

INTERRELAȚIA LITIAZA BILIARĂ – INFECȚIA CRONICĂ CU VIRUSUL HEPATITIC C. STUDIU PROSPECTIV

CLAUDIA BUZAȘ, OLIMPIA CHIRA, MONICA ACALOVSCI

Departamentul Gastroenterologie, Clinica Medicală III, UMF Cluj-Napoca

Rezumat

Scopul studiului: Stabilirea prevalenței și a factorilor de risc pentru dezvoltarea litiazei biliare (LB) veziculare la pacienții cu infecție cronică cu virus hepatitic C.

Metodă: Au fost evaluați 137 pacienți cu hepatită cronică virală C (au fost excluși pacienții cu ciroză hepatică) și 227 martori (pacienți spitalizați fără afecțiuni hepatice). S-a considerat drept LB prezența calculilor diagnosticată prin ecografie abdominală sau antecedentele de colecistectomie pentru LB. Au fost urmărite următoarele caracteristici: vârsta, sexul, paritatea, istoricul familial de LB, sedentarismul, circumferința abdominală (CA), circumferința șoldului (CS), raportul CA/CS, indicele de masă corporală (IMC), prezența HTA, a dislipidemie, diabetului zaharat (DZ) tip 2, a steatozei hepatice și sindromului metabolic (după criteriile IDF). Aceste caracteristici au fost comparate la pacienți și la martori în raport cu prezența sau absența LB. Analiza statistică a fost efectuată cu programul SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Rezultate: 34 (24,8%) dintre cei 137 pacienți cu hepatită virală C (vârsta medie de $59,41 \pm 10,12$ ani) și 69 (29,9%) dintre cei 227 martori (vârsta medie de $58,84 \pm 14,65$ ani) au avut LB. Factorii de risc pentru LB la pacienții cu HVC au fost istoricul familial pozitiv de LB (OR: 2.073, 95%CI: 1.150-3.737) și HTA (OR: 2.330, 95%CI: 1.508-3.608). La martori, riscul relativ pentru LB a fost semnificativ crescut pentru obezitatea centrală (OR: 1.395, 95%CI: 1.008-1.929), dislipidemie (OR: 2.875, 95%CI: 1.534-5.38) și sindromul metabolic (OR: 2.071, 95%CI: 1.013-4.236).

Concluzie: Infecția cronică cu VHC poate fi considerată factor de risc pentru LB la pacienții cu istoric familial de LB și HTA.

Cuvinte cheie: litiaza biliară veziculară, colecistectomie, hepatita cronică virală C, risc relativ.

INTERRELATIONSHIP BETWEEN GALLSTONE DISEASE AND HEPATITIS C VIRUS INFECTION. A PROSPECTIVE STUDY

Abstract

Aim: To establish the prevalence and risk factors for the development of gallstones (GS) in patients with chronic hepatitis C.

Method: 137 patients with chronic hepatitis C (cirrhotic patients were excluded) and 227 controls (hospitalized patients without liver disease) were examined. The diagnosis of GS was established either by abdominal ultrasound or by a previous cholecystectomy for GS. Following characteristics were evaluated: age, sex, parity, family history of GS, waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist-hip ratio (WHR), body mass index (BMI), the presence of high blood pressure, dyslipidemia, diabetes mellitus, liver steatosis and metabolic syndrome (using the International Diabetes Federation criteria). The above mentioned variables were compared in patients and controls considering the presence or absence of GS. The SPSS 13.0 programme (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis.

Results: 34 (24,8%) of the 137 patients with chronic hepatitis C (mean age 59,41±10,12 years) and 69 (29,9%) of the 227 controls (mean age 58,84±14,65 years) had GS. Risk factors for GS were a positive family history for GS (OR: 2.073, 95% CI: 1.150-3.737) and arterial hypertension (OR: 2.330, 95%CI: 1.508-3.608). Controls had a significant relative risk for GS when associated with abdominal obesity (OR: 1.395, 95%CI: 1.008-1.929), dyslipidemia (OR: 2.875, 95%CI: 1.534-5.38) and metabolic syndrome (OR: 2.071, 95%CI: 1.013-4.236).

