

TRABAJO DE REVISIÓN

Factores de riesgo para la progresión de la infección crónica de la Hepatitis viral C

Dr. Guillermo Valladares Álvarez*

RESUMEN

El virus de la hepatitis C ha surgido como la causa de la segunda mayor epidemia de infección viral después del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en las pasadas dos décadas. Una característica importante de la infección del virus de la Hepatitis C es el curso variable de su historia natural. Las personas que contraen este agente desarrollan infección crónica en aproximadamente el 80% de casos con grado variable de daño hepático incluyendo cirrosis y más aún carcinoma hepatocelular. Sin embargo sólo una minoría progresa a las formas severas. Diversos factores relacionados al huésped parecen influir en la progresión de la hepatitis C a cirrosis. Los más importantes incluyen abuso de alcohol, edad en la que se adquiere la infección, duración de la infección, sobrepeso, sexo masculino y coinfección con el virus de la hepatitis A, B o VIH. Es menos clara la evidencia acerca del rol de los niveles de hierro en el hígado, el tabaco o la fuente de infección. Los factores relacionados al agente no parecen jugar un rol en la progresión de la enfermedad. Se requieren estudios adicionales con grupos de control apropiados para confirmar la participación de los factores de huésped antes mencionados e identificar otros que podrían influenciar la historia natural de la infección por hepatitis C. La reducción de la ingestión de alcohol, del sobrepeso, del consumo del tabaco y la vacunación contra la hepatitis A y B podrían contribuir al tratamiento de la infección crónica por HVC

PALABRAS CLAVES: Hepatitis Viral C, factores de riesgo, hepatitis viral B, cronicidad

* Secretario General de la Asociación Peruana para el estudio del Hígado
Unidad de Hígado del Policlínico Peruano - Japonés

SUMMARY

The Hepatitis C virus has emerged over the last two decades as the cause of the second greatest viral infection epidemic after the human immunodeficiency virus (HIV). A significant characteristic of the infection with the Hepatitis C virus is the variable course of its natural history. About 80% of the people who acquire this agent develop a chronic infection, with varying degree of liver damage, including cirrhosis and even hepatocellular carcinoma. However, only a minority progresses towards more severe forms. Several factors associated with the host seem to influence the progression of Hepatitis C into cirrhosis. The most important are alcohol abuse, the age in which the infection is acquired, duration of the infection, overweight, male sex and coinfection with Hepatitis A or B or HIV. Evidence of the role of iron levels in the liver, tobacco or the source of infection are less clear. The factors associated with the agent do not seem to play any role in the progression of the disease. Additional studies with adequate control groups are required to confirm the participation of the above mentioned host factors and to identify others which could influence the natural history of the Hepatitis C infection. A reduction in the ingestion of alcohol, overweight and tobacco consumption could contribute to the treatment of HVC chronic infection, as well as vaccination against Hepatitis A and B.

KEY WORDS: Viral Hepatitis C, risk factors, Viral Hepatitis B, Chronicity

INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento hace más ya de una década el virus de la Hepatitis C está siendo reconocido en forma cada vez más creciente como un agente importante de enfermedad hepática crónica a nivel mundial. Se considera que existen 170 millones de personas infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC) en el mundo y el número de personas con hepatitis C crónica aumentará 4 veces desde el año 1990 al 2015 (1,2). Es la causa más frecuente de cirrosis y por ende de trasplante hepático en varias partes del mundo; asimismo comparte con el virus de la Hepatitis B el desafortunado prestigio de producir carcinoma hepatocelular (CHC) (3).

Una de las características de la infección crónica del virus de la hepatitis C es el curso bastante variable de su historia natural. Aunque la mayoría de los infectados desarrollan cronicidad (alrededor de un 80%) (4), sólo una minoría progresa a formas severas de enfermedad hepática. Qué factores determinan esta severidad es lo que vamos a comentar en la siguiente revisión.

FACTORES INVOLUCRADOS EN LA PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN POR HEPATITIS C

El progreso de la infección crónica de la Hepatitis C puede depender de algunas características del agente como son: alto grado de viremia, genotipo 1 (especialmente 1b) y grado de diversidad genética (quasiespecies) (5); o factores relacionados al huésped. Los datos a la fecha parecen favorecer más a estos últimos que a los primeros (6,7).

