

REVISIÓN SISTEMÁTICARecibido: 24 de mayo de 2019
Aceptado: 24 de enero de 2020
Publicado: 18 de mayo de 2020**ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO PRODUCIDAS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA^(*)**

Ainara Muñoz-Cabrejas (1), Silvia Espina Cadena (1), José Miguel Arbonés-Mainar (1,2) y Belén Moreno-Franco (3,4)

(1) *Adipocyte and Fat Biology Laboratory* (AdipoFat). Unidad de Investigación Traslacional. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). Zaragoza. España.

(2) CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBn). Instituto Salud Carlos III. Madrid. España.

(3) Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España.

(4) Grupo de Prevención Cardiovascular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). Zaragoza. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

(*) Financiación: Este estudio está financiado por el Grupo DGA "Unidad de Investigación en Prevención Cardiovascular" B12_20R, y por el Grupo DGA "Biología del tejido adiposo y complicaciones metabólicas" B03_20R, y cofinanciado con el Programa Operativo del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) Aragón 2014-2020: "Construyendo Europa desde Aragón".

RESUMEN

Fundamentos: Es conocido que la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) genera un perfil lipídico aparentemente favorable. Paradójicamente, estos pacientes presentan un aumento de eventos cardiovasculares concomitantes. Los objetivos de la presente revisión fueron analizar y sintetizar los estudios que indagasen en las modificaciones que produce el VHC sobre el metabolismo lipídico de los pacientes con infección crónica, así como estudiar si esas modificaciones pueden asociarse a episodios posteriores de enfermedad cardiovascular.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Medline y Scopus de los artículos publicados desde enero de 2008 hasta febrero de 2019. Se identificaron un total de 901 publicaciones, de las cuales se revisaron 10 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión propuestos.

Resultados: Se encontró que en los pacientes con infección crónica por el VHC estaban disminuidos los niveles de colesterol total y sus fracciones lipídicas. No existió una clara asociación con los niveles de triglicéridos. Además, parecía haber una asociación entre la infección crónica por VHC y un aumento del riesgo de padecer aterosclerosis y de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Conclusiones: La infección crónica por el VHC tiene un efecto hipolipemiente y aumenta el riesgo cardiovascular. Se precisan estudios prospectivos que analicen el efecto de las nuevas terapias con antivirales de acción directa sobre el metabolismo lipídico y el riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Hepatitis C crónica, Enfermedad cardiovascular, Aterosclerosis, Trastorno del metabolismo de los lípidos, Colesterol.

ABSTRACT**Lipid metabolism alterations produced by hepatitis C virus in patients with chronic infection**

Background: Chronic infection with the hepatitis C virus (HCV) is known to generate an apparently favorable lipid profile. Paradoxically, these patients present an increase in concomitant cardiovascular events. The objectives of the present review were to analyze and synthesize studies that inquired into the changes produced by hepatitis C virus (HCV) in the lipid metabolism of patients with chronic infection, and about whether these modifications can be associated with subsequent episodes of cardiovascular diseases.

Methods: A bibliographic search was carried out in the Medline and Scopus databases of the articles published from January 2008 to February 2019. A total of 901 publications were identified, of which 10 studies that fulfilled the inclusion and exclusion criteria were reviewed.

Results: It was found that the levels of total cholesterol and its lipid fractions were decreased in patients with chronic HCV infection. There was no clear association with triglyceride levels. In addition, there seemed to be an association between chronic HCV infection and an increased risk of developing atherosclerosis and cardiovascular diseases.

Conclusions: Chronic HCV infection has a lipid-lowering effect and increases cardiovascular risk. Prospective studies are needed to analyze the effect of new therapies with direct-acting antivirals on lipid metabolism and cardiovascular risk.

Key words: Hepatitis C chronic, Cardiovascular diseases, Atherosclerosis, Lipid metabolism disorders, Cholesterol.

Correspondencia:
Belén Moreno-Franco
Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva
y Salud Pública
Facultad de Medicina, Edificio B
Universidad de Zaragoza
C/ Domingo Miral, s/n
50009 Zaragoza, España
mbmoreno@unizar.es

Cita sugerida: Muñoz-Cabrejas A, Espina Cadena S, Arbonés-Mainar JM y Moreno-Franco B. Alteraciones del metabolismo lipídico producidas por el virus de la hepatitis C en pacientes con infección crónica. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 18 de mayo e202005049

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus hepatótrofo que ha supuesto, hasta el nacimiento de las nuevas terapias antivirales de acción directa, la principal causa de cirrosis, cáncer hepático y trasplante en el mundo occidental. Se transmite por vía parenteral, y la epidemia ha estado ligada a la existencia de bancos de sangre contaminados y al uso de drogas por dicha vía, siendo actualmente esta última y los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) las principales fuentes de infección⁽¹⁾.

En Europa Occidental padecen la infección unos 14 millones de personas, suponiendo una prevalencia estimada del 1,5%⁽²⁾. La prevalencia es mayor en Asia central, África subsahariana y en el este de Europa. En España, los resultados preliminares de la *Encuesta Nacional de Seroprevalencia de la Hepatitis C* estiman que el 0,8% de la población analizada presenta anticuerpos positivos frente al virus de la hepatitis C, y el 0,17% presenta viremia positiva, es decir, infección activa⁽³⁾.

El VHC se cronifica en el 55-85% de los casos^(4,5,6). La infección crónica conduce a fenómenos de inflamación y daño hepático que provocan fibrosis, siendo el estadio final de la misma el desarrollo de cirrosis hepática. Las complicaciones de esta cirrosis son múltiples, entre ellas, la ascitis, la hemorragia por varices, la encefalopatía hepática o el cáncer hepático, que si no deriva en la realización de un trasplante hepático conduce a la muerte^(4,7).

