



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —



ΠΜΣ

**«ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ
ΣΤΙΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ, ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΤΗ
ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ»**

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**Πιθανός ρόλος της χρόνιας λοίμωξης με τον ιό της
ηπατίτιδας C ως παράγοντας αθηρωματικής νόσου:
συγχρονική μελέτη σε ασθενείς-μάρτυρες**

ΜΟΥΖΙΟΥΡΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

ΑΘΗΝΑ, 2022

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εγκρίθηκε την 25/05/2022

Εξεταστική επιτροπή:

1. Αθανάσιος Πρωτογέρου , Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ (επιβλέπων)
2. Γίκας Μαγιορκίνης, Επίκουρος Καθηγητής, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας & Ιατρικής Στατιστικής
3. Ευαγγελία-Γεωργία Κωστάκη, Βιοστατιστικός PhD

Περίληψη

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C [Hepatitis C Virus (HCV)] είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας καθώς πάνω από 70 εκατομμύρια άνθρωποι νοσούν και κάθε χρόνο σχεδόν μισό εκατομμύριο καταλήγει από επιπλοκές της λοίμωξης, κατά βάση ηπατικές. Τα τελευταία είκοσι έτη όμως, ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον έχουν λάβει οι εξωηπατικές εκδηλώσεις της νόσου και ιδιαίτερα η συσχέτιση της χρόνιας λοίμωξης με υποκλινική αγγειακή βλάβη η οποία οδηγεί σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω διαφόρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Για τη διερεύνηση της προαναφερθείσας σχέσης διενεργήθηκε συγχρονική μελέτη ασθενών-μαρτύρων. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη συμμετείχαν 30 ζεύγη ασθενών-μαρτύρων εξομοιωμένων ως προς μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, στους οποίους έγινε διερεύνηση αγγειακής σκληρίας μέσω μέτρησης της ταχύτητας διάδοσης σφυγμικού κύματος (ΤΔΣΚ), της υποκλινικής αθηρωμάτωσης μέσω μέτρησης του πάχους έσω-μέσω χιτώνα δεξιάς και αριστερής καρωτίδας (δΠΕΜΧ κ αΠΕΜΧ αντίστοιχα) και της παρουσίας αθηρωματικών πλακών. Βρέθηκε πως ο αριθμός των ασθενών με αθηρωματικές πλάκες ήταν μεγαλύτερος σε σχέση με τους εξομοιωμένους μάρτυρες (18 vs 10) με τη διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική στη σύγκριση μέσω χ^2 (p-value=0,03), εύρημα που επιβεβαιώθηκε με τη χρήση conditional λογιστικής παλινδρόμησης (p-value=0,05). Όσον αφορά την ΤΔΣΚ, το αΠΕΜΧ και το δΠΕΜΧ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων ούτε μέσω του Wilcoxon sign rank τεστ (p-value = 0,07, p-value=0,21 κ p-value=0,98 αντίστοιχα), ούτε με τη χρήση μοντέλων γραμμικής εξάρτησης με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (μέση αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα) (p-value = 0,16, p-value=0,79 κ p-value=0,46 αντίστοιχα) .

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) infection is a global health issue, since over 70 million people are infected and almost half a million passes away due to disease's complications, mostly hepatic. During the last two decades, scientific investigation has focused on the extrahepatic manifestations of HCV infection and especially the possible correlation of chronic infection with subclinical vascular damage, leading to elevated cardiovascular risk through different pathophysiological mechanisms. In order to investigate the aforementioned relationship, a cross-sectional case control study was conducted. In the study 30 pairs of participants matched for major cardiovascular risk factors were evaluated for arterial stiffness and subclinical atheromatosis. Arterial stiffness was measured through pulse wave velocity (PWV), while for atheromatosis, right and left intima-media thickness measurements (RIMT and LIMT respectively) and atheromatic plaques detection were performed. It was found that the number of atheromatic plaques observed in HCV patients was greater than controls (18 vs 10), with the difference being statistically significant, using χ^2 test (p-value=0.03), which was further validated through conditional logistic regression (p-value=0.05). As far as it concerns PWV, LIMT and RIMT no statistically significant difference was found between the comparing groups neither through Wilcoxon sign rank test (p-value = 0.07, p-value=0.21 and p-value=0.98 respectively), nor by using linear regression models with possible confounders (mean arterial pressure and heart rate) (p-value = 0.16, p-value=0.79 and p-value=0.46 respectively) .

Εισαγωγή

1. Ηπατίτιδα C

Η ηπατίτιδα C αποτελεί μια μείζονα παγκόσμια υγειονομική απειλή, καθώς ο επιπολασμός της στον κόσμο υπολογίζεται ως περισσότερες από 70 εκατομμύρια περιπτώσεις, με τουλάχιστον 400.000 θανάτους να αποδίδονται σε αυτή κάθε έτος [1-3]. Η λοίμωξη προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας C [Hepatitis C Virus (HCV)], έναν ιό της οικογένειας Flaviridae και μέλος του γένους Hepacivirus. Το γενετικό υλικό αποτελείται από μονόκλωνο RNA μήκους 9600 νουκλεοτιδίων [4, 5]. Ο HCV μεταδίδεται με έκθεση σε μολυσμένο αίμα ή άλλα βιολογικά υγρά που περιέχουν αίμα. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της κοινής χρήσης μολυσμένων αντικειμένων, όπως βελόνες στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ή ξυραφάκια ενδοοικογενειακά καθώς επίσης κάθετα από πάσχουσα μητέρα στο νεογνό. Η μετάδοση μέσω σεξουαλικής επαφής είναι εξαιρετικά σπάνια. Η φυσική πορεία της λοίμωξης από τον HCV συνήθως χαρακτηρίζεται από τη μετατροπή της οξείας λοίμωξης σε χρόνια στη συντριπτική πλειοψηφία των ατόμων που μολύνονται (75-90%). Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C διάγουν μια μακροχρόνια ασυμπτωματική περίοδο κατά την οποία ο ιός προκαλεί με πολλαπλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μη αντιστρεπτή βλάβη στο ήπαρ που οδηγεί στο 20-30% των ηπατοπαθών σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια μέσα σε διάστημα 25-30 ετών, με το 1-5% να αναπτύσσει ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα στη συνέχεια [6-8].

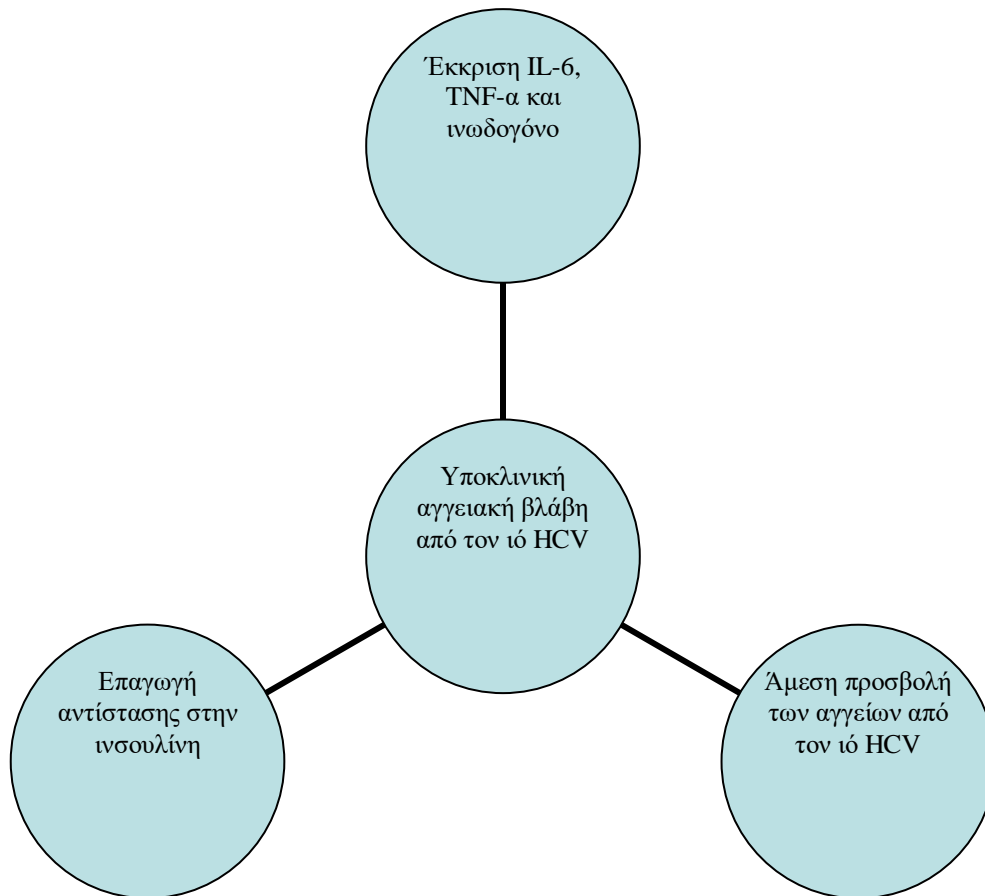
2. Εξωηπατικές εκδηλώσεις του HCV

Παρότι το συντριπτικά μεγαλύτερο μέρος της επιβάρυνσης στην ατομική και συλλογική υγεία που προκαλείται από την HCV λοίμωξη οφείλεται στη βλάβη που προκαλεί στο ήπαρ, δεν πρέπει κανείς να αγνοήσει και τις πολλαπλές εξωηπατικές της εκδηλώσεις (EE). Αυτές μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε οργανο-ειδικές (όπου περιλαμβάνονται HCV-σχετιζόμενες θυρεοειδικές, πνευμονολογικές, δερματολογικές, καθώς και οφθαλμολογικές παθήσεις), αλλά και συστηματικές. Στη δεύτερη κατηγορία εμπίπτουν οι αυτοάνοσες, οι αιματολογικές, οι νευροψυχιατρικές καθώς και οι καρδιαγγειακές εκδηλώσεις [9-12]. Με βάση, μάλιστα, μεγάλες μελέτες κοορτής, περίπου το 74% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C αντιμετώπισαν κάποιου είδους EE της ασθένειας με τη βαρύτητα αυτών να διακυμαίνεται από μόλις αισθητή μέχρι ικανή να προκαλέσει βαριά αναπηρία [13].

Από τις EE σημαίων ρόλο διαδραματίζει η μικτή κρυσφαιριναιμία (MK) και το non-Hodgkin λέμφωμα προερχόμενο από B-λεμφοκύτταρα (B-NHL). Η MK θεωρείται ευρέως ως η πιο συχνή EE της HCV λοίμωξης με τον επιπολασμό της να υπολογίζεται αδρά σε περίπου 40-60% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, αν και μόλις το 10% αυτών θα εκδηλώσει συμπτωματολογία κρυσφαιριναιμικής αγγειίτιδας. Από την άλλη μεριά, περίπου το 80-90% όλων των περιπτώσεων μπορεί να αποδοθεί σε χρόνια λοίμωξη από τον ιό HCV [14-18]. Ο σημαντικά αυξημένος επιπολασμός του B-NHL μεταξύ των ασθενών από HCV αποδίδεται στην απευθείας προσβολή των B-λεμφοκυττάρων από τον ιό. Το φαινόμενο αυτό επηρεάζει άμεσα την κυτταρική παραγωγή και οδηγεί σε ποικίλους τύπους λεμφωμάτων προερχόμενα από B-λεμφοκύτταρα, με τους τύπους της οριακής ζώνης και του διάχυτου από μεγάλα B-λεμφοκύτταρα να είναι οι συχνότερα αναφερόμενοι στη διεθνή βιβλιογραφία [19-21].

3. HCV, υποκλινική αγγειακή βλάβη και καρδιαγγειακή νόσος

Τα τελευταία έτη στο επίκεντρο των ΕΕ της ηπατίτιδας C έχει βρεθεί η ανάπτυξη υποκλινικών αγγειακών βλαβών καθώς και ο πιθανός ρόλος της λοίμωξης στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου [22, 23]. Η επαγόμενη από τον HCV καρδιαγγειακή νόσος φαίνεται να είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο , με πολλαπλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς να εμπλέκονται, δυσχεραίνοντας τη μελέτη του. Συνοπτικά οι κυριότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί απεικονίζονται στο σχήμα 1.