Dos grandes estudios diseñados para identificar los factores relacionados al huésped han sido reportados por Roudot – Thoraval (8) y col., y Poynard y col (9). El primer trabajo fue realizado en 6,664 pacientes con HCV crónica y se identificaron los siguientes factores de progresión: infección a través de transfusión, abuso de alcohol y coinfección con virus de la Hepatitis B. En el segundo estudio que se realizó en 2,235 pacientes la fibrosis hepática se asoció con: infección adquirida sobre los 40 años, consumidores de más de 50 gr. de alcohol y sexo masculino.

Los diversos factores de progresión de enfermedad relacionados con el huésped los podemos subdividir de acuerdo a estos estudios en intrínsecos y extrínsecos (10).

FACTORES INTRÍNSECOS DEL HUÉSPED

Entre los factores intrínsecos que han sido implicados en la progresión de la infección crónica del VHC incluyen: la edad en la que se adquirió la infección y duración de la misma, el sexo, la obesidad, el HLA, y la presencia o ausencia de diabetes y hemocromatosis. A pesar de la alta prevalencia de enfermedad en los sujetos de raza negra, estos pueden tener una progresión más lenta de la fibrosis que los no negros (11).

EDAD EN QUE SE ADQUIRIÓ LA INFECCIÓN Y DURACIÓN DE LA MISMA

Tong reportó que el tiempo promedio para el desarrollo de cirrosis por el VHC fue significativa mayor (24 años) en individuos infectados por debajo de 50 años que en aquellos sobre esta edad (10 años). Igualmente el lapso para desarro-

lar carcinoma hepatocelular fue mayor (32 años) en el grupo debajo de los 50 años que en el grupo sobre esa edad (promedio 15 años) (12).

Un modelo matemático estima que la progresión de la fibrosis es 300 veces mayor en hombres entre 61 y 70 años que entre las edades de 21 a 40 (13).

Conte y col. reportan 54 pacientes con cirrosis sobre un total de 268 pacientes con VHC que fue adquirido por transfusión, en un promedio de 18.4 años. Ellos calcularon que la posibilidad de desarrollar cirrosis cuando la infección se adquiere por encima de los 31 años es 12 veces mayor que si se adquiere por debajo de los 21 años (14).

Otro estudio realizado en Suecia por Lagging y col en 98 pacientes portadores del VHC concluyó que a mayor edad de adquirir la infección había más probabilidad de observar fibrosis en la biopsia (15). Por otra parte Hamada y col han encontrado en un seguimiento de 445 pacientes con infección C crónica que el riesgo de desarrollar CHC en pacientes mayores de 56 años fue incrementado en 7.8 veces comparando con los menores de esa edad (16).

Danta y col en Australia (17) y Coll y col en España (18) encontraron también que la fibrosis estaba asociada con la duración de la infección y el consumo de alcohol.

Las razones para los efectos de la edad en la progresión de la enfermedad son inciertas, pero puede estar relacionado al envejecimiento del sistema inmune o disminución de la capacidad del hígado para regenerarse de la injuria (3).

SEXO

La infusión de inmunoglobulina anti-D contaminada con el VHC en 1977 y 1978 en Irlanda ha permitido la evaluación prospectiva de 376 mujeres 17 años después de la exposición. En la mayoría de las mujeres hubo evidencia de inflamación hepática moderada en la biopsia, mientras en 51% se observó fibrosis, y sólo 2% tuvieron cirrosis. Un resultado similar se observó en un estudio alemán con 152 mujeres contaminadas con inmunoglobulina Rh0, en las cuales no se observó cirrosis 15 años después de la exposición.

Aunque estos datos sugieren que la historia natural de la infección por VHC puede ser benigna en mujeres, la ausencia de grupos de control masculino en estos estudios dificultan obtener afirmaciones concluyentes (19,20). Una excepción parece ser el trabajo de Yamakawa y col en 824 adultos (332 hombres y 492 mujeres) en los cuales se investigó la presencia del anti-VHC y el ARN viral. El virus se encontró en 78% de los hombres y 67% de las mujeres sugiriendo que estas últimas podrían eliminar el virus más eficientemente (21). Poynard y col en el trabajo mencionado inicialmente observó que el sexo masculino estaba asociado independientemente con riesgo de progresión de enfermedad (9). Un estudio de Gerlach y col en 56 pacientes con hepatitis C aguda demostró que las mujeres aclaraban el virus más espontáneamente que los hombres (22).