La infección no provoca únicamente enfermedad autolimitada al hígado, sino que afecta a nivel renal, vascular o, incluso, hematológico. Las lipoproteínas parecen ser esenciales en el ciclo de vida del VHC. Así, se sabe que el virus interactúa con el metabolismo lipídico del huésped infectado formando las denominadas

“lipo-viro-partículas”^(8,9). Esta interacción se realiza por medio de varios mecanismos, como son la promoción de la lipogénesis, la reducción de la oxidación de ácidos grasos y la disminución de la exportación de lípidos. Todos estos fenómenos contribuyen al desarrollo de hipolipidemia y esteatosis⁽⁸⁾. Además, a largo plazo produce manifestaciones que incluyen, entre otras, hipolipidemia causada principalmente por la disminución de los niveles de colesterol asociados a lipoproteínas de baja densidad (LDL)^(10,11,12,13), aunque también se ha reportado la posible reducción de niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL)^(14,15). Paradójicamente, a pesar del perfil lipídico aparentemente favorable, se ha observado un aumento de aparición de eventos cardiovasculares concomitantes a la infección por VHC^(16,17). Se ha hipotetizado con la existencia de una serie de factores que contribuyen a la aterosclerosis. Así, la infección por VHC estimula la respuesta inmune del huésped, activa las células T auxiliares y libera varias citoquinas proinflamatorias, que incluyen interferón-alfa, interleucina-1, interleucina-6 y factor alfa de necrosis tumoral⁽¹⁸⁾. Dado que la inflamación es importante para el desarrollo de la aterosclerosis y, en última instancia, del infarto agudo de miocardio (IAM)^(19,20,21), el estado inflamatorio asociado con la infección por VHC podría contribuir a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Además, la infección por VHC se ha asociado con complicaciones metabólicas, como diabetes mellitus^(22,23,24), síndrome metabólico⁽²⁵⁾ y esteatosis hepática⁽²⁶⁾, siendo factores de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y vasculares periféricas⁽²⁷⁾.

El objetivo de la presente revisión fue analizar y sintetizar estudios que indagasen acerca de las modificaciones que produce el VHC en el metabolismo lipídico de los pacientes con infección crónica, así como si estas modificaciones se asociaban con la ECV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, y estudios transversales, que hubieran todos analizado las modificaciones que la infección por el VHC provoca en el metabolismo lipídico del huésped, o los efectos a nivel cardiovascular que hubieran aparecido debido a estas modificaciones lipídicas. El proceso de revisión siguió la metodología Cochrane⁽²⁸⁾ para la elaboración de revisiones sistemáticas y las pautas PRISMA⁽²⁹⁾ sobre revisiones sistemáticas y metaanálisis.

La búsqueda de la información se realizó principalmente a través de las bases de datos Medline y Scopus, llevándose a cabo entre enero de 2018 y febrero de 2019. La misma incluyó artículos publicados en inglés y español a partir de 2008. La **tabla 1** recoge la estrategia de búsqueda utilizada. Además, se realizó una búsqueda secundaria incluyendo artículos de interés de entre las referencias bibliográficas de algunos de los estudios seleccionados en primera instancia, o de aquellos que parecían estar relacionados con el objetivo, a pesar de estar citados en artículos descartados.

La calidad de los artículos analizados se clasificó siguiendo los criterios utilizados por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* hasta 2012^(30,31). Este sistema de clasificación y evaluación sistematizada consta de cuatro grados de calidad de la evidencia y cuatro grados de fuerza de recomendación, basados principalmente en el tipo de estudio evaluado, su diseño, su metodología y la extrapolación del mismo.

Para la posterior selección de los artículos obtenidos en el proceso de búsqueda se tuvieron en cuenta los criterios que se exponen a continuación.

Criterios de inclusión:

- Población: Estudios llevados a cabo en población adulta mayor de 18 años y con infección por VHC de manera crónica.
- Intervención: Medidas y/o seguimiento de los niveles de fracciones lipídicas, índices de presencia de aterosclerosis o de ECV. La intervención debía de ser desarrollada en humanos.
- Diseño del estudio: Metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios caso-control y estudios transversales.
- Medidas de resultado: Datos acerca de los cambios producidos en los campos de interés y/o medidas de asociación del riesgo de padecer aterosclerosis o ECV en la población con VHC.
- Idioma: Inglés o español.
- Fecha: Artículos comprendidos dentro de un límite temporal entre enero de 2008 y febrero de 2019.

Criterios de exclusión:

- Población: Estudios llevados a cabo en pacientes con coinfección por tuberculosis o virus de la hepatitis B, o con presencia de comorbilidades por otras patologías como disfunción renal, o en población usuaria de drogas por vía parenteral. Además, se excluyeron estudios llevados a cabo en poblaciones con edades inferiores a 18 años, y se excluyeron estudios que se llevaban a cabo en poblaciones con coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sin comparar con un grupo únicamente infectado por VHC.
- Intervención: Observación de cambios en medidas lipídicas llevadas a cabo en poblaciones que habían sido sometidas a tratamiento contra el VHC.

Tabla 1
Estrategia de búsqueda en las bases de datos seleccionadas.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda
MEDLINE	(“hepatitis c, chronic”[MeSH Terms] OR “chronic hepatitis c”[All Fields]) AND (“coronary disease”[MeSH Terms] OR (“coronary”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “coronary disease”[All Fields]) OR (“atherosclerosis”[MeSH Terms] OR “atherosclerosis”[All Fields]) OR (“lipid metabolism disorders”[MeSH Terms] OR (“lipid”[All Fields] AND “metabolism”[All Fields] AND “disorders”[All Fields]) OR “lipid metabolism disorders”[All Fields]) OR (“cholesterol”[MeSH Terms] OR “cholesterol”[All Fields]) OR (“cardiovascular diseases”[MeSH Terms] OR (“cardiovascular”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “cardiovascular diseases”[All Fields]) OR (“cardiovascular”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “cardiovascular disease”[All Fields]) OR (“dyslipidemias”[MeSH Terms] OR “dyslipidemias”[All Fields] OR “dyslipidemia”[All Fields])) AND (“cross-sectional study”[All Fields] OR “case-control study”[All Fields] OR “cohort study”[All Fields] OR “observational study”[All Fields] OR “cohort”[All Fields] OR “case-control”[All Fields] OR “comparative study”[All Fields] OR “clinical trial”[All Fields] OR “systematic review”[All Fields] OR “meta-analysis”[All Fields]) AND (“2008/01/01”[PDAT] : “2019/02/01”[PDAT] AND “humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND (“2008/01/01”[PDat] : “2019/02/01”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms])
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY (“hepatitis C”) AND TITLE-ABS-KEY (“coronary disease” OR atherosclerosis OR “lipid metabolism disorders” OR cholesterol OR “cardiovascular disease” OR dyslipidemia) AND INDEXTERMS (“hepatitis C”) AND INDEXTERMS (“coronary disease” OR “atherosclerosis” OR “lipid metabolism disorders” OR “cholesterol” OR “cardiovascular disease” OR “dyslipidemia”) AND TITLE-ABS-KEY (“metaanalysis” OR “cohort study” OR “case-control study” OR “clinical trial”) AND SRCTYPE (j) AND (DOCTYPE (ar) OR DOCTYPE (re)) AND PUBYEAR > 2007 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , “English”) OR LIMIT-TO (LANGUAGE , “Spanish “))

