Factori predictivi ai modificărilor metabolice asociate tratamentului interferon-free la pacienți cu hepatită cronică virală tip C

Ioana Hunea^{1,2}, Larisa Miftode^{1,2}, Olivia Dorneanu^{1,2}, Claudia-Elena Pleșca^{1,2}, Daniela Leca^{1,2}, Tudorița-Gabriela Parânga², Liliana Vlad², Egidia-Gabriela Miftode^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași, România

²Spitalul de Boli Infecțioase „Sf. Parascheva”, Iași, România

REZUMAT

Hepatita cronică cu virus C (HCV) este o infecție sistemică cu multiple manifestări extrahepatice, incluzând modificări ale metabolismului lipidelor și glucozei. Tratamentul fără interferon suprimă anomalii metabolice prin eradicarea virusului, dar este asociat cu o creștere semnificativă a nivelului de colesterol seric, cu un risc suplimentar pentru diabet și boli cardiovasculare. Scopul studiului nostru a fost de a evalua corelația dintre caracteristicile metabolice și hepatice inițiale și modificările nivelului lipidelor și al glucozei după tratamentul fără interferon la pacienții cu HCV.

Cuvinte cheie: tratament fără interferon, steatoză hepatică, boala ficatului gras

INTRODUCERE

Hepatita cronică cu virus C (HCV) este încă asociată cu morbiditate și mortalitate crescute, cu evoluție spre ciroză hepatică, carcinom hepatocelular și deces (aproximativ 390.000 de decese raportate anual) (1). HCV este o infecție sistemică, cu multiple manifestări extrahepatice, fiind remarcate o incidență crescută a diabetului zaharat de tip 2, risc crescut de aterogeneză și boli cardiovasculare la pacienții cu HCV. VHC crește rezistența la insulină prin multiple mecanisme directe (de exemplu, creșterea expresiei proteinelor SOC, scăderea expresiei proteinelor IRS1, up-reglarea fosfatazei 2A etc.) și extrahepatice (creșterea expresiei TNF alfa, IL-8, IL-18, tulburări ale metabolismului glucozei în țesuturile adipoase și în mușchi scheletici etc.) (3) VHC stimulează aterogeneza prin metabolismul lipidelor. Interacțiunea dintre VHC și metabolismul

lipidic este în prezent foarte bine descrisă în literatură. Lipidele endogene (colesterolul total, LDL-colesterolul, oxisteroli – 24-/ 25-hidroxicolesterol) interferează cu ciclul de viață viral printr-un mecanism antiviral direct sau prin căi indirecte mediate imun. Infecția cronică cu VHC este frecvent asociată cu hipolipemie și steatoză hepatică. Pacienții infectați cu VHC au niveluri scăzute de colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol și lipoproteine, fără modificări semnificative ale HDL-colesterolului și ale trigliceridelor (4,5). Factorii genetici (de exemplu, expresia crescută a genei PNPLAS) sau factorii gazdei (de exemplu, consumul de alcool, medicamente, sindromul metabolic, rezistența la insulină) ar putea fi responsabili pentru mecanismul patogen al steatozei hepatice (acumularea de trigliceride în hepatocite), care este întâlnit la peste 55% dintre pacienții cronici infectați cu VHC (6).

Corresponding author:

Asist. Univ. Dr. Larisa Miftode

E-mail: larisa.miftode@yahoo.com

Article History:

Received: 15 March 2020

Accepted: 24 March 2020

La pacienții cu factori de risc precum sindromul metabolic (definit prin obezitate abdominală, dislipidemie, diabet zaharat, hipertensiune), acumularea de grăsimi în hepatocite conduce la alte tulburări hepatice, cum ar fi ficatul gras nonalcoolic (NAFLD) și steatohepatita (NASH). Cel mai frecvent, NAFLD este o afecțiune benignă asimptomatică, dar, în unele cazuri, progresează către NASH cu evoluție cunoscută spre carcinomul hepatocelular și deces (7). În plus, morbiditatea NAFLD poate crește riscul pentru diabet zaharat, boli cardiovasculare sau renale (8).