Σχήμα 1, IL-6:interleukin-6, TNF-α:tumor necrosis factor-α, HCV: hepatitis C virus

Με βάση την πρόσφατη δημοσιευμένη βιβλιογραφία τόσο η ηπατική όσο και η συστηματική φλεγμονή που προκαλείται από τον HCV είναι ο βασικότερος μηχανισμός πρόκλησης υποκλινικής αγγειακής βλάβης. Πιο συγκεκριμένα, η λοίμωξη οδηγεί σε

αυξημένα επίπεδα κυττοκινών και χημοκινών που προάγουν την αθηρογένεση, κυρίως ιντερλευκίνη-6 (IL-6), παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και ινωδογόνο. Ταυτόχρονα προκαλείται ανισορροπία μεταξύ προ- και αντι-φλεγμονωδών κυττοκινών. Ο συνδυασμός όλων των προαναφερθέντων γεγονότων έχει σαν άμεσο αποτέλεσμα πρόκληση χρόνιας φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στο ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων, και βλάβη αυτού [24-27].

Επιπλέον η αντίσταση στην ινσουλίνη, ένας γνωστός και καλά μελετημένος παράγοντας κινδύνου αθηρογένεσης, είναι κοινό επακόλουθο της χρόνιας ηπατίτιδας C. Η πυρηνική πρωτεΐνη του HCV, συγκεκριμένα, φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω πολλαπλών οδών. Πιο συγκεκριμένα, μειώνει τη δράση μορίων που εμπλέκονται στην οδό δράσης της ινσουλίνης, ιδιαίτερα τα υποστρώματα 1 κ 2 του υποδοχέα ινσουλίνης (IRS 1 κ 2) στα ηπατοκύτταρα, αδρανοποιεί την πρωτεϊνική κινάση B και οδηγεί σε δυσλειτουργία του υποδοχέα ενεργοποίησης του πολλαπλασιασμού του υπεροξειδοσώματος (PPAR)[28-31].

Τέλος, σημαντικός μηχανισμός πρόκλησης αρτηριακής βλάβης είναι η απευθείας προσβολή του τοιχώματος του αγγείου από τον ιό. Τα αποτελέσματα πολλών ερευνών ανίχνευσης του ιού της ηπατίτιδας C σε τομές αγγείων κατέδειξαν πως ο ιός επιβιώνει και κατορθώνει να πολλαπλασιαστεί μέσα στις αθηρωματικές πλάκες προκαλώντας επιπλέον φλεγμονή και συνοδό αγγειακή βλάβη [32-34].

Φαίνεται, λοιπόν, από πολλές μελέτες πως ο HCV αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και υψηλότερης καρδιαγγειακής θνητότητας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [35-41]. Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη κοορτής με πληθυσμό συμμετεχόντων 82083 βετεράνους προσβεβλημένους από τον ιό, ο Butt και οι συνεργάτες του, διαπίστωσαν πως η χρόνια λοίμωξη από HCV σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου με τη μορφή είτε ενδονοσοκομειακής είτε εξωνοσοκομειακής διάγνωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διενέργειας αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή διαδερμικής αγγειοπλαστικής ακόμα και μετά από προσαρμογή για κλασικούς παράγοντες κινδύνου [42]. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, σύμφωνα με την οποία οι χρόνιοι ηπατοπαθείς από HCV έχουν έως και διπλάσιο καρδιαγγειακό κίνδυνο[43].

Για την αξιολόγηση της υποκλινικής αγγειακής βλάβης στους ασθενείς αυτούς χρησιμοποιούνται κυρίως ως δείκτες η παρουσία αθηρωματικών πλακών, το αυξημένο πάχος έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων (PEMX) άμφω καθώς και ταχύτητα διάδοσης σφυγμικού κύματος (ΤΔΣΚ). Σε μια μεγάλη μελέτη από την Ιαπωνία στην οποία συμμετείχαν 4784 άτομα, από τα οποία τα 104 είχαν βρεθεί οροθετικά για τον HCV, η παρουσία του ιού σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αθηρωμάτωσης των καρωτίδων καθώς και αυξημένου πάχους έσω και μέσου χιτώνα [44]. Αυξημένο PEMX (>1mm) βρέθηκε και από τη σύγκριση που διενήργησε ο Boddí με τους συνεργάτες του [45], αν και η οροθετικότητα δεν συσχετίστηκε ούτε με τον επιπολασμό ούτε με τη σοβαρότητα των καρωτιδικών πλακών. Τέλος, μεγαλύτερη ΤΔΣΚ, που μεταφράζεται ως μεγαλύτερη αρτηριακή σκληρία, παρατηρήθηκε σε οροθετικούς για ηπατίτιδα C, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου αρτηριοσκλήρυνσης [46].

Η κίρρωση από HCV φέρεται μάλιστα να σχετίζεται με ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης σε σχέση με την χρόνια ηπατική λοίμωξη [47, 48].

Ακόμη υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις πως η αγγειακή σκληρία σχετίζεται με τον βαθμό της προκαλούμενης από τον ίο ηπατικής βλάβης, μετρημένης μέσω του Child-Pugh σκορ [49].

Συνεπώς, ο σκοπός της παρούσας συγχρονικής μελέτης είναι να αξιολογήσει την υπόθεση της αυξημένης υποκλινικής αγγειακής βλάβης σε ασθενείς με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη χρόνια ηπατίτιδα C οι οποίοι δεν έχουν λάβει κάποια αγωγή σε σύγκριση με εξομοιωμένους μάρτυρες για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Δείκτες υποκλινικής αγγειακής βλάβης

Ως δείκτες υποκλινικής αγγειακής βλάβης χρησιμοποιούνται εδώ και αρκετά χρόνια στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων η καρωτιδο-μηριαία ΤΔΣΚ το ΠΕΜΧ αριστερής (αΠΕΜΧ) καρωτίδας καθώς και η ύπαρξη τοπικά αθηρωματικών πλακών, διότι προσφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα όπως η μικρή καμπύλη εκμάθησης της μέτρησης τους καθώς και το σχετικά μικρό κόστος.

Αρτηριακή σκληρία

Μετά την καρδιακή συστολή ο όγκος παλμού μεταδίδεται μέσα στην αορτή με τη μορφή κύματος. Η ταχύτητα διάδοσης του κύματος αυτού δύναται να υπολογιστεί με βάση τη στιγμή άφιξης του παλμικού κύματος και της απόστασης μεταξύ δύο προκαθορισμένων σημείων του αρτηριακού δέντρου, όπως η καρωτίδα και η μηριαία αρτηρία. Έχοντας ως βάση τη θεμελιώδη αρχή της φυσικής, πως τα παλμικά κύματα ταξιδεύουν με μεγαλύτερη ταχύτητα σε σκληρότερες αρτηρίες, η αορτική ΤΔΣΚ (αΤΔΣΚ) προκύπτει φυσιολογικά ως ο καλύτερος δείκτης αρτηριακής σκληρίας. Η τιμή του στο επίπεδο της αορτής υπολογίζεται σε νέα άτομα περίπου στα 5 m/s, όμως αυξάνεται με την ηλικία, καθώς η αρτηριοσκλήρυνση είναι μια φυσιολογική διεργασία που έρχεται με το γήρας.

Τα ευρήματα μιας συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας που κάλυψε 637 άρθρα [50] ανέδειξαν την ηλικία και την ΑΠ ως τους μόνους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που σχετίζονται σταθερά (>90% των μελετών) και ανεξάρτητα με την αΤΔΣΚ. Η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη μόλις στο 52% των μελετών φάνηκε να σχετίζεται ενώ κανένας από τους παράγοντες φύλο, ολική χοληστερόλη, χοληστερόλη υψηλής/χαμηλής πυκνότητας, τριγλυκερίδια, καπνιστικές συνήθειες ή δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) δεν βρέθηκε να επηρεάζει την αΤΔΣΚ.

Επιπλέον η αΤΔΣΚ αποτελεί έναν ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου τόσο για συνολική όσο και καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, ηλικιωμένους και τελευταίο μα όχι λιγότερο σημαντικό στο γενικό υγιή πληθυσμό. [51-55]

Στην κλασική πλέον μελέτη των Blacher και των συνεργατών του [51], αποκαλύφθηκε για πρώτη φορά η σημαντικότητα της ΤΔΣΚ ως δείκτης αρτηριοσκλήρυνσης και παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με υπέρταση. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκε ένας πληθυσμός 710 υπέρτασικών ατόμων από τους οποίους οι 180 είχαν επιβεβαιωμένη αρτηριοσκλήρυνση, ενώ οι υπόλοιποι 530 όχι. Σε όλους ανεξαρτήτως έγινε μέτρηση της ΤΔΣΚ προκειμένου να διερευνηθεί η αξιοπιστία της ως διαγνωστικού τεστ τόσο στο κομμάτι της σκληρίας των αγγείων όσο και στην πρόβλεψη του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με το σκορ κατά Framingham. Κατόπιν ανάλυσης μέσω καμπυλών ROC διαφάνηκε πως στον γενικό πληθυσμό της μελέτης η τιμή 13 m/s εμφανίζει 62% ευαισθησία, 67% ειδικότητα, 39% θετική προγνωστική και 84% αρνητική προγνωστική αξία για την διάγνωση της αρτηριοσκλήρυνσης. Η όμοια ανάλυση στον υποπληθυσμό των συμμετεχόντων δίχως

εγκατεστημένη αρτηριοσκληρήνωση για την πρόβλεψη υψηλής 10-ετούς καρδιαγγειακής θνητότητας ανέδειξε την τιμή 13 m/s με 60% ευαισθησία, 84% ειδικότητα, 67% θετική προγνωστική και 80% αρνητική προγνωστική αξία. Ακόμα εντυπωσιακότερο εύρημα όμως ήταν το γεγονός πως η αυξημένη ΤΔΣΚ (>13,5 m/s) είναι σε θέση να προβλέψει καλύτερα το 10-ετή κίνδυνο οποιουδήποτε καρδιαγγειακού συμβάματος υπό εξέταση (έμφραγμα μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, θνητότητα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος και γενική καρδιαγγειακή θνητότητα) από πολλούς γνωστούς παράγοντες κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, υπερτερεί της κρεατινίνης πλάσματος, της υπερτροφίας αριστερής κοιλίας και της ολικής/HDL χοληστερόλης στην πρόβλεψη όλων ανεξαιρέτως των ανωτέρω συμβαμάτων, υπερτερεί του καπνίσματος (>20 πακετο-έτη) για όλα πλην του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ εκτός του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο υπερτερεί και της διαγνωσθείσας υπέρτασης (>160/90 mmHg).

