

REVIEW ARTICLE

만성 C형간염과 인슐린 저항성

정우진

계명대학교 의과대학 내과학교실

Chronic Hepatitis C and Insulin Resistance

Woo Jin Chung

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Insulin resistance is frequently associated with chronic liver disease, and the interaction between hepatitis C virus (HCV) infection and insulin resistance is a major public health issue, bound to increase in the near term. Because of their potential synergism on liver disease severity, a better understanding of the clinical consequences of the relationship between HCV infection and insulin resistance is needed. This translates into accelerated liver disease progression, reduced response to anti-viral agents and, in susceptible individuals, increased risk of developing type 2 diabetes. HCV may also cause hepatic steatosis, especially in patients infected with genotype 3, although the clinical impact of viral steatosis is debated. Little is known regarding the effect of anti-diabetic agents on HCV infection, and a possible association between use of exogenous insulin or a sulfonylurea agents and the development of hepatocellular carcinoma has recently been reported. Thus, modified lifestyle and pharmacological modalities are urgently warranted in chronic hepatitis C with metabolic alterations. (*Korean J Gastroenterol* 2012;59:268-274)

Key Words: Chronic hepatitis; Hepatitis C virus; Insulin resistance

서론

만성 C형간염은 전세계 인구의 약 2.35% 정도인 1억 6천 만 명 가량이 감염된 것으로 알려져 있는 질환이며, 서구 뿐만 아니라 우리나라에서도 만성 간질환의 주요한 원인으로 주목 받고 있다.

만성 C형간염의 전세계적인 확산과 함께 대사증후군과의 상호관계는 공공의료에 있어서 주요한 문제점으로 대두되고 있고 앞으로도 그 비중이 더욱 커질 것으로 평가된다. C형간염 바이러스 감염은 그 자체로 대사증후군의 위험요소로 작용할 뿐 아니라 직접적이거나 간접적인 다양한 기전을 통하여 당 대사에 영향을 미쳐 인슐린 저항성(insulin resistance)을 유도하는 것으로 보고되는데, 이러한 결과는 간질환을 악화시킬 뿐 아니라 항바이러스 치료에 대한 반응을 떨어뜨린다.

C형간염 바이러스는 숙주와 바이러스의 단백분해효소에 의해 생성된 구조단백질과 비구조단백질로 분할되는데 구조단백질에는 바이러스의 뉴클레오키프를 구성하는 핵과 외피 당단백질 E1과 E2로 구성되며, 비구조단백질은 바이러스의 증식을 지지하는 NS2에서 NS5까지의 단백질로 구성되어 있다.^{1,2}

인슐린 저항성이란 정상적인 인슐린 농도로 정상적인 대사 과정을 유도하지 못하거나, 정상적인 대사과정을 유도하기 위하여 정상보다 더 많은 용량의 인슐린이 요구되는 상황을 말하는데,³ 전 인구에서 10-25%의 빈도로 인슐린 저항성이 보고되는데 반하여 만성 C형간염 환자에서는 30-70%의 높은 빈도로 동반된다.⁴⁻⁶

만성 C형간염 환자에서 이러한 인슐린 저항성이 동반되면 앞서 언급한 바와 같이 치료에 대한 반응이 떨어질 뿐만 아니

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 정우진, 700-712, 대구시 중구 달성로 56번지, 계명대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Woo Jin Chung, Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalsung-ro, jung-gu, Daegu 700-712, Korea. Tel: +82-53-250-7413, Fax: +82-53-250-7088, E-mail: chung50@dsmc.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

라 간 섬유화가 촉진되며, 심지어 간암 발생도 증가하는 것으로 알려져 있다.

인슐린 저항성

인슐린은 세포 내에서 인슐린 수용체와 결합한 후 이 결합체에 insulin receptor substrate (IRS)-1, 2가 결합하면서 인산화를 통해 활성화되어 생물학적인 기능을 발휘하게 되며, 그 하부 단백질인 phosphoinositide 3-kinase (PI3K), Akt는 인슐린 대사에 있어 필수적인 역할을 담당하게 되는데 Akt/protein kinase B (PKB)의 신호전달 경로는 세포막에 있는 인슐린 수용체에서의 신호를 세포 내로 전달하여 대사를 유도하는 주요한 기능을 한다.