Biopsia hepatică este standardul de aur pentru diagnosticul bolii ficatului gras nonalcoolic și steatozei hepatice, dar este o metodă invazivă și adesea asociază multiple riscuri. În prezent, alte metode neinvazive (de exemplu, Fibromax, Fibroscan) oferă informații precise și predictive, fiind deseori utilizate în schemele de diagnostic curente (9). Cu un succes terapeutic important și un profil de siguranță favorabil, noii agenți antivirali cu acțiune directă (DAA) reprezintă în prezent un pas major în eradicarea VHC, inclusiv la vârstnici (10). Cu toate acestea, datele recente au relevat faptul că tratamentul fără interferon produce efecte metabolice importante (2,8). În studiul nostru, am evaluat impactul diferitelor regimuri fără interferon (autorizate pentru tratamentul cu VHC în țara noastră) asupra diferiților parametri lipidici și glucidici. De asemenea, a fost evaluată asocierea caracteristicilor metabolice și hepatice pretratament cu modificările nivelului de lipide și al glicemiei după tratamentul fără interferon.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am inclus în studiul nostru pacienți infectați cu VHC care s-au adresat Spitalului de Boli Infecțioase „Sfânta Parascheva” în Iași în perioada 2018-2019 și au fost eligibili pentru terapia fără interferon conform protocolului național și incluși în programul rambursat de Casa Națională de Asigurări (11). Pacienții naivi sau tratați anterior cu interferon, cu fibroză hepatică ușoară, moderată sau severă, au fost eligibili pentru diferitele regimuri de tratament fără interferon aprobate. De asemenea, au fost incluși pacienți cu boli concomitente care au avut contraindicații anterioare pentru tratamentul cu interferon (depresie, boli imune, diabet zaharat

de tip 1 necontrolat). Au fost excluși pacienții cu ciroză VHC decompensată (definită ca prezență de ascită, icter, hemoragie digestivă, Child-Pugh 2-3) sau diferite tipuri de cancer. Pacienții cu tratamente concomitente cunoscute să interacționeze cu agenți antivirali (benzodiazepine, statine, amiodaronă, carbamazepină etc.) au fost excluși.

Pacienții incluși au primit unul dintre următoarele regimuri terapeutice:

- PrOD: administrarea de 25 mg ombitasvir + 150 mg paritaprevir + 100 mg ritonavir în combinație cu 500 mg dasabuvir, de două ori pe zi, timp de până la 12 săptămâni, la pacienți naivi cu comorbidități sau cu pacienți care au urmat tratament anterior cu interferon
- SOF/LED: 400 mg sofosbuvir și 90 mg ledipasvir, o dată pe zi, timp de până la 12 săptămâni, la pacienții naivi cu comorbidități sau pacienți cu tratament anterior cu interferon
- ELB/GLA: 50 mg elbasvir și 100 mg grazoprevir, o dată pe zi, timp de 12 săptămâni la toate categoriile de pacienți.

Pacienții au fost evaluați la momentul inițial, la sfârșitul terapiei (EOT) și la 12 săptămâni după finalizarea tratamentului, pentru a evalua răspunsul virologic susținut (SVR), definit ca ARN HCV sub limita de detecție. Datele colectate la nivel bazal au fost date demografice, istoric medical și medicamentos. Analizele de laborator au inclus hemograma completă, INR, ALT, AST, bilirubină, creatinină, alfa-fetoproteină. În plus, a fost evaluat profilul lipidic (colesterol total și trigliceride) la nivelul bazal și SVR. Viremia a fost determinată la inițierea tratamentului și SVR. Scorul Metavir a fost evaluat pe baza testului Fibromax sau a biopsiei hepatice. Fibromax este o combinație de până la cinci teste hepatice neinvazive (și anume FibroTest®, ActiTest®, SteatoTest®, NASHTest® și AshTest®) folosite pentru diagnosticarea fibrozei hepatice, a activității necroinflamatorii virale, a steatozei hepatice, a steatohepatitei alcoolice severe (în pacienți alcoolici) și a steatohepatitei nonalcoolice (la pacienții supraponderali, diabetici sau rezistenți la insulină). Scorurile Fibromax sunt calculate utilizând un algoritm bazat pe gen, vârstă, greutate, înălțime și biomarkeri sangvini (ALT, AST, GGT, haptoglobină, glicemie, lipide, apolipoproteină A1, alfa 1-macroglobulină) (9,12).

