

Patomechanizm insulinooporności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C

Pathomechanism of insulin resistance in chronic hepatitis C

Michał Kukła^{1,2}, Tomasz Sawczyn¹, Krystyna Żwirska-Korczala¹, Mirosław Jarosz²

¹Katedra i Zakład Fizjologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Klinika Chorób Metabolicznych i Gastroenterologii Instytutu Żywności i Żywnienia, Oddział Gastroenterologii Wojewódzkiego Szpitala Bródnowskiego w Warszawie

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (5): 284–289

DOI: 10.5114/pg.2011.25376

Słowa kluczowe: insulinooporność, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, adipokiny, włóknienie, wątroba.

Key words: insulin resistance, chronic hepatitis C, adipokines, fibrosis, liver.

Adres do korespondencji: dr n. med. Michał Kukła, Katedra i Zakład Fizjologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Jordana 19, 41-800 Zabrze, tel./faks: +48 32 272 23 62, e-mail: kuklamich@poczta.onet.pl

Streszczenie

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (PZWC) traktowane jest nie tylko jako choroba wirusowa, lecz także choroba metaboliczna. Do głównych objawów metabolicznych PZWC należą: insulinooporność (IR), nieprawidłowa tolerancja glikemii, cukrzyca typu 2, stłuszczenie wątroby, zaburzenia metabolizmu lipidów oraz najprawdopodobniej miażdżyca. Rozwój IR w PZWC jest wynikiem zarówno toczącego się procesu zapalnego, nadmiernej liczby czynników prozapalnych oraz włóknienia, jak i bezpośredniego wpływu wirusa na szlak sygnałowy insuliny. Insulinooporność przyczynia się do powstawania stłuszczenia, progresji włóknienia, zmniejszenia odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe oraz zwiększa ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Zrozumienie patomechanizmu tego zaburzenia może być istotne w uzyskaniu większej skuteczności terapii przeciwwirusowej oraz zapobieganiu rozwojowi zaburzeń metabolicznych i powikłań PZWC.

Abstract

Chronic hepatitis C (CHC) should be considered not only as viral but also as a metabolic disease. Insulin resistance (IR), impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus, hepatic steatosis, lipid metabolism abnormalities and probably atherosclerosis are the main metabolic manifestations of CHC. The development of IR in CHC seems to be complex, resulting from an ongoing inflammatory process, up-regulation of pro-inflammatory cytokines, fibrosis progression and direct influence of the virus on the insulin signalling pathway. Insulin resistance promotes hepatic steatosis and is associated with fibrosis progression, resistance to antiviral therapy and development of hepatocellular carcinoma. Therefore, understanding the pathogenesis of this phenomenon may be essential to obtain higher efficacy of antiviral therapy and would be helpful in prevention of metabolic disturbances and complications in the course of CHC.

Wprowadzenie

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (PZWC, *chronic hepatitis C* – CHC) traktowane jest nie tylko jako choroba wirusowa, lecz także choroba metaboliczna. Do głównych objawów metabolicznych PZWC należą: insulinooporność (*insulin resistance* – IR), nieprawidłowa tolerancja glikemii, cukrzyca typu 2 (*type 2 diabetes mellitus* – T2DM), stłuszczenie wątroby, zaburzenia metabolizmu lipidów oraz najprawdopodobniej miażdżyca. Związek pomiędzy zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV)

a zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 jest znany od kilkunastu lat. W przeprowadzonych przez Allisona i wsp. badaniach u pacjentów z marskością wątroby wykazano częstsze występowanie T2DM u osób z PZWC niż u osób z marskością o innej etiologii [1]. Zwiększoną częstość występowania T2DM u pacjentów z PZWC potwierdzono także u osób bez marskości wątroby [2]. Cukrzyca typu 2 występowała istotnie częściej u pacjentów z PZWC (21%) w porównaniu z pacjentami z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (12%). Ponadto częstość występowania PZWC w populacji chorych na T2DM była istotnie większa