이러한 물질들의 활성화는 궁극적으로 glucose transporter type 4 (GLUT4)의 세포 내 이동을 통하여 당 섭취의 증가를 가져오는데, 인슐린 저항성은 이러한 신호전달 과정의 각 단계 중의 결손에 의하여 발생할 수 있다.⁷

인슐린 저항성은 다양한 곳에서 발생할 수 있는데, 우선 당의 섭취와 소비가 발생하는 근육, 인슐린에 의해 지방 분해가 억제되지 않아 글리세롤과 자유 지방산의 혈중 유출을 발생시키는 지방 조직, 공복 시 고인슐린 혈중에도 불구하고 당의 과생성이 발현하게 하는 간조직 등에서 발생할 수 있다.

인슐린 민감도 또는 인슐린 저항성은 당 대사를 측정함으로써 평가할 수 있는데, 이러한 경우도 근육조직에서 주로 일어나는 인슐린에 의한 당 섭취 조절에 관한 부분과 간에서 주로 발생하는 당 생성 억제로 나누어서 규명되어야 한다.

이러한 인슐린 저항성의 부위 및 성격을 규명하는 데 좋은 방법으로는 euglycemic hyperinsulinemic clamp (인슐린 주입 동안 정상적인 당 농도를 유지하기 위해 필요한 당의 양을 측정)가 언급되고 있으며, homeostasis model assessment {HOMA-IR, calculated as [fasting insulin (μ U/mL) \times (fasting glucose [mg/dL]/18)]/22.5} 또는 quantitative insulin sensitivity check index (QUICK)는 공복 시 인슐린과 혈당만 측정하면 되는 장점이 있는 반면에 매일 다른 인슐린의 다양한 변화나 작은 인슐린 값의 변화가 큰 오차값을 가져올 수 있는 한계점을 가지고 있다.^{3,8}

만성 C형간염과 인슐린 저항성

만성 C형간염 환자에서 인슐린 저항성이 언급되는 것은 다양한 역학조사 및 임상경험과 실험관찰에 의한 것인데, 몇 개의 비교 임상연구에 의하면 만성 C형간염 환자에서 당뇨의 발생빈도는 만성 B형간염 환자 등 다른 원인에 의한 간질환 환자보다 유의하게 높은 것이 관찰되었고,⁹⁻¹¹ 신장 이식 또는

간이식 환자에서 C형간염 바이러스 감염은 높은 당뇨병의 발생률을 보여주었다.^{12,13}

이러한 원인으로는 체장 섬세포의 기능 장애보다 C형간염 바이러스에 의한 인슐린 저항성이 원인으로 추정되고 있는데 이러한 현상은 간 섬유화가 많이 진행되지 않은 초기상태에서도 만성 B형간염 환자보다 더 높은 빈도로 발생하며,¹⁴ 또한 만성 C형간염 환자에서 성공적인 치료로 지속적 바이러스 반응(sustained virological response)을 획득한 경우에는 비반응군에 비하여 인슐린 저항성의 빈도와 당뇨의 발생빈도가 유의하게 낮음을 통해 추정할 수 있다.¹⁵⁻¹⁷ 인슐린 저항성의 근원으로 작용할 수 있는 지방 조직이나 근육은 C형간염 바이러스 감염이 일어나지 않는 부위이므로 이 바이러스의 증식이 인슐린 저항성을 더 증가시키는지 아니면 고인슐린혈증이 C형간염 바이러스의 증식을 더 증가시키는지 여부는 아직 명확하지 않다.

만성 C형간염에 의한 인슐린 저항성은 간에서 당 생성을 증가시키거나 근육에서의 당 섭취를 감소시키는 형태로 나타나며, 지방세포에서의 인슐린 저항성의 형태를 띠지 않는다. 이러한 간성 인슐린 저항성 또는 말초성 인슐린 저항성은 C형간염 바이러스의 유전자형과 간내 지방증의 정도와 관련이 있다.³

실험 결과에서 C형간염 바이러스에 의한 인슐린 저항성에 관하여 다양하게 제시되고 있는 가설들을 살펴보면 우선 인슐린이 인슐린 수용체와 결합하면 이 결합체에 IRS-1이 결합하여 티로신 인산화가 이루어지면서 하부로 신호전달이 되어야 한다.¹⁸

