



Risque du syndrome métabolique chez les patients atteints d'hépatite C chronique

Risk of metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C

Mouna Medhioub¹, Amal Khsiba¹, Asma Bachali², Amina Bibi³, Lamnie Hamzaoui¹, Mohamed Moussadek Azouz¹

1. *Département de gastro-entérologie, Hôpital Mohamed Taher Maamouri, Nabeul - Tunisie / Université de Tunis el Manar, faculté de médecine de Tunis*
2. *Laboratoire de biochimie, Hôpital Mohamed Taher Maamouri, Nabeul - Tunisie. / Université de Tunis el Manar, faculté de médecine de Tunis*
3. *Laboratoire de biologie clinique, Institut de nutrition et de technologie alimentaire, Tunis / Université de Tunis el Manar, faculté de médecine de Tunis*

RÉSUMÉ

Introduction : L'hépatite C chronique est associée à plusieurs anomalies métaboliques notamment le diabète et l'insulino-résistance. Le syndrome métabolique, un facteur de risque cardiovasculaire majeur, peut représenter un risque surajouté de morbi-mortalité chez les patients atteints d'hépatite virale C.

Objectif : Evaluer le risque de syndrome métabolique chez les patients atteints d'hépatite C chronique et son impact sur la fibrose hépatique.

Méthodes : Etude de cohorte rétrospective, incluant un groupe d'exposés atteints d'hépatite chronique C non traitée et un groupe de non exposés ayant une sérologie hépatite C négative. On a comparé la prévalence du syndrome métabolique entre les deux groupes et évaluer l'association entre le syndrome métabolique et la fibrose avancée chez les exposés.

Résultats : Quarante exposés et 40 non exposés ont été inclus. Les deux groupes étaient appariés pour l'âge, le sexe et les données anthropométriques. La fibrose était significative chez 67,5% des exposés. Les exposés avaient une prévalence du syndrome métabolique et de l'insulino-résistance significativement plus élevée par rapport aux non exposés (37,5% VS 15% ; $p=0,02$, 67,5% VS 37,5% ; $p=0,007$ respectivement). Le risque relatif de syndrome métabolique chez les exposés était de 2,5. Le syndrome métabolique n'était pas associé à la fibrose significative ($p=0,7$).

Conclusion : L'hépatite C chronique est un facteur de risque de survenue de syndrome métabolique.

Mot clés : Hépatite C chronique, syndrome métabolique, fibrose

ABSTRACT

Background: Chronic hepatitis C is associated with several metabolic abnormalities including diabetes and insulin resistance. Metabolic syndrome, a major cardiovascular risk factor, may represent an additional risk of morbidity and mortality in patients with viral hepatitis C.

Aim: To assess the risk of metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C and its impact on liver fibrosis.

Methods: Retrospective cohort study, including a group of exposed patients with untreated chronic hepatitis C and a group of unexposed patients with negative hepatitis C serology. We compared the prevalence of metabolic syndrome between the two groups and evaluated the association between metabolic syndrome and advanced fibrosis in the exposed patients.

Results: Forty exposed and 40 unexposed were included. The two groups were matched for age, sex and anthropometric data. Fibrosis was significant in 67.5% of the exposed group. The exposed group had a significantly higher prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance compared to the unexposed group (37.5% VS 15%; $p=0.02$ VS 67.5%, 37.5%; $p=0.007$, respectively). The relative risk of metabolic syndrome in the exposed group was 2.5. Metabolic syndrome was not associated with significant fibrosis ($p=0.7$).

Conclusion: Chronic hepatitis C is a risk factor for developing metabolic syndrome.

Key words : hepatitis C, metabolic syndrome, fibrosis.

