
ANALIZA COMPARATIVĂ A SINDROMULUI METABOLIC ÎN FICATUL GRAS NONALCOOLIC ȘI HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

DANA CRIȘAN, MIRCEA GRIGORESCU, DIANA FEIER,
MIRCEA DAN GRIGORESCU, CORINA RADU

Clinica Medicală III, UMF „Iuliu-Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Scop. Evaluarea comparativă a variabilelor SM și a insulinorezistenței la pacienții cu ficat gras nonalcoolic (FGNA) și hepatită cronică virală C (HCV).

Metodă. Au fost incluși în studiu 196 de subiecți cu FGNA (98) și HCV (98), la care au fost disponibile date clinice, demografice, biochimice, virusologice și histologice. Sindromul metabolic (SM) a fost definit conform criteriilor IDF 2005. Prezența insulinorezistenței s-a stabilit pe baza indicelui HOMA. Valoarea ≥ 2.5 a fost considerată definitorie pentru insulinorezistență, iar ≥ 4 ca status prediabetic. Evaluarea histologică s-a făcut folosind sistemul de scorizare Kleiner. Am comparat loturile de studiu folosind analiza univariată și multivariată.

Rezultate. SM a avut o frecvență de 69,38% la pacienții cu FGNA, față de 25,5% în lotul cu HCV ($p=0,001$). Trăsăturile definitorii ale SM și obezitatea au fost mai frecvent întâlnite la pacienții cu FGNA. Insulinorezistența exprimată prin HOMA-IR s-a evidențiat în ambele loturi, dar a fost mai exprimată la subiecții cu FGNA ($6,66 \pm 8,66$ vs. $3,97 \pm 6,45$, $p=0,014$). În analiza multivariată, factorii asociați independent cu prezența SM la pacienții cu FGNA au fost tensiunea arterială sistolică (TAs), indicele de masă corporală (IMC), HDL-colesterolul și glicemia, iar în lotul de pacienți cu HCV au fost IMC, TAs, HDL-colesterolul și trigliceridele.

Concluzie. Trăsăturile SM sunt prezente atât în infecția cronică virală C, cât și în cadrul FGNA, deși SM are o prevalență semnificativ mai mare în lotul cu FGNA. Studii anterioare au evidențiat importanța infecției virale C în inducerea SM. Prezența unor condiții ale SM în infecția virală C impune o atență evaluare, cu importanță prognostică și pentru atitudinea terapeutică.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, ficat gras nonalcoolic, hepatită cronică, insulinorezistență.

COMPARATIVE ANALYSIS OF METABOLIC SYNDROME IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CHRONIC HEPATITIS C

Abstract

Aim. To compare the features of metabolic syndrome (MS) and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and chronic hepatitis C (CHC).

Method. We studied 196 subjects with NAFLD (98) and HCV infection (98), genotype 1. Extensive clinical, demographical and histological data were available. MS was defined according to IDF 2005 criteria. Insulin resistance was established by homeostasis model assessment (HOMA-IR). An index ≥ 2.5 was designated as IR and ≥ 4 as prediabetic state. Kleiner system of scorisation was used for the assessment of the histological data. We compared the study groups using univariate and multivariate analysis.

Results. MS was found in 69.38% of patients with NAFLD compared to 25.5%

of patients with HCV ($p=0,001$). The features of MS were more frequent in patients with NAFLD. Irrespective of the studied group, all patients had the features of insulin resistance, but HOMA was significantly higher in the group with NAFLD ($6,66 \pm 8,66$ vs $3,97 \pm 6,45$, $p=0,014$). By multiple linear regression analysis, the independent predictors associated with $\text{HOMA-IR} \geq 4$ in patients with NAFLD were systolic blood pressure (SBP), body mass index (BMI), HDL-cholesterol and glycaemia, compared to the group having CHC who had as predictors of insulin resistance BMI, SBP, HDL and triglycerides.

Conclusion. Features of MS are present both in CHC and NAFLD, but MS has a significantly higher prevalence in patients with NAFLD. Former studies revealed the importance of virus C in generating the MS. The presence of MS in CHC needs a detailed assessment with prognostic and therapeutic significance.