En un estudio más reciente enfocado mayormente en gente joven se encontró que la resolución espontánea de la infección viral fue más común especialmente en mujeres habiéndose identificado cirrosis en menos del 5% en un lapso de más o menos 2 décadas (23).

Una explicación tentativa sería de que los estrógenos parecen disminuir la expresión del ARNm del factor transformante Beta1 que juega un rol importante en la fibrogénesis (10).

HLA

Pocos son los estudios dirigidos a demostrar la influencia del HLA en la historia natural de la infección por el VHC.

Cramp y col estudiaron el HLA de 49 individuos que posteriormente aclararon su infección por el VHC y los compararon con 55 portadores de infección crónica (adicionalmente fueron estudiados 134 controles). Se encontró que los sujetos DQB1*301 tuvieron más probabilidad de aclarar la infección que aquellos que fueron negativos para este antígeno de la clase II (24). Kryczka y col en Polonia describen los antígenos DRB1*13 Y DRB1*07 en correlación con la actividad necroinflamatoria de pacientes con Hepatitis C crónica (25) y Hue en Francia encuentra más frecuencia de DRB1*03 y DQB1*0201 en cirróticos (26).

Por otra parte un estudio publicado por Renou encuentra que los pacientes con hepatitis crónica C y transaminasas normales tienen enfermedad hepática menos severa y esto podría ser explicado por factores inmunogénicos como la presencia de HLA DR B1*11 (27).

DIABETES

Simo y col realizaron pruebas para el VHC en 6172 donadores de sangre y compararon los resultados con los encontrados en 176 diabéticos. La prevalencia de infección fue de 2.5% en donadores de sangre y 11.5% en diabéticos ($p < 0.001$). Además las anomalías enzimáticas fueron más comunes en diabéticos portadores de la infección (72%) que en los no infectados (25% $p < 0.0001$) (28). De hecho los pacientes mayores de 40 años con Hepatitis C tiene tres veces más posibilidades de tener diabetes mellitus tipo 2 que los que no tienen infección, sin embargo la relación entre estos dos desórdenes necesita ser investigada (29). La esteatosis hepática que se observa en los pacientes diabéticos sobretodo los mal controlados sumada a la actividad inflamatoria del proceso viral podría ser la clave que explique una evolución negativa (30).

SOBREPESO

La esteatosis se observa en pacientes con hepatitis crónica C y está asociada a mayor fibrosis (31). En muchos de estos pacientes la patogénesis de la infiltración grasa parece ser la misma que la enfermedad hepática esteatósica no alcohólica

que está relacionada con adiposidad visceral y resistencia a la insulina. Los individuos infectados con genotipo 3 tienen más probabilidades de tener hígado graso aún si no tienen sobrepeso (32, 33,34,35,36).

Algunos reportes indican que la obesidad se correlaciona con una respuesta disminuida a la terapia antiviral de la Hepatitis C (37).

Hickman y col reportaron recientemente que la pérdida de peso en pacientes con Hepatitis C puede asociarse a una reducción en la esteatosis y de las enzimas hepáticas aunada a una mejoría de la fibrosis a pesar de la persistencia del virus y concluyen que la reducción en el peso puede servir como un tratamiento coadyuvante importante en los pacientes con hepatitis C crónica (38). Estudios en España y en Estados Unidos relacionan a la obesidad con progresión de la fibrosis (39, 40).

La esteatosis se asocia a peroxidación lipídica que deriva en activación de las células esteladas a través de la liberación de citoquinas. Hay 3 productos principales de la peroxidación lipídica microsomal. Uno de ellos es el malondialdehído que activa a las células esteladas para producir fibrosis y en parte puede ser el responsable del progreso en los casos de esteatohepatitis no alcohólica.(35).