Correspondance

Mouna Medhioub

Département de gastro-entérologie, Hôpital Mohamed Taher Maamouri, Nabeul - Tunisie / Université de Tunis el Manar, faculté de médecine de Tunis

Email : medhioub.mouna@yahoo.fr

INTRODUCTION

La prévalence du virus de l'hépatite C (VHC) dans le monde est estimée à 1%, touchant environ 71,1 millions de personnes (1). La Tunisie est classée parmi les pays de faible endémicité pour l'infection au VHC avec une prévalence moyenne de 0,87% (2). Historiquement, l'infection par le VHC était considérée comme une maladie affectant uniquement le foie avec développement de lésions d'hépatite chronique, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. Ultérieurement, il a été démontré que le VHC était impliqué dans des manifestations extra hépatiques comme l'insulino-résistance (IR), le diabète type 2, le syndrome métabolique (SM) et la maladie athéroscléreuse (3,4).

Certaines études ont suggéré que le SM était associé, chez les patients atteints d'hépatite C chronique (HCC), à un risque de progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (5,6). De ce fait, il pourrait représenter chez ces patients un facteur de risque surajouté de morbi-mortalité aussi bien hépatique que cardio-vasculaire.

Dans notre étude, on a évalué le risque du syndrome métabolique chez les patients atteints d'hépatite C chronique et son impact sur la sévérité de la fibrose.

MÉTHODES

On a mené une étude de cohorte rétrospective, colligeant deux groupes : un groupe exposé incluant des patients atteints d'HCC qui a été comparé à un groupe non exposé incluant des patients ayant des anticorps anti VHC négatifs. L'étude s'est déroulée au département de gastro-entérologie de l'hôpital Mohamed Taher Maamouri de Nabeul durant la période allant de Mars 2015 à juin 2017.

Population d'étude : on a inclus 40 exposés et 40 non exposés appariés pour l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle (IMC). L'échantillonnage était fait de convenance. Les critères d'inclusion du groupe exposé étaient : HCC définie par la positivité des anticorps anti-VHC et de la charge virale (CV) du VHC, en l'absence de signes clinico-biologiques en faveur d'hépatite C aigue. Tous les exposés répondaient aux critères d'exclusion suivants: 1) Age \leq 18 ans, 2) Cirrhose classée Child Pugh B ou C, 3) Carcinome hépatocellulaire, 4) Présence d'une autre cause d'hépatopathie chronique associée : alcoolique, coïnfection virale B, maladie de Wilson, une hépatite auto-immune, cholangite biliaire primitive,

cholangite sclérosante primitive, 4) Consommation d'alcool $>$ 30g/j chez l'homme et $>$ 20g/j chez la femme, 5) Coïnfection par le virus de l'immunodéficience humaine, 6) Utilisation de médicaments induisant une stéatose hépatique (corticoïde, tamoxifène, amiodarone) ou interférant avec le métabolisme lipidique (statine, fibrate), 7) Traitement anti viral de l'hépatite C antérieure ou intercurrent et 8) Toxicomanie.

Les non exposés étaient recrutés à la consultation externe du service de gastro-entérologie où ils étaient tous suivis pour reflux gastro-œsophagien. Tous les cas inclus avaient des anticorps anti VHC négatifs et remplissaient les critères d'exclusion sus-cités.

Recueil des données : Pour toute la population d'étude, les caractéristiques démographiques et données anthropométriques suivants ont été relevés : le poids, la taille, le tour de taille (TT). L'indice de masse corporelle (IMC) était calculé selon la formule suivante : $IMC = \text{poids (Kg)} / \text{taille (m}^2\text{)}$.

La tension artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) étaient prises chez des patients au repos pendant au moins 20 minutes.

Le bilan biologique a été fait au même laboratoire, incluant le dosage du cholestérol total (CT), HDL-Cholestérol (HDL-C), triglycérides (TG), glycémie à jeun (GAJ) et insulïnémie. Pour le groupe exposé, on a précisé la charge virale mesurée par la PCR quantitative en temps réel et le génotype du VHC.

Définition des variables : l'obésité était définie par un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$. L'hypertension artérielle était définie par une $PAS \geq 140 \text{ mmHg}$ et/ou une $PAD \geq 90 \text{ mmHg}$ (7). L'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose ont été déterminées par le test non invasif fibrotest – actitest (8) et exprimées avec prédiction des stades selon le score de Métavir (9). La fibrose était considérée : significative si $\geq F2$ et sévère si $\geq F3$.

