oxidazică) și a concentrației insulinei (metoda radioimună cu seturi *Ced-Sorin*, Franța-Italia) a jeun și în dinamica testului peroral cu glucoză (50,0 g) și eufilină (0,5),

dizolvate în 150 ml apă. Această metodă de stimulare a fost brevetată de autori. Testul de provocare cu glucoză și eufilină (TGE) se bazează pe inhibarea fosfodiesterazei și activarea 3,5-AMPC, activator intracelular universal al insulinei. Glucoza stimulează secreția insulinei de către celulele β -pancreatice.

Astfel, calcularea indexului HOMA s-a efectuat nu numai a jeun, dar și în dinamica testului TGE la intervale de 60 și 120 de minute după stimulare.

Concomitent, la toți pacienții incluși în studiu a fost determinat și indexul Caro F (raportul glicemiei, mmol/l către insulină, μ U/ml). Insulinorezistența în baza indexului Caro, conform datelor din literatură (stabilirea criteriilor IR după cercetarea a 490 de persoane sănătoase), este apreciată la valorile de $0,59 \pm 0,02$ [9,10].

Rezultate obținute

În studiul nostru indicii HOMA și Caro au fost apreciați la toți pacienții cu HCV C din ambele grupuri și la persoanele sănătoase din lotul-martor (LM) atât a jeun, cât și în dinamica testului glucozo-eufilinic (TGE). Rezultatele căpătate au fost analizate paralel cu studierea activității transaminazelor hepatice (ALT, AST).

Tabelul 1 ilustrează valorile numerice ale indicilor HOMA și Caro în dinamica TGE la pacienții cu HCV C în faza latentă a infecției virale.

Tabelul 1

Valorile indicilor de activitate (ALT, AST), ale glicemiei, insulinei și ale indicilor de insulinorezistență (HOMA și Caro) a jeun și în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină la pacienții cu HCV C în faza latentă a infecției virale

Parametrii studiați	A jeun	60 min. TGE	120 min. TGE
Glicemia, mmol/l	4,10 \pm 0,23	5,66 \pm 0,35	4,25 \pm 0,12
Insulina, mkUn/ml	8,94 \pm 2,49	40,75 \pm 5,70 *	37,09 \pm 4,22 **
HOMA-IR-TGE	1,63 \pm 0,02	10,25 \pm 0,08 *	7,00 \pm 0,04 **
Caro-TGE	0,46 \pm 0,09	0,14 \pm 0,06	0,11 \pm 0,02 **
ALT, mmol/h.l	0,73 \pm 0,22	0,94 \pm 0,22	0,68 \pm 0,17
AST, mmol/h-l	0,35 \pm 0,09	0,65 \pm 0,11	0,46 \pm 0,12

Notă: * – $p < 0,05$, diferență veridică în comparație cu parametrul similar apreciat în lotul-martor;

** – $p < 0,01$, diferență veridică în comparație cu parametrul similar apreciat în lotul-martor.

Tabelul 2

Valorile indicilor de activitate (ALT, AST), ale glicemiei, insulinei și ale indicilor de insulinorezistență (HOMA și Caro) a jeun și în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină la pacienții cu HCV C în faza de reactivare a infecției virale

Parametrii studiați	A jeun	60 min. TGE	120 min. TGE
Glicemia, mmol/l	4,20 \pm 0,17	4,96 \pm 0,08	4,72 \pm 0,11
Insulina, mkUn/ml	19,31 \pm 2,56 **	36,5 \pm 3,51 **	51,77 \pm 5,61 **

HOMA-IR-TGE	3,60 \pm 0,02 **	8,04 \pm 0,04 **	10,86 \pm 0,05 **
Caro-TGE	0,22 \pm 0,06	0,13 \pm 0,22	0,09 \pm 0,01 *
ALT, mmol/h.l	2,19 \pm 0,27 **	3,04 \pm 0,23 **	2,71 \pm 0,36 **
AST, mmol/h-l	1,32 \pm 0,18 **	2,16 \pm 0,21 **	1,65 \pm 0,19 **

Notă: * – $p < 0,05$, diferență veridică în comparație cu parametrul similar apreciat în lotul-martor;

** – $p < 0,01$, diferență veridică în comparație cu parametrul similar apreciat în lotul-martor.

Tabelul 3

Valorile indicilor de activitate (ALT, AST), ale glicemiei, insulinei și ale indicilor de insulinorezistență (HOMA și Caro) a jeun și în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină la persoanele sănătoase din lotul-martor

