

ارتباط مقاومت به انسولین با شدت بیماری سیروز کبدی

دکتر عبدالصمد غراوی* دکتر علی اکبر حاج آقا محمدی** دکتر امیر ضیایی** دکتر محمدرضا ساروخانی***
مهندس امیر جوادی**** دکتر سپیده حق ازلی***

Investigation of insulin resistance in patients with liver cirrhosis and its relationship with severity of disease

A Gharavi ❖ AA Hajagha Mohammadi A Ziaee MR Sarookhani A Javadi S Haghazali

پدیرش: ۸۷/۳/۲۸ دریافت: ۸۷/۲/۱۷

* Abstract

Background: Insulin resistance and glucose intolerance are commonly associated with liver cirrhosis. Resistance to insulin is an important prognostic factor in liver cirrhosis.

Objective: To determine the relationship between insulin resistance and severity of liver cirrhosis.

Methods: This was a descriptive-analytic study carried out on 76 patients with established liver cirrhosis in Booali hospital (Qazvin) in 2006 and 2007. Their fasting blood sugar, serum insulin level and oral glucose tolerance test (OGTT) were measured. Patients divided into three groups of A, B and C according to the child pugh classification. Insulin resistance was determined by the homeostasis model assessment (HOMA-IR) in all patients. Data analysis was performed using t test, variance analysis, chi-square and Fisher's exact test.

Findings: Cirrhosis was found to be strongly associated with insulin resistance (60.5%) and the values obtained for prevalence of insulin resistance for groups A, B, and C of Child-Pugh Classification were %31.6, %66.7 and %74.1, respectively. The relationship between IR and severity of liver cirrhosis was significant, statistically ($p=0.01$). Diabetes mellitus was diagnosed in 26 subjects (34.2%), impaired glucose tolerance in 24 (31.6%) and normal glucose tolerance in 26 (34.2%) using OGTT.

Conclusion: Insulin resistance increased with stage of liver cirrhosis as defined by Child-Pugh score.

Keywords: Liver Cirrhosis, Insulin, Insulin Resistance, Liver Function Tests

* چکیده

زمینه: مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز در سیروز کبدی شیوع بالایی دارد و به عنوان یک عامل پیش آگهی مهم مطرح است.

هدف: مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین مقاومت به انسولین با شدت بیماری سیروز کبدی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی-تحلیلی بر روی ۷۶ بیمار مبتلا به سیروز کبدی مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی سینا قزوین در سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ انجام شد. سطح انسولین، گلوکز ناشتای سرم و تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) در تمام بیماران ارزیابی شد. بیماران از نظر شدت سیروز کبدی بر اساس طبقه بندی چاید-پاف به سه گروه A، B و C تقسیم‌بندی شدند. مقاومت به انسولین با استفاده از مدل هومئوستاز ارزیابی مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در گروه‌های A، B و C تعیین شد. داده‌ها با آزمون‌های تی، آنالیز واریانس، مجذور کای و فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: میزان بروز مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به سیروز کبدی %۶۰/۵ و در گروه‌های A، B و C طبقه بندی چاید-پاف به ترتیب %۳۱/۶، %۶۶/۷ و %۷۴/۱ بود. ارتباط معنی داری بین مقاومت به انسولین و سیروز کبدی وجود داشت ($p=0/01$). بر اساس آزمون تحمل گلوکز خوراکی %۳۴/۲ بیماران دیابت ملیتوس، %۳۱/۶ تحمل گلوکز مختل و %۳۴/۲ تحمل گلوکز طبیعی داشتند.

نتیجه گیری: با توجه به یافته‌ها به نظر می‌رسد مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به سیروز کبدی با شدت سیروز ارتباط دارد.