(4,2%) w porównaniu z osobami z chorobami tarczycy (1,6%). Wyniki te potwierdzili inni badacze [3–7]. W badaniu Masona i wsp. zaobserwowano, że u osób z PZWC i T2DM aż 29% chorych zostało zakażonych genotypem 2a, podczas gdy u osób bez cukrzycy genotyp ten obecny był jedynie u 3% chorych [8]. Pierwotnym czynnikiem związanym z cukrzycą jest IR. Miarą wrażliwości tkanek na insulinę jest model oceny homeostazy HOMA-IR (*Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance*). W badaniach stwierdzono, że chorzy na PZWC wykazują większą oporność na insulinę w porównaniu z osobami zdrowymi [9] oraz chorymi z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B [10–12].

Rozwój IR w PZWC jest wynikiem nie tylko toczącego się procesu zapalnego i rozwoju włóknienia, lecz także bezpośredniego wpływu wirusa na szlak sygnałowy insuliny. Insulinooporność jest potwierdzonym zaburzeniem metabolicznym w marskości wątroby będącej efektem przewlekłych chorób tego narządu o różnej etiologii. W związku z powyższym ważne było określenie IR u osób z PZWC bez zaawansowanego włóknienia. W badaniu Hui i wsp. wykazano istotnie większe stężenia insuliny i peptydu C na czczo oraz wartości HOMA-IR u pacjentów z PZWC bez zaawansowanego włóknienia (brak włóknienia lub włóknienie wrotne) w porównaniu z osobami zdrowymi. Ponadto HOMA-IR był niezależnym czynnikiem progresji włóknienia w PZWC [13]. Stopień insulinooporności ściśle wiąże się z zasięgiem włóknienia i jego progresją [14–16]. Insulinooporność występowała głównie u pacjentów zakażonych genotypem 1 lub 4 i z wyższą wiremią [10, 17, 18]. Ponadto zależność pomiędzy IR i zasięgiem włóknienia nie zależała od stopnia stłuszczenia [10]. Należy zwrócić uwagę także na fakt, że szybkość rozwoju włóknienia u osób z PZWC wiąże się nie tylko z IR, lecz także z wartościami glikemii [19].

Wydaje się, że insulinooporność ma ścisły związek z rozwojem raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma – HCC*). W badaniach Veldta i wsp. przeprowadzonych u pacjentów z PZWC i zaawansowanym włóknieniem wykazano istotnie częstsze występowanie HCC w ciągu 5 lat obserwacji wśród chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez cukrzycy (11,4% vs 5,0%; $p = 0,013$) [20]. Hung i wsp. wykazali, że IR jest niezależnym czynnikiem rozwoju HCC u pacjentów z PZWC, bez względu na występowanie cukrzycy [21]. Ponadto osoby z HCC miały większy poziom glikemii, większe stężenie insuliny oraz większy odsetek HOMA-IR > 4 w porównaniu z osobami z PZWC z zaawansowanym włóknieniem, ale bez HCC [21].

Obserwacją mającą znaczenie kliniczne jest negatywny wpływ IR na skuteczność leczenia przeciwwirusowego interferonem α i rybawiryną. W badaniu Romero-

-Gomez i wsp. przeprowadzonym w grupie pacjentów zarażonych genotypem 1 HCV wykazano, że IR, obok zaawansowania włóknienia i genotypu wirusa, była niezależnym czynnikiem prognostycznym trwałej odpowiedzi na leczenie (*sustained virologic response – SVR*). W grupie osób z prawidłowym HOMA-IR (< 2) SVR osiągnięto u 60,5%, a w grupie ze zwiększonym HOMA-IR (> 4) tylko u 20% pacjentów [22]. Skuteczne leczenie przeciwwirusowe powoduje zmniejszenie wartości HOMA-IR i poziomu glikemii na czczo [22–27]. Obserwowane zmniejszanie się IR u osób skutecznie leczonych przeciwwirusowo (SVR) sugeruje bezpośredni wpływ HCV na insulinowrażliwość [28].