Parametrii studiați	A jeun	60 min. TGE	120 min. TGE
Glicemia, mmol/l	3,91 \pm 0,09	5,95 \pm 0,14	4,17 \pm 0,11
Insulina, mkUn/ml	8,13 \pm 0,60	26,05 \pm 1,02	9,85 \pm 0,78
HOMA-IR-TGE	1,42 \pm 0,0002	6,89 \pm 0,006	1,83 \pm 0,003
Caro-TGE	0,48 \pm 0,15	0,23 \pm 0,13	0,42 \pm 0,16
ALT, mmol/h.l	0,43 \pm 0,03	0,77 \pm 0,03	0,42 \pm 0,04
AST, mmol/h-l	0,30 \pm 0,03	0,58 \pm 0,04	0,32 \pm 0,03

Discuția rezultatelor obținute

Din datele tabelelor 1 și 2, se observă dinamica variată a activității transaminazelor, a concentrației de insulină și a indicilor care reflectă insulinorezistența (HOMA și Caro) a jeun și în dinamica TGE.

La pacienții cu HCV C în faza latentă a infecției virale, în urma stimulării cu eufilină și glucoză, se apreciază o creștere veridică a indexului HOMA la 60 și 120 min. ale probei ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Indexul Caro în acest grup de pacienți comportă scăderi importante la 120 min. ale TGE ($p < 0,01$). Cu toate acestea, în probele prelevate a jeun în acest grup de pacienți, atât HOMA, cât și Caro nu s-au deosebit de parametrii similari obținuți la persoanele sănătoase din lotul-martor.

Cele mai importante modificări ale activității transaminazelor ALT și AST ($p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,01$) și ale concentrației de insulină ($p < 0,01$; $p < 0,01$) s-au apreciat la pacienții în faza de reactivare a infecției cu virus hepatic C, în special la 60 și 120 minute ale probei de stimulare cu glucoză și eufilină (TGE). În ce privește indexul HOMA-TGE, cele mai semnificative diferențe s-au determinat la 120 minute ale testului ($p < 0,01$), concomitent cu scăderea indexului Caro la același interval de timp ($p < 0,05$).

Rezultatele obținute sugerează existența interrelației gradului de activitate a infecției virale C, severității procesului patologic în ficat cu expresivitatea insulinorezistenței (IR). În opinia savanților, creșterea valorilor indexului HOMA ≥ 3 este în favoarea existenței stării de insulinorezistență. Menținerea

homeostazei glicemice normale este determinată de 3 procese de bază [7]:

1. secreția insulinei de către celulele β -pancreatice;
2. stimularea captării glucozei de către ficat din intestin și de către țesuturile periferice musculare;
3. inhibiția producerii de glucoză.

Țesutul adipos, implicat în utilizarea unei porții mici de glucoză (4-5%), joacă, totuși, un rol important în menținerea homeostazei glicemice în organism.

În condițiile insulinoresistenței periferice, se dezvoltă o serie de stări metabolice nedorite: inhibarea inadecvată a lipolizei cu hiperinsulinemie rezultantă și în creștere, sporește afluxul acizilor grași spre ficat și cantitatea de trigliceride în țesutul hepatic. Insulinoresistența hepatică se suprapune celei periferice, dezvoltându-se steatoza hepatică, diabetul zaharat de tipul 2 [6]. De asemenea, la pacienții cu obezitate viscerală infecția cu virus hepatic C reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea insulinoresistenței. În opinia majorității savanților, apariția IR depinde de genotipul virusului C [11, 12]. Genotipul 3 se caracterizează prin steatoză hepatică asociată cu infecția virală, care regresează sub tratament antiviral. Infecția cu genotip 1, de obicei, evoluează cu steatoză hepatică metabolică, determinată de mecanisme patogenice complexe și discutabile [3, 5, 13].

Virusul hepatic C se poate implica în cascada insulinică, influențând metabolismul glucozei la persoanele infectate. Această ipoteză a fost confirmată de cercetări [14] care au inclus 121 de pacienți cu HCV C și 137 de voluntari, comparabili după vârstă, sex, indexul masei corporale, grosimea plicei adipoase. Autorii au demonstrat că creșterea indexului HOMA la pacienții cu HCV C este în legătură cu caracteristicile diabetogene ale virusului hepatic C. Rezultatele cercetărilor sugerează prezența insulinoresistenței, exprimată prin creșterea indexului HOMA, în HCV C deja la etapele inițiale, atunci când fibroza încă lipsește sau este minimală [3, 15], ceea ce corespunde cu datele obținute de noi la investigarea pacienților cu HCV C în faza latentă a infecției virale.