کلیدواژه‌ها: سیروز کبد، انسولین، مقاومت به انسولین، آزمون‌های کبدی

* دستیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

** استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک

*** استادیار داخلی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

**** استادیار بیوتکنولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

***** مربی گروه آمار دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس مکاتبه: قزوین، بیمارستان بوعلی سینا، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، تلفن ۳۳۲۲۹۳۲

❖ Email: gharavi@yahoo.com

*** مقدمه:**

با هدف تعیین و ارتباط بین مقاومت به انسولین با شدت بیماری سیروز کبدی انجام شد.

*** مواد و روش‌ها:**

این مطالعه توصیفی-تحلیلی بر روی ۷۶ بیمار مبتلا به سیروز کبدی مراجعه کننده به درمانگاه گوارش بیمارستان بوعلی سینای قزوین در سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۶ انجام شد. روش نمونه‌گیری به صورت سرشماری و معیار ورود به مطالعه، اثبات تشخیص سیروز کبدی بود. تشخیص سیروز کبدی بر مبنای شواهد بیوپسی کبد و در موارد پیشرفته بر اساس شواهد بالینی و آزمایشگاهی بود. بیماران دارای سابقه دیابت ملیتوس قبل از تشخیص سیروز کبدی، تنش شدید، عفونت یا بیماری شدید اخیر، سابقه مصرف داروهایی که منجر به مقاومت به انسولین می‌شوند (کورتون، ریفامپین، ایزونیاژید، الانزیم، ریسپریدون و پروژسترون)^(۱۲)، مصرف بیش از ۲۰ گرم الکل در روز طی شش ماه اخیر، بیماران بستری در بیمارستان و زنان باردار از مطالعه حذف شدند.

بعد از توجیه بیماران در مورد تحقیق، رضایت نامه کتبی از آنها گرفته شد. عوامل خطر احتمالی مقاومت به انسولین شامل شاخص توده بدنی، پرفشاری خون، دیس لیپیدمی و سابقه فامیلی دیابت ملیتوس نوع دو برای هر بیمار ثبت شدند.

گلوکز ناشتای سرم (FBS)، انسولین ناشتای سرم، آلومین و بیلی روبین سرم و زمان پروترومبین (PT) در تمام بیماران اندازه‌گیری شد و آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت به عمل آمد.^(۱۳و۱۴) بدین ترتیب که در حالت ناشتا ۷۵ گرم گلوکز به صورت محلول در ۲۵۰ سی‌سی آب به بیماران خوراندند و دو ساعت بعد گلوکز خون (گلوکز دو ساعته) اندازه‌گیری شد. بیماران براساس وضعیت تحمل گلوکز (میزان گلوکز دو ساعته) به سه دسته تحمل گلوکز طبیعی یا NGT (گلوکز ۲ ساعته کم‌تر از ۱۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)، تحمل گلوکز مختل یا IGT (گلوکز ۲ ساعته ۱۴۰ تا ۱۹۹ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) و دیابت

سیروز اسکار غیر قابل برگشت سلول‌های کبدی است که با فیروز وسیع پارانشیم کبد همراه با تشکیل ندول‌های رژنراتیو مشخص می‌شود. از علل آن می‌توان به هپاتیت‌های ویروسی (B و C)، هپاتیت اتوایمیون، الکل، علل متابولیک، کلستاز طولانی، توکسین‌ها، داروها و سیروز کریپتوژنیک اشاره کرد.^(۱۵و۱۶) اخیراً استئاتوز کبدی غیر الکلی به عنوان عامل اصلی سیروز کریپتوژنیک مطرح شده است.^(۳) سیروز کبدی توسط تظاهرات بالینی (آسیت، اسپلنومگالی، انسفالوپاتی و خون‌ریزی واری‌سی)، اقدام‌های تصویربرداری (اولتراسونوگرافی، سی‌تی اسکن یا ام‌آر‌آی)، آزمایشگاهی (هیپوآلبومینمی، افزایش زمان پروترومبین، سیتوپنی و اختلال آزمون‌های کبدی) تشخیص داده می‌شود. یکی از معیارهای شدت سیروز کبدی طبقه‌بندی چایلد-پاف است که بر اساس آن به سه مرحله A، B و C طبقه‌بندی می‌شود. این طبقه‌بندی یک عامل پیشگویی کننده میزان بقا در بیماران مبتلا به سیروز کبدی است.^(۱۷و۱۸)