Η δυνατότητα ακριβούς πρόβλεψης του κινδύνου καρδιαγγειακής θνητότητας μέσω της ΤΔΣΚ σε υπερτασικούς ασθενείς επιβεβαιώθηκε από τα ευρήματα μιας μεγάλης προοπτικής μελέτης [53]. Σε αυτή έλαβαν μέρος 1045 ασθενείς με υπέρταση δίχως γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή συμπτώματα αυτής κατά το χρονικό διάστημα 1980-1996. Σε όλους είχε μετρηθεί κατά τη στρατολόγηση τους η αγγειακή σκληρία με τη μορφή της ΤΔΣΚ. Οι ερευνητές κατέγραψαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, όσον αφορά αμιγώς την καρδιά, τα καρδιακά εμφραγμάτων (θανατηφόρων και μη), τους αιφνίδιους θανάτους, τα περιστατικά παρεμβάσεων στα στεφανιαία αγγεία καθώς και τα αναφερόμενα επεισόδια στηθάγχης. Ακόμη κατεγράφησαν ως καρδιαγγειακά συμβάντα τα εγκεφαλικά επεισόδια, τα νεοευρεθέντα ανευρύσματα κοιλιακής αορτής, τα νεοευρεθέντα επεισόδια αγγειογραφικά επιβεβαιωμένης διαλείπουσας χωλότητας, η κλινικά επιβεβαιωμένη καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και η επιβεβαιωμένη με βιοψία νεφραγγειοσκληρήνωση που συνδέεται με την υπέρταση. Τα αποτελέσματα μετά το πέρας της παρακολούθησης συνηγορούν υπέρ την καθιέρωσης της μέτρησης της ΤΔΣΚ ως βασικό μέσο πρωτογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου. Πιο συγκεκριμένα, μετά από ανάλυση επιβίωσης με μοντέλα Cox διαφάνηκε στον γενικό πληθυσμό της μελέτης πως οι έχοντες τιμή ΤΔΣΚ μεγαλύτερη από 12,3 m/s εμφανίζουν 2,7-με την τιμή να κυμαίνεται μεταξύ 1,27 και 5,6- φορές περίπου μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο στεφανιαίου συνδρόμου σε σύγκριση με τους έχοντες μέτρηση < 10 m/s (ομάδα αναφοράς), λαμβάνοντας υπόψιν ηλικία, φύλο, ΑΠ, και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (καρδιακή συχνότητα, υπερχοληστερολαιμία, διαβήτη, καπνιστικές συνήθειες και προηγούμενη αντιυπερτασική αγωγή). Ο αντίστοιχος σχετικός κίνδυνος για οποιοδήποτε καρδιαγγειακό νόσημα παρόλα αυτά δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικός (p-value=0,064)

Από το ίδιο ερευνητικό κέντρο προέκυψε μια ακόμα προοπτική έρευνα πάνω σε υπερτασικούς ασθενείς με αντικείμενο τη συσχέτιση της ΤΔΣΚ και όχι μόνο της καρδιαγγειακής αλλά και της θνητότητας κάθε αιτιολογίας [56]. Η κοορτή που ερευνήθηκε αποτελούνταν από 1980 υπερτασικούς ασθενείς στους οποίους μετρήθηκε η ΤΔΣΚ κατά την ένταξη τους, με μέσο όρο παρακολούθησης τα 9,3 έτη. Από αυτούς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο βρέθηκαν να έχουν μόλις οι 182. Μετά τη συλλογή των δεδομένων επιβίωσης διενεργήθηκε στατιστική ανάλυση τόσο με μονοπαραγοντικά όσο και με πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για την πιθανότητα να αποβιώσει κάποιος είτε λόγω καρδιαγγειακού προβλήματος είτε γενικά. Απεδείχθη, από

το μονοπαραγοντικό μοντέλο πως αύξηση της ΤΔΣΚ κατά 5 m/s οδηγούσε σε 2,14 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου ανεξαρτήτως αιτιολογίας κατά την διάρκεια της παρακολούθησης, με τη σχέση να είναι στατιστικά σημαντική ($p\text{-value}<0,0001$). Ο αντίστοιχος κίνδυνος για αμιγώς καρδιαγγειακό κίνδυνο βρέθηκε ελαφρώς μεγαλύτερος (2,35), επίσης με στατιστικά σημαντική σχέση ($p\text{-value}<0,0001$). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον επίσης εμφανίζουν οι πολυπαραγοντικές αναλύσεις όπου λαμβάνεται υπόψιν η επίδραση και άλλων παραγόντων κινδύνου. Στην περίπτωση του κινδύνου για θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας συμπεριελήφθησαν στο μοντέλο η ηλικία, οι καρδιακές σφίξεις και η παρουσία ήδη καρδιαγγειακού νοσήματος. Η αύξηση επίσης της ΤΔΣΚ κατά 5 m/s αύξανε ξανά σε βαθμό στατιστικά σημαντικό την πιθανότητα θανάτου περίπου 1,34 φορές ($p\text{-value}=0,02$). Όσον αφορά την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, αντίστοιχη αύξηση επίσης οδήγησε σε μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου (1,51 vs 1,34) ($p\text{-value}=0,03$).

Στα πλαίσια της διερεύνησης της πιθανής σχέσης θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου σε υπερτασικούς ασθενείς και αγγειακής σκληρίας εκφραζόμενης με αυξημένη ΤΔΣΚ διεξήχθη μία ακόμη προοπτική έρευνα κοορτής από τον Laurent και τους συνεργάτες του [54]. Η προαναφερθείσα κοορτή αποτελούνταν από υπερτασικούς ασθενείς χωρίς συμπτώματα καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή γνωστή καρδιαγγειακή νόσο στο ατομικό τους ιστορικό. Η ΤΔΣΚ μετρήθηκε κατά την ένταξη τους στο πρωτόκολλο σε όλους ανεξαιρέτως. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης τους ήταν 7,9 έτη. Με την εφαρμογή μονοπαραγοντικών και πολυπαραγοντικών μοντέλων επιβίωσης Cox αναδείχθηκε η αυξημένη ΤΔΣΚ ως μείζων προγνωστικός παράγοντας θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου, με τη σχέση να είναι σε αμφότερες περιπτώσεις στατιστικά σημαντική. Πιο συγκεκριμένα, στη μονοπαραγοντική ανάλυση, η αύξηση κατά 4 m/s της ΤΔΣΚ συνοδευόταν με αύξηση του κινδύνου θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου 1,72 φορές, ενώ όταν οι ερευνητές έλεγξαν για κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, των επιπέδων χοληστερίνης στο αίμα, την παρουσία διαβήτη, τις καπνιστικές συνήθειες, τη μέση πίεση αλλά και την πίεση σφυγμού, η αύξηση του κινδύνου παρέμεινε στατιστικά σημαντική αν και μειώθηκε ελαφρώς (1,39 vs 1,72). Σημειωτέων στον ίδιο πληθυσμό, η πίεση παλμού, παρότι φάνηκε στη μονοπαραγοντική ανάλυση να αυξάνει σε βαθμό στατιστικά σημαντικό τον κίνδυνο θανατηφόρου εγκεφαλικού κατά 1,33 φορές, στην πολυπαραγοντική ανάλυση όπου συμπεριλήφθηκε η ηλικία, η σχέση αυτή δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική ($p\text{-value}=0,1$).

Μια διαφορετική κατηγορία ασθενών με τεκμηριωμένη αγγειακή σκληρία για τους οποίους έχει μελετηθεί η δυνατότητα πρόβλεψης μέσω της ΤΔΣΚ τόσο η ολική θνησιμότητα όσο και η καρδιαγγειακής αιτιολογίας θνησιμότητα είναι οι ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Σε μια κλασική πλέον προοπτική έρευνα ο Blacher και οι συνεργάτες του κατέδειξαν πως η ΤΔΣΚ προβλέπει με μεγάλη ακρίβεια την πιθανότητα θανάτου μεταξύ αυτών των ασθενών [57]. Τα αποτελέσματα τους βασίστηκαν σε μια κοορτή 241 αιμοκαθαιρόμενων ασθενών οι οποίοι παρακολούθηθηκαν από την ερευνητική ομάδα για μέσο όρο 72 μηνών με καταγραφή όλων των θανάτων ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Σε όλους τους συμμετέχοντες κατά την είσοδο τους στη μελέτη πραγματοποιήθηκε μέτρηση της ΤΔΣΚ, μέτρηση κλασσικού βιοχημικού προφίλ καθώς και υπέρηχος διαθωρακικός καρδιάς. Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν δύο μοντέλα επιβίωσης Cox, όπου ως συμβάν

καταγραφόταν στο ένα οι θάνατοι συμμετεχόντων ανεξαρτήτως αιτιολογίας, ενώ στο άλλο μόνο οι θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα. Στα μοντέλα συμπεριελήφθησαν ως παράγοντες η ΤΔΣΚ, η ηλικία, η τιμή της αιμοσφαιρίνης, η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) καθώς και η διάρκεια σε μήνες που κάθε ασθενής βρισκόταν σε αιμοκάθαρση. Ως ομάδα αναφοράς για την ΤΔΣΚ επιλέχθηκαν οι συμμετέχοντες με μέτρηση $< 9,4$ m/s. Βρέθηκε πως η ΤΔΣΚ είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας από όλους όσους αναφέρθηκαν είτε για τη γενική θνησιμότητα είτε για τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα μεταξύ των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Πιο συγκεκριμένα, οι νεφροπαθείς με μέτρηση ΤΔΣΚ > 12 m/s έχουν πάνω από 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν από οποιαδήποτε αιτία αλλά και ειδικά από καρδιαγγειακό νόσημα σε σύγκριση με τους νεφροπαθείς με μέτρηση ΤΔΣΚ $< 9,4$ m/s) (5,4 φορές και 5,9 φορές αντίστοιχα), λαμβάνοντας υπόψιν όλους τους ανωτέρω παράγοντες, και με τις δύο σχέσεις να είναι στατιστικά σημαντικές (p -value $<0,05$). Ενδεικτικά αναφέρεται πως η διάρκεια αιμοκάθαρσης > 50 μήνες αυξάνει, σύμφωνα με τα ευρήματα της ανάλυσης τον κίνδυνο θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας 2,8 φορές και καρδιαγγειακού θανάτου 2,2 (αμφότερες στατιστικά σημαντικές σχέσεις). Συνεπώς, η αγγειακή σκληρία διαδραματίζει σημαίνοντα ρόλο στην αυξημένη θνησιμότητα των νεφροπαθών τελικού σταδίου.

Άλλη μια σημαντική προοπτική έρευνα που επικυρώνει τα ανωτέρω ευρήματα έγινε από τον Meaume και τους συνεργάτες του [52] σε ηλικιωμένους (>70 ετών). Στη συγκεκριμένη μελέτη ο σκοπός ήταν να προσδιοριστεί ο καλύτερος δείκτης πρόβλεψης θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας μεταξύ βραχιονίου ΑΠ, πίεσης παλμού και ΤΔΣΚ, μέσα από την παρακολούθηση ενός πληθυσμού 141 ηλικιωμένων (οι ηλικίες του κυμαίνονταν από 70 έως 100 έτη) για χρονικό διάστημα 30 μηνών. Ως πίεση παλμού ορίζεται η διαφορά μεταξύ συστολικής και διαστολικής πίεσης. Μετά τη συλλογή των δεδομένων και την εφαρμογή λογιστικής παλινδρόμησης αναδεικνύεται η ΤΔΣΚ ως μείζων δείκτης πρόβλεψης της καρδιαγγειακής θνητότητας. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση της ΤΔΣΚ κατά μόλις 1 m/s αυξάνει την πιθανότητα θανάτου από καρδιαγγειακό νόσημα περίπου 19% , με την τιμή να κυμαίνεται μεταξύ 3 και 37%, ενώ συμπεριλαμβάνονται στο μοντέλο άλλοι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες όπως συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ), μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ), ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, κάθαρση κρεατινίνης, αυτονομία στη βάδιση, γλυκόζη πλάσματος, C αντιδρώσα πρωτεΐνη, λήψη αντιυπερτασικής αγωγής ή νιτροδών. Μάλιστα, όταν οι ερευνητές έθεσαν ως όριο για τη σύγκριση την τιμή ΤΔΣΚ 17,3 m/s βρέθηκε πως όσοι ηλικιωμένοι την υπερβαίνουν έχουν σχεδόν 5-πλασιο κίνδυνο να αποβιώσουν από καρδιαγγειακό νόσημα , με την τιμή να κυμαίνεται μεταξύ 1,4 και 15,7 φορές, λαμβάνοντας ξανά υπόψιν τους προαναφερθέντες συγχυτικούς παράγοντες. Τα ευρήματα αυτά έθεσαν την επιβράδυνση της αρτηριακής σκληρίας ως σημαντικό στόχο θεραπευτικής παρέμβασης προς μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ίσης, αν όχι μεγαλύτερης σημασίας, με την καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ).