– Diseño de estudio: Revisiones de estudios desarrollados de forma narrativa, series de casos, o estudios con mala calidad metodológica.

coincidía con la población objeto de revisión, o porque los artículos estaban duplicados en otra de las fuentes consultadas.

RESULTADOS

La búsqueda inicial identificó 901 estudios, los cuales fueron reducidos mediante una revisión preliminar por título y *abstract* a 75 publicaciones potencialmente relevantes. Los estudios fueron excluidos debido en su mayoría a que no trataban el tema de la revisión, la población de estudio no

Los 75 estudios que se clasificaron como potencialmente relevantes fueron revisados en su totalidad y sometidos al proceso de evaluación de calidad. De estos, se excluyeron 65 estudios debido a que en 6 de ellos el objetivo no correspondía a los resultados buscados, en 8 la población no era de interés, en 11 no eran objeto de revisión, 19 no cumplían los

criterios de inclusión impuestos de población o comorbilidades, en 5 se apreció calidad metodológica insuficiente, y 16 estaban incluidos en otros estudios. Finalmente, se incluyeron en la revisión 10 artículos (figura 1). En la tabla 2 se muestra la lista de estudios revisados incluidos en el análisis.

Entre los artículos revisados, se encontraron tres metaanálisis^(32,33,34), tres estudios de casos-control (tanto retrospectivos como prospectivos)^(35,36,37) y cuatro estudios transversales^(38,39,40,41). Los estudios presentaron diferentes objetivos principales, pero todos ellos estudiaban la relación de la infección por VHC con el

perfil lipídico^(36,38), el desarrollo de aterosclerosis^(32,33,34,35,39) o la aparición de ECV^(32,37,40,41).

Perfil lipídico. Los estudios analizados mostraron que en la infección crónica por el VHC disminuían los niveles de colesterol total^(34,36) y en la mayor parte de las fracciones lipídicas, siendo más acusado el descenso del colesterol LDL sobre otras fracciones⁽³⁴⁾. De hecho, se encontraron controversias en la bibliografía en cuanto a las posibles modificaciones de niveles de triglicéridos (TG), los cuales en algunos casos se reducían^(10,12,15), como aparecía en el artículo de Butt et al⁽³⁴⁾, y en otros casos no solo no disminuían^(13,14) sino que aumentaban en pacientes con niveles elevados de

Figura 1
Resultados obtenidos (Diagrama Flow Chart).

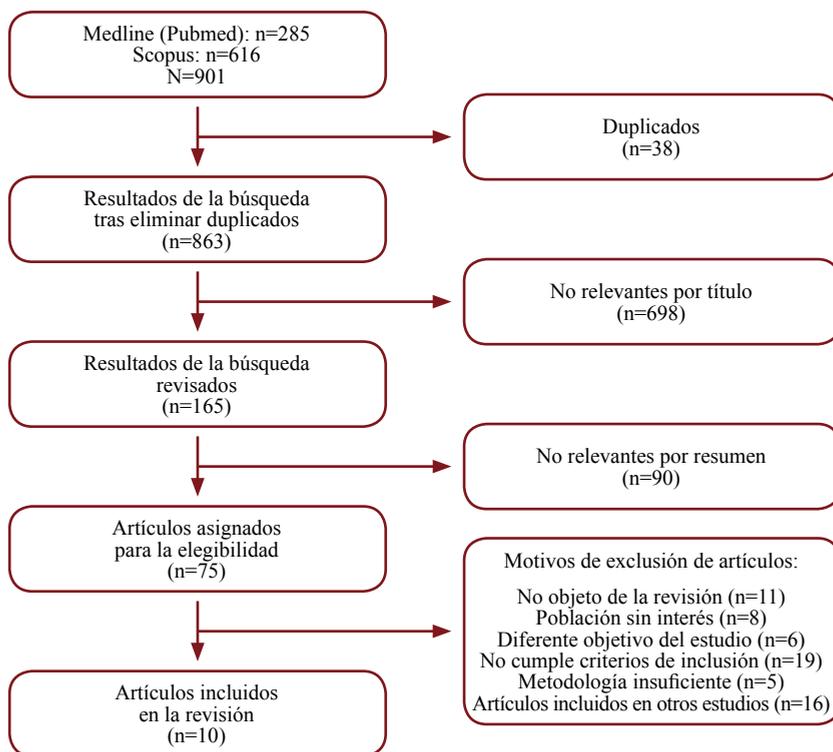


Tabla 2
Características generales de los estudios seleccionados.