Conclusion: Chronic hepatitis C infection can be considered a risk factor for GS in patients with family history of GS and with arterial hypertension.

Keywords: gallstones, cholecistectomy, chronic hepatitis C, relative risk.

Introducere

Litiază biliară (LB) prezintă variații geografice, prevalența acestei afecțiuni fiind ridicată în țările industrializate din Europa, America de Nord și America de Sud [1-3]. În țara noastră datele obținute pe baza rezultatelor necropsiilor efectuate în Cluj-Napoca au arătat o prevalență a acestei afecțiuni de 7,6% la bărbați și de 16,9% la femei [4,5]. Un amplu studiu ecografic efectuat în România a găsit o prevalență a LB de 6,1% la bărbați și de 12,9% la femei [6].

Există numeroase studii în literatura de specialitate care urmăresc să identifice factorii de risc pentru această afecțiune, cu scopul de a preveni formarea calculilor biliari și, implicit, de a reduce costurile legate de tratamentul acestora. Factori de risc nemodificabili sunt genul feminin, vârsta înaintată, rasa (etnia) și agregarea familială [7-12]. O serie de condiții asociate LB colesterolice au fost identificate în numeroase studii: dislipidemia aterogenă (asocierea între nivele serice scăzute de HDL-Col și hipertrigliceridemie), obezitatea, diabetul zaharat (DZ) tip 2, steatoza hepatică, sindromul metabolic [7,13-19]. Litiază pigmentară este favorizată de prezența cirozei hepatice, și se corelează cu forma avansată de boală și cu ciroza de etiologie virală [20-22].

În ceea ce privește asocierea LB cu hepatita cronică cu VHC există foarte puține studii în literatură [23-25]. Cel mai recent studiu publicat a evidențiat un risc semnificativ crescut pentru apariția LB la pacienții cu HVC obezi și cu steatoză hepatică [23].

Obiectivul studiului de față a fost analiza relației dintre hepatita cronică virală C și LB veziculară.

Material și metodă

Am evaluat prospectiv pacienții internați consecutiv în perioada septembrie 2008-noiembrie 2009 în secția de Gastroenterologie a Clinicii Medicale III, Cluj-Napoca. Recrutarea pacienților a fost blocată atunci când s-a obținut un număr dublu de martori cu LB, față de pacienți cu hepatită cronică C și LB. Cele două loturi de pacienți au fost alcătuite din: 137 pacienți cu hepatită cronică

virală C (89 femei și 48 bărbați, cu vârsta medie de 54,31±10,93 ani, limite 28-80) (grupul HCV) și 227 martori (140 femei și 87 bărbați, cu vârsta medie 52,52±14,68 ani, limite 20-89) (grupul Martori).

Diagnosticul de etiologie virală C a hepatitei cronice s-a stabilit prin prezența anticorpilor antiHCV, absența antigenului HBs și absența consumului de alcool. S-au exclus din studiu pacienții care prezentau semne clinice, biologice, ecografice și endoscopice de ciroză hepatică.

În grupul Martori au fost incluși pacienți cu alte boli digestive, dar fără suferință hepatică (semne clinice sau modificări biologice), boli cardiovasculare etc.

Prezența LB a fost diagnosticată prin evidențierea ecografică a calculilor biliari sau antecedentele de colecistectomie.

La toți pacienții incluși în studiu am evaluat următoarele variabile: sexul, vârsta, paritatea, istoricul familial de LB, sedentarismul (apreciat prin numărul mediu de ore de activitate fizică pe zi: pacienții efectuând < 30 minute de efort fizic pe zi au fost considerați sedentari), circumferința abdominală (CA) și a șoldului (CS), raportul CA/CS, indicii de masă corporală, paritatea, nivelul seric de colesterol, HDL-Col, trigliceride, prezența HTA, DZ tip 2, steatoza hepatică. Pentru diagnosticarea sindromului metabolic s-au utilizat criteriile IDF: prezența obligatorie a obezității centrale CA ≥ 80cm la femei și ≥ 94cm la bărbați, plus oricare două dintre următoarele criterii: trigliceride > 150mg/dl, HDL-Col < 40mg/dl la bărbați sau < 50mg/dl la femei, TA ≥ 130/85mmHg sau tratament al HTA, glicemie ≥ 100mg/dl sau tratament al DZ [26,27].