Patofizjologia insulinooporności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C

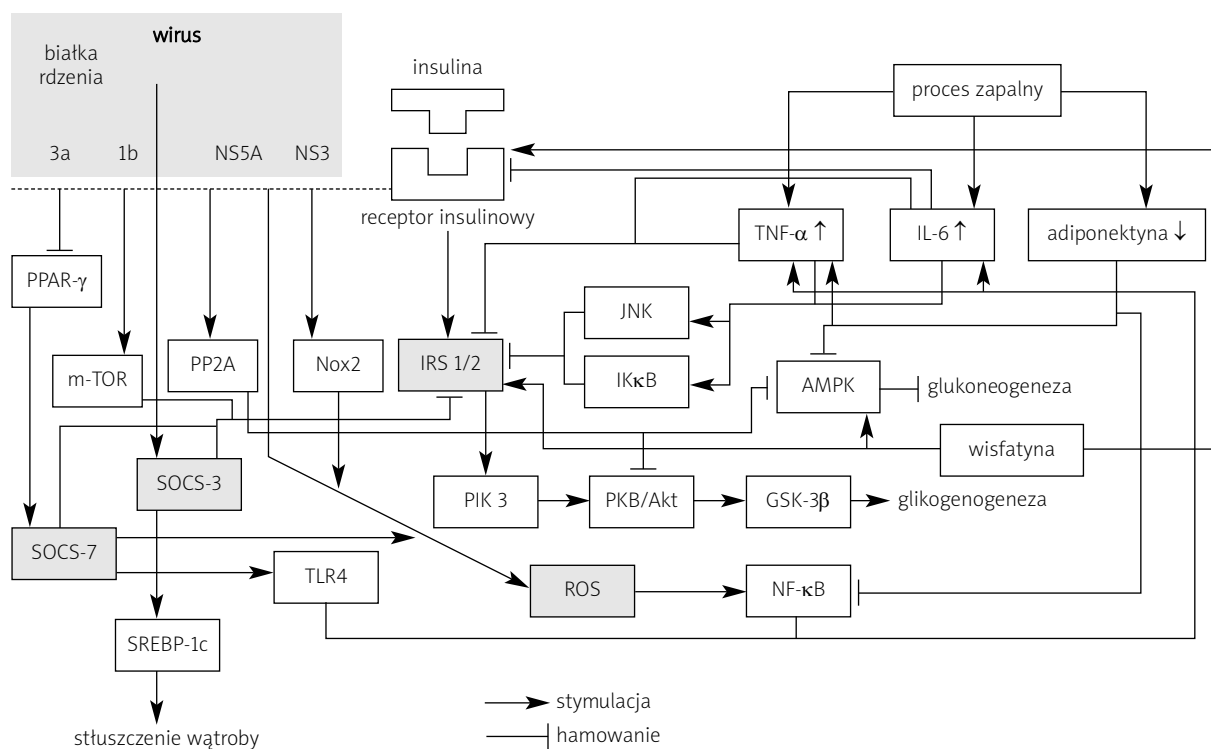
Dokładny mechanizm wyzwalania IR w przebiegu PZWC jest nadal mało poznany. Wydaje się, że rozwój IR wiąże się z bezpośrednim działaniem wirusa i/lub rozwojem procesu zapalnego. Białka rdzeniowe wirusa lub czynniki powstające w czasie odpowiedzi zapalnej mogą wyzwać IR nie tylko w hepatocytach, lecz także w innych komórkach. Ostatnio opisano obserwacje potwierdzające oba mechanizmy. Aytug i wsp., badając fosforylację białek szlaku sygnałowego insuliny, wykazali u osób z PZWC normalną fosforylację receptora insulinowego, ale znaczne zmniejszenie fosforylacji substratu receptora insulinowego 1 (*insulin receptor substrate-1 – IRS-1*) oraz kinazy B (PKB/Akt) [29]. Stopień fosforylacji PKB/Akt w hepatocytach osób z PZWC był znacznie niższy w porównaniu z osobami zdrowymi [30]. Mechanizm odpowiedzialny za zmniejszenie fosforylacji wiązał się z nadmierną produkcją fosfatazy białkowej 2A (*protein phosphatase 2A – PP2A*) indukowanej przez HCV [31, 32]. W badaniach na komórkach HCC *in vitro* oraz wątrobach myszy transgenicznym z HCV wykazano, że zwiększona produkcja PP2A powodowała zmniejszenie fosforylacji PKB/Akt i kinazy syntezy glikogenu 3β (*glycogen synthase kinase 3β – GSK- 3β*). Dodatkowo PP2A zmniejszało fosforylację kinazy białkowej aktywowanej AMP (*AMP activated protein kinase – AMPK*) [30]. AMPK to kinaza białkowa, której fosforylacja powoduje zmniejszenie stężenia glukozy i hamowanie glukoneogenezy [33].