Autor	Tipo de estudio	Muestra	Objetivo	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
Butt et al. 2015	Estudio de casos y controles retrospectivo.	1.270 casos con VHC y 5.070 controles no infectados emparejados.	Investigar los cambios longitudinales en el perfil lipídico entre las personas infectadas por VHC tras la seroconversión y controles comparables no infectados por VHC.	Determinación del perfil lipídico [colesterol total (CT), TG, HDL, LDL, colesterol no HDL (no-HDL)], el índice de masa corporal (IMC) y el grado de fibrosis hepática (escala FIB-4).	Durante un período de seguimiento de 10 años entre personas con VHC +, el CT disminuyó en [media (desviación estándar)] 12,06 (36,95) mg / dl, LDL en 9,22 (31,44) mg / dl, TG en 13,58 (87,01) mg / dl y no-HDL en 12,55 (35,14) mg / dl. Entre las personas con VHC- el CT disminuyó en 4,15 (31,21) mg / dl, el LDL en 4,16 (26,51) mg / dl, TG por 4,42 (82,34) mg / dl y no-HDL por 5,78 (30,17) mg / dl. No se encontró asociación entre la viremia y la magnitud de los cambios lipídicos.	Todas las fracciones de lípidos distintas de HDL disminuyen después de la seroconversión para el VHC. Dichas disminuciones son más pronunciadas que en personas no infectadas con el VHC y persisten después de ajustar el IMC y el grado de fibrosis hepática. Se necesitan más estudios para determinar si estas diferencias en los niveles de lípidos se traducen en riesgo de ECV y otros eventos clínicos, y para determinar la necesidad y el tiempo óptimo para la terapia de disminución de lípidos en personas infectadas por el VHC.	(2+) (C)
Ramcharán et al. 2011	Estudio transversal.	330 pacientes con VHC (160 afroamericanos y 170 caucásico-americanos).	Caracterizar los factores asociados con los lípidos séricos en una cohorte sin tratamiento previo con infección crónica por el genotipo 1 del VHC.	Realizar estimaciones de las fracciones de lípidos, TG, LDL, HDL y CT. Determinación de parámetros relacionados con enfermedad hepática: inflamación, puntuación de fibrosis (medidas por el índice de actividad histológica IAH), puntuación de grasa y puntuación de hierro.	Los niveles de TG se asociaron significativamente y directamente con los niveles de VHC y esteatosis. Otros parámetros lipídicos, como HDL y CT, fueron significativamente más bajos en aquellos con fibrosis que en aquellos sin fibrosis. En pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC, la hepatopatía más grave se asoció con niveles más bajos de lípidos, con la excepción de los niveles de TG que estaban directamente relacionados con la esteatosis.	El estudio encontró asociaciones entre el perfil lipídico, el nivel de VHC y las medidas de la enfermedad hepática. La relación directa entre la carga viral y los niveles de TG es consistente con los mecanismos propuestos de secreción de partículas de lipoproteína / VHC de muy baja densidad. En contraste, la relación directa entre el nivel de TG y la esteatosis es inconsistente con los mecanismos postulados de la esteatosis inducida por el VHC, un posible reflejo de la infección por el genotipo 1 del VHC y una etiología metabólica de la esteatosis.	(3) (D)

Tabla 2 (continuación)
Características generales de los estudios seleccionados.

Autor	Tipo de estudio	Muestra	Objetivo	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
Petta et al. 2016.	Metaanálisis de estudios observacionales anales: cohortes y casos-control.	22 estudios, que evaluaron la prevalencia de ECV en relación con el estado del VHC. La revisión incluyó a 292.388 pacientes con VHC y a 456.798 controles.	Estimar si los pacientes infectados con VHC, comparado con controles no infectados, evidenciaron mayores tasas de mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares, arteriosclerosis, arterioesclerosis, eventos cerebrovasculares.	Revisión de estudios con resultados sobre mortalidad relacionada con ECV, arteriosclerosis carotídea y eventos cerebrovasculares, definidos como infarto isquémico, IAM, angina, fallo cardíaco congestivo o ataque isquémico transitorio.	En comparación con las personas no infectadas (controles), los pacientes infectados por el VHC tenían un mayor riesgo de mortalidad relacionada con ECV (Odds Ratio [OR], 1.65; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.07-2.56; $p=0.02$), placas carotídeas (OR, 2.27; IC del 95%, 1.76-2.94; $p<0.001$) y eventos cerebrovasculares (OR, 1.30; IC del 95%, 1.10-1.55; $p=0.002$). Se observó una heterogeneidad significativa en el riesgo de enfermedad cerebrovascular entre individuos con infección por VHC. El efecto de la infección por VHC en la enfermedad cerebrovascular fue más fuerte en las poblaciones con mayor prevalencia de diabetes ($>10\%$) o hipertensión arterial (HTA) ($>20\%$) (OR 1.71, IC del 95%, 1.32-2.23; $p<0.001$ para ambos).	La evidencia disponible es suficiente para concluir que la infección por VHC aumenta el riesgo cardiovascular, incluidos los riesgos de arteriosclerosis carotídea subclínica, eventos cerebrovasculares y mortalidad cardiovascular. Además, el efecto de la infección por VHC en el riesgo cardiovascular parece ser especialmente pronunciado en poblaciones con una alta prevalencia de tabaquismo, HTA o DM tipo 2.	(2++) (B)
Olubamwo et al. 2015	Revisión sistemática con metaanálisis de estudios observacionales.	7 estudios que incluyeron 10.053 casos con VHC, y de estos, 5 estudios fueron empleados en metaanálisis, contando con 9.718 casos.	Intentar resumir la evidencia actual sobre la asociación de la CHC con los resultados relacionados con la enfermedad de arteriosclerosis carotídea.	Revisar estudios con resultados sobre arteriosclerosis carotídea clínica, arteriosclerosis cerebral o enfermedad de la arteria carotídea y estimación del riesgo en forma de riesgo relativo, OR o <i>hazard ratio</i> .	La OR combinada global para la aparición de aumento de espesor de la íntima-media carotídea en personas con VHC crónica fue 4.03 (IC 95% 1.38-11.74, $p=0.011$). La OR combinada global para la placa carotídea (enfermedad de la arteria carotídea severa) en personas con VHC crónica fue de 3.94 (IC del 95% $e=2, 1.6-7, 19, p<0.001$).	Los hallazgos indican que el VHC o los factores asociados con la infección por VHC pueden promover la aparición y progresión de la arteriosclerosis carotídea. Esto implica que las personas con CHC tienen un mayor riesgo de desarrollar arteriosclerosis carotídea y existe la misma probabilidad de que la arteriosclerosis progrese más rápidamente. Además, las personas con procesos arterioscleróticos carotídeos existentes corren el riesgo de una progresión acelerada si posteriormente se infectan crónicamente con el VHC.	(2++) (B)