하지만, C형간염 바이러스의 핵단백질을 발현시킨 동물 실험의 결과를 보면 유전자 1형에서는 suppressor of cytokine signaling (SOCS)의 활성화를 통해 IRS-1의 단백질분해소 복합체에 의한 분해로 티로신 인산화가 감소하면서 인슐린 신호전달 과정의 장애를 보고하기도 하였으나,^{19,20} 유전자 2형에서는 SOCS3 증가에 의한 IRS-1/2의 분해가 관찰되지 않았고,^{21,22} 유전자 3형을 발현시킨 실험에서는 peroxisome proliferator activated receptor-gamma (PPAR- γ)의 감소와 SOCS7의 상승을 통하여 IRS-1의 감소를 가져오는 것으로 보고되기도 한다.²³

또한 C형간염 바이러스는 protein phosphatase 2A의 상승을 통하여 Akt의 인산화를 억제하여 그 기능을 방해할 수도 있고,²⁴⁻²⁶ proteasome activator 28g (PA28g)의 활성화를 통한 인슐린 신호전달의 장애와 PA28g의 소실을 통한 인슐린 신호전달의 회복을 감안하면 C형간염 바이러스에 의한 인슐린 신호전달 과정의 장애는 PA28g 의존적이라 할 수 있다.²⁷

이렇게 C형간염 바이러스에 의한 인슐린 신호전달 과정의

장애가 다양한 기전으로 보고되는 것은 아직도 이러한 신호전달 과정이 어떻게 이루어지고 있는지 명확히 알지 못한다는 의미일 것이다. 뿐만 아니라, 실험적 결과들은 인위적으로 증가시킨 C형간염 바이러스 핵 단백질 등에 의한 것이었고 C형간염 바이러스 그 자체에 의한 결과를 보여주지 못한 한계를 가지고 있어 향후 이에 관한 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

C형간염 바이러스 유전자형과의 관계를 한번 더 정리해 보면 유전자 1형에서는 비교적 질병의 초기에 인슐린 저항성이 동반되고 Akt 하부의 mammalian target of rapamycin (mTOR)의 활성화를 통해 IRS-1의 감소에 의하여 인슐린 저항성이 발생하며, 대사적 요인에 의한 지방증이 인슐린 저항성과 연관이 있는 것으로 보인다.

유전자 3형에서는 PPAR- γ 의 감소와 SOCS-7 protein의 증가를 통하여 인슐린 저항성이 발생하는 것으로 생각되며, 지방증의 정도가 바이러스의 양과 비교적 비례하므로 지방증의 존재는 바이러스의 요인에 의한 것으로 평가된다.

인슐린 저항성의 임상 결과

1. 간내 지방증

간내 지방증이란 간세포의 세포질 내에 과도한 양의 지질이 축적되는 현상을 말하는데 만성 C형간염 환자에서는 대사 지방증(metabolic steatosis)과 바이러스 유도 지방증(viral steatosis)의 두 가지 형태의 지방증이 관찰될 수 있다.

간내 지방증의 빈도는 일반인에서 20% 정도로 보고되지만 만성 C형간염 환자에서는 알코올 섭취의 정도, 비만, 당뇨, 그 외의 위험인자의 정도에 따라 40-80% 정도로 다양하고^{28,31} 동반 위험인자를 제외하였을 때 간내 지방증의 빈도는 50% 정도로 일반인이나 다른 간질환, 특히 만성 B형간염 환자들과 비교하였을 때 2.5배 정도 더 높다.³²⁻³⁴

C형간염 바이러스에 의한 간 지방증의 경우를 보면 바이러스에 의하여 간내의 microsomal triglyceride transport protein의 기능 저하로 인한 초저밀도지단백의 분비 장애가 관여하며,³⁵ 유전자 3형 이외의 형태에서는 숙주 인자가 지방증을 유도하는 것으로 여겨진다.³⁰

말초 인슐린 저항성이 발생하면 지방조직에서 지방 분해로 인하여 혈중 유리지방산의 증가와 간내 유리지방산의 흡수가 증가하게 되고, 증가된 간내 유리지방산은 미토콘드리아에서의 β -산화의 장애와 초저밀도지단백의 배출 장애를 일으켜 간내 중성지방의 침착으로 간내 지방증을 발생시킨다.^{36,37}

간내 지방증이 비만, 고지혈증, 당뇨 등의 대사적 요인들과 연관이 있다고 하지만, 간내 지방증이 있는 환자들의 1/3에서는 대사 장애를 보이지 않고²⁸ 만성 C형간염 유전자 3a형에서 다른 유전자형에 비하여 간내 지방증이 더 흔히 관찰되는 것