Analiza statistică

Variabilele continue au fost evaluate ca fiind valori medii și deviație standard, iar variabilele de categorie ca și frecvență absolută sau relativă. Diferențele dintre variabilele continue au fost analizate utilizând testul t Student nepereche sau testul Mann-Whitney acolo unde distribuția nu este normală (gaussiană). Variabilele de categorie au fost analizate utilizând testul chi-pătrat sau testul Fisher. Valoarea p<0.05 a fost considerată semnificativ statistică. Corelațiile dintre variabile au fost studiate folosind coeficientul Pearson. Puterea de influență exercitată de fiecare variabilă predictoare a fost exprimată

ca fiind un risc relativ (OR, estimat prin riscul relativ) cu 95%CI și calculat prin coeficientul exponențial logistic. Analiza statistică a fost efectuată cu programul SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Rezultate

În grupul HCV, 34 (24,8%) din 137 pacienți au avut LB. Vârsta medie a grupului pacienților cu hepatită cronică virală C și LB a fost de $59,41 \pm 10,12$ ani (limite 39-75); au fost 26 femei și 8 bărbați (raport femei/bărbați: 3,2/1).

În grupul Martori, 68 (29,9%) din 227 pacienți au avut LB. Vârsta medie a martorilor cu LB a fost de $58,84 \pm 14,65$ ani (limite 28-87); au fost 51 femei și 16 bărbați (raport femei/bărbați: 3,2/1). Raportul pacienților HCV+LB/ Martori+LB a fost de 1/2. În ceea ce privește sexul, raportul Femei/Bărbați a fost același pentru ambele grupe de studiu având LB.

Pacienții cu hepatită cronică virală C fără litiază au fost în număr de 103, dintre care 63 femei și 40 bărbați (raport F/B: 1,5/1), iar vârsta medie a fost de $52,63 \pm 10,71$ (limite 28-80).

Tabel 1. Caracteristicile martorilor (cu și fără litiază biliară).

		cu litiază biliară (68)		fără litiază biliară (159)	
		Nr.	%	Nr.	%
Sex	Bărbați	16	23,5	71	44,7
	Femei	52	76,5	88	55,3
Vârsta	≤ 55 ani	26	38,2	99	62,3
	> 55 ani	42	61,8	60	37,7
AHC-LB		31	45,6	35	22
Nașteri ≥ 2		37	54,4	46	28,9
Sedentarism		49	72,1	75	47,2
HTA		38	55,9	55	34,6
Dislipidemie		46	67,7	83	52,2
DZ		14	20,6	26	16,4
Steatoză hepatică		50	73,5	76	47,8
IMC		54	80,6	100	63,3
CA		53	77,9	89	56
Rap. CA/CS		55	80,9	102	64,2
Sdr. Metabolic		29	42,6	37	23,3

Tabel 2. Riscul relativ al martorilor pentru litiază biliară.

	RR	95% CI	p
Sex feminin	1.898	1.196-3.013	0.003
Vârsta >55ani	2.665	1.485-4.784	0.001
AHC-LB	2.968	1.618-5.447	0.0003
≥ 2 nașteri	2.932	1.629-5.276	0.0002
Sedentarism	2.888	1.562-5.340	0.001
IMC ≥ 25kg/m2	2.409	1.213-4.787	0.011
CA	2.779	1.446-5.340	0.002
Rap. CA/CS	2.364	1.191-4.694	0.01
Dislipidemie	1.915	1.055-3.474	0.03
HTA	2.395	1.342-4.276	0.003
DZ	1.326	0.644-2.732	0.44
Steatoză hepatică	3.034	1.628-5.651	0.0003
Sdr. Metabolic	2.452	1.339-4.491	0.003