Tabla 2 (continuación) Características generales de los estudios seleccionados.							
Autor	Tipo de estudio	Muestra	Objetivo	Método	Resultados	Conclusiones	
Olubamwo et al. 2016	Revisión sistemática con metaanálisis de estudios observacionales.	10 estudios que incluyeron un total de 136.053 casos y 243.915 controles.	Aclarar la evidencia actual sobre la asociación entre la infección por hepatitis C y la aterosclerosis coronaria.	Revisar estudios con resultados sobre aterosclerosis coronaria clínica o enfermedad de las arterias coronarias.	OR para la aparición de aterosclerosis coronaria fue 3,06 (IC 95% = 1,99 - 4,72; $p < 0,001$); OR de la severidad de la aterosclerosis coronaria no fue posible; OR del riesgo de eventos relacionados con la aterosclerosis coronaria fue 1,25 (IC 95% = 1,20 - 1,30; $p < 0,001$); OR de eventos coronarios relacionados con la aterosclerosis fue 0,74 (IC 95% = 0,71 - 0,77; $p < 0,001$).	Los resultados del estudio indican que el VHC o los factores asociados con el VHC parecen estar asociados con un mayor riesgo de aparición de aterosclerosis coronaria. El VHC o los factores asociados con el VHC probablemente estén asociados con una mayor gravedad de la aterosclerosis coronaria. Sin embargo, la evidencia sobre su asociación con eventos relacionados con la aterosclerosis coronaria, como el IAM, es aún equívoca y también requiere más estudios.	Calidad de la evidencia (2++) (B)
Pateria et al. 2016	Estudios de casos y controles prospectivo.	50 casos con hepatitis C crónica (CHC) y 22 controles sanos.	Investigar si sujetos con CHC tienen elevado riesgo de padecer enfermedad vascular subclínica y aterosclerosis. Investigar el efecto de la erradicación de la hepatitis C viral en la enfermedad aterosclerótica subclínica entre pacientes sometidos a terapia antiviral.	Evaluación clínica y bioquímica de los factores de riesgo vascular. Evaluación del riesgo vascular midiendo la disfunción endotelial y la rigidez arterial. La evaluación se repitió, a los 18 meses, en un subconjunto de pacientes con CHC (n=12) sometidos a terapia antiviral durante 6 o 12 meses.	Los factores de riesgo vascular basales y las medidas de rigidez arterial, disfunción endotelial y GIM-c no fueron diferentes entre los casos y los controles. Los pacientes con CHC genotipo 1 tuvieron mayor disfunción endotelial con menor dilatación mediada por flujo y mayor GIM-c derecha en comparación con no genotipo 1. Los pacientes que lograron respuesta viral sostenida mostraron una mejoría significativa en la resistencia a la insulina y rigidez arterial.	Se encontró entre los pacientes con CHC que el genotipo 1 de CHC tiene evidencia de una mayor enfermedad vascular subclínica, como lo sugiere la mayor resistencia a la insulina, la disfunción endotelial y el diagnóstico viral exitosa en CHC puede mejorar la resistencia a la insulina y la rigidez arterial. Se debe considerar la atención a los factores de riesgo vascular entre los pacientes con genotipo 1 que no logran erradicar con éxito el virus con el tratamiento.	(2+) (C)

Tabla 2 (continuación) Características generales de los estudios seleccionados.						
Autor	Tipo de estudio	Muestra	Objetivo	Método	Resultados	Conclusiones
Miyajima et al. 2013	Estudio transversal de base poblacional.	1.780 participantes no infectados, 88 participantes con infección transitoria y 40 participantes con infección crónica.	Investigar la asociación de la infección crónica por hepatitis C con resistencia a la insulina y aterosclerosis, en un área hiperendémica de VHC.	Medir la presencia de resistencia a la insulina a través de la escala HOMA-IR y medir la presencia de aterosclerosis a través del GIM-c.	Se observaron diferencias intergrupales significativas en los niveles de glucosa e insulina en ayunas. El valor de HOMA-IR fue significativamente mayor en el grupo con infección crónica que los valores en los grupos no infectados e infectados transitoriamente. Por el contrario, los niveles de LDL y TG fueron significativamente más bajos en el grupo con infección crónica que los niveles en los otros grupos. El GIM-c se redujo en el grupo con infección crónica, con una diferencia intergrupales significativa.	El estudio reveló que la infección crónica por el VHC se asoció con una resistencia a la insulina grave y con aterosclerosis leve, lo que sugiere una característica única de la enfermedad metabólica relacionada con el VHC.
Butt et al. 2017	Estudios de casos y controles retrospectivo.	274.225 casos con VHC y 351.671 controles.	Determinar la asociación de los niveles lipídicos con el riesgo de IAM en personas infectadas y no infectadas con VHC.	Medir la incidencia de IAM, y los niveles de CT, TG, LDL y HDL.	El riesgo al aumentar los niveles de lípidos fue mayor en los hombres más jóvenes VHC positivos que en los VHC negativos, y se alteró más en hombres VHC positivos debido a terapia hipolipemiente.	Los hombres con VHC positivo tienen un mayor riesgo de IAM que los hombres con VHC negativos a niveles más altos de CT / LDL; este riesgo es más pronunciado a una edad más temprana. La terapia hipolipemiente reduce significativamente este riesgo, con una reducción más profunda entre los hombres VHC positivos frente a VHC negativos a niveles de lípidos similares.

Tabla 2 (continuación)
Características generales de los estudios seleccionados.