L'IR a été évaluée par le calcul de l'index d'«homeostasis model assessment of insulinresistance» ($HOMA-IR = \text{insulïnémie à jeun (mUI/l)} \times \text{glycémie à jeun (mmol/l)} / 22.5$).

L'IR était définie par un index de $HOMA-IR > 2.4$.

Pour la définition du SM, les critères de la fédération internationale du diabète 2005 (10) ont été adoptés:

- Critère majeur : $TT \geq 94 \text{ cm}$ chez l'homme et $\geq 80 \text{ cm}$ chez la femme. On a utilisé les valeurs de référence des européens.

- les autres critères :

- $TG > 1,7 \text{ mmol/L}$ ou hypertriglycéridémie sous traitement
- $HDL-C < 1,03 \text{ mmol/L}$ chez l'homme et $< 1,29 \text{ mmol/L}$ chez la femme.
- $PAS \geq 130 \text{ mmHg}$ et /ou $PAD \geq 85 \text{ mmHg}$ ou hypertension

artérielle sous traitement

- Glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L ou diabète traité.

Le SM était défini par la présence du critère majeur avec au moins deux des autres critères.

Analyse statistique : Pour la saisie des données, on a utilisé le logiciel SPSS 22.

Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en moyenne avec écart type. Les comparaisons de pourcentages et de moyennes ont été réalisées respectivement par le test de χ^2 / le test exact de Fisher et le test t de Student.

La différence était considérée statistiquement significative si $p < 0,05$.

RÉSULTATS

L'âge moyen des exposés était de $55 \pm 15,9$ ans. Vingt-six patients étaient âgés de plus de 50 ans. Les deux groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, l'IMC, les co-morbidités, le tabagisme et les données anthropométriques. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau n°1.

Tableau 1. Caractéristiques de la population d'étude.

Paramètres	Exposés (n=40)	Non exposés (n=40)	P*
Age (année)	55 \pm 15,9	51,9 \pm 12,46	0,26
Sexe (H/F)	13/27	17/23	0,36
Tabac (N/%)	9(22,5%)	6(15%)	0,57
Diabète (N/%)	7(17,5%)	3(7,5%)	0,18
HTA (N/%)	10(25 %)	15(37,5%)	0,22
Dyslipidémie (N/%)	0	1(2,5%)	-
IMC (Kg/m ²)	27,26 \pm 5,15	26,37 \pm 4,51	0,42
TT (cm)	91,75 \pm 14,1	90,53 \pm 10,3	0,6
Obésité	12(30%)	9(22,5%)	0,5
GAJ (mmol/l)	6,2 \pm 2,33	5,21 \pm 0,53	0,012
Insulinémie μ UI/ml	12,93 \pm 6,35	9,38 \pm 4,62	0,005
Indice de HOMA -IR	3,6 \pm 2,28	2,16 \pm 1,07	0,001
Cholestérol (μ mol/l)	3,76 \pm 0,99	4,91 \pm 0,99	<0,001
HDL-C (μ mol/l)	1,24 \pm 0,33	1,45 \pm 0,38	0,012
Triglycérides (μ mol/l)	0,96 \pm 0,29	1,07 \pm 0,5	0,215

*p significative <0,05

Dans le groupe exposé, la TAS moyenne était de $121,6 \pm 12$ mmHg et la TAD moyenne était de $72,62 \pm 9$ mmHg. Pour le groupe non exposé, la TAS moyenne était de $122,25$ mmHg, comparable à celle du groupe exposé. Tandis que la TAD moyenne était de $65,10$ mm Hg, significativement plus basse que la TAD moyenne des exposés ($p=0,039$).

Le VHC était de génotype 1 chez 37 exposés (92,5%) et 2 chez 3 exposés (7,5%). La CV moyenne du VHC était $3\ 697\ 572 \pm 6043422,57$ UI/ml. Une fibrose significative était notée chez 27 exposés (67,5%) et 15 exposés (37,5%) avaient une fibrose sévère. Neuf exposés étaient au stade de cirrhose (22,5%). L'activité nécrotico-inflammatoire était classée modérée à sévère (A2-3) chez 18 exposés (45%). L'indice de HOMA-IR était significativement plus élevé dans le groupe exposé par rapport au non exposé. Après exclusion des sujets diabétiques, la différence restait significative entre les deux groupes ($3,038 \pm 1,6$ VS $2,06 \pm 0,93$; $p=0,002$).