Martorii fără LB au avut vârsta medie de $49,82 \pm 13,88$

ani (limite 20-89) și au fost 88 femei și 71 bărbați (raport femei/bărbați: 1,24/1). În ceea ce privește sexul, femeile au predominat în grupul martorilor cu LB față de cei fără LB ($p=0,003$). Vârsta medie a fost semnificativ mai mare pentru martorii cu LB ($p=0,000016$) (Tabel 1).

Așa cum reiese din Tabelele 1 și 2, toți factorii de risc cunoscuți pentru LBV au fost semnificativ crescuți la martorii având litiază, cu excepția DZ tip 2.

La pacienții cu hepatită cronică virală C, prevalența LB a crescut progresiv până la 70 ani, după care a scăzut comparativ cu martorii (Figura 1).

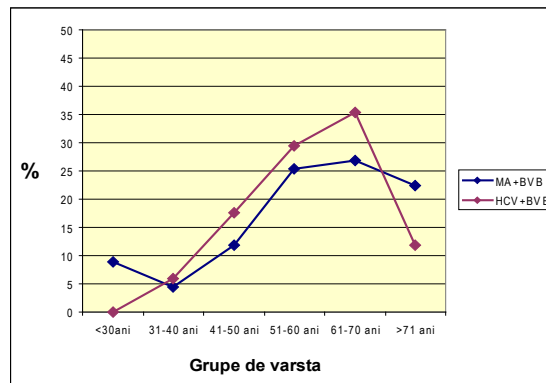


Fig. 1. Prevalența LB la pacienții cu hepatită cronică virală C și la martori.

Procentul de purtători de LB a fost mai mare în grupul pacienților cu hepatită cronică virală C, comparativ cu martorii pentru toate grupele de vârstă, cu excepția celei peste 70 de ani (Figura 2).

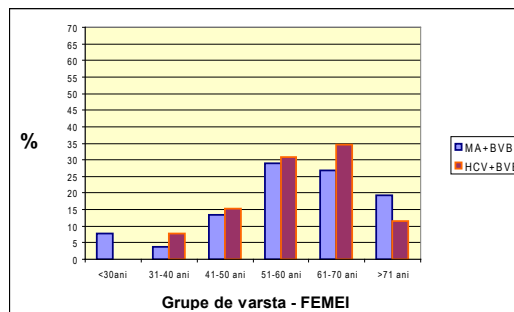
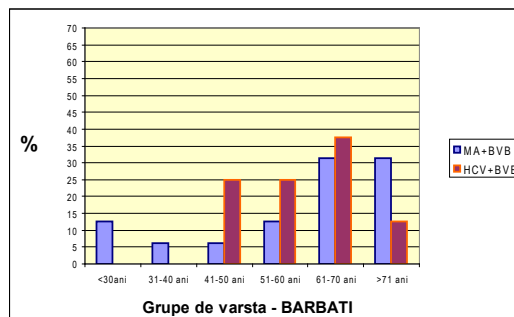


Fig. 2. Distribuția pe grupe de vârstă a pacienților HCV+LB și Martori+LB.

Caracteristicile demografice, antropometrice, clinice, biologice și ecografice ale pacienților cu hepatită C cu și fără LB sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabel 3. Caracteristicile pacienților cu hepatită cronică virală C cu și fără litiază biliară.

		HCV+LB (34)		HCV fără LB (103)	
		Nr.	%	Nr.	%
Sex	Bărbați	8	23,5	40	38,8
	Femei	26	76,5	63	61,2
Vârsta	≤55 ani	11	32,4	62	60,2
	>55 ani	23	67,6	41	39,8
AHC-LB		13	38,2	19	18,4
Nașteri ≥ 2		17	65,4	4	68,2
Sedentarism		28	82,4	52	50,5
HTA		20	58,8	26	25,2
Dislipidemie		8	23,5	43	41,7
DZ		5	14,7	20	19,4
Steatoză hepatică		23	67,6	53	51,5
IMC		22	64,7	63	61,2
CA		19	55,9	55	53,4
Rap. CA/CS		25	73,5	72	69,9
Sdr. Metabolic		7	20,6	22	21,4

Pacienții cu hepatită cronică C și LB au avut un procent mai mare în istoric familial pozitiv de LB, sedentarism, HTA și steatoză hepatică.