مقاومت به انسولین وضعیتی است که در آن سلول‌های بدن نسبت به اثرات انسولین مقاوم می‌شوند و با ایجاد پرفشاری خون، دیس لیپیدمی، اختلال تحمل گلوکز و دیابت ملیتوس زمینه‌ساز بیماری قلبی-عروقی می‌شود.^(۱۹و۲۰) بر اساس تخمین مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، ۲۰ درصد افراد بالغ دچار مقاومت به انسولین هستند^(۲) و در بیماران مبتلا به سیروز کبدی این میزان تا ۶۰ درصد نیز گزارش شده است.^(۲۱-۲۲) مقاومت به انسولین در سیروز کبدی می‌تواند باعث پیشرفت فیروز کبدی و حتی تسریع در ایجاد کارسینوم هپاتوسلولر شود.^(۱۰) بنابراین، از یک طرف با افزایش میزان پیشرفت بیماری کبدی و از طرف دیگر با اثرات خارج کبدی شامل دیابت و عوارض قلبی-عروقی باعث پیش آگهی ضعیف این بیماران می‌شود. نقش مقاومت به انسولین و اختلال تحمل گلوکز در پیش آگهی سیروز کبدی موضوع جدیدی است و در ایران مطالعه‌ای در این زمینه انجام نشده است.^(۱۱) لذا این مطالعه

بیماران بر اساس طبقه‌بندی چایلد- پاف شدت سیروز به سه گروه A، B و C تقسیم بندی شدند و مقاومت به انسولین در گروه‌های A، B و C تعیین شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS پردازش شد. داده‌های کمی با آزمون‌های آماری تی و آنالیز واریانس و داده‌های کیفی با آزمون‌های مجذور کای و دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شدند. $p < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

* یافته‌ها:

از ۷۶ بیمار مبتلا به سیروز کبدی، ۳۵ نفر (۴۶/۱ درصد) مؤنث و ۴۱ نفر (۵۳/۹ درصد) مذکر بودند. میانگین سنی بیماران 55 ± 13 سال با محدوده سنی ۲۶ تا ۸۱ سال بود. بیش‌تر بیماران (۴۰/۸ درصد) در گروه سنی ۴۰ تا ۵۴ سال قرار داشتند. شایع‌ترین علت سیروز کبدی، کریپتوزونیک (۳۵/۵ درصد) بود و پس از آن هپاتیت C مزمن (۳۲/۹ درصد)، هپاتیت B مزمن (۲۷/۶ درصد) و علل دیگر شامل سیروز صفراوی اولیه، مصرف مزمن دارو و بیماری ویلسون (۳/۹ درصد) قرار داشتند. بین میانگین سنی، شاخص توده بدنی، جنسیت، توزیع فراوانی دیس لیپیدمی، توزیع فراوانی پرفشاری خون، توزیع فراوانی سابقه فامیلی دیابت ملیتوس با طبقه‌بندی چایلد- پاف ارتباط آماری معنی‌دار وجود نداشت (جدول شماره ۱).

ملیتوس (گلوکز ۲ ساعته مساوی یا بیش‌تر از ۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) تقسیم‌بندی شدند. FBS بیماران در سه گروه طبیعی (FBS کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)، گلوکز ناشتای مختل یا IFG (FBS ۱۰۰ تا ۱۲۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) و دیابت ملیتوس (FBS مساوی یا بیش‌تر از ۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) طبقه‌بندی شد.

اندازه‌گیری گلوکز ناشتا و گلوکز دوساعته با روش گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت پارس آزمون و اندازه‌گیری آلومین و بیلی‌روبین سرم با روش‌های کلریمتریک و کیت‌های پارس آزمون با استفاده از اتوانالیزور سلکترا (Selectra) انجام شد. سطح انسولین با استفاده از کیت شرکت بیوسورس (Biosource) و با روش سنجش ایمونورادیومتریک (IRMA) و دستگاه گاما کانتور اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری PT با استفاده از محلول ترومبوپلاستین شرکت فیشر و دستگاه کواگولومتر انجام شد. تمام آزمایش‌ها توسط یک کارشناس انجام شد.