ANALIZA STATISTICĂ

Datele continue au fost exprimate ca medii $\pm$ deviație standard. Diferențele între parametrii lipidici, glicemie, parametri hepatici la nivel bazal și post-tratament au fost analizate statistic prin aplicarea testului t-Student. Coeficienții de corelație Pearson au fost utilizați pentru stabilirea corelației între diferite variabile. Valoarea $p \leq 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic. Software-ul XLSTAT, versiunea 2018, a fost utilizat pentru analiza statistică.

REZULTATE

Caracteristici demografice

Dintre cei 131 pacienți cu hepatită cronică virală C incluși în eșantionul nostru, 105 pacienți cu date complete au fost incluși în analiza statistică. Dintre aceștia, 62,16% dintre pacienți au urmat tratament PrOD, 22,52% dintre pacienți – SOF/LED și 16,21% dintre pacienți – ELB/GRA. Parametrii demografici și pretratament sunt prezentați în tabelul 1. Frecven-

ța pacienților cu steatoză hepatică (conform rezultatelor Steato Test), corelată cu cea a fibrozei și steatohepatitei nonalcoolice (NASH Test), este prezentată în tabelele 2 și 3. În 31,43% dintre cazuri, steatoza și steatohepatita au fost absente, însă 19,04% dintre pacienți fără steatoză au asociat fibroză moderată.

TABELUL 2. Tabel de contingență a severității NASH și fibroză

	absent	absent	ușor	Fibro Test		foarte sever	Total
				moderat	sever		
		8	10	27	6	1	52
NASH Test	ușor	5	5	16	4	6	36
	moderat	1	0	7	3	6	17

TABELUL 3. Tabel de contingență a severității NASH și steatoză

		absent	Steato Test		sever	Total
			ușor	moderat		
NASH Test	absent	33	14	5	0	52
	ușor	1	17	16	2	36
	moderat	0	3	8	6	17

TABELUL 1. Caracteristici demografice și pretratament în funcție de tratament

Caracteris	PrOD N = 63	SOF/LED N = 17	ELB/GRA N = 25
Gen, masculin (%)	35,82	23,53	20
Vârstă (ani) (medie $\pm$ SD, CV%)	57,91 $\pm$ 12,16 (21)	58,76 $\pm$ 7,66 (13,03)	60,88 $\pm$ 8,46 (13,9)
IMC (kg/m ²) (medie $\pm$ SD, CV%)	26,18 $\pm$ 4,30 (16,42)	28,40 $\pm$ 5,33 (18,76)	27,27 $\pm$ 4,84 (17,75)
Comorbidități (%)			
Diabet zaharat	56,72	58,82	52,0
Hipertensiune arterială	17,91	11,76	12
Tratament an al (%)			
Naivi	74,62	64,71	68,0
Nonresponderi la interferon	10,45	23,53	12,0
Recădere la interferon	13,43	11,76	20,0
Întrerupere interferon de siguranță	1,49	-	-
Crea /dl) (medie $\pm$ SD, CV%)	0,89 $\pm$ 0,14 (15,77)	0,87 $\pm$ 0,13 (15,17)	0,80 $\pm$ 0,10 (12,53)
Uree (mg/dl) (medie $\pm$ SD, CV%)	35,48 $\pm$ 12,24 (39,52)	32,41 $\pm$ 16,23 (50,07)	31,27 $\pm$ 5,91 (18,90)
ALT (IU/l) (medie $\pm$ SD, CV%)	86,0 $\pm$ 59,07 (68,68)	87,82 $\pm$ 79,63 (90,68)	91,78 $\pm$ 77,27 (84,19)
AST (IU/l) (medie $\pm$ SD, CV%)	60,7 $\pm$ 43,41 (71,51)	53,11 $\pm$ 26,16 (49,25)	71,56 $\pm$ 63,39 (88,58)
Gama GT (IU/l) (medie $\pm$ SD, CV%)	60,69 $\pm$ 53,68 (88,46)	57,53 $\pm$ 31,36 (54,51)	50,25 $\pm$ 35,01 (69,67)
Colesterol (mg/dl) (medie $\pm$ SD, CV%)	162,45 $\pm$ 33,58 (20,67)	171,23 $\pm$ 57,63 (33,66)	161,81 $\pm$ 48,72 (30,11)
Triglicerides (mg/dl) (medie $\pm$ SD, CV%)	97,19 $\pm$ 40,86 (88,46)	105,51 $\pm$ 4,35 (40,14)	89,61 $\pm$ 41,72 (46,56)
Glicemie (mg/dl) (medie $\pm$ SD, CV%)	127,85 $\pm$ 50,53 (39,52)	126,4 $\pm$ 54,52 (43,14)	104,52 $\pm$ 14,32 (13,70)
TA sistolică (mmHg), mediana (interval)	145 (120-200)	152,5 (110-180)	135 (125-170)
TA diastolică (mmHg), mediana (interval)	85 (70-110)	90 (60-100)	85 (70-100)