Keywords: metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis, insulinresistance.

Introducere

Ficatul gras nonalcoolic (FGNA) și infecția cu virus hepatitic C sunt cauze frecvente ale bolilor hepatice cronice. FGNA reprezintă componenta digestivă a sindromului metabolic (SM), dar hepatita cronică virală C (HCV) poate avea de asemenea trăsături ale SM, fie induse viral, fie legate de factorii metabolici ai gazdei. Hepatita cronică virală C prezintă numeroase trăsături care demonstrează faptul că această boală nu trebuie privită numai ca o afecțiune virală, ci și ca o boală metabolică ce implică mai multe trăsături: insulinorezistența (IR) [1], prevalența înaltă a steatozei [2], perturbări ale metabolismului glucidic [3], diabet zaharat tip 2 [4], modificări ale metabolismului lipidic [5].

Insulinorezistența este principala trăsătură a SM. În HCV există o strânsă legătură între IR și steatoza hepatică [1,6,7], progresia spre fibroză [8] și rata scăzută a răspunsului virusologic susținut [9].

IR și expresia ei histologică, steatohepatita, sunt determinanți majori ai progresiei bolii hepatice, atât în FGNA [10], cât și în HCV [11]. Teoria conform căreia patogeniza steatozei în HCV ar fi mai bine înțeleasă prin comparație cu patogeniza FGNA [6] a deschis calea unei noi linii de cercetare [12,13,14]. În acest context s-a elaborat ipoteza conform căreia există diferite tipuri de steatoză hepatică, în funcție de etiologie și nu toate sunt asociate cu rezistența la insulină [12].

Având în vedere rolul important al SM în generarea steatozei hepatice și, de asemenea, istoria naturală a FGNA, prezentul studiu și-a propus să evalueze comparativ variabilele SM la pacienții cu HCV și FGNA.

Material și metodă

Au fost incluși în studiu 196 de subiecți: 98 pacienți cu FGNA și 98 pacienți cu HCV. Infecția cronică virală C a fost definită prin prezența AcVHC de cel puțin 6 luni și prin viremie pozitivă. Au fost excluse alte etiologii posibile

ale unei afectări hepatice cronice: hepatita B, hepatita autoimună, boala Wilson, hemocromatoza, deficitul de alfa1-antitripsină, pacienții având tratament cu medicație hepatotoxică sau steatogenă, pacienții consumatori de alcool: mai mult de 20 g/zi la femei și 30 g/zi la bărbați. Nici unul dintre pacienții cu HCV nu a urmat tratament antiviral.

Studiul s-a derulat în conformitate cu Declarația de la Helsinki și a fost aprobat de Comitetul local de Etică.

Fiecare pacient a semnat un consimțământ informat.

Datele antropometrice

Au fost determinate înălțimea, greutatea și circumferința abdominală. S-a calculat indicele de masă corporală (IMC). Obezitatea viscerală a fost definită conform criteriilor IDF: circumferința abdominală > 94 cm la bărbați și > 80 cm la femei [15].

Investigații de laborator

S-a obținut o probă de sânge recoltată à jeun pentru investigații de rutină: glicemie, ALT, AST, GGT, colesterol, HDL-colesterol, trigliceride. Toate determinările au fost făcute pe analizorul automat (Konelab 30 I – Thermo Electron Corp Finland).

Valoarea insulinemiei bazale a fost determinată prin metoda ELISA (R&D System).

Gradul de insulinorezistență a fost calculat utilizând indicele HOMA-IR (*homeostasis model assessment for insulin resistance*) după formula: insulinemie bazală (mUI/l) \times glicemie bazală (mg/dl) / 405 [16]. O valoare a indicelui HOMA mai mare de 2 a fost considerată ca fiind definitorie pentru insulinorezistență, iar mai mare de 4 ca status prediabetic [17].

Toți pacienții cu HCV prezentau genotip 1b (INNO-LIPA). Determinarea ARN-VHC s-a efectuat prin PCR (Cobas Amplicor HCV versiune 2.0, Roche).

Date morfologice

Toți pacienții au fost evaluați morfologic prin biopsie hepatică pentru gradarea și stadializarea bolii (evaluare făcută de către un singur morfopatolog). Pacienții cu FGNA

au fost de asemenea diagnosticați și evaluați conform unui scor standardizat prin biopsie hepatică.