Kolejną ścieżką związaną z wpływem HCV na szlak sygnałowy insuliny jest pobudzenie przez białka rdzeniowe wirusa produkcji białka regulatorowego SOCS-3 (*suppressor of cytokines signalling proteins*), które powodując degradację IRS-1 i IRS-2, hamuje przekaźnictwo w szlaku sygnałowym insuliny [34]. Przewlekły stan zapalny wiąże się ze zwiększonym wytwarzaniem cytokin prozapalnych, które przyczyniają się także, obok bez-

pośredniego działania wirusa, do zwiększenia ekspresji SOCS-1 i SOCS-3 w wątrobie. Podwyższona ekspresja SOCS-3 wiąże się z mniejszą skutecznością leczenia przeciwwirusowego [35]. Wykazano, że ekspresja mRNA dla SOCS-3 u otyłych pacjentów z PZWC była istotnie wyższa niż u osób szczupłych, co może tłumaczyć gorsze wyniki leczenia w tej grupie osób [36]. Podwyższony poziom SOCS-1 i SOCS-3 powoduje znaczną hiperinsulinemię i nieprawidłowe wyniki testów obciążenia glukozą u myszy [37, 38], co wiąże się ze wspomnianym wcześniej zmniejszeniem fosforylacji IRS. Dodatkowo SOCS-3 pobudza ekspresję białka wiążącego sekwencję odpowiedzi na sterole 1c (*sterol regulatory element binding protein-1c* – SREBP-1c), związanego z metabolizmem kwasów tłuszczowych w wątrobie i przyczyniającego się do rozwoju stłuszczenia narządu. Zablokowanie SOCS-3 powoduje przywrócenie fosforylacji IRS-1 i IRS-2, a tym

samym – wzrost fosforylacji PKB/Akt, zmniejszenie stężenia insuliny, poprawę insulinowrażliwości i wyników testu obciążenia glukozą. Po zablokowaniu SOCS-3 stężenie SREBP-1c przyjmuje wartości prawidłowe, co chroni wątrobę przed rozwojem stłuszczenia. Tak więc zwiększenie ekspresji SOCS-3 w wyniku bezpośredniego działania wirusa oraz w związku z działaniem cytokin prozapalnych powoduje rozwój IR, nadmierną syntezę kwasów tłuszczowych i stłuszczenie wątroby poprzez pobudzenie syntezy SREBP-1c.

Ponadto Paziensa i wsp. opisali mechanizmy specyficzne dla genotypu HCV, które wpływają na przekazywanie sygnału insulinowego. Białka rdzeniowe genotypu 3a HCV nasilają degradację IRS-1 przez zmniejszenie syntezy receptorów aktywowanych proliferatorami peroksyosomów typu γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ* – PPAR- γ) i pobudzenie syntezy białka regula-



Ryc. 1 Patomechanizm insulinooporności w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C