Modificări ale profilului lipidic în funcție de tratament

Valorile colesterolului total au crescut cu până la 92%, cea mai mare creștere fiind observată după administrarea PrOD. Toate cele trei regimuri terapeutice interferon-free au determinat o creștere semnificativă statistică a acestui parametru (tabelul 4). Valorile trigliceridelor înregistrate posttratament au evidențiat o mare variabilitate interindividuală, cu scădere până la 57% sau creștere până la 150%, însă aceste modificări nu au avut semnificație statistică (tabelul 4).

Modificări ale glicemiei à jeun în funcție de tratament

Valorile glicemiei à jeun au crescut în medie cu 3,37 mg/dl, dar am observat o mare variabilitate interindividuală. Modificările glicemiei nu au avut semnificație statistică, indiferent de tratamentul administrat (tabelul 4).

Factori care influențează modificări ale profilului lipidic și glucidic

Indiferent de tratamentul antiviral, am identificat o corelație semnificativă între nivelurile serice ale colesterolului total, trigliceridelor și glicemiei măsurate la SVR și gradul de afectare hepatică (severitatea steatozei și fibrozei, conform rezultatelor Steato Test, NASH Test și Fibro Test) (tabel 5).

În general, s-a constatat că nivelul colesterolului se corelează cel mai puternic cu steatoza hepatică și intensitatea fibrozei, dar este dependent de trata-

ment. SOF/LED a fost corelat semnificativ cu steatoza hepatică ($p = 0,039$) și steatohepatita nonalcolică ($p = 0,072$). O corelație mai slabă, dar semnificativă, a fost remarcată pentru PrOD și intensitatea fibrozei ($p = 0,012$), steatoza ($p = 0,003$) și NASH ($p = 0,026$) (figura 1). Trigliceridele serice au fost corelate semnificativ cu indicele de masă corporală (în special în grupul tratat cu SOF/LED, $p = 0,012$, și într-o măsură mai mică pentru PrOD, $p = 0,004$), cu steatoza hepatică (în grup tratat cu SOF/LED, $p = 0,024$) și NASH (în special în grupul tratat cu SOF/LED, $p = 0,045$, și într-o măsură mai redusă pentru PrOD, $p = 0,039$) (figura 1). Glicemia a fost semnificativ corelată cu steatoza (în special în grupul tratat cu SOF/LED, $p = 0,045$ și, într-o măsură mai mică, pentru PrOD, $p = 0,004$) și NASH (în grupul tratat cu SOF/LED, $p = 0,014$ și într-o măsură mai redusă pentru PrOD, $p = 0,002$). O corelație mai slabă, dar semnificativă, a fost găsită și între glicemie și comorbidități (grupul PrOD, $p = 0,02$) și valoarea inițială ALT (PrOD, $p = 0,02$). În grupul de tratament ELB/GRA, am găsit o corelație pozitivă moderată, dar semnificativă, între nivelul trigliceridelor serice și nivelul de glucoză din sânge și fibroza hepatică ($p = 0,014$ și, respectiv, $0,016$) (figura 1).