Evaluarea pacienților a fost făcută folosind sistemul de scorizare elaborat de Kleiner [18], care ia în considerare 14 trăsături histologice, 4 din ele fiind evaluate semicantitativ: steatoza (0-3), inflamația lobulară (0-2), balonizarea hepatocelulară (0-2) și fibroza (0-4). Celelalte 9 trăsături au fost apreciate ca prezente sau absente.

Scorul este definit ca suma gradelor de steatoză, inflamație lobulară și balonizare, intervalul în care pot fi cuprinse rezultatele fiind cuprins între 0 și 8. **Fibroza**, care se caracterizează printr-un grad mai redus de reversibilitate și care este în general rezultatul activității, nu a fost inclusă în componenta scorului.

Cazurile având NAS (*NASH Activity Score*) cuprins între 0 și 2 au fost considerate fără steatohepatită (*No Nash*); pe de altă parte, scorul cuprins între 5 și 8 a fost considerat diagnostic pentru steatohepatită (*Nash*); cazurile cu valoare a scorului de 3 și 4 au fost considerate “de graniță” (*borderline*).

Au fost analizați parametrii sindromului metabolic și ai insulinoresistenței, cu scopul de a evalua influența infecției virale asupra steatozei din cadrul hepatitei cronice virale C, prin comparație cu încărcarea grasă din cadrul FGNA.

Evaluarea sindromului metabolic

Sindromul metabolic a fost definit conform sistemului de evaluare propus de Federația Internațională pentru Diabet din 2005 [15], care impune obezitatea centrală (circumferința abdominală ≥ 94 cm pentru bărbați și ≥ 80 cm pentru femei) ca și criteriu obligator, însoțit de prezența a doi dintre următorii factori: trigliceridemie ≥ 150 mg% sau tratament specific pentru acest tip de dislipidemie; scăderea nivelului HDL-colesterolului < 40 mg% pentru bărbați și < 50 mg% pentru femei sau tratament specific pentru această anomalie lipidică; creșterea presiunii arteriale: presiune sistolică ≥ 130 mmHg sau diastolică ≥ 85 mmHg sau tratament pentru o hipertensiune preexistentă; creșterea

glicemiei bazale ≥ 100 mg% sau DZ tip 2 diagnosticat anterior.

Analiza statistică

S-a utilizat testul t Student pentru compararea loturilor de studiu în ce privește variabilele continue și testul χ^2 pentru variabilele categoricale. Valorile au fost reprezentate ca medie \pm DS. Variabilele care au fost semnificative statistic în analiza univariată s-au introdus în analiza multivariată, pentru a evalua factorii predictivi independenți asociați cu prezența SM. Au fost considerate semnificative statistic valorile $p < 0,005$.

Rezultate

Caracteristicile demografice, antropometrice, biochimice și histologice ale celor 196 de pacienți sunt reprezentate în tabelul I. S-au obținut diferențe semnificative statistic între cele două loturi de studiu, în ce privește parametrii metabolici și cei predictori ai insulinoresistenței. Pacienții cu FGNA au prezentat valori mai mari ale IMC, circumferinței abdominale, trigliceridelor, tensiunii arteriale, glicemiei, insulinei și indicelui HOMA și o prevalență mai mare a steatohepatitei (Nash Activity Score ≥ 3).

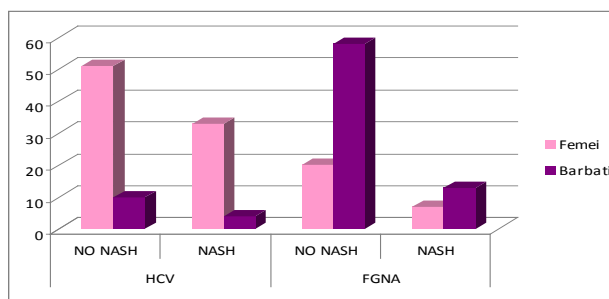


Fig. 1. Distribuția pe sexe a pacienților cu HCV și FGNA în funcție de prezența sau absența steatohepatitei.