Autor	Tipo de estudio	Muestra	Objetivo	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
Kakinami et al. 2013	Estudio transversal.	588 sujetos infectados (VIH: n=239, VIH/VHC: n=182, VHC: n=167) y 1.764 sujetos no infectados.	Comparar la escala de riesgo de Framingham y las edades vasculares entre personas mono-infectadas con VIH, coinfectadas con VIH/VHC y las diferencias de edad con VHC, comparándolas con una muestra de base poblacional no infectada de residentes en EE.UU. y emparejada por sexo, raza y edad.	Medir el riesgo absoluto de eventos cardiovasculares a los 10 años, medido por la escala de riesgo cardiovascular de Framingham, y las diferencias de edad con VHC y las diferencias de edad vascular.	Tras controlar por las covariables y en comparación con el grupo control, los sujetos con mono-infección VHC tuvieron un riesgo 2.4 veces mayor de padecer ECV a los 10 años, medido por la escala de riesgo de Framingham. Además, para los sujetos con coinfección VIH/VHC, el riesgo fue 2 veces mayor. Aunque en los sujetos con VIH se obtuvo un riesgo 0.88 veces mayor que el riesgo en su grupo de comparación, este no fue estadísticamente significativo. Los sujetos con VIH / VHC tuvieron diferencias de edad vascular que fueron 4,1 años mayores que las diferencias de edad vascular en la población general. Los participantes con VHC tuvieron edades vasculares que fueron 4,4 años mayores que la diferencia de edad vascular en la población general. Entre los sujetos con VIH, la diferencia de edad vascular fue 2,4 años mayor que la diferencia de edad vascular en el grupo de comparación, pero no fue significativamente diferente.	Los resultados de este estudio sugieren que el riesgo de ECV aumenta en personas coinfectadas con VIH / VHC y mono-infectadas con VHC en comparación con la población general.	(3) (D)
Roed et al. 2014	Estudio transversal.	60 pacientes con CHC y 60 controles.	Examinar exhaustivamente la prevalencia de los tradicionales factores de riesgo de la enfermedad de la arteria carótida, SM, GIM-c, así como una gama de biomarcadores endoteliales.	Se examinaron los factores de riesgo de la enfermedad arterial coronaria tradicional, el síndrome metabólico, el GIM-c y una variedad de biomarcadores endoteliales.	Los pacientes con CHC tuvieron más HTA y fumaron más. Los pacientes con CHC tenían menos dislipidemia (incluyendo una LDL y HDL significativamente más baja). El aumento del GIM-c por encima del percentil 75 estándar se observó con mayor frecuencia en la CHC, aunque la diferencia de medias fue de 0,04 mm. Además, se encontró que una gama de marcadores de riesgo cardiovascular fue más frecuente en pacientes con CHC que en personas no infectadas por el VHC de edad similar.	Aunque los hallazgos fueron contradictorios, indican que la infección por el VHC crónica puede estar asociada con una mayor prevalencia de factores de riesgo de ECV en comparación con las personas no infectadas con el VHC. La mayoría de los biomarcadores endoteliales fueron elevados en los pacientes con CHC. Aunque variado, el patrón de biomarcadores apunta a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular en los pacientes con CHC.	(3) (D)

grasa hepática, como se mostraba en el artículo de Ramcharran et al⁽³⁸⁾. También se asociaron los niveles de TG, HDL y colesterol total con la aparición de complicaciones como esteatosis y su evolución a fibrosis hepática^(36,38).

Aterosclerosis. La mayoría de estudios incluidos en la revisión reflejaron como los pacientes con VHC presentaban mayor riesgo de padecer aterosclerosis que la población no infectada^(32,33,34). En concreto, se describían aumentos del grosor íntima media (GIM) carotídeo^(33,35) y el desarrollo de placas en las arterias carótidas^(32,33,34). Así, en los estudios de Petta et al⁽³²⁾ y Olubamwo et al⁽³³⁾ se describió un aumento del GIM. Similarmente, el estudio de Pateria et al⁽³⁵⁾ reportó un aumento de GIM derecha en pacientes con infección crónica por VHC de genotipo 1. Sin embargo, aparecieron estudios con resultados negativos, como el estudio de Miyajima et al⁽³⁹⁾, que observó una disminución en el GIM en pacientes con infección crónica por VHC, en comparación con pacientes con infección pasada y con pacientes no infectados.

ECV. Los estudios analizados indicaron que aquellos pacientes con infección crónica por VHC tenían más riesgo de padecer ECV que la población no infectada^(32,37,40). A pesar de ello, se apreciaron discrepancias en la medición del riesgo de padecer IAM. En el metaanálisis de Petta et al⁽³²⁾ se observó un aumento del riesgo de eventos cerebro-cardiovasculares, entre los cuales incluyeron el IAM. Sin embargo, el estudio de Butt et al de 2017⁽³⁷⁾ observó una disminución del riesgo de IAM en los estratos de fracciones lipídicas disminuidas.

En relación a la calidad de la evidencia obtenida de los estudios incluidos, se encontró que los estudios cuyo diseño correspondía a un metaanálisis obtuvieron una clasificación de calidad 2++ y un grado de recomendación B en la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*^(32,33,34). A su vez, los diseños correspondientes a estudios de

casos y controles lograron una clasificación de calidad 2+ y un grado de recomendación C^(35,36,37), mientras que los estudios de diseño transversal únicamente alcanzaron una calidad 3 y un grado de recomendación D^(38,39,40,41).

DISCUSIÓN

Los resultados de la revisión sistemática muestran como el metabolismo lipídico de los pacientes con infección crónica por VHC presenta un patrón hipolipemiante, fundamentalmente una disminución de los niveles de colesterol total y de colesterol LDL. Además, la infección crónica por el VHC aumenta el riesgo de padecer aterosclerosis o de desarrollar ECV.

Sigue siendo controvertida la causa por la que se produce la disminución de lípidos séricos, creyéndose que es un efecto directo de la infección por VHC (lipo-viro-partículas) o que se debe a un trastorno en el metabolismo lipídico, secundario a la inflamación hepática^(42,43). Sin embargo, se demuestra que los pacientes con hepatitis C crónica tienen concentraciones de colesterol significativamente más bajas que aquellos con infección crónica por hepatitis B^(44,45,46), por lo que parece que la hipolipidemia observada en la infección por VHC es debida principalmente a la modulación directa del metabolismo lipídico por parte del VHC. En este sentido, en el estudio de Miyajima et al⁽³⁹⁾ también se demuestra que la infección crónica activa por VHC provoca niveles significativamente más bajos de LDL y TG en comparación con el grupo de infección inactiva y los pacientes no infectados. A su vez, los pacientes con una infección inactiva o ya pasada presentan niveles más bajos de LDL y TG que los pacientes que nunca habían estado infectados por VHC, lo que corrobora el posible efecto de una posible inflamación hepática o de una modulación residual⁽³⁹⁾.