Τα ευρήματα που αφορούν ηλικιωμένους ασθενείς επιβεβαιώθηκαν και από μια μεγαλύτερη αμερικανική κοορτή 2488 ηλικιωμένων ατόμων (70-79 ετών) που παρακολούθηθηκαν για 4,6 έτη [58]. Ειδικότερα, για όλους τους συμμετέχοντες ερευνήθηκε η σχέση της τιμής ΤΔΣΚ κατά την είσοδο τους στη μελέτη όχι μόνο με την καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα που εμφάνισαν κατά την περίοδο παρακολούθησης τους αλλά και με τα καρδιαγγειακά συμβάματα όπως τα στεφανιαία

σύνδρομο και τα εγκεφαλικά επεισόδια. Οι τιμές της ΤΔΣΚ των συμμετεχόντων χωρίστηκαν σε 4 τεταρτημόρια με το πρώτο να αποτελεί την κατηγορία αναφοράς στις συγκρίσεις. Αυξημένη ολική θνησιμότητα (1,5 με 1,7 φορές) και καρδιαγγειακή θνησιμότητα (2 με 3 φορές) φάνηκε να έχουν όσοι συμμετέχοντες είχαν μετρήσεις ΤΔΣΚ εκτός του εύρους της κατηγορίας αναφοράς . Παράλληλα υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τεταρτημόριων στην πιθανότητα στεφανιαίου συνδρόμου αλλά και εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ως φυσικό επακόλουθο για την καθιέρωση του ΤΔΣΚ ως προγνωστικού παράγοντα αυξημένης θνησιμότητας στην καθημερινή ιατρική πράξη, έπρεπε να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα του στο γενικό πληθυσμό, πέρα από τις ειδικές ομάδες που αναφέρθηκαν. Αυτό πραγματοποιήθηκε μέσα από την ανάλυση ενός τμήματος της κοορτής στη μελέτη Rotterdam [55]. Πιο συγκεκριμένα, μετρήθηκε σε 2835 άτομα χωρίς γνωστά προβλήματα υγείας, η ΤΔΣΚ και κατά τη διαδικασία εισόδου στην τρίτη φάση της μελέτης του Rotterdam. Οι συμμετέχοντες αυτοί παρακολούθηθηκαν για την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίου συνδρόμου ή τέλος θανάτου κάθε αιτιολογίας. Για τη στατιστική ανάλυση της συσχέτισης της ΤΔΣΚ και των ανωτέρω εκδηλώσεων οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν από τους ερευνητές σε τριτημόρια με βάση την τιμή της ΤΔΣΚ διαφορετικά για κάθε φύλο. Για τους άνδρες τα όρια για το δεύτερο και τρίτο τριτημόριο ήταν 12,3 και 14,6 m/s, ενώ αντίστοιχα για τις γυναίκες ήταν 7,8 και 11,3 m/s. Ως κατηγορία αναφοράς για τις επιμέρους συγκρίσεις επιλέχθηκε το πρώτο τριτημόριο. Η ανάλυση έγινε με τη χρήση μοντέλων Cox για την εκδήλωση οποιουδήποτε από τα συμβάντα που καταγράφονταν (καρδιαγγειακή νόσος, εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαίο σύνδρομο ή θάνατος κάθε αιτιολογίας) συμπεριλαμβάνοντας πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου όπως οι καπνιστικές συνήθειες, η ηλικία, το φύλο, η ΜΑΠ, ο καρδιακός ρυθμός, ο ΔΜΣ, η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη ή δυσλιπιδαιμίας, η χρήση αντιυπερτασικής αγωγής, το ΠΕΜΧ, ο κνημοβραχιόνιος δείκτης και η πίεση παλμού. Αποδείχθηκε πως όσοι βρίσκονταν στο τρίτο τριτημόριο ΤΔΣΚ εμφανίζουν 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο στεφανιαίου συνδρόμου, με τη σχέση αυτή να είναι στατιστικά σημαντική, λαμβάνοντας υπόψιν την ηλικία, το φύλο, τη ΜΑΠ, και την καρδιακή συχνότητα. Οι αντίστοιχοι κίνδυνοι για εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο κάθε αιτιολογίας είναι 2,3 και 1,4 αντίστοιχα, με αμφότερες τις σχέσεις να είναι στατιστικά σημαντικές.

Η μείζονα σημασία της ΤΔΣΚ στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη μείωση της θνησιμότητας τόσο της καρδιαγγειακής όσο και της ολικής επιβεβαιώθηκε και μέσα από μετα-αναλύσεις. Η πρώτη σημαντική μετα-ανάλυση προς αυτή την κατεύθυνση διενεργήθηκε το 2014 και συνέλεξε δεδομένα που αφορούσαν 17.635 συμμετέχοντες σε προοπτικές μελέτες [59]. Μετά από την ανάλυση των ερευνών που επιλέχθηκαν φάνηκε πως το hazard ratio ανά αύξηση της ΤΔΣΚ κατά 1 τυπική απόκλιση (ΤΑ) για στεφανιαίο σύνδρομο, εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακή νόσο και θνησιμότητα (καρδιαγγειακής ή κάθε αιτιολογίας) εμφανίζεται στατιστικά σημαντικά αυξημένο (1,35, 1,54, 1,45, 1,41, 1,22 αντίστοιχα) (p -values<0,001) όταν λαμβάνονται υπόψιν στο μοντέλο η ηλικία και το φύλο. Η στατιστικά σημαντική σχέση παραμένει ακόμα και όταν προστεθούν και άλλοι γνωστοί παράγοντες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, επιπέδων ολικής και HDL χοληστερόλης, οι καπνιστικές συνήθειες και η αντιυπερτασική αγωγή. Το γεγονός πως η αυξημένη αγγειακή σκληρία συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα ανεξαρτήτως

αιτιολογίας χρήζει ιδιαίτερης μνείας καθώς καταδεικνύει πως οι επιπτώσεις της αρτηριοσκληρυνσης επεκτείνονται εκτός καρδιαγγειακού συστήματος.

Η μέτρηση αγγειακής σκληρίας μπορεί επίσης να τροποποιήσει την αποτελεσματικότητα ήδη υπαρχόντων μοντέλων πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου. Δανοί ερευνητές συνέκριναν την διακριτική ικανότητα πινάκων της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (ESH) και του SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) καθώς και την επίδραση στην ευαισθησία, ειδικότητα και θετική/αρνητική διαγνωστική αξία δεικτών υποκλινικής βλάβης οργάνων στόχων [60]. Ως υποκλινική βλάβη οργάνων στόχων ορίστηκε η μικροαλβουμινουρία/μακροαλβουμινουρία, η υπερτροφία αριστερής (ΑΡ) κοιλίας [μάζα ΑΡ κοιλίας (άνδρες/γυναίκες) 125/110 g/m²], η αυξημένη τιμή ΤΔΣΚ (> 12 m/s) καθώς και η παρουσία αθηρωματικών πλακών. Ο πληθυσμός υπό διερεύνηση ήταν 1344 Δανοί χωρίς ιστορικό διαβήτη, εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος, που δεν λάμβαναν υπολιπιδαιμική, αντιδιαβητική, ή καρδιαγγειακή αγωγή, παρόλα αυτά είχαν αυξημένη σε σχέση με την ιδανική ΑΠ (>120/80 mmHg). Οι συμμετέχοντες παρακολούθηθηκαν για 12,8 έτη για καρδιαγγειακό σύμβαμα ή θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Φάνηκε στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης πως η προσθήκη της υποκλινικής βλάβης στο μοντέλο ESH αυξάνει την ευαισθησία του σε βαθμό όμως μη στατιστικά σημαντικό τόσο για καρδιαγγειακό σύμβαμα (p-value=0,16) όσο και για θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας (p-value=0,22), ενώ αντίθετα μειώνει την ειδικότητα σε βαθμό στατιστικά σημαντικό για αμφότερα (p-value<0,001). Η θετική και η αρνητική διαγνωστική αξία των μοντέλων δεν βρέθηκε να διαφέρει.

Λόγω της αποδεδειγμένης πλέον ικανότητας της ΤΔΣΚ να προβλέπει με ακρίβεια τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όχι μόνο σε ομάδες ασθενών με υποκείμενα νοσήματα αλλά και στον γενικό πληθυσμό, η έρευνα επικεντρώθηκε στον καθορισμό ορίων ανάλογα με την ηλικία. Η καθιέρωση των ορίων αυτών βασίστηκε σε έναν ευρωπαϊκό πληθυσμό αποτελούμενο από 1.455 άτομα με ιδανική/φυσιολογική ΑΠ προερχόμενα από έναν μεγαλύτερο, 11.092 ατόμων, χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο που όμως είχαν ΑΠ εκτός των κατηγοριών που αναφέρθηκαν [61]. Η ΤΔΣΚ κατηγοριοποιήθηκε με βάση την ηλικία και την ΑΠ. Ο διαχωρισμός των ηλικιών έγινε ανά δεκαετία (<30, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 και ≥ 70 ετών), ενώ οι κατηγορίες ΑΠ ήταν: ιδανική <120/80 (κατηγορία αναφοράς), φυσιολογική ≥120/80 και <130/85, υψηλή φυσιολογική, ≥130/85 και <140/90, βαθμού Ι υπέρταση ≥140/90 και <160/100, βαθμού ΙΙ/ΙΙΙ υπέρταση ≥160/100 mmHg. Η κατανομή που προέκυψε επιτρέπει την ταυτοποίηση ατόμων που βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο με άμεσο αποτέλεσμα την εντατικοποίηση της παρακολούθησης τους. Αξίζει όμως να επισημανθεί πως, τα αποτελέσματα της παρούσας συγχρονικής έρευνας προσφέρουν ακριβή όρια της διακύμανσης της ΤΔΣΚ στον υγιή πληθυσμό, αλλά η φύση της έρευνας δεν προσφέρει πληροφορίες για την εξέλιξη της ΤΔΣΚ μέσα στο χρόνο. Είχε καθιερωθεί αρχικά ως αδρό όριο συνδυασμένο με αυξημένη πιθανότητα καρδιαγγειακού συμβάματος η τιμή ΤΔΣΚ ≥12 m/s [62], όμως στην συνέχεια το όριο τέθηκε κατόπιν συμφωνίας στην τιμή 10 m/s [63]. Αξίζει να επισημανθεί πως παρότι έχουν θεσπιστεί τα ανωτέρω όρια αυξημένου κινδύνου η σχέση τιμής ΤΔΣΚ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι συνεχής, οπότε όσο αυξάνει η αγγειακή σκληρία αυξάνεται και η πιθανότητα για καρδιαγγειακή νόσο.

Πάχος έσω μέσου χιτώνα/αθηρωματικές πλάκες

Τόσο το PEMX των καρωτίδων όσο και η παρουσία αθηρωματικών πλακών είναι άλλοι δύο καλά μελετημένοι και εύκολα μετρήσιμοι δείκτες πρόδρομης αγγειακής βλάβης. Η

μη παρεμβατική φύση της μέτρησης τους με υπέρηχο καθώς επίσης και η ευρεία διαθεσιμότητα συσκευών υπερήχων στην κοινότητα αλλά και η μικρή καμπύλη εκμάθησης έχουν ευνοήσει τους δύο αυτούς δείκτες στο να λάβουν ιδιαίτερος σημαντική θέση στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η διάκριση μεταξύ των δύο αυτών δεικτών είναι σημαντικό να γίνει καθώς εύκολα συγχέονται. Το PEMX προκύπτει από τη μέτρηση μέσω μηχανήματος υπερήχων της απόστασης του ενδοθηλίου από το στρώμα συνδετικού ιστού ορογόνου χιτώνα της αρτηρίας. Η μέτρηση πραγματοποιείται κατά προτίμηση στην κοινή καρωτίδα μακριά από το διχασμό της, όπως προτείνει το κείμενο συμφωνίας του Mannheim [64]. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία έχει θέσει ως όριο τα 0,9 mm [65, 66], αν και σε πληθυσμούς εκτός Ευρώπης φαίνεται πως το συγκεκριμένο όριο οδηγεί σε λανθασμένη ταξινόμηση [67]. Από την άλλη, η αθηρωμάτωση των καρωτίδων αποτελεί ένα πιο προχωρημένο στάδιο ή μια διαφορετική έκφραση της αρτηριοσκλήρυνσης σε σχέση με το PEMX. Η παρουσία αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες πραγματοποιείται επίσης με τη χρήση υπερήχου, αλλά η διάκριση από μια τοπική πάχυνση του ενδοθηλίου είναι συχνά δύσκολη έως αδύνατη, καθώς δεν υπάρχουν κοινώς συμφωνημένες οδηγίες για τη διάκριση, οπότε εξαρτάται από αυτόν που διενεργεί την εξέταση. Παρόλα αυτά, συχνά χρησιμοποιείται ως ορισμός αθηρωματικής πλάκας $PEMX > 1,5$ mm σε κάποιο σημείο της καρωτίδας, αν και αυτό θεωρείται υπεραπλούστευση.