شدت سیروز کبدی بر اساس نمره چایلد- پاف و مقاومت به انسولین با شاخص ارزیابی مدل هومئوستاتیک مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و با فرمول زیر تعیین گردید. شاخص برابر ۲/۲ یا بیش‌تر به عنوان مقاومت به انسولین تلقی شد. (۱۴و۱۳)

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{انسولین ناشتا} \times \text{گلوکز ناشتا}}{\text{میکروواحد بر میلی‌لیتر} \times \text{میلی‌گرم ددسی‌لیتر}} = 4.05$$

جدول ۱- فراوانی متغیرهای مورد بررسی در بیماران به تفکیک گروه‌های طبقه‌بندی چایلد پاف

متغیرها	طبقه‌بندی چایلد- پاف			
	A	B	C	مجموع
تعداد بیماران (درصد)	۱۹ (۲۵)	۳۰ (۳۹/۵)	۲۷ (۳۵/۵)	۷۶ (۱۰۰)
میانگین سنی (سال)	۵۱/۳ ± ۱۴	۵۴/۶ ± ۱۵	۵۹/۸ ± ۱۷	۵۵ ± ۱۳
میانگین شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۳/۶ ± ۱	۲۱/۳ ± ۳	۲۰/۱ ± ۲	۲۱/۷ ± ۱/۴
درصد توزیع جنسیت (مذکر- مؤنث)	۴۲/۱-۵۷/۹	۵۰-۵۰	۳۳/۳-۶۶/۷	۴۶/۱-۵۳/۹
درصد وجود سابقه پرفشاری خون	۱۰/۵	۱۰	۱۴/۸	۱۱/۸
درصد وجود سابقه دیس لیپیدمی	۱۰/۵	۱۰	۷/۴	۹/۳
درصد وجود سابقه فامیلی دیابت نوع دو	۳۱/۶	۲۰	۲۲/۲	۲۴/۶
میانگین گلوکز ناشتای سرم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۹۰/۹ ± ۱۸	۱۰۶/۶ ± ۵۳	۱۰۰/۶ ± ۲۶	۱۰۰ ± ۳۸/۶
میانگین سطح انسولین (میکروواحد بر میلی‌لیتر)	۱۱/۳ ± ۸	۱۵/۳ ± ۷/۶	۱۹/۴ ± ۱۱	۱۵/۷ ± ۹/۵
میانگین شاخص HOMA-IR	۲/۹ ± ۲/۵	۴/۲ ± ۳/۲	۴/۷ ± ۲/۹	۳/۹ ± ۲/۸
میانگین نمره چایلد- پاف	۵/۵ ± ۰/۵	۷/۴ ± ۰/۶	۱۰/۷ ± ۱	۷/۹ ± ۰/۷

NS: معنی‌دار نیست

همچنین ارتباط معنی‌دار آماری بین مقاومت به انسولین و شدت سیروز کبدی نشان داده شد ($p=0/01$) (جدول شماره ۲).

میزان بروز IGT در سیروز ناشی از هپاتیت C، هپاتیت B، سیروز کریپتوزنیک و سایر موارد به ترتیب ۳۲، ۳۳/۳، ۳۳/۳ و صفر درصد بود. میزان بروز دیابت ملتیوس در این بیماران به ترتیب ۲۸، ۳۸/۱، ۳۷ و ۳۳/۳ درصد بود. بین فراوانی OGTT مختل و علت سیروز کبدی ارتباط معنی‌دار وجود نداشت.