으로 보고되고 있어(74% vs. 50%) 바이러스 유전체 중 일부 부분이 간내 지방증에 관여할 것으로 추정된다.³⁸⁻⁴²

특히 유전자 3형에서의 지방증은 바이러스의 양과 비례하며^{42,43} 지방 침착의 부위도 대사장애로 인한 지방 침착이 혼한 3번 세엽(centrilobular zone)이 아닌 1번 세엽(periportal zone)에 좀 더 특징적인 침착을 보여 대사 요인에 의한 지방증과 바이러스에 의한 지방증이 조금 다르게 관여할 수 있음을 짐작하게 한다.⁴⁴

최근에는 간 내에서 가장 풍부한 micro-RNA 중 하나인 mir122가 C형간염 바이러스의 증식을 촉진시키며 지방 생성 촉진을 통한 지방증에 영향을 주는 것으로 알려졌다.⁴⁵

2. 섬유화

최근 보고에 의하면 유전자 1형에서 지방증과 당뇨는 간 섬유화의 독립적인 요소로 제시되고 있으며,⁴⁶ 지방증과 무관하게 유전자 1, 4형에서는 인슐린 저항성의 존재가 간 섬유화와 유의하게 연관이 된다.

다른 몇몇 보고에서는 인슐린 저항성은 간 섬유화의 진행에 기여할 수 있다고 하였는데, 인슐린 저항성은 그 자체로 간 성상세포(hepatic stellate cell)의 증식을 촉진시켜 콜라겐 I의 합성을 촉진시키거나 간내 지방의 축적을 증가시키고, 활성산소종의 발생을 통한 간 성상세포의 활성화를 유도하는 것으로 제시된다.⁴⁷⁻⁵¹

간세포는 인슐린을 분해하는 것으로 알려져 있는데, 간 섬유화의 진행은 인슐린 제거의 감소를 가져오고, 이로 인해 혈중 인슐린의 농도가 증가될 수 있다.⁵² 만성 C형간염으로 인한 간경변증을 가진 환자에서 간이식을 시행한 경우 인슐린 저항성은 간 섬유화의 진행을 촉진시키는 위험인자로 알려져 있는데, 이러한 결과들은 인슐린 저항성을 간의 빠른 섬유화를 촉진하는 위험인자로 여기게 한다.⁵³

3. 제2형 당뇨병

일반인에서의 C형간염 바이러스 감염률은 0.1-2.5%로 보고되는 데 반하여 당뇨병 환자에서의 감염률은 5-12%이다. 또한 만성 간질환 환자 중 C형간염 바이러스 감염자에서의 당뇨병 빈도는 20-50%로 보고되는데 비감염자에서의 당뇨병 빈도는 10% 정도이다.⁵⁴

당뇨병을 충분히 조절하고 간이식을 시행하여도 C형간염 바이러스 감염자에서는 비감염자에 비하여 4배 이상 당뇨가 잘 조절되지 않는다.

당뇨병은 간경변증 환자에서 수명을 단축시키며⁵⁵ 초기에 좀 더 심한 간성 혼수로의 진행을 가져오게 하는데,⁵⁶ 그 기전은 분명치 않지만 당뇨병과 연관된 자율신경 장애와 이에 따른 변비, 암모니아 대사장애에 의한 것으로 추정되며,⁵⁷ 최근

보고에서는 인슐린 저항성이 문맥압 항진과 식도 정맥류 발생의 위험인자로 보고되고 있다.⁵⁸

4. 항바이러스 치료에 대한 반응

인슐린 저항성을 가진 C형간염 바이러스 감염자에서 항바이러스 치료에 대한 반응은 초기 바이러스 반응 뿐 아니라 지속적 바이러스 반응 또한 낮은 것으로 보고되는데 이러한 반응은 유전자 1형 뿐 아니라 2, 3형에서도 역시 관찰된다.^{59,60}

유전자 1형에서 HOMA-IR>2의 환자에서 지속적 바이러스 반응은 32.8% 정도이지만 인슐린 저항성이 없는 환자에서는 60.5%로 보고되었고,⁶¹ 다른 전향 조사에서도 치료 전 HOMA-IR은 병합치료에 의한 지속적 바이러스 반응과 연관이 되는 것으로 보고되어 치료 전 HOMA-IR이 치료제를 결정하는 데 도움이 될 수 있을 것으로 제시하고 있다.⁶²