EFFECTO DE LA SOBRECARGA DE HIERRO

El efecto de la sobrecarga de hierro en la historia natural de la infección crónica por el VHC es poco clara (41). Se ha documentado incremento del Fe hepático en pacientes con enfermedad más avanzada, pero no se ha precisado si estos hallazgos reflejan causa o efecto (42, 43,44).

En un estudio de Smith y col la fibrosis y la cirrosis fueron más comunes en 10 pacientes con VHC quienes fueron heterocigotos para el gen C282Y (el llamado gen de la hemocromatosis) que en 127 controles C282Y (-)(3.6% vs 1.5% y 40% vs 9%, $P < 0.001$ respectivamente) (45).

Un estudio más reciente de Diwakaran y col compara 10 pacientes que tenían tanto hemocromatosis (HH) como el VHC con 13 pacientes con HH y 24 con VHC por separado. Se demostró que la fibrosis/cirrosis se presentaba en sujetos más jóvenes y con menor cantidad de Fe tisular en el grupo combinado que en el no combinado (46). Bonkovsky y col reportan hallazgos similares(47)

Cabe mencionar aquí que algunos trabajos concluyen que la flebotomía parece mejorar la tasa de respuesta al interferón (48).

FACTORES EXTRÍNSECOS DEL HUÉSPED

Los factores extrínsecos más comunes que han sido reportados como influyentes en la historia natural de la infección por el VHC son: el consumo de alcohol, coinfecciones virales y el tabaquismo. Los factores medioambientales y geográficos han sido también implicados, pero al igual que

con la raza no hay datos suficientes para justificar mayor discusión en el momento actual (49,50).

ALCOHOL

De los factores mencionados el alcohol emerge como el predictor más constantemente identificado. Poynard encontró que uno de los factores asociados a la progresión de la fibrosis era el consumo de 50 gramos o más por día (9). Serfaty y col encontraron en pacientes con infección VHC crónica que los no cirróticos consumían menos alcohol (<30 gms/d) que los cirróticos (51,52). Estos hallazgos han sido apoyados por los estudios de Wiley y col. En los que la cirrosis fue significativamente más común en los pacientes con hepatitis C crónica consumidores de alcohol (>de 60 gms/d en hombres y más de 40 gms/d en mujeres por un mínimo de 5 años) que en los no consumidores (56% vs.22%). La mayoría de los consumidores fueron hombres y en una alta proporción drogadictos. Además la enfermedad evolucionó más rápido en los consumidores de alcohol ya que el 58% de los individuos ya tenían cirrosis por la segunda década comparado con sólo el 10% de los no consumidores (53). Sachithanandan y col estudiaron 28 mujeres portadoras del VHC divididas en dos grupos: unas que consumían despreciables cantidades de alcohol y otras con cantidades pequeñas. Estos autores encontraron que la inflamación y fibrosis fue similar en ambos grupos (54). Por otra parte Harris y col en un estudio de 924 individuos con VHC adquirido post-transfusión observó que el riesgo de morir de enfermedad hepática era más probable si ellos consumían alcohol en exceso aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (55).

Los hallazgos obtenidos en el laboratorio del Dr.Gao en Bethesda han demostrado que el alcohol potencia diversas señales activadas por proteínas virales como la proteína X del VHB y la proteína del núcleo del VHC. Probablemente estas proteínas sensibilizan al hepatocito al factor de necrosis tumoral alfa induciendo apoptosis vía el mecanismo dependiente de la caspasa 3 (56). Un mecanismo similar ha sido propuesto por Barve y col al demostrar que la exposición del linfocito CD4 al etanol favorece la estimulación del factor de necrosis tumoral alfa (57). Además ya se sabe que el alcohol vía acetaldehído y peroxidación lipídica consiguiente produce daños estructurales de las membranas celulares activando también a las células de Ito favoreciendo su proliferación y transformación fenotípica a miofibroblastos responsables de la producción de colágeno en exceso (58).

Otros mecanismos tales como: incremento de la replicación viral, aumento de quasispecies, supresión de inmunorespuesta, sobrecarga grasa, sobrecarga de Fe e inhibición de la regeneración hepática podrían estar involucrados en la evolución desfavorable de la Hepatitis C en alcohólicos (59,60,61).