Studiind prevalența steatohepatitei pe sexe în cele 2 loturi de studiu, s-a observat o pondere mai mare a

Tabelul I. Caracterele demografice, antropometrice, biochimice și histologice ale pacienților cu HCV și FGNA.

Variabila	FGNA (n=98)	HCV (n=98)	p
Vârsta (ani)	46,06 \pm 11,51	45,65 \pm 11,64	0,8
Sex feminin	27 (27,55%)	84 (85,71%)	0,001
IMC (kg/m ²)	29,58 \pm 4,99	24,72 \pm 3,21	0,001
Circumferința abd.	102,65 \pm 16,06	84,40 \pm 11,82	0,001
TAs (mmHg)	129,08 \pm 14,88	118,11 \pm 15,24	0,001
TAd (mmHg)	85,35 \pm 74,94	72,82 \pm 9,74	0,102
AST (UI/l)	42,47 \pm 29,55	64,40 \pm 49,61	0,001
ALT (UI/l)	74,02 \pm 44,32	99,75 \pm 91,70	0,013
Colesterol (mg/dl)	254,17 \pm 95,87	214,74 \pm 188,80	0,064
HDL-colesterol (mg/dl)	50,08 \pm 25,97	63,09 \pm 19,29	0,034
Trigliceride (mg/dl)	223,40 \pm 151,38	104,25 \pm 61,01	0,001
Insulina (mU/l)	24,85 \pm 33,53	16,07 \pm 23,67	0,035
Glicemie (mg/dl)	114,13 \pm 42,01	97,02 \pm 14,69	0,001
Homa-IR	6,66 \pm 8,66	3,97 \pm 6,45	0,014
NoNASH	20 (20,40%)	37 (37,75%)	0,01
NASH	78 (79,59%)	61 (62,24%)	
Fibroza F0-F1	23 (23,46%)	35 (35,71%)	
Fibroza F2-F4	75 (76,53%)	63 (64,28%)	0,08

Tabelul II. Prevalența sindromului metabolic și a componentelor acestuia.

Variabila	HCV (n, %)	FGNA (n, %)	p
Obezitate	56 (57,14)	86 (87,75)	0,0001
Hiperglicemie	39 (39,79)	55 (56,12)	0,003
HTA	30 (30,61)	52 (53,06)	0,002
Hipertrigliceridemie	30 (30,61)	83 (84,69)	0,0001
HDL-colesterol scăzut	26 (26,53)	37 (37,75)	0,12
SM	25 (25,51)	68 (69,38)	0,0001

Tabelul III. Factorii asociați independent cu SM la pacienții cu FGNA.

Variable	Coefficient	Std.Error	p	Odds Ratio
IMC (kg/m ²)	0,23	0,11	0,02	1,2534
TAs (mmHg)	0,19	0,08	0,02	1,2071
HDL-colesterol (mg/dl)	-0,08	0,04	0,05	0,9272
Glicemia (mg/dl)	0,07	0,03	0,01	1,0772

Tabelul IV. Factorii asociați independent cu SM la pacienții cu HCV.

Variable	Coefficient	Std.Error	p	Odds Ratio
IMC (kg/m ²)	0,11	0,04	0,04	1,1172
TAs (mmHg)	0,11	0,03	0,00	1,1184
HDL-colesterol (mg/dl)	-0,04	0,02	0,05	0,9648
Trigliceride (mg/dl)	0,01	0,00	0,02	1,0114

steatohepatitei în grupul cu FGNA, în sublotul cu pacienți de sex masculin, în timp ce în lotul cu HCV s-a constatat o prevalență mai mare a sexului feminin, indiferent de prezența sau absența steatohepatitei (Fig. 1).

Prevalența SM și a condițiilor care îl caracterizează sunt evidențiate în tabelul II. Sindromul metabolic a avut o frecvență de 69,38% la pacienții cu FGNA, față de 25,5% în lotul cu HCV. De asemenea, trăsăturile definitorii ale SM au fost mai frecvent întâlnite la pacienții cu FGNA, în comparație cu pacienții având infecție cronică virală C. Obezitatea a avut o prevalență mai mare în lotul de subiecți cu FGNA.