میزان بروز مقاومت به انسولین در سیروز ناشی از هپاتیت C، هپاتیت B به ترتیب ۶۸، ۵۷/۱، کریپتوزنیک ناشی از سایر علل ۵۹/۳ و ۳۳/۳ درصد بود. مقاومت به انسولین با علت سیروز کبدی ارتباط معنی‌دار نداشت.

در این مطالعه ۴۶ بیمار (۶۰/۵ درصد) مقاومت به انسولین داشتند. بین مقاومت به انسولین با سطح انسولین سرم از نظر آماری ارتباط معنی‌دار وجود داشت ($p<0/001$). میانگین نمره چایلد-پاف در میان بیمارانی که مقاومت به انسولین نداشتند ۷/۳۷ و در بیماران دارای مقاومت به انسولین ۸/۶۱ و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/016$). ولی مقاومت به انسولین با جنسیت، سن، پرفشاری خون، دیس لیپیدمی و شاخص توده بدنی ارتباط معنی‌دار نداشت.

اختلاف میانگین FBS در گروه‌های A، B و C طبقه بندی چایلد-پاف معنی‌دار نبود، ولی بین تحمل گلوکز مختل (IGT) و دیابت ملتیوس (DM) با شدت سیروز کبدی ارتباط آماری معنی‌دار وجود داشت ($p=0/021$).

جدول ۲- وضعیت گلوکز ناشتا و آزمون تحمل گلوکز خوراکی به تفکیک طبقه‌بندی چایلد-پاف

سطح معنی‌داری	مجموع تعداد (درصد)	C تعداد (درصد)	B تعداد (درصد)	A تعداد (درصد)	طبقه بندی چایلد-پاف	
					متغیرها	
NS	(۶۷/۱)۵۱	(۶۳)۱۷	(۷۳/۳)۱۹	(۷۸/۹)۱۵	طبیعی	گلوکز ناشتای سرم
	(۱۸/۴)۱۴	(۲۲/۲)۶	(۶/۷)۲	(۱۵/۸)۳	مختل	
	(۱۴/۵)۱۱	(۱۴/۸)۴	(۲۰)۶	(۵/۳)۱	دیابت ملتیوس	
۰/۰۲۱	(۳۴/۲)۲۶	(۱۸/۵)۵	(۳۳/۳)۱۰	(۵۷/۹)۱۱	طبیعی	تحمل گلوکز خوراکی
	(۶۵/۸)۵۰	(۸۱/۵)۲۲	(۶۷/۷)۲۰	(۴۱/۱)۸	غیرطبیعی (DM+IGT)	
۰/۰۱	(۶۵/۵)۴۶	(۷۴)۲۰	(۶۶/۷)۲۰	(۳۱/۶)۶	$\leq 2/5$	شاخص ارزیابی مدل هومئوستاتیک مقاومت به انسولین (HOMA-IR)
	(۳۴/۵)۳۰	(۲۶)۷	(۳۳/۳)۱۰	(۶۸/۴)۱۳	$> 2/5$	

NS: معنی‌دار نیست

به انسولین و نمره چایلد-پاف ارتباط معنی‌دار وجود دارد. یافته‌های مطالعه‌های ریچن و نیشیدا با یافته‌های مطالعه حاضر هماهنگ بود.^(۱۶و۱۵) هیپرانسولینمی از علائم مقاومت به انسولین است و ارتباط مقاومت به انسولین با سطح انسولین سرم در این مطالعه مؤید این موضوع است.

* بحث و نتیجه گیری:

این مطالعه شیوع قابل توجه مقاومت به انسولین را در سیروز کبدی نشان داد (۶۰/۵ درصد) که با سایر مطالعه‌ها در این زمینه مطابقت دارد.^(۱۶و۱۵) همچنین مشخص شد که با افزایش شدت سیروز کبدی میزان بروز مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد و بین مقاومت