COINFECCIÓN CON OTROS VIRUS

La superinfección con el virus de la Hepatitis A parece producir mayor probabilidad de Hepatitis fulminante (62). Según estudios previos no parece haber efecto sinérgico o

aditivo entre el VHC y el VHB, aunque en el estudio de Roudot-Thoraval (8) la evolución a cirrosis estuvo independientemente asociada con la presencia del AgHBs y Sagnelli encuentra enfermedad más severa en Hepatitis múltiple (63,64).

Se puede resumir la información concerniente a la influencia de la infección crónica por el VHB en portadores del VHC postulando que aunque la progresión a cirrosis en individuos coinfectados no parece ser acelerada ni ser más frecuente, el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC) es significativamente más alta en estos individuos (incidencia de CHC en coinfectados es 11.2:VHC:2.5:VHB:2/100 personas por año respectivamente)(10). Kew en Sudáfrica en un estudio de 231 pacientes de una población negra con CHC encontró un riesgo de 82.5 veces en la población coinfectada que en la mono infectada (65).

La coinfección del VHC con el VIH ocurre en aproximadamente un 33% de pacientes y representa un grave problema y que está en incremento. El VIH acelera definitivamente la progresión de la hepatitis C crónica a cirrosis particularmente en individuos con cuentas bajas de CD4. La coinfección con VIH en mujeres embarazadas incrementa el riesgo de transmisión perinatal del VHC y en por lo menos 25% se produce la transmisión de ambos virus. La cesárea parece disminuir este riesgo significativamente (66,67,68,69).

En un gran estudio español la cirrosis fue más común después de 10 años en el grupo coinfectado (15% vs 3%). Más aún el promedio de intervalo hasta el desarrollo de cirrosis fue más corto en el grupo coinfectado (7 años) comparado con el grupo infectado sólo con el VHC (23 años)(70).

Resultados similares han sido encontrado por otros autores. Di Martino y col compararon el tiempo y la causa de muerte entre 54 coinfectados VIH/VHC y 301 cirróticos VHC seguidos por un promedio de 34 meses. En el estudio 191 pacientes (12% de quienes fueron VIH positivos) desarrollaron complicaciones. Las muertes relacionadas al hígado representaron el 90% de las complicaciones en pacientes VIH negativos y 93% en los VIH positivos. Los pacientes coinfectados murieron más tempranamente debido al rápido progreso a cirrosis. El riesgo de muerte estuvo más relacionado a insuficiencia hepática y no al desarrollo de CHC o hemorragia variceal (71).

Un hallazgo similar ha sido reportado por Rodríguez-Torres y Rodríguez en San Juan de Puerto Rico. Aquí la mayoría de los pacientes fueron varones y consumidores de alcohol (72).

Autores japoneses han reportado recientemente que el virus TT podría ser un factor independiente asociado con el desarrollo de CHC entre pacientes con Hepatitis C crónica (73).

TABACO

Hay pocos datos que consideran los efectos del fumar en la historia natural de la infección crónica por VHC.

Chiba y col encontraron que el fumar excesivamente era un factor de riesgo para adquirir CHC en 412 pacientes con VHC crónica seguidos por un promedio de 4.9 años (1-15 años). El riesgo relativo en los grandes fumadores fue de 2.5. Otros factores de riesgo identificados en el estudio fueron: la presencia de cirrosis (riesgo relativo: 5.14) y exposición previa al VHB (riesgo relativo: 2.14) (74).

Más recientemente Wang y col estudiando 6095 habitantes de una comunidad de personas mayores de 35 años en Taiwan encontró niveles 7 veces más altos de transaminasas en pacientes con el VHC que fumaban 1 ó más paquetes de cigarrillos por día y bebían alcohol con frecuencia que aquellos que no fumaban y concluyen que el consumo de alcohol y el cigarrillo están independientemente asociados con transaminasas elevadas entre los individuos anti-VHC positivos (75). Una repercusión desfavorable del cigarrillo sobre el tejido hepático en los pacientes con hepatitis crónica C ha sido también publicado por Hézode y col (76).