Riscul relativ pentru LB a fost crescut pentru pacienții cu hepatită cronică virală C cu istoric familial pozitiv de LB, cu hipertensiune arterială și sedentari (Tabel 4).

Tabel 4. Riscul relativ de litiază biliară la pacienții cu hepatită cronică virală C.

	RR	95% CI	p
Sex masculin	0.606	0.315-1.164	0.105
AHC-LB	2.073	1.150-3.737	0.018
≥ Nașteri	1.268	0.858-1.874	0.255
Sedentarism	1.631	1.275-2.087	0.001
IMC ≥ 25kg/m ²	1.058	0.790-1.417	0.712
CA	1.047	0.738-1.483	0.801
Rap. CA/CS	1.052	0.829-1.335	0.687
Dislipidemie	0.564	0.295-1.077	0.057
HTA	2.330	1.508-3.608	0.000032
DZ	0.757	0.308-1.863	0.537
Steatoză hepatică	1.315	0.975-1.772	0.100
Sdr. Metabolic	0.964	0.452-2.055	0.924

Prezența DZ, dislipidemiei, obezității centrale sau sindromului metabolic nu a mărit semnificativ riscul pentru LB.

Analiza comparativă a caracteristicilor pacienților litiazici (Tabel 5) a arătat că dislipidemia, obezitatea centrală, IMC crescut și sindromul metabolic au fost asociate cu LB mai frecvent la martori decât la pacienții cu hepatită C.

Tabel 5. Caracteristicile martorilor cu litiază biliară versus pacienților cu hepatită cronică C și litiază biliară.

		Martori+LB (68)		HCV+LB (34)	
		Nr.	%	Nr.	%
Sex	Bărbați	16	23,5	8	23,5
	Femei	52	76,5	26	76,5
Vârsta	≤ 55ani	26	38,2	11	32,4
	> 55ani	42	61,8	23	67,6
AHC-LB		31	45,6	13	38,2
Nașteri ≥ 2		36	69,2	17	65,3
Sedentarism		49	72,1	28	82,4
HTA		38	55,9	20	58,8
Dislipidemie		46	67,6	8	23,5
DZ		14	20,6	5	14,7
Steatoză hepatică		50	73,5	23	67,6
CA		53	77,9	19	55,9
IMC		55	80,9	22	64,7
Rap. CA/CS		55	80,9	25	73,5
Sdr. Metabolic		29	42,6	7	20,6

Riscul relativ pentru litiază al martorilor comparativ cu pacienții cu hepatită cronică virală C a fost semnificativ crescut în prezența obezității centrale, dislipidemiei și a sindromului metabolic (Tabel 6).

Tabel 6. Riscul relativ la martorii cu litiază biliară față de pacienții cu hepatită cronică C și litiază biliară.

	RR	95%CI	p
Sex feminin	1.000	0.769-1.257	1.000
AHC-LB	1.192	0.723-1.966	0.408
≥ 2 nașteri	1.028	0.700-1.510	0.888
Sedentarism	0.875	0.706-1.085	0.255
IMC ≥ 25kg/m ²	1.250	0.951-1.644	0.073
CA	1.395	1.008-1.929	0.021
Rap. CA/CS	1.100	0.872-1.388	0.395
Dislipidemie	2.875	1.534-5.384	0.000002
HTA	0.950	0.668-1.350	0.777
DZ	1.400	0.550-3.564	0.472
Steatoză hepatică	1.087	0.828-1.428	0.535
Sdr. Metabolic	2.071	1.013-4.236	0.028