이러한 결과의 근거로 C형간염 바이러스 핵단백질에 의한 SOCS3의 증가는 Janus kinase-signal transducer and activator of transcription 경로의 불활성화를 통하여 인터페론 활성화 유전자인 2',5'-oligoadenylate synthetase의 발현을 억제시키고⁶³⁻⁶⁵ 유전자 2형에서 인슐린 신호전달 과정의 활성화가 인터페론의 신호전달 과정의 저하를 통한 인터페론 활성화 유전자의 활성 감소를 가져올 수도 있다(Fig. 1).⁶⁶

비만한 C형간염 바이러스 감염자에서는 비만하지 않은 감염자에 비하여 약 80% 정도의 지속적 바이러스 반응을 획득하는데,⁶⁷ 지방증을 동반한 비만한 감염자에서 간세포 내의 지

방조직의 증가는 항바이러스 약제와 간세포와의 기능적 장벽으로 작용하기도 한다.⁶⁸ 비만한 사람에서는 또한 림프액의 순환이 불량하다고 알려져있는데 이러한 결과는 페그인터페론의 혈중 수치 감소를 가져올 수 있다.⁶⁹

5. 간세포암

대만에서의 14년 가량의 대규모 전향 조사에서는 C형간염 바이러스 감염자에서 당뇨병은 간세포암 발생과 유의한 관계가 있는 반면,⁷⁰ B형간염 바이러스 감염자나 비감염자에서는 낮은 위험률을 보고하였다. 다른 몇몇 보고들에서도 지방증과 당뇨병은 유의하게 간세포암의 발생을 증가시킨다고 보고하고 있다.^{71,72}

당뇨병 약제와 간세포암과의 연관은 1986년에 Lawson 등⁷³에 의하여 처음 언급되기 시작하였는데, 인슐린은 성장을 촉진시키는 호르몬으로서 분열촉진 효과를 가지는데 외부에서 투여하는 인슐린이나 sulfonylureas 등은 혈중 인슐린 수치를 증가시키므로 암 발생을 촉진시킬 수 있을 것으로 생각된다. 이미 여러 연구에서 당뇨병을 가진 환자에서 외부에서 주입한 인슐린과 sulfonylureas 등은 유방암, 대장암과 췌장암의 발생을 증가시키는 것으로 보고되고 있다.⁷⁴⁻⁸¹

남성이 여성보다 간세포암 발생의 위험이 더 높은 것으로 보고되나,^{82,83} 외부에서 주입한 인슐린, sulfonylurea 등과 연관된 간세포암의 발생은 여성에서 더 관련이 높다.⁸⁴

당뇨병이 있을 경우 간세포암의 위험도는 3배 가량 증가되며, 만성 C형간염과 당뇨병이 공존할 경우 간세포암의 발생 위험이 37배 가량 증가되어 C형간염 바이러스와 당뇨병은 서로 상승효과가 있는 것으로 생각된다. 당뇨와 비만, B형 그리고 C형간염 바이러스 감염을 같이 동반한 경우에는 간세포암 발생의 위험도는 100배 가량 증가된다고 보고되었다(Fig. 2).⁷⁰

6. 인슐린 감수성 개선제

인슐린 저항성이 개선되면 항바이러스 치료에 대한 반응이 개선될 수는 있으나 인슐린 감수성 개선제, biguanide나 thiazolidinedione의 사용이 지속적 바이러스 반응을 가져오