Otros factores que podrían contribuir a la severidad de la enfermedad en determinadas zonas geográficas podrían ser coinfección con esquistosomiasis, medicación hepatotóxica y posibles contaminantes medioambientales (10).

CONCLUSIONES

La historia natural de la infección crónica del VHC puede ser influenciada en forma negativa por factores intrínsecos o extrínsecos relacionados al huésped. Entre estos los que más destacan son la edad en la cual se adquiere la infección, el sexo, el consumo de alcohol, el sobrepeso y la coinfección con otros virus. Es importante remarcar entonces que en el manejo de la infección crónica de la Hepatitis C se debe hacer hincapié en controlar el abuso del alcohol, el sobrepeso, el consumo de cigarrillo y establecer la vacunación para la Hepatitis A y B en los no inmunizados.

Estudios adicionales con grupos de control apropiados se requieren para confirmar el rol de estos factores e identificar otros más.

BIBLIOGRAFÍA

1. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Consensus development conference statement. June 10-12, 2002
2. ALTER MJ, KRUSZON-MORAN D, NAINAN O et al. The prevalence of Hepatitis C virus in the United States. *N Eng J Med* 1999;341:556-562
3. BERNSTEIN D. Diagnosis and management of Hepatitis C. *Medscape* from web MD. Sep 2002
4. LEUNG N. Management of viral Hepatitis C. *Quadrennial review. J Gastroent Hep* 2002, 17: 5147-5155
5. BOOTH JCL, GRADY JD, NEUBERGER J. Clinical guidelines on the management of Hepatitis C. *Gut* 2001; 49 (Supp 1):1-12
6. ROMEO C, COLOMBO M, RUMI M et al. Lack of

- association between type of Hepatitis C virus, serum load and severity of liver disease. *J Viral Hep* 1996; 3:183-190
7. MC GUINNESS PH, BISHOP GD, PAINTER DM et al. Intrahepatic hepatitis C RNA levels do not correlate with degree of liver injury in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 676-687
 8. ROUDOT-THORAVAL F, BASTIE A, PAWLOSTSKY JM, DHUMEAUX D and the Study group for the prevalence and epidemiology of hepatitis C virus. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus related Liver disease: A French survey of 6664 patients. *Hepatology* 1997; 26: 485-490
 9. POYNARD T, BEDOSSA P, OPOLON P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349:825-832
 10. MINUK GY. The influence of host factors on the natural history of chronic hepatitis C viral infections. *J Viral Hep* 1999; 6: 271-276
 11. WILEY TE, BROWN J, CHAU J. Hepatitis C infection in African-American. its natural history and histological progression. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 520-522
 12. TONG MJ, EL-FARRA NJ, REIKES AR, CO RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Eng J Med* 1995; 332:1463-1466
 13. DEUFFIC S, BUFFAT L, POYNARD T, VALLERON AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999;29:1596-1601
 14. CONTE D. Age at infection influences outcome of Hepatitis C. *Blood* 2002;99:4588-4591
 15. LAGGING LM, WERTIN J, SVENSSON E et al. Liver fibrosis progression in HCV infected patients. *Liver* 2002; 22(29): 136-44
 16. HAMADA H, YATSUHASHI H, YANO K et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with post-transfusion chronic hepatitis C. *Cancer* 2002 Jul 15;95(2): 331-9
 17. DANTA M, DARE GJ, HENNESSY L, et al. Factors associated with severity of hepatic fibrosis in people with chronic Hepatitis C infection. *Med J Aust* 2002;177(5) : 240-5
 18. COLLS, GALERAS JA, RIVERA M et al. Factors associated with histological severity in hepatitis C. Biennial meeting of IASL 2002 Abstract 5374
 19. POWER JP, LAWLER E, DAVIDSON F et al. Hepatitis C viraemia in recipients of Irish intravenous anti-D immunoglobulin (letter). *Lancet* 1994,344: 116-1167
 20. DITERMAN S, ROGGENDORF M, DURKOP J et al. Long term persistence of hepatitis C virus antibodies in single source outbreak. *J Hepatol* 1991;13:323-327
 21. YAMAKAWA Y, SATA M, SUZUKI H et al. Higher elimination rate of hepatitis C virus among women. *J Viral Hep* 1996,3:317-321
 22. GERLACH TJ, ZACHOVAL R, GRUENER N et al. Acute Hepatitis C. Natural course and response to antiviral treatment. *Hepatology* 2001; 341A
 23. SEEF LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36: S35-46
 24. CRAMP ME, CRUCCIP, UNDERHILL J et al. Association between HLA class II genotype and spontaneous clearance of hepatitis C viraemia. *J Hepatol* 1998;29:207-213
 25. KRYCZKA W, BROJER E, KALINSKA A et al. DRB1 alleles in relation to severity of liver disease in patients with chronic hepatitis C. *Med Sci Monit* 2001; 7 suppl 1:217-20
 26. HUE S, CACOUB P, RENOUC et al. Leukocyte antigen class II alleles may contribute to the severity of hepatitis C virus related liver disease. *J Infect Dis* 2002; 186(1): 106-109
 27. RENOUC, HALFIN P, POL S et al. Histological features and HLA class II alleles in hepatitis C virus chronically infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Gut* 2002;51(4): 585-90
 28. SIMO R, HERNÁNDEZ C, GENESCA J et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996;19:998-1000
 29. MEHTA SH, BRANCATI FL, SULKOWSKY MS et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Int Med* 2000 ;133:133:592-599
 30. MONTO A, ALONZO J, WATSON J et al. Steatosis in chronic hepatitis C. relative contribution of obesity, diabetes mellitus and alcohol. *Hepatology* 2002; 36(3):729-36
 31. RUHL C, EVERHART J. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in USA. *Gastroenterology* 2003;124(1):71-79
 32. PATTON H, BEHLING C, PATEL K et al. Body mass index, HCV genotype 3, and HCV RNA levels are associated with steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:265A (Abstract 408)
 33. JOHNSON J, HICKMAN IJ, CLOUSTON AD, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:272A (Abstract 436)
 34. ADINOLFI LE, GAMBARDELLA M, ANDREANA A et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33:1358-64
 35. HEATHCOTE J. Weight issues in hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 7-8
 36. Westin J, Nordlinder H, Lagging M. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *Journal Hepatol* 2002; 37(6): 837-842