Fig. 1. Pathogenic mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C

1b – genotyp wirusa 1b (virus genotype 1b), 3a – genotyp wirusa 3a (virus genotype 3a), AMPK – kinaza białkowa aktywowana AMP (AMP activated protein kinase), GSK-3 β – kinaza syntezy glikogenu 3 β (glycogen synthase kinase 3 β), IK κ B – inhibitor kinazy κ B (κ B kinase inhibitor), IRS 1/2 – substrat receptora insulinowego 1/2 (insulin receptor substrate-1/2), IL-6 – interleukina 6 (interleukin-6), JNK – kinaza białkowa JNK (c-JUN N-terminal kinase), mTOR – kinaza mTOR (ssaczy cel rapamycyny, mammalian target of rapamycin kinase), NF- κ B – czynnik jądrowy κ B (nuclear factor κ B), Nox2 – oksydaza 2 NADPH (NADPH 2 oxidase), NS3 – niestrukturalne białko 3 wirusa zapalenia wątroby typu C (non structural protein 3 of hepatitis C), NS5A – niestrukturalne białko 5A wirusa zapalenia wątroby typu C (non structural protein 5A of hepatitis C virus), PIK3 – kinaza fosfatydiloizotylo 3 (phosphatidylinositol-3-kinase), PKB/Akt – kinaza B (protein kinase B), PP2A – fosfataza białkowa 2A (protein phosphatase 2), PPAR- γ – receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów typu γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), ROS – wolne rodniki tlenowe (reactive oxygen species), SOCS-3, SOCS-7 – białka regulatorowe (suppressor of cytokines signalling proteins), SREBP-1c – białko wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole 1c (sterol regulatory element binding protein-1c), TLR4 – Toll-podobny receptor 4 (toll-like receptor-4), TNF- α – czynnik martwicy guza α (tumour necrosis factor α)

torowego SOCS-7. Genotyp 1b HCV hamuje natomiast fosforylację i indukuje degradację IRS-1 przez aktywację kinazy ssaczego celu rapamycyny (*mammalian target of rapamycin kinase* – mTOR) [8].

W związku z przewlekłym procesem zapalnym w przebiegu PZWC dochodzi do zwiększenia stężenia czynnika martwicy guza α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α), interleukiny 6 (IL-6), IL-1, leptyny oraz redukcji stężenia adiponektyny [9, 39–43]. Wykazano, że IR w wątrobie wiąże się z nadmierną syntezą TNF- α , IL-6 oraz zmniejszeniem stężenia adiponektyny [40]. U osób z PZWC stężenie TNF- α i jego rozpuszczalnego receptora korelowały z wartością HOMA-IR [44]. Mechanizm IR wywoływanej przez TNF- α jest złożony i wiąże się z zaburzeniem postreceptorowych szlaków sygnałowych dla insuliny. Oddziałując na receptor insulinowy, TNF- α blokuje jego łączenie się z IRS-1, co hamuje aktywność kinazy fosfatydylinozytolu 3 (*phosphatidylinositol-3-kinase* – PIK-3) i powoduje zaburzenie syntezy glikogenu, tłuszczów i białek [28]. Przewlekła ekspozycja na zwiększone stężenie IL-6 zmniejsza autofosforylację receptorów insulinowych oraz fosforylację IRS-1 i IRS-2, co przekłada się na wzrost IR [45, 46]. Ponadto TNF- α , IL-1 i FFAs stymulują inhibitor kinazy κ B (IK κ B), co nasila IR przez wyżej opisaną degradację i hamowanie fosforylacji IRS, oraz powodują stymulację czynnika jądrowego κ B (*nuclear factor κ B* – NF- κ B) i przez to wzrost sekrecji IL-6 [47]. Badania związku pomiędzy IR a stężeniami tych czynników u osób z PZWC nie dają jednak jednoznacznych wyników [41, 48]. Niewykluczony jest także udział nowo odkrytych adipokin: wisfatyny, chemeryny i waspiny, które wykazują działanie stymulujące insulinowrażliwość, a których stężenie zmienia się istotnie u pacjentów z PZWC [9, 49].