Η μέτρηση του PEMX πραγματοποιείται, όπως αναφέρθηκε, με τη χρήση υπερήχων στις καρωτίδες άμφω του ασθενούς υπό εξέταση. Το πάχος του ενδοθηλίου στα αγγεία αν και αυξάνεται προοδευτικά με την πάροδο της ηλικίας σχετίζεται άμεσα με όλους τους γνωστούς παράγοντες αγγειακού κινδύνου. Αυτό εκφράζεται και στην κλινική πράξη, καθώς έχει φανεί από πολλές μελέτες πως οι ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή με κλινικά εκφραζόμενη αγγειακή νόσο εμφανίζουν αυξημένες τιμές PEMX [64]. Σε μια μετα-ανάλυση 16 μελετών που συμπεριέλαβαν 36.984 συμμετέχοντες με μέσο όρο παρακολούθησης τα 7 έτη, οι οποίοι υποβάλλονταν σε ετήσια μέτρηση του PEMX, φάνηκε πως η αύξηση του δείκτη κατά 0.1 mm από την τιμή κατά την έναρξη της παρακολούθησης συνδυάζεται με αύξηση 16 % του κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα, ενώ λαμβάνονται υπόψιν η ηλικία, το φύλο, η μέση αύξηση του PEMX και οι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου.

Το αν όμως η προσθήκη του PEMX σε ένα ήδη υπάρχον μοντέλο πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου βελτιώνει την αποτελεσματικότητα του δεύτερου είναι αντικείμενο συζήτησης. Σε μια ευρεία μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 14 μελέτες κοορτής από το γενικό πληθυσμό (45.828 άτομα) με μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 11 έτη, φάνηκε πως η προσθήκη μετρήσεων PEMX στο κλασσικό σκορ της μελέτης Framingham για την πρόβλεψη εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού δεν προσέθεσε μεγάλη διακριτική ικανότητα [68]. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση υπολογίστηκε στο 3,6% (95% CI: 2,7 %-4,6%) σε όλους τους συμμετέχοντες, δίχως να παρατηρείται κάποια διαφορά μεταξύ των δύο φύλων. Πρέπει όμως να σημειωθεί πως τα αποτελέσματα που προέκυψαν καθίσταται δύσκολο να γενικευθούν καθώς η συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων ήταν Καυκάσιας φυλής, ενώ τα 11 έτη παρακολούθησης θεωρούνται σχετικά μικρό χρονικό διάστημα για την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασυμπτωματικά ή άτομα χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Προκειμένου η μέτρηση PEMX να καταστεί πιο εύχρηστη για την καθημερινή κλινική πράξη στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου, έχουν

θεσπιστεί όρια αναφοράς. Μέσα από τη μελέτη 24.871 ατόμων που είχαν υποβληθεί σε μέτρηση PEMX μέσω υπερήχου προερχόμενων από 24 κέντρα αναφοράς ανά την υφήλιο προέκυψαν τα προαναφερθέντα όρια [69], τα οποία έχουν υπολογιστεί με βάση την ηλικία και το φύλο τόσο σε υγιή πληθυσμό όσο και σε άτομα με προδιαθεσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Όσον αφορά την εύρεση αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες, φαίνεται πως μπορούν πιο αποτελεσματικά σε σχέση με τη μέτρηση του PEMX να προβλέψουν μελλοντικά στεφανιαία σύνδρομα [70]. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από τη μετα-ανάλυση 11 προοπτικών μελετών με το συνολικό αριθμό συμμετεχόντων να φτάνει τους 54.336 ασθενείς. Βρέθηκε πως η περιοχή κάτω από την καμπύλη [Area Under the Curve (AUC)] της εύρεσης αθηρωματικής πλάκας στις καρωτίδες είναι μεγαλύτερη σε σχέση με της αντίστοιχη του παθολογικού PEMX όσον αφορά την πρόβλεψη του εμφράγματος μυοκαρδίου. Ακόμη, η μετα-ανάλυση έδειξε πως το ποσοστό εμφράγματος μέσα στη δεκαετία μετά από αρνητικό εύρημα για καρωτιδική αθηρωματική πλάκα ήταν χαμηλότερα σε σχέση με το αντίστοιχο μετά από αρνητική εξέταση για αυξημένο PEMX (4% vs 4,7%). Αντίστοιχα αποτελέσματα σχετικά με την υπεροχή της ανεύρεσης καρωτιδικών πλακών όσον αφορά την πρωτογενή καρδιαγγειακή πρόληψη έναντι της μέτρησης του PEMX προέκυψαν και από συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας [71]. Εκεί οι ερευνητές μετά από επεξεργασία 25 μελετών συνέκριναν την προστιθέμενη προγνωστική αξία διαφόρων δεικτών όπως η εύρεση καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών, το PEMX, η ασβέστωση στεφανιαίων αγγείων και η διαστολή προκαλούμενη από τη ροή. Ενώ οι πλάκες προσέθεταν προγνωστική αξία, εκφραζόμενη μέσω του δείκτη c , που κυμαίνονταν μεταξύ 0,01 και 0,05 ανεξαρτήτως μοντέλου, η αντίστοιχη προστιθέμενη αξία για το PEMX βρισκόταν σημαντικά χαμηλότερη μεταξύ 0 και 0,03.

Σε ίδιο μήκος κύματος κυμαίνονται και τα αποτελέσματα της μελέτης «The Three-City Study» [72]. Σε αυτή την προοπτική μελέτη με πληθυσμό σχεδόν 6.000 ατόμων χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο, ηλικίας 65-85 ετών, του οποίου ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 5,4 έτη έγινε μέτρηση τόσο του PEMX όσο και έλεγχος για παρουσία αθηρωματικών πλακών. Οι συμμετέχοντες παρακολουθήθηκαν για εμφάνιση στεφανιαίου συνδρόμου. Βρέθηκε πως η παρουσία αθηρωματικών πλακών και κυρίως ≥ 2 πλακών σχετίζεται σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό και στατιστικά σημαντικά με εκδήλωση στεφανιαίας νόσου στο μέλλον (σχετικός κίνδυνος = 2,2, CI: 1,6-3,1) σε σχέση με την αυξημένη τιμή PEMX [σχετικός κίνδυνος = 0,8 (πέμπτο/πρώτο πεμπτημόριο), CI: 0,5-1,2].

Όσον αφορά την προσθήκη του ελέγχου για αθηρωματικές πλάκες σε προϋπάρχοντα μοντέλα πρόβλεψης καρδιαγγειακού συμβάματος με βάση αμιγώς παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία ή κάπνισμα), ο συνδυασμός της μέτρησης PEMX και ελέγχου για πλάκες προσθέτει μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα σε σύγκριση τόσο με το αρχικό μοντέλο όσο και με την προσθήκη του κάθε δείκτη ξεχωριστά. Τα ευρήματα αυτά προκύπτουν από τη μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), μια ευρείας έκτασης προοπτική επιδημιολογική μελέτη με 15.792 συμμετέχοντες [73]. Κατά την ανάλυση που διενεργήθηκε συγκρίθηκαν οι καμπύλες ROC που προέκυψαν από το εκάστοτε μοντέλο με παραδοσιακούς παράγοντες με αυτές που προέκυψαν με την προσθήκη είτε μέτρησης PEMX είτε εύρεσης αθηρωματικών είτε και των δύο δεικτών. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη για την παρουσία όλων των δεικτών ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με όλους τους

άλλους συνδυασμούς , υποδεικνύοντας έτσι πως η μέτρηση και των δύο δεικτών μπορεί να προβλέψει καλύτερα την πιθανότητα στεφανιαίου συνδρόμου, οπότε ίσως θα έπρεπε να προτιμάται στην κλινική πράξη της πρωτογενούς πρόληψης του καρδιαγγειακού κινδύνου για καλύτερη ταξινόμηση των ασθενών σε κατηγορίες κινδύνου.

Μεθοδολογία

Σχεδιασμός μελέτης και πληθυσμός

Ο πληθυσμός των ασθενών με ηπατίτιδα C προήλθε από το Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας του ΓΝΑ «Λαϊκό», ενώ των συγκρινόμενων μαρτύρων από τα δεδομένα του αρχείου της Μονάδας Καρδιαγγειακής Πρόληψης της Κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας. Οι ασθενείς εξομοιώθηκαν ένας προς έναν με τους μάρτυρες ως προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες-ηλικία (μέγιστη απόκλιση 2 έτη), καπνιστικές συνήθειες, παρουσία υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας , σακχαρώδους διαβήτη, ΔΜΣ (μέγιστη απόκλιση 4 kg/m²), ΣΑΠ κατά την εξέταση (μέγιστη απόκλιση 10 mmHg). Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν πλήρη καταγραφή στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων της Μονάδας Καρδιαγγειακής Πρόληψης της Κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του «Λαϊκού» Νοσοκομείου και όλοι οι συμμετέχοντες παρέιχαν γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση σύμφωνα με τη διακήρυξη του Ελσίνκι. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν: ηλικία <18 έτη, η λήψη αγωγής στο παρελθόν για ηπατίτιδα C, η εγκυμοσύνη, η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια της εξέτασης, οποιαδήποτε τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής τον τελευταίο μήνα, η ύπαρξη άλλου ηπατικού νοσήματος πέραν της ηπατίτιδας C. Ζητήθηκε από όλα τα άτομα να απέχουν από φαγητό ή οποιαδήποτε αγγειοδραστική ουσία ή φάρμακο το πρωί της εξέτασης. Πριν τις μετρήσεις αγγειακών βιοδεικτών στο εργαστήριο, έγινε καταγραφή του ύψους και του βάρους των ηπατοπαθών από εκπαιδευμένο προσωπικό ενώ υπολογίστηκε και ο ΔΜΣ με τη χρήση των ανωτέρω δεδομένων. Το ύψος καταγραφόταν με προσέγγιση 0,1 cm με εμπορικά διαθέσιμη ράβδο μέτρησης ύψους, χωρίς παπούτσια με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα και την ράχη ευθυγραμμισμένη. Το βάρος καταγραφόταν στα κοντινότερα 10 γραμμάρια με ψηφιακή ζυγαριά (Seca), με τον συμμετέχοντα χωρίς παπούτσια και με τον ελάχιστο δυνατό ρουχισμό. Ο ΔΜΣ υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο βάρος σε χιλιόγραμμα διά το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα. Ως δυσλιπιδαιμία ορίστηκε η ήδη υπάρχουσα διάγνωση από θεράποντα ιατρό ή τιμές LDL χοληστερόλης πλάσματος νηστείας >160 mg/dl ή/και η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής. Ως αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) ορίστηκαν επίπεδα ΣΑΠ / ΔΑΠ ≥ 130 ή/και ≥ 80 mmHg με χρήση 24ωρης περιπατητικής καταγραφής ή η λήψη αντιπερτασικής αγωγής. Ως σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) ορίστηκαν τιμές γλυκόζης νηστείας ≥ 126 mg/dl ή HbA1c >6.5 mg/dl ή/και λήψη αντιδιαβητικής αγωγής.