Discuții

Există puține studii care au analizat relația dintre infecția cronică cu virus hepatitic C (VHC) și litiază biliară, cu toate că pentru pacienții cu ciroză hepatică virală riscul crescut de a forma calculi biliari este demonstrat. În ciroza hepatică au fost identificate numeroase mecanisme implicate în formarea calculilor biliari: hipersplenismul care determină hemoliză cronică, scăderea sintezei de acizi biliari și a transportului acestora, scăderea secreției de colesterol, scăderea nivelului apolipoproteinelor A1 și A2, hipomotilitatea veziculei biliare [28,29].

O caracteristică histologică identificată la pacienții infectați cu VHC este interesarea în procesul inflamator a ductelor biliare mici. Prezența ARN-VHC în culturile de celule epiteliale ale veziculei biliare și în bilă este în concentrație egală cu cea din ser [30,31]. Aceasta indică faptul că infecția cu VHC poate perturba funcția normală a veziculei biliare, favorizând astfel litogeneza.

Studiul de față și-a propus urmărirea prospectivă a asocierii LB la pacienții cu hepatită cronică virală C, fără modificări de ciroză. Excluderea pacienților cu ciroză hepatică, stadiu în care riscul litogen crescut este bine cunoscut, s-a făcut tocmai pentru a studia eventualitatea ca infecția cronică cu VHC *per se* să constituie un factor de risc pentru litiaza biliară. Recent s-a constatat că LB este prezentă la o vârstă mai tânără la pacienții cu hepatită cronică virală C asociată cu obezitate centrală sau steatoză hepatică [23].

În prezentul studiu am constatat un risc crescut pentru LB la pacienții cu hepatită cronică virală C sedentari, hipertensivi sau cu AHC de LB. O limită a studiului este faptul că nu s-a realizat o cuantificare mai exactă a activității fizice. În ce privește hipertensiunea arterială, aceasta a fost introdusă în evaluare ca fiind un component al sindromului metabolic și datorită constatării într-un studiu anterior a asocierii sale cu prezența calculilor biliari colesterolici [32].

Nu am constatat însă un risc crescut pentru LB în prezența DZ, dislipidemie, obezității centrale sau a sindromului metabolic evaluat prin criteriile IDF la pacienții cu hepatită cronică virală C. Aceasta ar putea indica faptul că infecția cronică cu VHC poate reprezenta un factor de risc independent pentru LB, mai cu seamă la pacienții cu ereditate pozitivă.

Prevalența LB la pacienții cu hepatită cronică virală C crește progresiv până la vârsta de 70 ani, după care scade comparativ cu martorii, acest lucru putând fi explicat prin faptul că după această vârstă cei mai mulți pacienți infectați cu VHC au dezvoltat deja ciroza.

Pentru țara noastră datele indică o prevalență medie a litiazei biliare de 11-12% în populația generală [4,5]. Procentul mare de martori cu litiază biliară (29,9%) obținut în studiul de față se datorează, cel mai probabil, faptului că martorii, ca și pacienții cu hepatită virală C, au fost selectați din populația de spital a unui departament de gastroenterologie-hepatologie.

Dată fiind prevalența crescută a steatozei, promovarea rezistenței la insulină, a alterării toleranței la glucoză sau DZ tip 2 și modificările în metabolismul lipidelor, hepatita cronică virală C poate fi considerată și ca boală metabolică [33-35]. Este cunoscut de asemenea faptul că steatoza hepatică însoțește frecvent infecția cu VHC [36,37]. Se descriu două tipuri de steatoză asociată hepatitei cronice virale C: steatoza indusă viral, legată de genotipul 3, fiind o leziune citotoxică indusă de virus și steatoza metabolică, întâlnită în HCV genotip non3, asociată cu factori metabolici ai gazdei: IMC/obezitate centrală, hiperlipidemia, insulinorezistența sau DZ tip 2 [38,39]. De asemenea, steatoza hepatică a fost asociată cu o prevalență crescută a LB, din cauza obezității și rezistenței crescute la insulină [40]. Rezistența crescută la insulină poate fi considerată puntea de legătură între infecția cronică cu VHC și litiază biliară, prin creșterea saturației bilei în

colesterol [41].