37. PATTON HM, BEHLING C, PATEL K, et al. Steatosis decreases significantly following successful antiviral treatment for chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2002;36:280A(abstract 470)
38. HICKMAN IJ, CLOUSTON AD, MACDONALD GA et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51:89-94
39. ORTIZ V, BERENQUER M, RAYON J et al. Contribution of obesity to hepatitis C related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9):2408-2414
40. MITWALLY M, ZEIN C, ZEIN N. High body mass index is associated with advanced hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Biennial meeting of IASL April 2002: Abstract 5515
41. BONKOVSKY HL. Therapy of hepatitis C: Other options. *Hepatology* 1997;26(suppl 1):143S-151S
42. BONKOVSKY HL, BANNERBE, ROTHMANAL. Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1997;25 :759-768
43. ARBER N, KONIKOFF FM, MOSHKOWITZ M et al. Increased serum iron saturation without liver iron accumulation distinguish chronic hepatitis C from other chronic liver diseases. *Dig Dis Sci* 1994;39:2656-2659
44. OLMYK JK, REDDY KR, DI BISCEGLIE AM et al. Hepatic iron concentrations a predictor of response to alpha interferon therapy in chronic HCV. *Gastroenterology* 1995;108: 1104-1109
45. SMITH BC, GIRVE J, GUZAEI MA et al. Heterozygosity for hereditary hemochromatosis is associated with more fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27: 1693-1699
46. DIWAKARAN H, BEFELERA, BRITON R et al. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002;36 (5):687-691
47. BONKOVSKY H, TROY N, MC NEAL K et al. Iron and HFE or TFR 1 mutations as comorbid factors for development and progression of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2002; 37(6): 848-854
48. FARGION S, FRANCAZANI AL, ROMINI A et al. Hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002,97(5): 1204-1210
49. VANTHIELDH, STAUBERR, CAVALIER JS, FRANCAVILLA A. Hepatic regeneration: effects of age, sex, hormone status, prolactin and cyclosporine. *Dig Dis Sc* 1991 ; 36: 1309-1312
50. DU BOIS DB, GRETCH D, DE LA ROSA C et al. Quantitation of hepatitis C viral RNA in sera of hemodialysis patients: gender-related differences in viral load. *Am J Kidney Dis* 1994; 24. 795-801
51. SERFATY L, CHAZOUILLERES O, POUJOL-ROBERT A et al. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case control study. *Hepatology* 1997; 26:776-779
52. SERFATY L, POUJOL-ROBERT A, CARBONELL W et al. Effect of interactions between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97 (7). 1807-1812
53. WILEY TE, MC CARTHY M, BREIDI L et al. Impact of alcohol in the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28: 805-809
54. SACHITHANANDAN S, KAY E, LEADER M, FIELDING JF. The effect of light drinking on HCV liver disease: The jury is still out. *Biomed Pharmacotherap* 1997; 51:295-297
55. HARRIS H, RAMSAY M, ANDREWS N, ELDRIDGE K. Clinical course of hepatitis C virus during the just decade of infection: cohort study. *BMJ* 2002; 324:450
56. GAO B. Interaction of alcohol and hepatitis viral proteins: implication in synergistic effect of alcohol drinking and viral hepatitis on liver injury. *Alcohol* 2002;27(1): 69-72
57. BARVE SS, KELKAR SU, GOBEJISHVILLI L, et al. Mechanism of alcohol-mediated CD4+T lymphocyte death: relevance to HIV and HCV pathogenesis. *Front Biosci* 2002 Jul 1;7:1689-1696
58. VENTO S, CAINELLI F. Does hepatitis C virus cause severe liver disease only in people who drink alcohol?. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(5): 303-9
59. SARTORI M, MOTTARAN E, RIGAMINOTI C, et al. Moderate alcohol intake increase oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:385A(abstract 887)
60. BOYER N, MARCELINO P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 32 Suppl 1:98-112
61. SERFATY L, POUJOL-ROBERT A, CARBONELL N, et al. Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97 (7) 1807-12
62. VENTO S, GARAFANO T, RENZINI C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 1998; 338(5):286-90
63. SAGNELLI E, COPPOLA N, SCOLASTICO C, et al. Virological and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C and Delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 2000; 32(5):1106-10
64. SAGNELLI E, COPPOLA N, MESSINA V et al. HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology* 2002;36(5): 1285-98
65. KEW MC, YU MC, KEDDA MA, et al. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology* 1997; 112(1): 184-7
66. BONACINI M, PUOTI M. Hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission and therapeutic issues. *Arch Inter Med* 2000;160 (22):