Στατική καταγραφή πίεσης και ανακλώμενων κυμάτων πίεσης στο ιατρείο

Η ΑΠ στο ιατρείο μετρήθηκε κατά τις πρωινές ώρες (8:30 – 12:30) μετά από παραμονή σε ύπτια θέση για τουλάχιστον 10 λεπτά και κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες θερμοκρασίας (22 – 25°C). Πραγματοποιήθηκαν 3 μετρήσεις της βραχιόνιας ΑΠ (με μεσοδιάστημα 1 λεπτού) στο δεξί χέρι με χρήση μιας πιστοποιημένης, αυτόματης, ταλαντωσιμετρικής συσκευής (Microlife Watch BP Office, MicrolifeAG, Widnau, Switzerland). Στη συνέχεια ο μέσος όρος των 3 αυτών μετρήσεων, όπως και η ΜΑΠ χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση.

Η ΤΔΣΚ υπολογίστηκε σύμφωνα με τη μεθοδολογία που έχει ήδη περιγραφεί αλλού [74], με χρήση της συσκευής SpyrmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australia) [62]

Το αΠΕΜΧ, όσο και δεξιάς (δΠΕΜΧ) καρωτίδας καθώς και η ύπαρξη τοπικά αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες άμφω και στις μηριαίες αρτηρίες ελέγχθηκε μέσω συσκευής υπερήχων (GE Logic V5 Expert) από εκπαιδευμένο ερευνητή, με τον ασθενή σε ύπτια θέση για τουλάχιστον 10 λεπτά σε ελεγχόμενες συνθήκες εργαστηρίου (22-25°C) αμέσως μετά τη μέτρηση της ΤΔΣΚ. Όλες οι μετρήσεις διενεργήθηκαν από τον ίδιο ερευνητή προκειμένου να αποφευχθεί το σφάλμα μελετητή.

Στατιστική ανάλυση

Όλες οι αναλύσεις διενεργήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου STATA 13.0 [75]. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5%, επομένως ως στατιστικά σημαντικά θεωρήθηκαν τα αποτελέσματα με $p\text{-values} \leq 0,05$. Για την περιγραφή τους στις ποιοτικές μεταβλητές (φύλο, διαγνωσθείσα υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος, καπνιστικές συνήθειες) χρησιμοποιήθηκαν απόλυτες τιμές και ποσοστά. Αντίστοιχα στις ποσοτικές μεταβλητές (ηλικία, ΔΜΣ, ΜΑΠ, αΠΕΜΧ, δΠΕΜΧ, ΤΔΣΚ) έγινε χρήση της διάμεσης τιμής και του ενδοτεταρτημοριακού εύρους, καθώς τα ιστογράμματα συχνότητων τους δεν προσομοίαζαν την κανονική κατανομή, ενώ έγινε έλεγχος και με το Shapiro-Wilk test. Για τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων για τα οποία δεν ήταν δυνατό να γίνει πλήρης εξομοίωση (ΜΑΠ, καρδιακή συχνότητα και ηλικία), ελέγχθηκαν με Wilcoxon sign rank test για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς. Λόγω της καλής εξομοίωσης κατέστη δυνατό να εφαρμοστούν στατιστικές δοκιμασίες κατά ζεύγη. Για την παρουσία αθηρωματικών πλακών έγινε χρήση του χ^2 test ενώ στις περιπτώσεις των αΠΕΜΧ, δΠΕΜΧ και ΤΔΣΚ η σύγκριση πραγματοποιήθηκε μέσω του Wilcoxon sign rank test, καθώς δεν πληρούνταν οι απαραίτητες προϋποθέσεις για την εφαρμογή του t-test κατά ζεύγη - κανονική κατανομή για τη διαφορά κάθε μεταβλητής υπό εξέταση. Επιπρόσθετα, διενεργήθηκε πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση με την προσθήκη πιθανών συγχυτικών παραγόντων (καρδιακή συχνότητα και ΜΑΠ) για τη σύγκριση ασθενών-μαρτύρων για αΠΕΜΧ, δΠΕΜΧ και ΤΔΣΚ. Οι συγκεκριμένες μεταβλητές αποτελούν γνωστούς από τη βιβλιογραφία παράγοντες [74] οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν την ακρίβεια της μέτρησης των ανωτέρω αγγειακών δεικτών και ήταν οι μόνοι που δεν ήταν δυνατό να εξαιρεθεί η πιθανή τους επίδραση μέσω της εξομοίωσης ασθενών-μαρτύρων που διενεργήθηκε. Για την παρουσία αθηρωματικών πλακών πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική conditional λογιστική παλινδρόμηση, καθώς η επίδραση όλων των γνωστών συγχυτικών παραγόντων [74] ήταν δυνατό να ελεγχθεί μέσω της εξομοίωσης.

Αποτελέσματα

Στο τέλος της διαδικασίας εξομοίωσης προς εξάλειψη της επίδρασης σημαντικών συγχυτικών παραγόντων προέκυψαν 30 ζεύγη ασθενών μαρτύρων. Τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων, οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου καθώς και οι φαρμακευτικές αγωγές που λαμβάνουν τόσο οι πάσχοντες από ηπατίτιδα C όσο και οι εξομοιωμένοι μάρτυρες συνοψίζονται στον **Πίνακα 1**. Παρατηρεί κανείς πως η συντριπτική πλειοψηφία αυτών είναι άνδρες (80%), ενεργοί καπνιστές (60%) και οριακά υπέρβαροι ($\Delta\text{ΜΣ} > 24,9$). Επιπλέον, οι συμμετέχοντες που πάσχουν από κάποιο νόσημα που αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως υπέρταση, διαβήτης ή δυσλιπιδαιμία, είναι μειοψηφία ($\leq 10\%$).

Τα αποτελέσματα των συγκρίσεων που αφορούν την παρουσία αθηρωματικών πλακών καθώς και αΠΕΜΧ, δΠΕΜΧ και ΤΔΣΚ απεικονίζονται στα **Γραφήματα (α-δ)**, ενώ τα αποτελέσματα των συγκρίσεων που έγιναν συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**. Διαφαίνεται πως οι πάσχοντες από ηπατίτιδα C έχουν αυξημένη επίπτωση αθηρωμάτωσης σε σύγκριση με τους εξομοιωμένους μάρτυρες, όπως απεικονίζεται και στο **Γράφημα α** με τη διαφορά μεταξύ τους να είναι στατιστικά σημαντική (p -value=0,03). Τα αποτελέσματα όμως δεν είναι τόσο σαφή όσον αφορά τους δείκτες τόσο αγγειακής σκληρίας (ΤΔΣΚ) όσο και του πάχους έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (αΠΕΜΧ, δΠΕΜΧ). Τα αποτελέσματα απεικονίζονται με τη μορφή θηκογραμμάτων (boxplot) **Γραφήματα (β-δ)**. Όσον αφορά το cf-PWV οι μάρτυρες φαίνεται να έχουν υψηλότερες τιμές αγγειακής σκληρίας σε σχέση με τους ηπατοπαθείς, χωρίς ωστόσο η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (p -value=0,07). Στις μετρήσεις του αΠΕΜΧ οι ασθενείς με τη λοίμωξη εμφανίζουν ελαφρώς υψηλότερες τιμές με την εικόνα να είναι αντίστροφη στις μετρήσεις του δΠΕΜΧ. Αμφότερες οι διαφορές είναι μη στατιστικά σημαντικές (p -value=0,21 και p -value=0,98 αντίστοιχα).

Προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η σχέση μεταξύ δεικτών υποκλινικής αγγειακής βλάβης αλλά και της παρουσίας αθηρωματικών πλακών με τη χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C εφαρμόστηκαν μοντέλα γραμμικής και λογιστικής παλινδρόμησης με την προσθήκη πιθανών συγχυτικών παραγόντων (καρδιακή συχνότητα και ΜΑΠ) στις περιπτώσεις της γραμμικής. Τα αποτελέσματα όλων των εφαρμοζόμενων μοντέλων απεικονίζονται συνοπτικά στους **Πίνακες 3-6**. Όπως φαίνεται για την ΤΔΣΚ, υπάρχει η τάση για τους ηπατοπαθείς να έχουν 0,44 m/s χαμηλότερη ταχύτητα σε σχέση με τους εξομοιωμένους μάρτυρες, χωρίς ωστόσο η σχέση να είναι στατιστικά σημαντική (p -value=0,16). Η προσθήκη στο μοντέλο των πιθανών συγχυτικών παραγόντων αποκαλύπτει πως η παρουσία του ιού της ηπατίτιδας C προκαλεί πάχυνση του ενδοθηλίου της αριστερής και της δεξιάς καρωτίδας 0,01 και 0,02 mm αντίστοιχα σε σχέση με τους μάρτυρες, με τη σχέση για άλλη μια φορά να μην είναι στατιστικά σημαντική (p -value=0,79 κ p -value=0,46). Στην περίπτωση της παρουσίας αθηρωματικών πλακών, οι ασθενείς έχουν πάνω από τριπλάσιο κίνδυνο αθηρωμάτωσης σε σχέση με τους μάρτυρες (OR=3,7) με τη σχέση να είναι στατιστικά σημαντική (p -value=0,05).

Συζήτηση

Φαίνεται με βάση τα αποτελέσματα της συγχρονικής έρευνας που διενεργήθηκε πως οι ηπατοπαθείς από τον ιό της ηπατίτιδας C φέρουν αυξημένο αθηρωματικό φορτίο σε σύγκριση με τους εξομοιωμένους ως προς πολλαπλούς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες μάρτυρες που επιλέχθηκαν. Παρόλα αυτά τόσο οι δείκτες αγγειακής σκληρίας όσο και πάχους ενδοθηλίου δεν φάνηκε να διαφέρουν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Επί της ουσίας δηλαδή, ο ιός στον πληθυσμό μας προκαλεί αμιγώς αθηρογένεση χωρίς να αυξάνει ούτε τη σκληρία των αγγείων ούτε ΠΕΜΧ τους. Επιπλέον, καθώς διαχωρίσαμε την μέτρηση του ΠΕΜΧ από την εύρεση αθηρωματικών πλακών, το αυξημένο πάχος ήταν δείκτης κατά βάση της δράσης συστηματικών παραγόντων κινδύνου αγγειακής βλάβης όπως η ΑΠ ή η δυσλιπιδαιμία. Τα ευρήματα αυτά έρχονται εν μέρει σε συμφωνία με τις πρώτες θεμελιώδεις ιαπωνικές μελέτες [44, 76, 77] που ανέδειξαν την πιθανή επίδραση του ιού της ηπατίτιδας C στην αγγειακή βλάβη. Πιο συγκεκριμένα σε όλες τις προαναφερθείσες συγχρονικές μελέτες οι

ηπατοπαθείς φέρουν αυξημένο αθηρωματικό φορτίο το οποίο μεταφράζεται τόσο σε στατιστικά σημαντική διαφορά στο PEMX, όσο και στην επίπτωση αθηρωματικών πλακών. Μία μάλιστα από αυτές [77] πραγματοποιήθηκε μεταξύ ασθενών που έπασχαν από διαβήτη τύπου II, που αποτελεί γνωστό και σημαντικό παράγοντα κινδύνου αρτηριοσκλήρυνσης και αθηρωμάτωσης καταδεικνύοντας με αυτό τον τρόπο το ρόλο του ιού της ηπατίτιδας C ως επιπλέον βλαπτικού παράγοντα που δρα ακόμα και σε ήδη δυσλειτουργούντα αγγεία. Προς την ίδια κατεύθυνση δείχνει και μια ιταλική προοπτική μελέτη [47] η οποία καταλήγει στο συμπέρασμα πως οι χρόνιοι ηπατοπαθείς από τον ιό της ηπατίτιδας C εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα υποκλινικών αγγειακών βλαβών με τη μορφή των αθηρωματικών πλακών σε σχέση με τους μάρτυρες. Μάλιστα το αυξημένο πάχος του ενδοθηλίου που παρουσιάζουν οι ηπατοπαθείς σε σχέση με τους συγκρινόμενους υγιείς πληθυσμούς φαίνεται πως παραμένει στατιστικά σημαντικό ακόμα και όταν ληφθούν υπόψιν κλασσικοί παράγοντες αγγειακής βλάβης όπως η ηλικία, το φύλο, η ΣΑΠ, η διάγνωση ΣΔ, η γλυκόζη νηστείας, τα επίπεδα LDL και οι καπνιστικές συνήθειες του ατόμου [78]. Τα ευρήματα αυτά φαντάζουν αναμενόμενα αν εξεταστούν υπό το πρίσμα του ευρέως προτεινόμενου μηχανισμού δράσης του ιού στα αγγεία που είναι η άμεση προσβολή αυτών. Ο ιός έχει βρεθεί με τη χρήση PCR εντός αθηρωματικών πλακών [34, 45], εύρημα που συνηγορεί υπέρ της δημιουργίας τοπικά φλεγμονής και ευόδωσης της αθηρωματικής διαδικασίας. Αν και δεν επιβεβαιώθηκε από τα ευρήματα μας όπου οι πάσχοντες από ηπατίτιδα C είχαν χαμηλότερες τιμές ΤΔΣΚ, η αγγειακή σκληρία φαίνεται να είναι αυξημένη σε αυτούς τους ασθενείς [46], ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες αρτηριοσκλήρυνσης. Η διαφορά αυτή πιθανώς να οφείλεται στο μέγεθος του δείγματος μας, το οποίο είναι σχετικά μικρό.