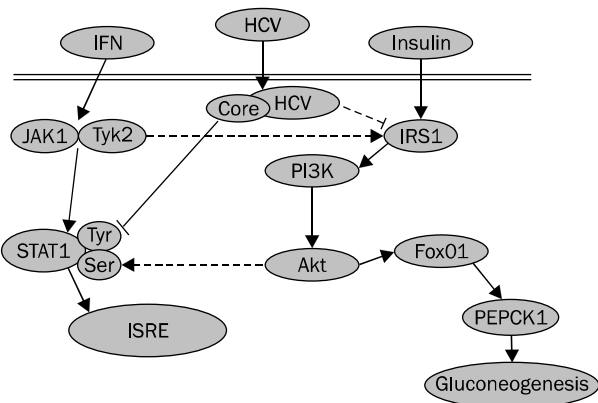


Fig. 1. Schematic representation of expected interaction between interferon and insulin at the presence of hepatitis C virus. Dotted lines represent the facts that need more to be identified. HCV, hepatitis C virus; IFN, interferon; IRS, insulin receptor substrates; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; FoxO1, forkhead box protein O 1; PEPCK1, phosphoenolpyruvate carboxykinase 1; JAK1, janus kinase 1; Tyk2, tyrosine kinase 2; STAT1, signal transducers and activators of transcription family of transcription factors 1; Tyr, tyrosine; Ser, serine; ISRE, interferon-sensitive response.

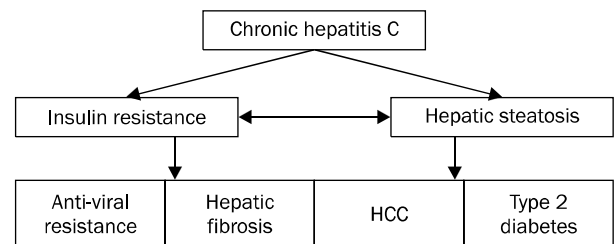


Fig. 2. Scheme of mechanisms for hepatitis C virus-associated insulin resistance and clinical results. HCC, hepatocellular carcinoma.

는지 여부는 명확치 않다.

최근 metformin은 유전자 1형에서 24주 치료 후에 간세포에서의 당 생성을 억제시키고 근육에서의 당 소비를 증가시킴으로써 C형간염 바이러스와 관련된 인슐린 저항성을 개선시키고 지속적 바이러스 반응을 개선시켰고⁸⁵ thiazolidinediones은 지방세포와 근육조직에서 PPAR- γ 의 활성화를 통해서 인슐린에 대한 민감도를 개선시킨다고 보고되었지만,⁸⁶ 이 약제들은 유산증이나 심한 간 독성 등의 부작용들로 인하여 간경변증 환자들에서는 사용이 권유되지 않으며 안전성에 대한 더 많은 조사가 필요하다.^{87,88}

결 론

C형간염 바이러스 감염의 어느 시기에서든 이와 동반된 인슐린 저항성은 치료의 목표가 되었지만, 지방증이나 인슐린 저항성을 치료하는 것이 실제로 인터페론 알파에 의한 치료반응을 개선시키는지에 대해서는 아직 명확하지 않다. 현 시점에서 인슐린 저항성을 개선시켜 주기 위한 체중 감소나 운동량의 증가 등은 환자에게 권고되어야 하겠지만, 인슐린 감수성 개선제 등은 아직 안정성에 관한 더 많은 검증이 요구되며 외부에서 주입한 인슐린과 sulfonylureas 제제들에 의한 간세포암 발생에 관한 결과들이 보고되고 있어 아직 좀 더 많은 연구결과들이 요구된다.

따라서 C형간염 바이러스에 의한 인슐린 저항성과 지방증의 기전이 좀 더 명확하게 규명되면 만성 C형간염의 치료제로 사용중인 인터페론에 대한 치료반응의 저하 원인을 규명하고 치료의 효과를 높이는데 많은 도움을 줄 수 있을 것이다.