Așa cum se observă în tabelul III, factorii asociați independent cu prezența SM la pacienții cu FGNA au fost tensiunea arterială sistolică (TAs), IMC, HDL-colesterolul și glicemia. În lotul de pacienți având HCV, prevalența IR a fost de 73%. În analiza multivariată, factorii asociați independent cu SM la lotul de pacienți cu HCV au fost IMC, TAs, HDL-colesterolul și trigliceridele (tabelul IV).

Discuții

Sindromul metabolic reunește o serie de factori de risc pentru boli cardiovasculare, digestive, oncologice, având insulinorezistența ca factor patogenetic de bază [19]. SM are ca expresie fenotipică digestivă prezența FGNA, dar a fost evidențiat frecvent și în cadrul infecției cronice virale C, având, de asemenea, ca factor comun patogenetic insulinorezistența.

Dintre pacienții cu FGNA, se apreciază că 90% au cel puțin o trăsătură a SM, iar o treime au SM complet [20]. În studiul de față, s-a obținut o prevalență a SM la pacienții cu FGNA de 69,30%, iar dintre componentele sindromului metabolic, s-au întâlnit într-o proporție crescută hipertrigliceridemia (87,75%), urmată de hiperglice-

mie (56,12%) și HTA (53,06%). S-a evidențiat, de asemenea, o prevalență înaltă a obezității la pacienții cu FGNA, 87,75% dintre acești subiecți având IMC crescut. Date asemănătoare celor obținute de noi au fost relevate și de alte studii, subiecții cu FGNA având o prevalență crescută a trăsăturilor distincte ale sindromului metabolic: 40 - 100% - obezitate, iar 21 - 55% - diabet zaharat tip 2 sau hiperglicemie [21]. Tulburările metabolismului lipidic au, de asemenea, o prevalență înaltă în studiul nostru, existând o diferență semnificativă statistic între valoarea trigliceridelor în FGNA și HCV, în favoarea FGNA. Observația este concordantă cu datele din literatură [22].

Conform teoriei celor „două lovituri”, FGNA este rezultatul unui mecanism patogenetic complex, în care prima lovitură este reprezentată de RI, modificarea profilului citokinic și steatoza hepatică, iar cea de a doua de intervenția citokinelor proinflamatoare și a stresului oxidativ [23]. Conform acestei ipoteze, rezistența la insulină este factorul primar care determină formarea steatozei hepatice. Steatoza contribuie neîndoielnic la rezistența la insulină, reducând clearance-ul insulinei, dar în același timp crescând rezistența la insulină prin efectul „toxic” al AGI și acumulării lipidice („lipotoxicitate”) prin interferarea cu semnalizarea intracelulară a insulinei: scăderea fosforilării substratului receptorului insulinei 1 și 2 [24].

Studiile de fiziopatologie au evidențiat faptul că insulinorezistența este prezentă la majoritatea pacienților cu FGNA, indiferent de prezența obezității sau coexistenței cu perturbarea metabolismului glucozei [25]. În analiza comparativă pe care am efectuat-o în studiul de față, insulinorezistența exprimată prin HOMA-IR a fost prezentă atât în sublotul cu FGNA, cât și în cel cu HCV, dar cu o diferență semnificativă statistic în favoarea FGNA.

Hepatita C, prin intermediul insulinorezistenței ca mecanism central și steatoza hepatică derivată, are legături strânse cu SM. Infecția virală C trebuie privită ca o boală metabolică complexă prin prisma prezenței perturbărilor metabolismului glucidic, rezistenței la insulină, steatozei hepatice și modificărilor metabolismului lipidic.

Hepatita C și SM pot coexista la unii subiecți [26], dar infecția cronică virală C poate determina prin ea însăși anomalii metabolice caracteristice SM.

În studiul de față, SM complet exprimat a avut prevalențe diferite în cele două boli hepatice cronice, hepatita virală C înregistrând o prevalență mai scăzută a SM (25%). Această constatare sugerează faptul că, în ciuda rolului insulinorezistenței, în HCV se întâlnesc doar anumite trăsături ale SM, conturând termenul mai adecvat al acestei condiții de „sindrom dismetabolic” [27]. În cercetările anterioare raportul dintre prevalența SM în FGNA și HCV a avut valori cuprinse între 2 și 8 [13,14]. Datele obținute în studiul nostru sunt în concordanță cu cele din literatură, raportul dintre prevalența SM în cele două tipuri de patologie hepatică fiind de 2,72.