DISCUȚII

Steatoza hepatică, care este asociată frecvent cu modificări necroinflamatorii și fibrotice, este o caracteristică relativ frecventă a infecției cronice cu

TABELUL 4. Modificări ale lipidelor și glicemiei înainte de tratament și la SVR (test t-Student)

	PrOD		SOF/LED		ELB/GRA	
	p	IC95%	p	IC95%	p	IC95%
Colesterol total	< 0,0001	[-83,876, -49,237]	0,036	[-94,560, -3,530]	< 0,0001	[-79,834, -33,978]
Trigliceride	0,077	[-34,472, 1,809]	0,216	[-94,143, 22,406]	0,282	[-33,438, 9,906]
Glicemie à jeun	0,815	[-22,482, 17,740]	0,239	[-86,824, 22,874]	0,874	[-12,020, 10,247]

TABELUL 5. Factori asociați pentru colesterol total, trigliceride, glicemie

	Colesterol total		Trigliceride		Glicemie	
	Pearson's r	p	Pearson's r	p	Pearson's r	p
Vârsta	-0,069	0,6118	0,039	0,7776	0,143	0,2922
IMC	-0,180	0,1833	0,409	0,0017	0,195	0,1501
Comorbidități	-0,078	0,5691	0,165	0,2236	0,340	0,0104
Fibro Test	-0,332	0,0125	-0,105	0,4432	0,158	0,2452
Steato Test	-0,301	0,0243	0,339	0,0106	0,497	< 0,0001
NASH Test	-0,206	0,1276	0,374	0,0045	0,489	0,0001
ALT	-0,100	0,4649	-0,129	0,344	0,213	0,1158
AST	-0,119	0,3821	-0,162	0,2329	0,157	0,2482

FIGURA 1. Harta de corelație Pearson între variabile în funcție de tratament

hepatita C, ca urmare a combinării între factorii virali și diferiți factori gazdă (în principal sindromul metabolic) (8). Steatoza hepatică asociată cu infecții virale (de exemplu, VHC, HIV) a fost numită „boală hepatică grasă asociată virusului” (VAFLD) și are o prevalență de aproape 55% la pacienții infectați cu VHC, cu creștere semnificativă până la 85% în coinfecția VHC-HIV (13,14). În studiul nostru retrospectiv, efectuat pe 105 pacienți infectați cu VHC, steatoza hepatică a fost absentă în 31,42% dintre cazuri și a fost ușoară în 16,19% dintre cazuri, după cum este estimat prin testul Fibromax. Steatoza hepatică accelerează progresia fibrozei hepatice la pacienții infectați cu VHC către ciroză hepatică și poate avea o contribuție importantă la dezvoltarea carcinomului hepatocelular la acești pacienți (15). Atât NAFLD, cât și VAFLD sunt asociate cu un risc semnificativ de boli cardiovasculare și diabet zaharat (16,17). La pacienții care au primit tratament PrOD, severitatea steatozei hepatice a fost corelată semnificativ cu răspunsul terapeutic, în ceea ce privește nivelurile enzimelor citolizei hepatice și GGT (17).

Pe de altă parte, tulburările metabolice (de exemplu, hipolipemia, creșterea rezistenței la insulină) sunt specifice infecției cu VHC, iar aceste alterări sunt suprimate după eradicarea virală (18). În acord cu observațiile anterioare, studiul nostru confirmă asocierile semnificative între tratamentul fără interferon în infecția cu VHC și anomalii metabolice. Majoritatea agenților utilizați au crescut nivelul colesterolului total, nivelul LDL-colesterolului în studiile clinice, indiferent de tratament. Pe de altă parte, rezultate diferite au fost obținute pentru nivelul HDL-colesterolului (de exemplu, a crescut semnificativ în timpul tratamentului și după tratament nu a fost afectat sau scăzut).

Anularea efectului suprimant al infecției cronice cu VHC asupra metabolismului lipidic ar fi putut duce la creșterea colesterolului total de 20 mg/dl (19). Creșterea colesterolului total a fost similară la pacienții care au obținut SVR după administrare de interferon sau în cazul tratamentului fără interferon (2,19-25). Cu toate acestea, creșterea nivelului de colesterol a fost dependentă de tratamentul utilizat, fiind sugerat și un mecanism farmacologic direct al agentului antiviral asupra metabolismului lipidelor (19).