Pacienții studiați de noi au avut foarte probabil infecție cu VHC genotipul 1b, care domină în țara noastră și care se asociază cu steatoza metabolică [42].

Acest studiu are unele limite: numărul relativ redus de pacienți cu hepatita virală C și litiaza biliară, care ar putea aduce un risc de eroare pentru studiul factorilor de risc și faptul că la pacienții cu VHC nu s-a evaluat ARN-VHC în ser, diagnosticul de hepatită stabilindu-se prin asocierea semnelor clinice și biologice de hepatită cu prezența anticorpilor antiVHC. Dar studiul a cuprins un număr dublu de martori cu litiază, față de pacienți cu hepatită cronică C și litiază, fapt care întărește semnificația rezultatelor obținute.

Concluzii

Datele noastre arată că și în stadiul de hepatită cronică și nu doar în cel de ciroză hepatică, infecția cronică cu VHC reprezintă un factor de risc pentru LB, cel puțin la pacienții cu ereditate pozitivă de LB, hipertensivi și cu un stil de viață sedentară.

Bibliografie

1. Acalovschi M. Cholesterol gallstones : from epidemiology to prevention. Postgrad Med J 2001; 77: 221-229.
2. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder diseases in the United States. Gastroenterology 1999; 117: 632-639.
3. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. Lancet 2006; 368: 230-239.
4. Acalovschi M, Dumitrascu D, Caluser I, Ban A. Comparative prevalence of gallstones disease at 100-year interval in a large Romanian town. A necroptic study. Dig Dis Sci 1987; 32: 354-357.
5. Acalovschi M, Pascu M, Iobagiu S, Petrescu M, Olinici C. Increasing gallstones prevalence and cholecystectomy rate in a large Romanian town. A necropsy study. Dig Dis Sci 1995; 40: 2582-2586.
6. Sporea I, Goldis A, Mateoc A. Echografic screening concerning the incidence of gallstones in a general population. Gastroenterology 1993; 104: A379.
7. Tsai CJ, Leitzmann MF et al. Central adiposity, regional fat distribution and the risk of cholecistectomy in women. Gut 2006; 55: 708-714.
8. Tsai CJ, Leitzmann MF et al. Weight cycling and risk of gallstone disease in men. Arch Intern Med 2006; 166: 2369-2374.
9. Wang DQ. Aging per se is an independent risk factor for cholesterol gallstone formation in gallstone susceptible mice. J Lipid Res 2002; 43: 1950-1959.
10. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. Gastroenterology 1999; 117: 632-639.
11. Grunhage F, Acalovschi M, Tirziu S et al. Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette transporter for cholesterol. Hepatology 2007; 46: 793-801.
12. Buch S, Schafmayer C et al. A genome-wide association scan