Όμως δεν φαίνεται να καταλήγει στο σύνολο της η βιβλιογραφία στο συμπέρασμα πως η χρόνια ηπατίτιδα C αποτελεί παράγοντα πρόδρομης αγγειακής νόσου και κατά άμεση συνέπεια όλοι οι πάσχοντες πρέπει να υποβάλλονται σε αγγειακό έλεγχο ή στενή καρδιαγγειακή παρακολούθηση. Σε μια προοπτική έρευνα που διήρκησε 5 έτη με τη συμμετοχή 40 χρονίως πασχόντων από ηπατίτιδα C και 40 υγιών μαρτύρων βρέθηκε πως η λοίμωξη από τον ιό όχι μόνο δεν επιτάχυνε την αγγειακή βλάβη αλλά αντίθετα είχε ρόλο προστατευτικού παράγοντα [79]. Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές πραγματοποίησαν μετρήσεις μέσω υπερήχου στον πληθυσμό υπό μελέτη τόσο κατά την ένταξη των συμμετεχόντων, όσο και μετά το πέρας 5 ετών. Μετά το τέλος της παρακολούθησης ενώ το αθηρωματικό φορτίο και των δύο συγκρινόμενων ομάδων παρέμεινε αμετάβλητο, οι μάρτυρες εμφάνισαν PEMX σε βαθμό στατιστικά σημαντικό (p -value<0,05) σε σχέση με τους ασθενείς. Στην ίδια κατεύθυνση κινήθηκε και μια προοπτική έρευνα από την Τουρκία, στον ειδικό πληθυσμό όμως των χρονίως αιμοκαθαιρόμενων ασθενών [80]. Στον πληθυσμό των 72 ατόμων που συμμετείχαν και στους οποίους μετρήθηκε η αγγειακή βλάβη μέσω υπερήχου (αθηρωματικό φορτίο και PEMX) δεν εντοπίστηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι συμμετέχοντες βέβαια ήταν ασθενείς όλοι τους με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, μια κατάσταση που συνοδεύεται με βαριά αρτηριοσκλήρυνση. Έτσι είναι εξαιρετικά ισχυρή η πιθανότητα η επίδραση του ιού της ηπατίτιδας C στα αγγεία να μην είναι δυνατόν να αναδειχθεί πάνω στο ήδη βαρέως πάσχον αγγειακό υπόστρωμα αυτής της ομάδας ασθενών.

Παρόμοια ευρήματα προκύπτουν και από την έρευνα της επίδρασης του ιού στα αγγεία μιας άλλης ομάδα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, των ανθρώπων που ζουν με τον ιό της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας [Human Immunodeficiency Virus (HIV)]. Η ομάδα

αυτή, πλέον, έχει αποδεδειγμένα αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου λόγω της βλάβης που προκαλεί ο ιός HIV στα αγγεία. Ενδεικτικά αναφέρεται πως σύμφωνα με πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας [81] όσοι ζουν με τον ιό έχουν παραπάνω από διπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακού νοσήματος, ενώ περίπου 2,6 εκατομμύρια παραγωγικά έτη ανά έτος χάνονται. Υπό αυτό το πρίμα εξετάστηκε αν η επιπλέον λοίμωξη από HCV σε οροθετικές γυναίκες που βρίσκονται υπό παρακολούθηση αυξάνει τον επιπολασμό αθηρωματικών πλακών ή ΠΕΜΧ [82]. Στο τέλος της έρευνας η μέση τιμή του μετρούμενου πάχους δεν διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεταξύ της ομάδας με συλλοίμωξη και της ομάδας με προσβολή μόνο από τον ιό HIV ενώ ήταν σημαντικά αυξημένο σε σχέση με την ομάδα που δεν είχε μολυνθεί από κανέναν από τους δύο ιούς. Ο επιπολασμός καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα της συλλοίμωξης. Παρόλα αυτά, όταν στη διαδικασία της στατιστικής ανάλυσης ελήφθησαν υπόψιν και άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως ηλικία, φυλή, διάρκεια σε έτη καπνίσματος, διαβήτη, επίπεδα ολικής και HDL χοληστερόλης, συστολική και διαστολική πίεση, τόσο για το ΠΕΜΧ όσο και για τον κίνδυνο εμφάνισης καρωτιδικών πλακών δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ασφαλώς, αφενός ο συγχρονικός χαρακτήρας της μελέτης και αφετέρου η επιλογή του πληθυσμού μέσα από μια κοορτή γυναικών περιορίζουν τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων. Προσπαθώντας, ως ένα βαθμό, να καλύψει κάποια κενά της προηγούμενης μελέτης μια Ισπανική ομάδα συνέκρινε άτομα και των δύο φύλων με συλλοίμωξη HIV/HCV με άτομα μολυσμένα μόνο με HIV όσον αφορά την υποκλινική αρτηριοσκληρυνση μετρώντας το ΠΕΜΧ [83]. Η διαφορά στις διάμεσες τιμές του πάχους του ενδοθηλίου μεταξύ των ομάδων σύγκρισης δεν βρέθηκαν να διαφέρουν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, επισημαίνοντας έτσι την πολυπλοκότητα του μηχανισμού δράσης του ιού HCV στην αγγειακή βλάβη.

Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα της μελέτης μας είναι η πολύ ακριβής μέτρηση των αγγειακών παραμέτρων των συμμετεχόντων από έναν εκπαιδευμένο ερευνητή σε πρότυπες συνθήκες εργαστηρίου μειώνοντας έτσι την πιθανότητα συστηματικού σφάλματος πληροφορίας. Ακόμη, έγινε εξομοίωση των ασθενών με τους μάρτυρες για τη συντριπτική πλειοψηφία των γνωστών συγγυτικών παραγόντων εξαλείφοντας την επίδραση τους στη μελετώμενη σχέση HCV λοίμωξη-υποκλινική αγγειακή βλάβη. Η έρευνα μας είναι η πρώτη που διενεργήθηκε σε ελληνικό πληθυσμό με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχε λάβει κάποια θεραπεία στο παρελθόν.

Στα μειονεκτήματα της έρευνας συμπεριλαμβάνεται το σχετικά μικρό μέγεθος του πληθυσμού υπό μελέτη (30 ασθενείς με ηπατίτιδα C και 30 υγιείς μάρτυρες) το οποίο αφενός δύναται να επηρεάσει τα αποτελέσματα που προέκυψαν και αφετέρου περιορίζει τη γενικευσιμότητα αυτών στον γενικό πληθυσμό. Ακόμη, η φύση της έρευνας που ήταν συγχρονική την τοποθετεί σε υποδεέστερη θέση από άποψη ισχύος σε σχέση με μια προοπτική η οποία θα ήταν σε θέση να μελετήσει την επίδραση του ιού στα αγγεία σε βάθος χρόνου εξαγοντας ασφαλέστερα αποτελέσματα. Όπως αναφέρθηκε από την μελέτη μας δεν προέκυψε διαφορά στατιστικά σημαντική ως προς την ΤΔΣΚ μεταξύ ασθενών και εξομοιωμένων μαρτύρων. Λόγω του γεγονότος πως η αγγειακή σκληρία απαιτεί μια μακροχρόνια έκθεση στον βλαπτικό παράγοντα-στη συγκεκριμένη περίπτωση στον ιό της ηπατίτιδας C- είναι πιθανόν η απουσία ευρήματος να σχετίζεται με την περιορισμένη διάρκεια λοίμωξης σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών. Το

γεγονός πως δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστεί και να καταγραφεί έστω και κατά προσέγγιση το χρονικό διάστημα που μολύνθηκε κάθε ασθενής από τον ιό σε συνδυασμό με το μικρό μέγεθος του δείγματος μπορεί να αποκρύπτει μια πιθανή σχέση μεταξύ HCV λοίμωξης και ΤΔΣΚ. Ακόμη, δεν ήταν γνωστό αν κάποιοι ασθενείς είχαν στο παρελθόν λάβει κάποια αντιική θεραπεία η οποία επίσης θα μπορούσε να επηρεάσει τις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων. Τέλος, το 80% των συμμετεχόντων ήταν άνδρες, δυσχεραίνοντας έτσι τη γενίκευση των αποτελεσμάτων σε γυναικείο πληθυσμό. Για να μελετηθεί όμως σε βάθος η επίδραση του ιού στην ανάπτυξη αρτηριοσκλήρυνσης, καθώς και η διαδικασία με την οποία αυτό πραγματοποιείται, μεγαλύτερες και προοπτικού χαρακτήρα μελέτες πρέπει να διενεργηθούν

Συμπέρασμα

Από την παρούσα συγχρονική μελέτη προκύπτει το συμπέρασμα πως οι χρόνιοι ηπατοπαθείς από τον ιό HCV εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση αθηρωματικών πλακών σε σχέση με τους εξομοιωμένους ως προς πολλαπλούς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες μάρτυρες. Η σχέση αυτή, μάλιστα βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική. Συνεπώς, οι ασθενείς αυτοί βρίσκονται σε ομάδα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, ανεξάρτητα από τις ηπατικές επιπτώσεις της χρόνιας αυτής λοίμωξης. Δεδομένου πως πλέον υπάρχει η δυνατότητα ριζικής θεραπείας της HCV λοίμωξης στην ιατρική φαρέτρα, εμφανίζεται ως αναγκαιότητα η ταχεία χορήγηση της σε όλους τους ασθενείς προτού αποκτήσουν εγκατεστημένη αθηρωματική νόσο.