Dintre componentele sindromului metabolic, în lotul cu HCV s-au întâlnit într-o proporție crescută hiperglicemia (39,79%), HTA (30,61%) și hipertrigliceridemia (30,61%). S-a evidențiat, de asemenea, o prevalență înaltă a obezității la pacienții cu HCV, 57,14% dintre acești subiecți având IMC crescut.

Este cunoscut faptul că HCV este asociată specific cu IR, chiar în absența DZ tip 2 și indiferent de prezența cirozei [28]. Sunt, de asemenea, studii care au evidențiat o asociere a infecției virale C cu SM, fără a evidenția și asocierea cu HOMA-IR [29]. Insulinorezistența în HCV ar putea fi cauzată de o interrelație între factorii virali și factorii gazdei. Virusul hepatitic C în sine poate determina multiple defecte în căile de semnalizare a insulinei la nivel hepatic [30]. Rolul major al HCV în dezvoltarea RI este susținut și de identificarea RI la pacienții cu IMC normal și fără fibroză semnificativă [31]. În studiul de față s-a demonstrat prezența RI prin evidențierea indicelui HOMA crescut (3,97), dar cu o valoare semnificativ mai mică în comparație cu cea obținută la pacienții cu FGNA.

Componenta metabolică a HCV are ca mecanism central RI, care joacă un rol important la rândul ei în dezvoltarea steatozei hepatice [29]. Încălcarea grasă hepatică este prezentă la peste 50% dintre pacienții cu infecție virală C [19], aceasta fiind semnificativ mai mare decât în populația generală fără infecție virală C, la care prevalența se situează între 14-30% [32].

Prevalența steatozei în infecția virală C este cu mult peste cea semnalată în alte hepatopatii: hepatita B 26%, boli hepatice autoimune 17% [33,34].

Se estimează că prevalența steatozei în hepatita C este de 2.5 ori mai mare față de coexistența întâmplătoare a ficatului gras nealcoolice cu hepatită C, iar 30-40% dintre pacienții cu hepatită cronică C și steatoză nu prezintă nici

un factor de risc pentru FGNA [32].

În infecția virală C se descriu două tipuri de steatoză: steatoza virală, indusă de VHC genotipul 3 reversibilă după obținerea RVS și steatoza metabolică, care este o trăsătură a sindromului metabolic și a RI, cu o perturbare metabolică sistemică, grevată de risc înalt de DZ și boli cardiovasculare [35].

Hepatita C, prin intermediul RI ca mecanism central și a steatozei hepatice derivate, are legături strânse cu SM. Factorii predictivi ai SM sunt diferiți pentru FGNA, în comparație cu pacienții având infecție cronică virală C. Studiul nostru a abordat evaluarea factorilor determinanți ai SM în cele două boli hepatice cronice. S-a constatat faptul că IMC, tensiunea arterială sistolică, HDL-colesterolul și glicemia sunt factori asociați independent cu SM la pacienții cu FGNA, în timp ce tensiunea arterială sistolică, HDL-colesterolul, trigliceridele și valoarea IMC sunt predictori independenți ai SM la pacienții cu hepatită C. Alte studii au evidențiat, de asemenea, ca factori predictivi ai SM în cadrul FGNA, obezitatea și valoarea trigliceridelor [36].

Aceste observații sugerează că variabilele implicate în dezvoltarea FGNA sunt asociate de asemenea cu IR, susținând ipoteza rolului acestuia în procesul de steatogeneză.

Un alt rezultat al studiului de față a fost demonstrarea unei diferențe între prevalența steatohepatitei în cadrul HCV și FGNA în funcție de sex. S-a observat astfel prevalența crescută a steatohepatitei în grupul cu FGNA la pacienții de sex masculin. Ponderele crescute a FGNA la sexul masculin este în general acceptată [37], în timp ce datele privind prevalența steatohepatitei în HCV în funcție de sex sunt controversate. Unele studii au raportat o prevalență mai crescută a sexului masculin printre cei cu steatoză în cadrul HCV [38]. Alte studii au raportat o corelație strânsă între sexul feminin și steatoza moderată și severă la subiecții cu HCV [7].