În studiul nostru, toate cele trei regimuri terapeutice au crescut nivelul colesterolului seric: 34,97%

în grupul PrOD, 32,52% în grupul ELB/GRA și, respectiv, 25,75% în grupul SOF/LED. Nivelurile de trigliceride sunt scăzute la pacienții care au obținut SVR după tratamentul fără interferon (2,20). Rezultatele noastre sunt cumva diferite de rezultatele anterioare. Am constatat că toate cele trei regimuri au produs o creștere nesemnificativă a nivelului trigliceridelor, cu o medie de 23,83% (CV = 181%) pentru PrOD, 26,36% pentru SOF/LED (CV = 171,3%) și 12,83% (CV = 42%) pentru ELB/GRA. Cu toate acestea, putem considera acest rezultat ca un bias rezultat din eșantionul redus pentru fiecare grup tratat și din variabilitatea interindividuală mare. În studiul nostru, nu am putut găsi o diferență semnificativă între nivelul glicemiei pre- și posttratament, cel mai probabil din cauza eșantionului redus. Când am evaluat corelația dintre nivelul de colesterol, trigliceride și modificările glicemiei posttratament și factorii gazdă (leziuni hepatice), am constatat că relația era diferită și dependentă de tratament.

Severitatea leziunilor hepatice, conform rezultatelor Steato Test și NASH Test, a fost corelată semnificativ cu modificările lipidelor, cea mai puternică corelație fiind pentru tratamentul SOF/LED (testul de corelație Pearson = 0,96 pentru colesterol, 0,976 pentru trigliceride și 0,955 pentru glucoză).

Studiile anterioare au demonstrat succesul terapeutic obținut de diferitele tratamente fără interferon privind eradicarea virală și reducerea fibrozei. Cu toate acestea, datele despre efectul acestor terapii asupra steatozei și steatohepatitei sunt foarte limitate. Unii autori au identificat o scădere a severității steatozei după acești agenți, dar efectul a fost dependent de diferiți factori gazdă, cum ar fi obezitatea sau HDL-colesterolul scăzut (26).

Pe de altă parte, modificările lipidelor (colesterolul total, LDL și HDL-colesterolul și trigliceridele) sunt factori predictivi pentru NAFLD și steatoza hepatică, având risc aterogen și cardiovascular important, dar și posibilă evoluție la carcinomul hepatocelular (27). În prezent, steatoza hepatică este o reacție adversă suspectă la medicamente, notată în bazele de date internaționale de siguranță pentru toate cele trei regimuri fără interferon evaluate, însă relația de cauzalitate nu a fost clar stabilită. Nu putem estima însă dacă aceste evenimente adverse sunt asociate tratamentului sau ar putea fi determinate de factori predispozanți ai gazdei (28).

Principala limitare a studiului nostru a fost analiza unui eșantion relativ redus inclus într-un studiu unicentric. Studii suplimentare extinse vor fi efectuate pentru a identifica o posibilă corelație între tratamentul fără interferon și steatoza hepatică.

CONCLUZIE

Eradicarea VHC prin diferite regimuri terapeutice fără interferon a fost asociată cu o creștere

semnificativă a colesterolului seric total, într-o manieră dependentă de tratament și de gradul de afectare hepatică (steatoză/steatohepatită).