REFERENCES

- Bartenschlager R, Ahlborn-Laake L, Mous J, Jacobsen H. Kinetic and structural analyses of hepatitis C virus polyprotein processing. *J Virol* 1994;68:5045-5055.
- Grakoui A, Wychowski C, Lin C, Feinstone SM, Rice CM. Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. *J Virol* 1993;67:1385-1395.
- Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol* 2012;56 (Suppl 1):S56-S65.
- Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Järvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension* 1997;30:1144-1149.
- Harrison SA. Insulin resistance among patients with chronic hepatitis C: etiology and impact on treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:864-876.
- Romero-Gómez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12:7075-7080.
- Douglas MW, George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2009;15: 4356-4364.
- Lam KD, Bacchetti P, Abbasi F, et al. Comparison of surrogate and direct measurement of insulin resistance in chronic hepatitis C virus infection: impact of obesity and ethnicity. *Hepatology* 2010;52:38-46.
- Negro F. Abnormalities of lipid metabolism in hepatitis C virus infection. *Gut* 2010;59:1279-1287.
- 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.
- Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003;38:50-56.
- Chen T, Jia H, Li J, Chen X, Zhou H, Tian H. New onset diabetes mellitus after liver transplantation and hepatitis C virus infection: meta-analysis of clinical studies. *Transpl Int* 2009;22: 408-415.
- Fabrizi F, Messa P, Martin P, Takkouche B. Hepatitis C virus infection and post-transplant diabetes mellitus among renal transplant patients: a meta-analysis. *Int J Artif Organs* 2008;31: 675-682.
- 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.
- Simó R, Lecube A, Genescà J, Esteban JI, Hernández C. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care* 2006;29:2462-2466.
- 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;49:739-744.
- 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; 102:570-576.
- Douglas MW, George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2009;15: 4356-4364.
- Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004;165:1499-1508.
- Pazienza V, Clément S, Pugnale P, et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. *Hepatology* 2007;45:1164-1171.
- Persico M, Russo R, Persico E, et al. SOCS3 and IRS-1 gene expression differs between genotype 1 and genotype 2 hepatitis C virus-infected HepG2 cells. *Clin Chem Lab Med* 2009;47: 1217-1225.
- Chung WJ, Sabharwal S, Tai AW, et al. HCV induces insulin resist-