Prezența insulinoresistenței la bolnavii de HCV C genotipurile 1 și 4, fără sindrom metabolic și în lipsa fibrozei avansate, în cazurile de viremie înaltă și activitate necroinflamatorie moderată a fost raportată de o serie de savanți în hepatologie [7, 12].

Experimental s-a demonstrat că proteina core a virusului hepatitei C posedă potențial de inhibiție directă asupra substratului 142 al receptorilor insulini [16]. A fost arătat că bolnavii care nu au obținut

un răspuns virusologic stabil se caracterizează prin nivel înalt al receptorilor de suprimare a semnalului citokinic (SOCS-3), ce au capacitatea de promoție a degradării proteosomale IRS-1 (substrat insulinic-1) [3, 11, 17]. Supresorii aparținând la familia SOCS sunt, de asemenea, inhibitori fiziologici ai STAT-1 (receptor-cheie, implicat în răspunsul adecvat la alfa-interferon). Se presupune că expresia proteinei core a virusului C alterează semnalul insulinic postreceptor prin interacțiunea lui cu P28 (proteina a activității proteosomale). Inhibarea expresiei normalizează sensibilitatea față de insulină prin activarea semnalului Akt pe calea principală hepatică a semnalului insulinic postreceptor [12]. Astfel, virusul hepatitei C genotip 1b induce SOCS-3, inducând degradarea proteosomale IRS $\frac{1}{2}$ și alterează semnalul insulinic.

Aceste rezultate experimentale corelează cu datele clinice, care au demonstrat reducerea IRS-1 fosforilării în biopsatul hepatic la pacienții cu HCV C care nu au primit tratament antiviral [18]. Totodată, s-a observat creșterea sensibilității față de insulină la bolnavii cu răspuns virusologic susținut după tratamentul cu preparate antivirale, concomitent cu creșterea nivelului IRS-1 și IRS-2 în biopsatele hepatice [16].

Majoritatea autorilor consideră că insulinoresistența și/sau diabetul zaharat tip II, steatoza hepatică reprezintă factori independenți predictivi pentru dezvoltarea fibrozei hepatice, în special la pacienții cu HCV C genotip 1 [13]. Studiul efectuat de noi a inclus bolnavii cu HCV C genotip 1b, caracteristic pentru Republica Moldova. În majoritatea cazurilor, ei au fost normoponderali, nu aveau steatoză hepatică, cu toate acestea, insulinoresistența (IR) a fost depistată folosind indici HOMA și Caro, în special în dinamica stimulării cu glucoză și eufilină la intervale de 60 și 120 de minute. Acest fapt demonstrează, cel mai probabil, implicarea mecanismelor hepatice în dezvoltarea insulinoresistenței. A fost stabilită dependența expresivității IR de activitatea procesului inflamator în ficat și de faza infecției virale – cu cât evoluția bolii este mai severă, cu atât au fost mai deviate valorile numerice ale indicilor menționați (HOMA-TGE și Caro-TGE). Acest fenomen, cu mare probabilitate, va influența progresarea rapidă a bolii în grupul II de pacienți.

În prezent există date care demonstrează existența la bolnavii cu HCV C a legăturilor reciproce dintre IR, activitatea procesului inflamator în ficat și fibroză [19]. În opinia acestor savanți, IR este indusă nu atât de virusul C, ci depinde mai mult de activitatea procesului inflamator hepatic (creșterea GGTP), de prezența steatozei (creșterea trigliceridelor) și de fibroza hepatică. În acest context, GGTP este inter-

pretată ca un marker suplimentar al expresiei TNF α mRNA la bolnavii cu HCV C [20].

Din cele relatate, este evident că depistarea insulinorezistenței la pacienții cu HCV C este importantă sub aspect teoretic, dar are și o valoare clinică semnificativă. Astfel, diagnosticul timpuriu și corecția timpurie a IR în HCV C vor ameliora starea bolnavilor și evoluția bolii ficatului, dar și vor încetini progresarea acesteia până la ciroza hepatică.

Concluzii:

1. Modificarea indicilor de cuantificare a insulinorezistenței – HOMA și Caro – prin determinarea parametrilor în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină (TGE) a majorat semnificația lor de diagnostic.