Concernant le bilan lipidique, le taux de CT et de HDL-C étaient significativement plus bas dans le groupe exposé par rapport au groupe non exposé, avec des p respectives <0,001 et de 0,012. Par contre le taux de TG était comparable entre les deux groupes.

Quinze exposés et 6 non exposés présentaient un SM avec une différence statistiquement significative entre les deux groupes (37,5% VS 15% ; $p=0,02$) (figure n°1). Le risque relatif de développer un SM chez les exposés était de 2,5.

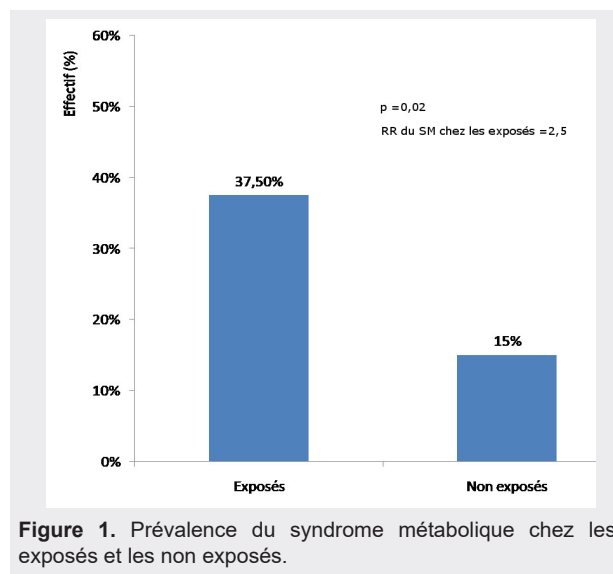


Figure 1. Prévalence du syndrome métabolique chez les exposés et les non exposés.

Chez les exposés, les sujets présentant un SM avaient des valeurs statistiquement plus élevées de TT, TAS et GAJ (tableau n°2). Parmi les 15 exposés ayant un SM, dix avaient une fibrose significative (66%) et cinq une fibrose sévère (33,3%). En comparant les groupes exposé SM (+) et SM (-), le SM n'était pas associé ni à la présence de fibrose significative ($p=0,9$) ni à la présence de fibrose sévère ($p=0,6$) (figure n°2). Seul, l'âge avancé des exposés était un

facteur prédictif de fibrose significative (tableau n°3).

Tableau 2. Paramètres du syndrome métabolique chez les exposés.

Paramètres	Présence de SM +	Non exposés (n=40)	P*
TT (cm)	100,6±10,98	86,4±13,19	0,001
TAS (mmHg)	130,3±12,02	116,4±9,52	<0,001
TAD (mmHg)	76,3±10,08	70,4±8,4	0,052
HDL-C (µmol/l)	1,23±0,35	1,25±0,33	0,8
Triglycérides (µmol/l)	0,84±0,23	1,02±0,3	0,052
GAJ (mmol/l)	7,72±3,19	5,28±0,76	0,001

*p significative <0,05

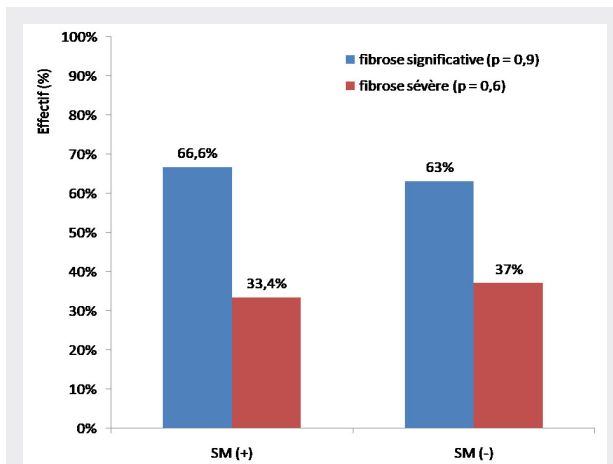


Figure 2. Répartition de la fibrose significative et sévère selon la présence de syndrome métabolique chez les exposés.