Conflict of interest: none declared

Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

1. WHO. Hepatitis C. 2018. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
2. Drazilova S, Gazda J, Janicko M, Jarcuska P. Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 13; 2018:6150861.
3. Kaddai V, Negro F. Current understanding of insulin resistance in hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5(4):503-16.
4. González-Aldaco K, Torres-Reyes LA, Ojeda-Granados C et al. Immunometabolic Effect of Cholesterol in Hepatitis C Infection: Implications in Clinical Management and Antiviral Therapy. *Ann Hepatol*. 2018;17(6):908-919.
5. Chang ML. Metabolic alterations and hepatitis C: From bench to bedside. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1461-76.
6. Kralj D, Virović-Jukić L, Stojšavljević S, Duvnjak M, Smolić M, Čurčić IB. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(1):66-75.
7. Stengel JZ, Harrison SA. Nonalcoholic Steatohepatitis: Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2006;2(6):440-449.
8. Stevenson HL, Utay NS. Hepatic steatosis in HCV-infected persons in the direct-acting antiviral era. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2016;2:21.
9. Munteanu M, Tiniakos D, Anstee Q et al. Diagnostic performance of FibroTest, SteatoTest and ActiTest in patients with NAFLD using the SAF score as histological reference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(8):877-89.
10. Trifan A, Stanciu C, Gheorghe L et al. Efficacy and safety of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir with ribavirin for the treatment of HCV genotype 1b compensated cirrhosis in patients aged 70 years or older. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec; 96(50):e9271.
11. Romanian National Health Insurance. Interferon-free treatment. Available from: <http://www.cnas.ro/page/tratament-fara-interferon-2018.html>.
12. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 2009;16:300-14.
13. Guaraldi G, Lonardo A, Ballestri S et al. Human immunodeficiency virus is the major determinant of steatosis and hepatitis C virus of insulin resistance in virus-associated fatty liver disease. *Arch Med Res*. 2011;42:690-697.
14. Modaresi Esfeh J, Ansari-Gilani K. Steatosis and hepatitis C. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016;4(1):24-9.
15. 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 (Baltimore, Md)*. 2001;33:1358-64.
16. Lonardo A, Ballestri S, Guaraldi G et al. Fatty liver is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease – Evidence from three different disease models: NAFLD, HCV and HIV. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9674-9693.
17. Miftode RS, Miftode L, Vata A et al. Impact of hepatic steatosis on disease course in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis receiving interferon-free therapy (paritaprevir, ritonavir, ombitasvir dasabuvir and ribavirin). *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași* 2018; 122(1):51-58.
18. Kanda T, Moriyama M. Direct-acting antiviral agents against hepatitis C virus and lipid metabolism. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(31):5645-5649.
19. Endo D, Satoh K, Shimada N et al. Impact of interferon-free antiviral therapy on lipid profiles in patients with chronic hepatitis C genotype 1b. *World J Gastroenterol*. 2017;23(13):2355-2364.
20. Mihai C, Mihai B, Trifan A et al. Metabolic Syndrome and Genotype 1 Virus C Compensated Liver Cirrhosis in the Era of Directly Acting Antiviral Therapy. *Hepat Mon*. 2017; 17(7):e58022.
21. El Sagheer G, Soliman E, Ahmad A, Hamdy L. Study of changes in lipid profile and insulin resistance in Egyptian patients with chronic hepatitis C genotype 4 in the era of DAAs. *Libyan J Med*. 2018; 13(1):1435124.
22. Doyle MA, Galanakis C, Mulvihill E et al. Hepatitis C Direct Acting Antivirals and Ribavirin Modify Lipid but not Glucose Parameters. *Cells*. 2019;8(3). pii: E252.
23. Gitto S, Cicero AFG, Loggi E et al. Worsening of Serum Lipid Profile after Direct Acting Antiviral Treatment. *Ann Hepatol*. 2018; 17(1):64-75.
24. Sun HY, Cheng PN, Tseng CY et al. Favouring modulation of circulating lipoproteins and lipid loading capacity by direct antiviral agents grazoprevir/elbasvir or ledipasvir/sofosbuvir treatment against chronic HCV infection. *Gut*. 2018;67(7):1342-1350.
25. Hernández-Conde M, Fernández I, Perelló C et al. Effectiveness and safety of elbasvir/grazoprevir therapy in patients with chronic HCV infection: Results from the Spanish HEPA-C real-world cohort. *J Viral Hepat*. 2019;26(1):55-64.
26. Kawagishi N, Suda G, Nakamura A et al. Liver steatosis and dyslipidemia after HCV eradication by direct acting antiviral agents are synergistic risks of atherosclerosis. *PLoS One*. 2018 21; 13(12):e0209615.
27. Peng K, Mo Z, Tian G. Serum Lipid Abnormalities and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adult Males. *Am J Med Sci*. 2017; 353(3):236-241.
28. Rabinowich L, Shibolet O. Drug Induced Steatohepatitis: An Uncommon Culprit of a Common Disease. *Biomed Res Int*. 2015;2015:168905.