4. Ausiello DL. Cecil medicine. 23rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008. 1140-44
5. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006 Jan; 101(1): 70-5
6. Judith A. Insulin resistance/Diabetes and HIV and hepatitis C. Available at: http://www.natap.org/2004/CROI/croi_56.htm. Accessed in: 2007/10/09
7. Cavallo- Perin P, Cassader M, Bozzo C, et al. Mechanism of insulin resistance in human liver cirrhosis. Evidence of combined receptor and post receptor defect *J Clin Invest* 1985 May; 75(5): 1659-65
8. Imno E, Kanda T, Nakatani Y, et al. Impaired spalnchnic and peripheral glucose uptake in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1999 Sep; 31(3): 469-73
9. Muller MJ, Pirlich M, Balks HJ, Selberg O. Glucose intolerance in liver cirrhosis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994 Oct; 32(10):749-58
10. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* 2007 Oct; 120(10): 829-34
11. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *J Hepatology* 1994; 20:119-25
12. Tarantion G. Insulin resistance and hepatitis C.j. *gastroenterology*. 2005 June; 128(7): 2178
13. Albertini KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes Mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998 Jul; 15 (7): 539-53

در این مطالعه شایع‌ترین علت سیروز کبدی، سیروز کریپتوزنیک بود و هپاتیت C و B به ترتیب در رتبه‌های بعدی قرار داشتند. در حالی که شایع‌ترین علت سیروز کبدی در ژاپن و آمریکا هپاتیت C بوده است.^(۵) در مجموع طبق بررسی‌های انجام شده شایع‌ترین علت سیروز در ایران ویروس هپاتیت B بوده که با الزامی شدن واکسیناسیون هپاتیت B برای تمام نوزادان از سال ۱۳۷۲ شیوع آن کاهش یافته است. البته هپاتیت C در ایران نیز شایع‌ترین علت سیروز کبدی در میان مبتلایان به هموفیلی، تالاسمی، همودیالیز و ایدز محسوب می‌شود.^(۱۷) در برخی مطالعه‌ها شیوع مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C و سیروز ناشی از آن بالاتر از مطالعه حاضر بوده است.^(۲۰-۱۸) با توجه به شیوع بالای اختلال تحمل گلوکز و دیابت ملیتوس در بیماران مبتلا به سیروز کبدی و ارتباط آن با شدت بیماری، ارزیابی دوره‌ای گلوکز ناشتا و آزمون تحمل گلوکز خوراکی در این بیماران توصیه می‌شود. در زمینه تأثیر مقاومت به انسولین و اختلال تحمل گلوکز بر میزان بقای بیماران مبتلا به سیروز کبدی لازم است مطالعه‌های گسترده آینده‌نگر انجام شود.

* سپاسگزاری:

از شورای پژوهشی دانشگاه در تأمین بودجه این پایان‌نامه دستياری تقدیر می‌شود.

* مراجع:

1. Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 11th ed. 2002. 365-80 [vol1]
2. Braunwald E, Fauci AS, Jameson JL, et al. *Harrisons principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw Hill; 2005. 1858-9
3. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol* 2002 Nov; 33 (11):1098-104

14. Ryoichi Narita. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatology* 2004 Jul; 41(1): 132-8
15. Hadigan C. Hepatitis B and C Co-infection and ALT are associated with increased insulin resistance in patients with fat redistribution. *J Antiviral Therapy* 2002; 7: 124
16. Kuriyama S, Miwa Y, Fukushima H, et al. Prevalence of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic viral liver disease. *J Clin Biochem Nutr* 2007 Mar; 40(2): 116-22
17. Emerging, reemerging infectious and employee health. Available at: www.elib.hbi.ir/persian/EMERGING_EBO
- OK/23_HEPATITIS.htm. Accessed in: 2008/03/14
18. Kwon SY. Prevalence and clinical significance of diabetes mellitus in liver cirrhosis. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2003 Sep; 9(3): 205-11
19. Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2005 Jan; 42(1):41-6
20. Yoneda M, Satio S, Ikeda T, et al. Hepatitis C virus directly associates with insulin resistance independent of the visceral fat area in nonobese and nondiabetic patients. *J Viral Hepat* 2007 Sep; 14(9): 600-7