Al igual que ocurre con las alteraciones lipídicas, las causas del aumento de riesgo de

padecer aterosclerosis y ECV debido al VHC todavía no están esclarecidas. Sin embargo, se evidencia que el VHC provoca una serie de alteraciones sistémicas que pueden dar lugar al desarrollo de estas patologías. Por un lado, la infección por VHC interfiere con el metabolismo de la glucosa y los lípidos, causando resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis, siendo conocido que estos factores están asociados con el desarrollo de la aterosclerosis⁽⁴⁷⁾. Por otro lado, la infección por VHC supone el evento inicial en una cascada de inflamadores crónicos a nivel sistémico, lo que puede promover el proceso aterogénico⁽⁴⁸⁾. La producción de citoquinas inflamatorias y proinflamatorias, como la interleucina o el factor de necrosis tumoral, producen inflamación local y fibrosis⁽⁴⁹⁾. Los cambios metabólicos se producen a través de la estimulación inmunitaria crónica y del aumento de la expresión de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral α o el fibrinógeno^(50,51,52,53,54). Estas moléculas significan la inhibición de la señalización de insulina y la inhibición de los mediadores antiinflamatorios como la adiponectina, que a su vez resultan en el desarrollo de resistencia a la insulina y la progresión de la esteatosis^(50,55).

Sedescubre que estos marcadores inflamatorios están elevados en pacientes infectados por el VHC en comparación con sujetos de control no infectados del VHC⁽⁵¹⁾. Además, no solo existe una asociación entre la presencia de VHC y la ECV, sino que también parece haber una relación causal entre la carga de infección por VHC (como lo demuestra la carga viral o la enfermedad hepática) y el riesgo de ECV⁽⁴⁷⁾. El estado proinflamatorio resultante de la infección por VHC, que conduce a un aumento de la ECV, también promueve un entorno profibrogénico que conlleva esteatosis y fibrosis hepática⁽⁵⁶⁾. En este sentido, se demuestra que la gravedad de la fibrosis hepática está directamente relacionada

con el número de placas carotídeas⁽⁵⁷⁾, y que la carga viral y la esteatosis hepática se asocian de forma independiente con la aparición de aterosclerosis⁽⁵⁶⁾.

Conseguir establecer una relación causal entre el VHC y el descenso de las fracciones lipídicas de colesterol y la aparición de ECV (como la aterosclerosis o el IAM) ayudaría a comprender el ciclo de infección y replicación del virus, a fin de localizar puntos del ciclo viral en los que poder romper la replicación viral como diana terapéutica. Además, el conocer estas relaciones refuerza la importancia de la prevención secundaria de la ECV, con el cambio de los estilos de vida hacia modos más saludables que dificulten su aparición.

Las fortalezas de la revisión radican fundamentalmente en la realización de una amplia búsqueda de artículos y la aplicación de unos criterios de inclusión definidos. Son factores potenciadores el haber seguido las pautas PRISMA para la elaboración de revisiones sistemáticas y el empleo de unos criterios de evaluación validados sobre la calidad de la evidencia. Además, el estudio consigue evidenciar la relación entre la hipolipidemia causada por el VHC y la aterosclerosis o la ECV que se suceden en los pacientes con infecciones crónicas. No obstante, la mayoría de los estudios incluidos son de moderada evidencia científica, debido a que aquellos artículos encontrados con una mayor evidencia estaban contenidos en los metaanálisis revisados, con el conocimiento de que era mayor la calidad científica de los metaanálisis que los estudios individuales que los conformaban. Por otra parte, la mayoría de los estudios revisados tuvieron un diseño descriptivo o analítico observacional, y contaban con una serie de limitaciones propias de este tipo de diseños, los cuales nos impiden realizar asociaciones longitudinales o causales entre el VHC y el perfil lipídico, la aterosclerosis o las ECV.

En conclusión, los resultados muestran que la infección crónica por el VHC tiene un efecto hipolipemiante, principalmente sobre el colesterol total y el colesterol LDL, y menos claro sobre el colesterol HDL y los triglicéridos. Además, se observa que la infección por VHC provoca un aumento del riesgo de aterosclerosis y de ECV. No obstante, existen ciertas discrepancias en algunas lipopartículas, y no está clara su relación con cada una de las ECV. Asimismo, se precisan estudios prospectivos que analicen el efecto de las nuevas terapias con antivirales de acción directa sobre el metabolismo lipídico y el riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014;21:5–33.
2. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. WHO. 2017 [consultado el 01/11/2018]. p. 62. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis>.
3. Gobierno de España. 117.452 pacientes han recibido en España tratamiento de última generación para la Hepatitis C [Internet]. La Moncloa.gob.es. 2018 [consultado el 01/20/2019]. p. 4. Disponible en: <http://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad/Paginas/2018/301018-hepatitis.aspx>.
4. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection [Internet]. Ginebra: World Health Organization. 2016 [consultado el 02/02/2018]. p. 138. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>.
5. Martínez-Rebollar M, Larrousse M, Calvo M et al. Estado actual de la hepatitis aguda C. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(3):210–5.
6. WHO. Hepatitis C: Key facts [Internet]. Ginebra: World Health Organization. 2017 [consultado el 05/05/2018]. p. 9. Disponible en: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C FAQs for Health Professionals [Internet]. CDC. 2018 [consultado el 04/25/2018]. p. 17. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm#section2>.
8. Serfaty L. Metabolic Manifestations of Hepatitis C Virus: Diabetes Mellitus, Dyslipidemia. *Clin Liver Dis*. 2017;21(3):475–86.
9. Honda A, Matsuzaki Y. Cholesterol and chronic hepatitis C virus infection. *Hepato Res*. 2011;41(8):697–710.
10. Marzouk D, Sass J, Bakr I et al. Metabolic and cardiovascular risk profiles and hepatitis C virus infection in rural Egypt. *Gut*. 2007;56(8):1105–10.
11. Hsu C-S, Liu C-J, Liu C-H et al. Metabolic profiles in patients with chronic hepatitis C: a case-control study. *Hepato Int*. 2008;2(2):250–7.
12. Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M et al. Hepatitis C Virus Infection and the Risk of Coronary Disease. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):225–32.
13. Corey KE, Kane E, Munroe C et al. Hepatitis C virus infection and its clearance alter circulating lipids: Implications for long-term follow-up. *Hepatology*. 2009;50(4):1030–7.
14. Siagris D, Christofidou M, Theocharis GJ et al. Serum lipid pattern in chronic hepatitis C: histological and virological correlations. *J Viral Hepat*. 2006;13(1):56–61.
15. Miyazaki T, Honda A, Ikegami T et al. Hepatitis C virus infection causes hypolipidemia regardless of hepatic damage or nutritional state: An epidemiological survey of a large Japanese cohort. *Hepato Res*. 2011;41(6):530–41.
16. Chang M-L. Metabolic alterations and hepatitis C: From bench to bedside. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1461–77.