- identifies D19H in the hepatocanicular cholesterol transporter gene ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet* 2007; 39: 995-999
13. JonkersIJ, SmeltAH, LedeboerMetal. Gallbladder dysmotility: a risk factor for gallstone formation in hipertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil. *Gut* 2003; 52: 109-115.
 14. Acalovschi M, Blendea D, Pascu M, Georoceanu A, Badea IR, Prelipceanu M. Risk of asymptomatic and symptomatic gallstones in moderately obese women: a longitudinal follow-up. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 127-131.
 15. Moşteanu O, Pop TA, Buzaş C, Acalovschi M. Circumferinţa taliei şi raportul talie/şold au o valoare predictivă mai bună decât IMC pentru steatoza hepatică, dislipidemie şi litiaza biliară veziculară. Al XV-lea Congres Naţional de Hepatologie, Bucureşti 2005: 118-119
 16. Ding X, Lu CY, Mei Y, Liu CA, Shi YJ. Correlation between gene expression of CCK-A receptor and emptying dysfunction of the gallbladder in patients with gallstones and diabetes mellitus. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 295-298.
 17. Pagliarulo M, Formari F, Fraquelli M, Zoli M, Giangregorio F et al. Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. *Dig and Liv Dis* 2004; 36: 130-134.
 18. Loria P, Lonardo A, Lombardini A et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver : prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1176-1184.
 19. Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Motola-Kuba D et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1653-1657.
 20. Acalovschi M, Badea R, Pascu M. Incidence of gallstones in liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1179-1181.
 21. Acalovschi M, Blendea D, Feier C et al. Risk factors for symptomatic gallstones in patients with liver cirrhosis : a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1856-1860.
 22. Stroffolini T, Sagnelli E, Mele A, Cottone C, Almasio PL. HCV infection is a risk factor for gallstone disease in liver cirrhosis: an Italian epidemiologic survey. *J Viral Hepatitis* 2007; 14: 618-623.
 23. Acalovschi M, Buzas C, Radu C, Grigorescu M. Hepatitis C virus infection is a risk factor for gallstone disease : a prospective hospital-based study of patients with chronic viral C hepatitis. *J Viral Hepatitis* 2009; 16: 860-866.
 24. Bini EJ, McGready J. Prevalence of gallbladder disease among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Hepatology* 2005; 41: 1029-1036.
 25. Chang TS, Lo SK, Shyr HY et al. Hepatitis C virus facilitates gallstones formation. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 20 : 1416-1421.
 26. Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl A. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health* 2007, 7: 220-228
 27. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definition and epidemiology. *Diabetes and Vasc Dis Res*; 4: 32-38
 28. Alvaro D, Angelico M, Gandin C, Ginanni Corradini S, Capocaccia I. Physico-chemical factors predisposing to pigment gallstone formation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1990, 10: 228-234.
 29. Poynard T, Lonjon I, Mathurin P et al. Prevalence of cholelithiasis according to alcoholic liver disease : a possible role of apolipoproteins A1 and A2. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 75-80.
 30. Haruna Y, Kanda T, Honda M, Takao T, Hayashi N. Detection of hepatitis C virus in the bile and bile duct epithelial cells of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2001; 33: 977-980.
 31. Yanaga K, Yoshizumi T, Uchiyama H, Okano S, Takenaka K, Sugimachi K. Detection of hepatitis C virus RNA in bile. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1927-1928.
 32. Ionescu DL. The gallstone and arterial hypertension. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2001 105 (1): 101-104.
 33. Szanto P, Grigorescu M et al. Steatosis in Hepatitis C virus infection. Response to anti-viral therapy. *J GastroIntest Liv Dis* 2006; 15: 117-124.
 34. Yoon EJ, Hu KQ. Hepatitis C virus infection and hepatic steatosis. *Intern J Med Sciences* 2006; 3: 53-56.
 35. Romero-Gomez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 28: 7075-7080.
 36. Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: friend or foe? *Liver Intern* 2008; 294-296.
 37. Asselah T, Rubbia-Brandt L et al. Steatosis in chronic hepatitis C : why does it really matter? *Gut* 2006; 55: 123-130
 38. Hsu CS, Liu CJ et al. High hepatitis C viral load is associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Liver Intern* 2008; 28: 271-277.
 39. Negro F. Mechanism and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2006; 14: 6756-6765.
 40. Roesch-Dietlen F, Perez-Morales A, Melo-Santisteban G et al. Frequency and clinical, biochemical and histological characteristics of nonalcoholic fatty liver disease in patients with gallstone disease. *Cir Cir*. 2008, 76: 37-42.
 41. Nervi F, Miquel JF, Alvarez m et al. Galbladder disease is associated with insulin resistance in a high risk Hispanic population. *J Hepatol* 2006; 45: 299-305.
 42. Grigorescu M, Radu C, Crisan Det al. Metabolic syndrome, Insulin resistance and Adiponectin level in patients with chronic hepatitis C. *J GastroIntestin and Liv Dis*, vol. 17, nr. 2, 2008: 147-154