Istotną rolę w powstawaniu i nasilaniu IR odgrywa stres oksydacyjny. W wątrobach osób z PZWC zwiększa się ekspresja NF- κ B. Białko rdzeniowe wirusa oraz białka niestrukturalne NS5A zwiększają produkcję reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species* – ROS) w wyniku pobudzenia siateczki endoplazmatycznej do nadmiernego uwalniania Ca^{2+} , które oddziałują niekorzystnie na proces oksydacyjny w mitochondriach. Nadmierna produkcja ROS aktywuje NF- κ B. Białka niestrukturalne NS5A i NS5B aktywują także Toll-podobny receptor 4 (*Toll-like receptor 4* – TLR4), który wraz z NF- κ B pobudza syntezę TNF- α i IL-6, nasilając IR [50]. Inne niestrukturalne białko wirusa NS3 aktywuje oksydazę 2 fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (oksydaza 2 NADPH, Nox2), dodatkowo potęgując syntezę wolnych rodników w mitochondriach [51]. Stres oksydacyjny i powstające wolne rodniki wraz z cytokinami prozapalnymi aktywują kinazę białkową JNK (*c-JUN N-terminal kinase*) oraz IK κ B, co prowadzi to dalszej degradacji IRS, a tym

samym do zwiększenia oporności tkanek na insulinę. Dodatkowo aktywacja JNK przez ROS przyczynia się do zwiększenia potencjału replikacyjnego wirusa. Patomechanizm rozwoju IR w PZWC przedstawiono na rycinie 1.

Insulinooporność doprowadza do hiperinsulinemii, wzrostu produkcji wolnych kwasów tłuszczowych, diacyloglicerolu, acetylo-CoA, a następnie do hiperglikemii, nieprawidłowej tolerancji glukozy i ostatecznie cukrzycy z jej powikłaniami wątrobowymi. Jak widać, w PZWC przewlekły proces zapalny, stłuszczenie oraz IR – oddziałując wzajemnie – pobudzają rozwój zaburzeń metabolicznych i przyczyniają się do szybszej progresji choroby wątroby.

Podsumowanie

Przeprowadzone dotychczas badania wskazują, że IR jest czynnikiem ryzyka rozwoju stłuszczenia i progresji włóknienia wątroby, braku odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe oraz rozwoju HCC u osób z PZWC. Rozwój IR w tym schorzeniu wiąże się nie tylko z toczącym się procesem zapalnym i włóknieniem wątroby oraz czynnikami środowiskowymi, lecz także z bezpośrednim działaniem wirusa na wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy insuliny. Wyjaśnienie patomechanizmu IR w przebiegu PZWC pozwoliłoby na opracowanie skuteczniejszej terapii przeciwwirusowej oraz umożliwiłoby zapobieganie rozwojowi zaburzeń metabolicznych i powikłań PZWC.

Piśmiennictwo

1. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, et al. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994; 21: 1135-9.
2. Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 32-3.
3. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, et al. Further evidence for an association between non-insulindependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 30: 1059-63.
4. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with endstage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000; 32: 209-17.
5. Zein CO, Levy C, Basu A, et al. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 48-55.
6. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; 133: 592-9.
7. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38: 50-6.
8. Paziienza V, Clement S, Pugnale P, et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b down-regulates insulin

- receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. *Hepatology* 2007; 45: 1164-71.
9. Kukla M, Żwirska-Korczała K, Gabriel A, et al. Chemerin, vaspin and insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2010; 17: 661-7.
 10. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatarn 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.
 11. Wawrzynowicz-Syczewska M, Brzeska A, Laurans Ł, et al. Lipid metabolism differs in chronic C hepatitis associated steatosis and non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Clin Hep* 2008; 4: 35-8.
 12. Sefraty L, Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. *Liver Int* 2009; 29 (Supl. 2): 13-25.
 13. Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology* 2003; 125: 1695-704.
 14. Del Campo J, Romero-Gomez M. Steatosis and insulin resistance in hepatitis C: a way out for the virus. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5014-9.
 15. Douglas MW, George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2010; 15: 4356-64.
 16. Garcia-Compeon D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalae-Gonzalez JA, et al. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 280-8.
 17. Harrison SA. Correlation between insulin resistance and hepatitis C viral load. *Hepatology* 2006; 43: 1168; author reply 1168-9.
 18. Hsu CS, Liu CJ, Liu CH, et al. High hepatitis C viral load is associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008; 28: 271-7.
 19. Ratziu V, Munteanu M, Charlotte F, et al. LIDO Study Group. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 39: 1049-55.
 20. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2008; 47: 1856-62.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Lecube A, Hernandez C, Simo R, et al. Glucose abnormalities are an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2189-95.
 25. Poustchi H, Negro F, Hui J, et al. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *J Hepatol* 2008; 48: 28-34.
 26. Nasta P, Gatti F, Puoti M, et al. Insulin resistance impairs rapid virologic response in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients on peginterferonalpha-2a. *Aids* 2008; 22: 857-61.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, et al. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38: 1384-92.
 30. Bernsmeier C, Duong FH, Christen V, et al. Virus induced overexpression of protein phosphatase 2A inhibits insulin signaling in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 49: 429-40.
 31. Duong FH, Filipowicz M, Tripodi M, et al. Hepatitis C virus inhibits interferon signaling through up-regulation of protein phosphatase 2A. *Gastroenterology* 2004; 126: 263-77.
 32. Christen V, Treves S, Duong FH, et al. Activation of endoplasmic reticulum stress response by hepatitis viruses up-regulates protein phosphatase 2A. *Hepatology* 2007; 46: 558-65.
 33. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005; 310: 1642-6.
 34. Kawaguchi T, Nagao Y, Tanaka K, et al. Causal relationship between hepatitis C virus core and the development of type 2 diabetes mellitus in a hepatitis C virus hyperendemic area: a pilot study. *Int J Mol Med* 2005; 16: 109-14.
 35. Persico M, Capasso M, Persico E, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: insulin resistance and response to antiviral therapy. *Hepatology* 2007; 46: 1009-15.
 36. Walsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM, et al. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. *Gut* 2006; 55: 529-35.
 37. Ueki K, Kondo T, Kahn CR. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 5434-46.
 38. Ueki K, Kondo T, Tseng YH, et al. Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10422-7.
 39. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 987-1000.
 40. Durante-Mangoni E, Zampino R, Marrone A, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumor necrosis factor-alpha in chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1349-57.
 41. Cua IH, Hui JM, Bandara P, et al. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines. *Hepatology* 2007; 46: 66-73.

42. Żwirska-Korczala K, Kukla M, Ziółkowski A, et al. Leptin, neopterin and hepatocyte growth factor as markers of fibrosis and inflammatory activity in chronic hepatitis C. *Exp Clin Hep* 2005; 1: OR60-5.
43. Kukla M, Warakomska I, Gabriel A, et al. Serum levels of sICAM-1, TNF-alpha, sTNF-R1, and sTNF-R2 in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha and ribavirin. *Exp Clin Hep* 2008; 4: OR12-20.
44. Knobler H, Zhornicky T, Sandler A, et al. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus-diabetes association. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2751-6.
45. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, et al. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002; 51: 3391-9.
46. Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, et al. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes* 2003; 52: 2784-9.
47. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005; 11: 191-8.
48. Maeno T, Okumura A, Ishikawa T, et al. Mechanisms of increased insulin resistance in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1358-63.
49. Kukla M, Żwirska-Korczala K, Gabriel A, et al. Visfatin serum levels in chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2010; 17: 254-60.
50. Choi SH, Park KJ, Ahn BY, et al. Hepatitis C virus nonstructural 5B protein regulates tumor necrosis factor alpha signaling through effect on cellular I κ B kinase. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 3048-59.
51. Bureau C, Bernard J, Chaouche N, et al. Nonstructural 3 protein of hepatitis C virus triggers an oxidative burst in human monocytes via activation of NADPH oxidase. *J Biol Chem* 2001; 276: 23077-83.