3365-73

67. ROCKSTROH JK, WOITAS RP, SPENGLER U. Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection. *Eur J Med Res* 1998; 3: 269-277
68. THOMAS DL, SHIH JW, ALTER HJ, et al. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis* 1996; 174: 690-695
69. MOHSENAH, EASTERBROOK P, TAYLOR CB, NORRIS S. Hepatitis C and HIV-1 coinfection. *Gut* 2002; 51: 601-608
70. SOTO B, SANCHEZ QUIJANO A, RODRIGO L, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5
71. DI MARTINO V, CARAVALLARO L, EZEUFIS J, et al. Impact of HIV coinfection on the age and the cause of death in patients with HCV cirrhosis. Annual meeting of AASLD, Nov 2001. Abstract 1095
72. RODRIGUEZ-TORRES M, RODRIGUEZ SF. Severity of liver disease in hispanic patients co infected with HCV-HIV. Annual meeting of AASLD. Nov 2001. Abstract 229
73. TOKITA H, MURAI S, KAMITSUKASA H et al. High TT virus load as an independent factor associated with the occurrence of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *J Med Vir* 2002; 67(4): 501-509
74. CHIBA T, MATSUZAKI Y, ABEI M et al. The role of previous Hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1195-1203
75. WANG CS, WANG ST, CHANG TT, et al. Smoking and alanine aminotransferase levels in hepatitis C virus infection: implications for prevention of hepatitis C virus progression. *Arch Intern Med* 2002; 162(7): 811-5
76. HÉZODE C, LONJON I, ROUDOT-THORAVAL F, et al. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52:126-129