Tableau 3. Facteurs associés à la fibrose significative chez les exposés.

Paramètres	Fibrose significative	Fibrose non significative	P*
Age (années)	59,1±14,54	48,1±16,8	0,04
Sexe masculin	10 (25%)	3(7,5%)	0,3
CV (UI/L)	4198964,7	2656217,9	0,4
Obésité	10(37,03%)	2(15,3%)	0,1
IR	17 (42,5%)	10(25%)	0,4
SM	10 (25%)	5(12,5%)	0,7

*p significative <0,05

DISCUSSION

Dans notre étude les patients atteints d'HCC avaient une prévalence du SM estimée à 37,5%, significativement plus élevée que le groupe contrôl. Le risque relatif de développer un SM était multiplié par 2,5 en cas d'HCC.

La majorité des études dans la littérature, ont trouvé une prévalence du SM au cours de l'HCC comparable à nos résultats, variant entre 21,6 et 37,9% (11-17). Dans l'étude taïwanaise de

Huang et al, le SM était significativement plus fréquent chez les patients ayant des anticorps anti VHC (+) par rapport à ceux ayant des anticorps anti VHC (-) (24,7% VS 13,2%; p=0,02) (15). Dans une étude observationnelle américaine étendue sur 9 ans, la prévalence globale du SM chez les patients atteints d'HCC était de 35% (11). Mais, les auteurs ont noté une nette augmentation de la prévalence du SM au cours du temps, elle passait de 20,8% entre 2005- 2006 à 45% entre 2011-2012 (11), suggérant ainsi un éventuel impact de l'évolution du mode de vie. Serstè et al ont rapporté une faible prévalence du SM de 12,4% chez les patient atteints d'HCC (18). Ceci pourrait être expliqué par le fait qu'ils ont inclus dans leur série des patients atteints de HCC génotype 1,2,3,4 contrairement à la plupart des autres études, incluant plutôt des patients atteints de génotype 1 qui était associé à une prévalence plus élevée du SM par rapport aux autres génotypes (18-20).

L'impact du SM sur la fibrose hépatique était controversé dans la littérature. Dans la série de Hanouneh et al, le SM était associé à la présence de stéatose histologique chez les patients atteints d'HCC (p= 0,001), mais non à la présence de fibrose (p=0,07) (17). De même, dans l'étude d'Olivera et al, le SM n'a pas été identifié comme facteur associé à une fibrose avancée : 43,5% des patients ayant un SM avaient une fibrose sévère VS 39% pour ceux n'ayant pas de SM (p=0,8) (13). Par contre, dans la série de Tsochatzis et al, le SM était associé à la présence de cirrhose (50% vs 2,6%, p= 0.007) (21). Concernant l'IR, elle stimulait la libération du facteur de croissance du tissu conjonctif par les cellules hépatiques étoilées, jouant ainsi le rôle d'un facteur pro-fibrosant (22). Dans la série de Helmy et al, la présence de fibrose chez les patients atteints d'HCC était significativement associée en étude uni variée à l'âge avancé, l'IR, la stéatose et l'activité nécrotico-inflammatoire (23). Mais en étude multi variée, l'IR n'a pas été identifiée comme facteur indépendant de fibrose hépatique. Dans l'étude NHANES III, l'IR et le diabète étaient des facteurs indépendants associés à la mortalité hépatique en favorisant la progression de la fibrose et la survenue du carcinome hépatocellulaire (24). Dans notre étude, on n'a pas noté d'association entre l'IR, le SM et la fibrose significative. Seul l'âge était prédictif de fibrose significative chez les exposés.

Les limites de notre étude étaient le faible nombre d'exposés inclus et le biais de sélection des non exposés. Ce qui pourrait influencer la puissance statistique des résultats. Les points forts étaient, le recrutement d'une population homogène d'exposés n'ayant pas reçu de traitement anti VHC ou de traitement interférant avec le métabolisme lipidique .