17. Aizawa Y, Seki N, Nagano T et al. Chronic hepatitis C virus infection and lipoprotein metabolism. *World J Gastroenterol*. 2015;21(36):10299–313.
18. Gershon AS, Margulies M, Gorczynski RM et al. Serum cytokine values and fatigue in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat*. 2000;7(6):397–402.
19. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685–95.
20. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(7):508–19.
21. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868–74.
22. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):592–9.
23. Mehta S, Brancati FL, Strathdee SA et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology*. 2003;38(1):50–6.
24. Butt AA, Fultz SL, Kwok CK et al. Risk of diabetes in HIV infected veterans pre- and post-HAART and the role of HCV coinfection. *Hepatology*. 2004;40(1):115–9.
25. Shaheen M, Echeverry D, Oblad MG et al. 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(3):320–6.
26. Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepato Res*. 2005;33(2):145–50.
27. Forde KA, Haynes K, Troxel AB et al. Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis C virus infection: a population-based cohort study. *J Viral Hepat*. 2012;19(4):271–7.
28. Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: www.cochrane-handbook.org.
29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 [consultado el 03/07/2018];6(7). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19621072>.
30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Sign Grading System 1999 – 2012* [Internet]. Edimburgo: SIGN. 2012 [consultado el 06/20/2018]. p. 2. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/sign-50.html>.
31. Marzo-Castillejo M, Viana-Zulaica C. Calidad de la evidencia y grado de recomendación. *Guías Clínicas*. 2007;7(1:6):1–14.
32. Petta S, Maida M, Macaluso FS et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated with Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*. 2016;150(1):145–55.
33. Olubamwo OO, Onyeka IN, Miettola J, et al. Hepatitis C as a risk factor for carotid atherosclerosis - a systematic review. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015;36(4):249–60.
34. Olubamwo OO, Aregbesola AO, Miettola J et al. Hepatitis C and risk of coronary atherosclerosis – A systematic review. *Public Health*. 2016;138:12–25.
35. Pateria P, Jeffrey GP, Macquillan G et al. The association between chronic hepatitis C infection and cardiovascular risk. *Intern Med J*. 2016;46(1):63–70.
36. Butt AA, Yan P, Simon TG et al. Changes in circulating lipids level over time after acquiring HCV infection: Results from ERCHIVES. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):1–9.
37. Butt AA, Yan P, Chew KW et al. Risk of Acute Myocardial Infarction among Hepatitis C Virus (HCV)-Positive and HCV-Negative Men at Various Lipid Levels: Results from ERCHIVES. *Clin Infect Dis*. 2017;65(4):557–65.

38. Ramcharran D, Wahed AS, Conjeevaram HS et al. Serum lipids and their associations with viral levels and liver disease severity in a treatment-naïve chronic hepatitis C type 1-infected cohort. *J Viral Hepat*. 2011;18(4):144–52.
39. Miyajima I, Kawaguchi T, Fukami A et al. Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: A population-based study in an HCV hyperendemic area. *J Gastroenterol*. 2013;48(1):93–100.
40. Kakinami L, Block RC, Adams MJ et al. Risk of cardiovascular disease in HIV, Hepatitis C, or HIV/Hepatitis C patients compared to the general population. *Int J Clin Pr*. 2013;67(1):6–13.
41. Roed T, Kristoffersen US, Knudsen A et al. Increased prevalence of coronary artery disease risk markers in patients with chronic hepatitis C--a cross-sectional study. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:55–62.
42. Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM et al. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. *Arch Intern Med*. 1997;157(7):792–6.
43. Wang C, Kao J. Hepatitis C virus infection, lipids, and coronary heart disease: a Pandora's box. *Hepatology*. 2010;51:343.
44. Maggi G, Bottelli R, Gola D et al. Serum cholesterol and chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol*. 28(8):436–40.
45. Serfaty L, Andreani T, Giral P et al. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia : a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001;34:428–34.
46. Moriya K, Shintani Y, Fujie H et al. Serum lipid profile of patients with genotype 1b hepatitis C viral infection in Japan. *Hepatol Res*. 2003;25(4):371–6.
47. Babiker A, Jeudy J, Kligerman S et al. Risk of Cardiovascular Disease Due to Chronic Hepatitis C Infection: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(4):1–20.
48. Shah P. Link between infection and atherosclerosis: who are the culprits: viruses, bacteria, both, or neither? *Circulation*. 2001;103:5–6.
49. Zampino R, Marrone A, Restivo L et al. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol*. 2013;5(10):528–40.
50. Leandro G, Mangia A, Hui J et al. Relationship Between Steatosis, Inflammation, and Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1636–42.
51. Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O et al. Hepatitis C infection is associated with increased coronary artery atherosclerosis defined by modified Reardon severity score system. *Circ J Off J Japanese Circ Soc*. 2008;72(12):1960–5.
52. Tsui JI, Whooley MA, Monto A et al. Association of Hepatitis C Virus Seropositivity With Inflammatory Markers and Heart Failure in Persons With Coronary Heart Disease: Data From the Heart and Soul Study. *J Card Fail*. 2009;15(5):451–6.
53. Riordan SM, Skinner NA, Kurtovic J et al. Toll-like receptor expression in chronic hepatitis C: Correlation with pro-inflammatory cytokine levels and liver injury. *Inflamm Res*. 2006;55(7):279–85.
54. Oliveira CPMS, Kappel CR, Siqueira ER et al. Effects of Hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: A comparative study. *Int J Cardiol*. 2013;164(2):221–6.
55. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol*. 2014;61(1):69–78.
56. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):496–502.
57. Petta S, Torres D, Fazio G et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: A prospective study of risk associations. *Hepatology*. 2012;55(5):1317–23.