Concluzii

1. FGNA reprezintă componenta digestivă a SM.
2. Hepatita cronică virală C este o boală sistemică, afectarea hepatică fiind însoțită și de alte modificări patologice, inclusiv trăsături ale SM.
3. Inițierea perturbărilor metabolice în cele două afecțiuni este diferită, dar factorul major care le unește este rezistența la insulină.
4. Prezența unor condiții ale SM în infecția virală C impune o atentă evaluare, cu importanță prognostică și pentru atitudinea terapeutică.

Bibliografie

1. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guéchet J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005;54:1003-1008.
2. Adinolfi LE, Durante-Mangoni E, Zampino R, Ruggiero G. Review article: hepatitis C virus-associated steatosis – pathogenic

- mechanisms and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(suppl 20):52-55.
3. Lecube A, Hernandez C, Simó R, Esteban JI, Genesca J. Glucose abnormalities are an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2189-2195.
 4. 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;133:592-599.
 5. 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;16:185-194.
 6. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004;126:586-597.
 7. Camma C, Bruno S, DiMarco V, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:64-71.
 8. Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C infection and fibrosis progression. *Gastroenterology* 2003;125:1695-1704.
 9. Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE, et al. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:80-87.
 10. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
 11. Lonardo A, Carulli N, Loria P. HCV and diabetes. A two-questionbased reappraisal. *Dig Liver Dis* 2007;39:753-61.
 12. Lonardo A, Lombardini S, Scaglioni F, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance: Does etiology make a difference? *J Hepatol* 2006;44:190-6.
 13. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Arcaro G, Day C. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J Hepatol* 2007;46:1126-32.
 14. Tsochatzis E, Patheodoridis GV, Manesis EK, Kafiri G, Tiniakos DG, Archimandritis AJ. Metabolic syndrome is associated with severe fibrosis in chronic viral hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:80-9.
 15. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf. Accessed 2 September 2005
 16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
 17. Romero-Gómez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12:7075-7080
 18. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321
 19. Asselah T, Rubia-Brandt L, Marcellin P et al. Steatosis in chronic hepatitis: why does it really matter? *Gut* 2006;55:123-130.
 20. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923.
 21. James OFW, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998;29:495-501.
 22. Jármy K, Karácsony G, Nagy A, Schaff Z. Changes in lipid metabolism in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2005;11(41):6422-6428
 23. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two “hits”. *Gastroenterology* 1998;114:842-845.
 24. Schattenberg JM, Wang Y, Singh R et al. Hepatocyte CYP2E1 overexpression and steatohepatitis lead to impaired hepatic insulin signaling. *J Biol Chem* 2005;280:9887-9894.
 25. Pagano G, Pacinin G, Musso G et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-372.
 26. Sanyal AJ. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C – risk factors and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(suppl 2):48-51.
 27. Lonardo A, Loria P. The hepatitis C virus-associated dysmetabolic syndrome. *Hepatology* 2008;48:1018-9.
 28. 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;35:279-283.
 29. Shaheen M, Echeverry D, Oblad MG, Montoya MI, Teklehaimanot S, Akhtar AJ. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75:320-326.
 30. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004;126:840-848.
 31. 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;134:416-423.
 32. Browning JD, Szczepaniack LS, Dobbins R et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-1395.
 33. Lefkowitz JH, Schiff ER, Davis GL et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *Gastroenterology* 1993;104:595-603.
 34. Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological feature of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology* 1992;15:572-577
 35. Moucari R, Marcellin P, Asselah T. Steatosis during chronic hepatitis C: The role of insulin resistance and viral factors. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:643-654.
 36. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S99-S112.
 37. Lonardo A, Carani C, Carulli N, Loria P. ‘Endocrine NAFLD’ hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *J Hepatol* 2006;44:1196-207.
 38. Poynard T, Cacoub P, Ratzu V, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002;9:295-303.