CONCLUSION

L'hépatite C chronique était associée à un risque surajouté de survenue de syndrome métabolique. Dans notre étude, on n'a pas mis en évidence d'association entre le syndrome métabolique et la sévérité de la fibrose hépatique. D'autres études plus larges et multicentriques seront nécessaires pour déterminer l'impact du SM sur l'évolution de l'hépatite C chronique dans la population tunisienne.

REFERENCES

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(3):161–76.
2. Nissaf Ben Alaya. Résultats de l'Enquête Nationale de Prévalence des Hépatites Virales A, B & C en Tunisie [Internet]. 26^{ème} congrès national d'infectiologie 2016. [updated 2016 April 8; cited 2020 May 29]. Available from https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/congres2016/1/22042016_Resultats-Enquete-Nationale-des-hepatitesViralesTunisie.pdf.
3. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Lonardo A, Loria P. Metabolic alterations and chronic hepatitis C: treatment strategies. *Expert Opin Pharmacother* 2011 ;12(14):2215–34.
4. 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.
5. Dyal HK, Aguilar M, Bhuket T et al. Concurrent obesity, diabetes, and steatosis increase risk of advanced fibrosis among HCV patients: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2015;60:2813–24.
6. Dyal HK, Aguilar M, Bartos G et al. Diabetes mellitus increases risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus patients: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2016;61:636–45.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013 Jul;31(7):1281–357.
8. Boursier J, de Ledingham V, Zarski J-P et al. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. *Hepatol Baltim Md* 2012 Jan;55(1):58–67.
9. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20: 15-20 .
10. The International Diabetes Federation Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome [Internet]. [updated 2017 Aug 30; cited 2020 May 29]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome>
11. Banks DE, Bogler Y, Bhuket T, Liu B, Wong RJ. Significant disparities in risks of diabetes mellitus and metabolic syndrome among chronic hepatitis C virus exposed in the U.S. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 1:153-8.
12. Aziz H, Gill U, Raza A, Gill ML. Metabolic syndrome is associated with poor treatment response to antiviral therapy in chronic hepatitis C genotype 3 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 ;26:538-43.
13. Oliveira LP, Jesus RP, Boulhosa RS, Mendes CM, Lyra AC, Lyra LG. Metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who do not have obesity or type 2 diabetes. *Clinics* 2012;67:219-23.
14. Huang HC, Chuang CS, Hsieh YY, Chang TS, Wei KL, Shen CH et al. Serum HCV RNA level is not associated with insulin resistance and metabolic syndrome in chronic hepatitis C exposed with genotype 1 or 2 infection. *Chang Gung Med J* 2011 ;34:487-95.
15. Huang JF, Chuang WL, Yu ML et al. Hepatitis C virus infection and metabolic syndrome---a community-based study in an endemic area of Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2009 ;25 :299-305.
16. Grigorescu M, Radu C, Crişan D et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and adiponectin level in exposed with chronic hepatitis C. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008 ;17:147-54.
17. Hanouneh IA, Feldstein AE, Lopez R et al . Clinical significance of metabolic syndrome in the setting of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:584-9.
18. Sersté T, Nkuize M, Moucari R et al .Metabolic disorders associated with chronic hepatitis C: impact of genotype and ethnicity. *Liver Int* 2010 ;30:1131-6.
19. Shaheen M, Echeverry D, Oblad MG, Montoya MI, Teklehaimanot S, Akhtar AJ. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 ;75:320-6.
20. Persico M, Capasso M, Persico E et al. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: Insulin resistance and response to antiviral therapy. *Hepatology* 2007 ;46:1009-15.
21. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK, Kafiri G, Tiniakos DG, Archimandritis AJ. Metabolic syndrome is associated with severe fibrosis in chronic viral hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:80-9 .
22. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001; 34:738-44.
23. Ahmed AM, Hassan MS, Abd-Elsayed A, Hassan H, Hasanain AF, Helmy A. Insulin resistance, steatosis, and fibrosis in Egyptian patients with chronic Hepatitis C virus infection. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17:245-51.
24. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in exposed with chronic liver disease: a population -based study. *Gut* 2010;59:1410–5.