2. În HCV C în faza latentă a infecției virale, depistarea insulinorezistenței (IR) cu ajutorul indicilor HOMA și Caro a fost posibilă numai la intervale de 60 și 120 minute ale probei TGE.

3. Cele mai importante devieri ale valorilor HOMA-TGE și Caro-TGE au fost apreciate la pacienții cu HCV C în faza de reactivare a infecției, a jeun și în dinamica TGE la 120 minute, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor și cu bolnavii cu HCV C în faza latentă a infecției virale C.

4. La pacienții cu HCV C a fost apreciată interrelația activității transaminazelor ALT, AST cu faza infecției virale, a fazei infecției virale cu expresivitatea insulinorezistenței apreciate prin HOMA-TGE și Caro-TGE, în special în faza reactivării virale.

5. Implementarea indicilor modificați HOMA și Caro în dinamica TGE va permite diagnosticarea insulinorezistenței la etapele ei timpurii și va ameliora semnificativ evoluția HCV C.

Bibliografie

- Samuel D., Day C., Galle P.R. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection*. In: J. Hepatology, 2011; 55(2): 1-20.
- Kahn B.B., Filer J.S. *Obesity and insulin resistance*. In: J. Clin. Invest., 2000; 106: 473-481.
- Machado M.V., Cortez-Pinto H. *Insulin resistance and steatosis in chronic hepatitis C*. In: Annals of Hepatology, 2009; 8(1): Suppl. S67-S75.
- Lonardo A., Lombardini S., Scaglioni F. et al. *Hepatitis steatosis and insulin resistance: does etiology make a difference?* In: J. Hepatol., 2006; 44: 190-196.
- Eguchi I., Eguchi T., Muzuta T. et al. *Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease*. In: J. Gastroenterol., 2006; 42: 462-469.
- Bugianesi E., Mc Cullough A.J., Marchesini G. *Insulin Resistance: A Metabolic Pathway to Chronic Live Disease*. In: Hepatology, 2005; 42: 987-1000.

- 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*. In: Gastroenterology, 2008; 134 (2): 416-423.
- Beck-Nielsen H. *General Characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability*. European Group for the study of Insulin Resistance Drugs (EGIR), 1999, 58, suppl 1: 7-10, discussion: 75-82.
- Yeni-Komshian H., Carantoni M., Abbasi F., Reaven G.M. *Relationship Between Several Surrogate Estimates of insulin Resistance and Qualification of Insulin-Mediated Glucose Disposal in 490 Healthy Nondiabetic Volunteers*. In: Diabetes Care, 2000; 23: 171-175.
- Caro F. *Insulin resistance in obese and nonobese man*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 1991; 73: 691-695.
- Pazienza V., Clement S., Pugnale P. et al. *The hepatitis C virus core protein of genotype 3 and 1b down-regulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms*. In: J. Hepatology, 2007; 45: 1164-1171.
- Brent A., Neuschwander-Tetri. *Hepatitis C virus Induced Insulin Resistance: Not All Genotypes Are the Same*. In: Gastroenterology, 2008, 134 (2): 619-622.
- Leandro I., Mania A., Hui J. et al. *The relationship between hepatic steatosis, inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data*. In: Gastroenterology, 2006; 130: 1636-1642.
- Hui J.M., Sud A., Farrell G.C. et al. *Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression*. In: Gastroenterology, 2003; 125: 1695-1704.
- Lecube A., Genesca J., Hernandez C., Simo R. *Proinflammatory cytokines, insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C patients*. In: Diabetes Care, 2006; 29: 1096-10101.
- 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*. In: Am. J. Gastroenterol., 2007; 102: 570-576.
- Walsh M.J., Jonson J.R., Richardson M.M. et al. *Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C genotyp 1*. In: Gut, 2006; 55: 529-535.
- Aytug S., Reich D., Sapiro L.E. et al. *Impaired IRS-1/P13-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes*. In: Hepatology, 2003; 38: 1384-1392.
- Tanaka N., Nagaya T., Komatsu M. et al. *Insulin resistance and hepatitis C virus: a case-control study of non-obese non-alcoholic, and non-steatotic hepatitis virus carriers with persistently normal serum aminotransferase*. In: Liver International, 2008, ISSN 1478-3223: 1104-1111.
- Taliani G., Badolato M.C., Nigro G. et al. *Serum concentration of γ -GT is a surrogate marker of hepatic TNF α mRNA expression in chronic hepatitis C*. In: Clin. Immunol., 2002; 105: 279-285.

Coordonate: +37322205539
E-mail: flowercat_2004@yahoo.com