- ance by decreasing throsine IRS1 phosphorylation in JFH1 infected hepatocytes. *Hepatology* 2009;50(Suppl 4):938A.
23. Paziienza V, Vinciguerra M, Andriulli A, Mangia A. Hepatitis C virus core protein genotype 3a increases SOCS-7 expression through PPAR-[gamma] in Huh-7 cells. *J Gen Virol* 2010;91:1678-1686.
24. Bernsmeier C, Duong FH, Christen V, et al. Virus-induced over-expression of protein phosphatase 2A inhibits insulin signalling in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;49:429-440.
25. Duong FH, Christen V, Berke JM, Penna SH, Moradpour D, Heim MH. Upregulation of protein phosphatase 2Ac by hepatitis C virus modulates NS3 helicase activity through inhibition of protein arginine methyltransferase 1. *J Virol* 2005;79:15342-15350.
26. Ugi S, Imamura T, Maegawa H, et al. Protein phosphatase 2A negatively regulates insulin's metabolic signaling pathway by inhibiting Akt (protein kinase B) activity in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biol* 2004;24:8778-8789.
27. Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, et al. Involvement of the PA28gamma-dependent pathway in insulin resistance induced by hepatitis C virus core protein. *J Virol* 2007;81:1727-1735.
28. Leandro G, Mangia A, Hui J, et al; HCV Meta-Analysis (on) Individual Patients' Data Study Group. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006;130:1636-1642.
29. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-1219.
30. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-1364.
31. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:190-195.
32. 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.
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. Björnsson E, Angulo P. Hepatitis C and steatosis. *Arch Med Res* 2007;38:621-627.
35. Kawaguchi T, Yamagishi S, Sata M. Branched-chain amino acids and pigment epithelium-derived factor: novel therapeutic agents for hepatitis c virus-associated insulin resistance. *Curr Med Chem* 2009;16:4843-4857.
36. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-379.
37. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2957-2961.
38. Mihm S, Fayyazi A, Hartmann H, Ramadori G. Analysis of histopathological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype. *Hepatology* 1997;25:735-739.
39. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000;33:106-115.
40. Hui JM, Kench J, Farrell GC, et al. Genotype-specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:873-881.
41. Bedossa P, Mouchari R, Chelbi E, et al. Evidence for a role of non-alcoholic steatohepatitis in hepatitis C: a prospective study. *Hepatology* 2007;46:380-387.
42. Patton HM, Patel K, Behling C, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;40:484-490.
43. Cua IH, Hui JM, Kench JG, George J. Genotype-specific interactions of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008;48:723-731.
44. Zaitoun AM, Al Mardini H, Awad S, Ukabam S, Makadisi S, Record CO. Quantitative assessment of fibrosis and steatosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pathol* 2001;54:461-465.
45. Henke JI, Goergen D, Zheng J, et al. microRNA-122 stimulates translation of hepatitis C virus RNA. *EMBO J* 2008;27:3300-3310.
46. McPherson S, Jonsson JR, Barrie HD, O'Rourke P, Clouston AD, Powell EE. Investigation of the role of SREBP-1c in the pathogenesis of HCV-related steatosis. *J Hepatol* 2008;49:1046-1054.
47. Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T, et al. Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor alpha modulates its transcriptional activity. *Hepatology* 2002;35:937-946.
48. Su AI, Pezacki JP, Wodicka L, et al. Genomic analysis of the host response to hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15669-15674.
49. Jackel-Cram C, Babiuk LA, Liu Q. Up-regulation of fatty acid synthase promoter by hepatitis C virus core protein: genotype-3a core has a stronger effect than genotype-1b core. *J Hepatol* 2007;46:999-1008.
50. Waris G, Felmlee DJ, Negro F, Siddiqui A. Hepatitis C virus induces proteolytic cleavage of sterol regulatory element binding proteins and stimulates their phosphorylation via oxidative stress. *J Virol* 2007;81:8122-8130.
51. Lerat H, Kammoun HL, Hainault I, et al. Hepatitis C virus proteins induce lipogenesis and defective triglyceride secretion in transgenic mice. *J Biol Chem* 2009;284:33466-33474.
52. Tarugi P, Aversa M, Di Leo E, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis* 2007;195:e19-e27.
53. 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.
54. Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. *Liver Int* 2009;29(Suppl 2):13-25.
 55. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:70-75.
 56. Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1490-1496.
 57. Thuluvath PJ. Higher prevalence and severity of hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis and diabetes mellitus: is presence of autonomic neuropathy the missing part of the puzzle? *Am J Gastroenterol* 2006;101:2244-2246.
 58. Cammà C, Petta S, Di Marco V, et al. Insulin resistance is a risk factor for esophageal varices in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology* 2009;49:195-203.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-641.
 62. Dai CY, Huang JF, Hsieh MY, et al. Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2009;50:712-718.
 63. Vlotides G, Sørensen AS, Kopp F, et al. SOCS-1 and SOCS-3 inhibit IFN-alpha-induced expression of the antiviral proteins 2,5-OAS and MxA. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;320:1007-1014.
 64. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell* 2000;6:77-86.
 65. Del Campo JA, Romero-Gómez M. Steatosis and insulin resistance in hepatitis C: a way out for the virus? *World J Gastroenterol* 2009;15:5014-5019.
 66. Chung WJ, Jang BK, Hwang JS, et al. PI3-kinase inhibition blocks interferon signaling in HCV infected hepatocytes. *Hepatology* 2010;52(Suppl 4):827A.
 67. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639-644.
 68. Giannini E, Ceppa P, Testa R. Steatosis in chronic hepatitis C: can weight reduction improve therapeutic efficacy? *J Hepatol* 2001;35:432-433.
 69. Banerjee D, Williams EV, Illott J, Monypenny IJ, Webster DJ. Obesity predisposes to increased drainage following axillary node clearance: a prospective audit. *Ann R Coll Surg Engl* 2001;83:268-271.
 70. Chen CL, Yang HI, Yang WS, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008;135:111-121.
 71. Tazawa J, Maeda M, Nakagawa M, et al. Diabetes mellitus may be associated with hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2002;47:710-715.
 72. 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;97:3036-3043.
 73. Lawson DH, Gray JM, McKillop C, Clarke J, Lee FD, Patrick RS. Diabetes mellitus and primary hepatocellular carcinoma. *Q J Med* 1986;61:945-955.
 74. Barker BE, Fanger H, Farnes P. Human mammary slices in organ culture. I. Method of culture and preliminary observations on the effect of insulin. *Exp Cell Res* 1964;35:437-448.
 75. Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009;52:1755-1765.
 76. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-1744.
 77. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745-1754.
 78. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-1777.
 79. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004;127:1044-1050.
 80. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-488.
 81. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-1685.
 82. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-2576.
 83. Wands J. Hepatocellular carcinoma and sex. *N Engl J Med* 2007;357:1974-1976.
 84. Komura T, Mizukoshi E, Kita Y, et al. Impact of diabetes on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment in patients with viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1939-1946.
 85. Romero-Gómez M, Diago M, Andrade RJ, et al; Spanish Treatment of Resistance to Insulin in Hepatitis C Genotype 1 Group. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2009;50:1702-1708.
 86. Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:68-76.
 87. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-579.
 88. Shishido S, Koga H, Harada M, et al. Hydrogen peroxide overproduction in megamitochondria of troglitazone-treated human hepatocytes. *Hepatology* 2003;37:136-147.