Χαρακτηριστικά & καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου των συμμετεχόντων στη μελέτη

	HCV (n=30)	Μάρτυρες (n=30)	p-value
Ηλικία (έτη)	47,5(39/57)	49(38/56)	0,91
Ανδρικό φύλο [n(%)]	24 (80)	24 (80)	-
Υπέρταση [n(%)]	1 (3)	1 (3)	-
Σακχαρώδης διαβήτης [n(%)]	0 (0)	0 (0)	-
Δυσλιπιδαιμία [n(%)]	3 (10)	3 (10)	-
Καρδιαγγειακή νόσος [n(%)]	1 (3)	1 (3)	-
Καπνιστικές συνήθειες			
Καπνιστές [n(%)]	18 (60)	18 (60)	-
Πρώην καπνιστές [n(%)]	6 (20)	6 (20)	-
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	26(22,4/28,5)	25,3(22,8/26,5)	0,37
Καρδιακός ρυθμός (beats/min)	65(61/69)	65(57/71)	0,95
Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)	86(80/93)	90,3(85,7/94,3)	0,25
Αντιυπερτασική αγωγή [n(%)]	3 (10)	3 (10)	-
Αντιλιπιδαιμική αγωγή [n(%)]	0 (0)	3 (10)	-
Αντιδιαβητική αγωγή [n(%)]	0 (0)	0 (0)	-

Πίνακας 1, Όλες οι τιμές εκφράζονται ως διάμεση τιμή κ ενδοτεταρτημοριακό εύρος (25^ο/ 75^ο εκατοστημόριο) ή ως απόλυτες τιμές και ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές, τα p-values αντιστοιχούν στα αποτελέσματα του Wilcoxon sign-rank τεστ HCV: hepatitis C virus, ιός της ηπατίτιδας C

Σύγκριση αγγειακών βιοδεικτών ασθενών-μαρτύρων

Αγγειακοί βιοδείκτες	HCV	Μάρτυρες	p-value
ΤΔΣΚ (m/s)	6,6(6,2/7,5)	7,5(6,3/8,4)	0,07*
αΠΕΜΧ (mm)	0,61(0,51/0,73)	0,6(0,54/0,74)	0,21*
δΠΕΜΧ (mm)	0,54(0,48/0,69)	0,57(0,51/0,65)	0,98*
Παρουσία αθηρωματικών πλακών [n(%)]	18 (62,1)	10 (33,3)	0,03**

Πίνακας 2, Όλες οι τιμές εκφράζονται ως διάμεση τιμή κ ενδοτεταρτημοριακό εύρος (25^ο/75^ο εκατοστημόριο) ή ως απόλυτες τιμές και ποσοστά για την κατηγορική μεταβλητή. HCV: hepatitis C virus, ιός της ηπατίτιδας C, *:αποτελέσματα από το Wilcoxon -sign rank τεστ, **: αποτελέσματα χ² τεστ

Αποτελέσματα μονοπαραγοντικών μοντέλων παλινδρόμησης

Αγγειακοί βιοδείκτες	b	OR	95% C.I	p-value
ΤΔΣΚ (m/s)				
Μάρτυρες*				
HCV	-0,526	-	[-1,199-0,147]	0,12
αΠΕΜΧ (mm)				
Μάρτυρες*				
HCV	0,022	-	[-0,105-0,061]	0,6
δΠΕΜΧ (mm)				
Μάρτυρες*				
HCV	0,001	-	[-0,061-0,064]	0,96
Παρουσία αθηρωματικών πλακών				
Μάρτυρες*				
HCV	1,3	3,7	[1,02-13,1]**	0,05**

Πίνακας 3, ΤΔΣΚ: ταχύτητα διάδοσης σφυγμικού κύματος, αΠΕΜΧ: πάχος έσω-μέσου χιτώνα αριστερής καρωτίδας, δΠΕΜΧ: πάχος έσω-μέσου χιτώνα δεξιάς καρωτίδας, OR:odds ratio *: ομάδα ελέγχου, **:αντιστοιχούν στο odds ratio

Αποτελέσματα πολυπαραγοντικού μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης

Μοντέλο 1	b	95% C.I	p-value
ΤΔΣΚ (m/s)			
Μάρτυρες*			
HCV	-0,446	[-1,02-0,18]	0,16
Καρδιακός ρυθμός (beats/min)			
	0,021	[-0,01-0,06]	0,2
Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)			
	0,065	[0,03-0,10]	0,001

Πίνακας 4, ΤΔΣΚ: ταχύτητα διάδοσης σφυγμικού κύματος, *: ομάδα ελέγχου

Αποτελέσματα πολυπαραγοντικού μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης

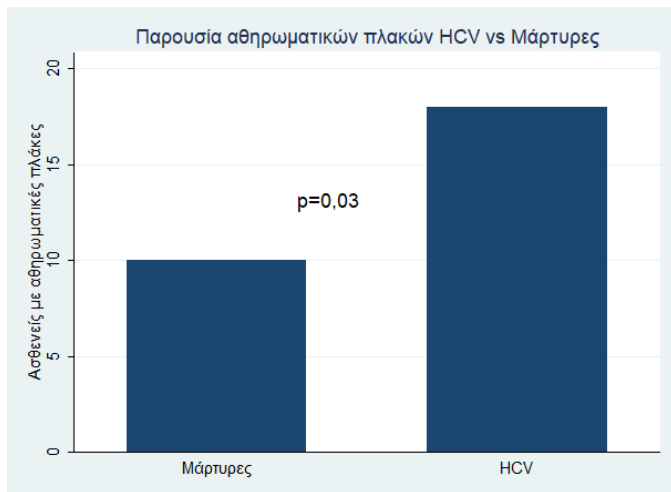
Μοντέλο 2	b	95% C.I	p-value
αΠΕΜΧ (mm)			
Μάρτυρες*			
HCV	0,009	[-0,06-0,08]	0,79
Καρδιακός ρυθμός (beats/min)			
	0,0001	[-0,04-0,04]	0,99
Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)			
	0,008	[0,003-0,01]	0,001

Πίνακας 5, αΠΕΜΧ: πάχος έσω-μέσου χιτώνα αριστερής καρωτίδας, *: ομάδα ελέγχου

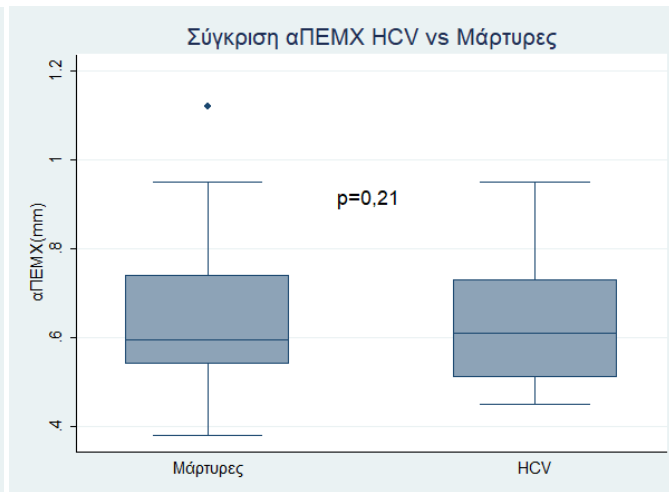
Αποτελέσματα πολυπαραγοντικού μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης

Μοντέλο 3	b	95% C.I	p-value
δΠΕΜΧ (mm)			
Μάρτυρες*			
HCV	0,021	[-0,04-0,08]	0,46
Καρδιακός ρυθμός (beats/min)			
	-0,002	[-0,005-0,002]	0,31
Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)			
	0,007	[0,003-0,01]	<0,001

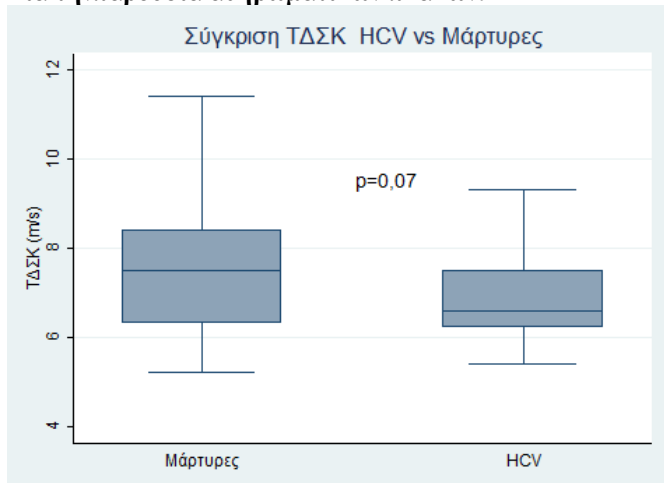
Πίνακας 6, , δΠΕΜΧ: πάχος έσω-μέσου χιτώνα δεξιάς καρωτίδας, *: ομάδα ελέγχου



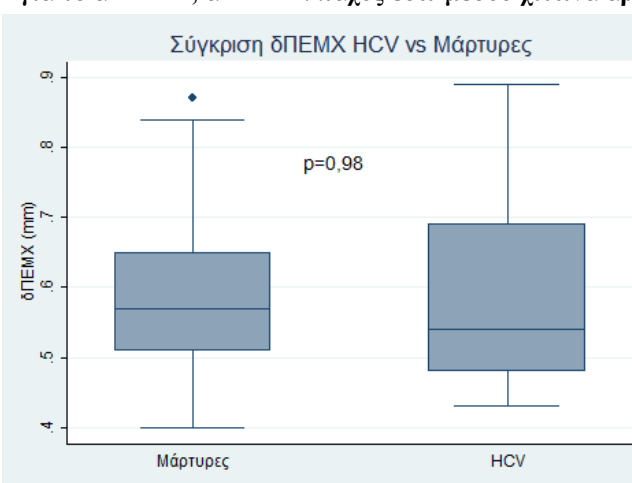
Γράφημα α, Σύγκριση ασθενών-μαρτύρων με χ^2 τεστ Για την παρουσία αθηρωματικών πλακών.



Γράφημα γ, Σύγκριση ασθενών-μαρτύρων με Wilcoxon sign rank για το αΠΕΜΧ, αΠΕΜΧ: πάχος έσω-μέσου χιτώνα αριστερής καρωτίδας



Γράφημα β, Σύγκριση ασθενών-μαρτύρων με Wilcoxon sign rank για την ΤΔΣΚ, ΤΔΣΚ: ταχύτητα διάδοσης σφυγμικού κύματος.



Γράφημα δ, Σύγκριση ασθενών-μαρτύρων Wilcoxon sign rank για το δΠΕΜΧ, δΠΕΜΧ: πάχος έσω-μέσου χιτώνα δεξιάς καρωτίδας

Βιβλιογραφία

1. Jefferies, M., et al., *Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies*. World J Clin Cases, 2018. **6**(13): p. 589-599.
2. WHO. *Global Hepatitis Programme*. Global Hepatitis Report 2017.
3. Spearman, C.W., et al., *Hepatitis C*. Lancet, 2019. **394**(10207): p. 1451-1466.
4. Kapoor, A., et al., *Characterization of novel canine bocaviruses and their association with respiratory disease*. J Gen Virol, 2012. **93**(Pt 2): p. 341-346.
5. Drexler, J.F., et al., *Evidence for novel hepaciviruses in rodents*. PLoS Pathog, 2013. **9**(6): p. e1003438.
6. Lingala, S. and M.G. Ghany, *Natural History of Hepatitis C*. Gastroenterol Clin North Am, 2015. **44**(4): p. 717-34.
7. Westbrook, R.H. and G. Dusheiko, *Natural history of hepatitis C*. J Hepatol, 2014. **61**(1 Suppl): p. S58-68.
8. Lee, M.H., et al., *Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study*. J Infect Dis, 2012. **206**(4): p. 469-77.
9. Flores-Chavez, A., et al., *Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection*. Rev Esp Sanid Penit, 2017. **19**(3): p. 87-97.
10. Petta, S. and A. Craxi, *Extrahepatic Manifestations of Chronic Viral C Hepatitis*. Gastroenterol Clin North Am, 2020. **49**(2): p. 347-360.
11. Kuna, L., et al., *HCV Extrahepatic Manifestations*. J Clin Transl Hepatol, 2019. **7**(2): p. 172-182.
12. Negro, F., et al., *Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C*. Gastroenterology, 2015. **149**(6): p. 1345-60.
13. Cacoub, P., et al., *Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C*. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum, 1999. **42**(10): p. 2204-12.
14. Ramos-Casals, M., et al., *The cryoglobulinaemias*. Lancet, 2012. **379**(9813): p. 348-60.
15. Zignego, A.L., C. Giannini, and L. Gragnani, *HCV and lymphoproliferation*. Clin Dev Immunol, 2012. **2012**: p. 980942.
16. Sansonno, D. and F. Dammacco, *Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations*. Lancet Infect Dis, 2005. **5**(4): p. 227-36.
17. Roccatello, D., et al., *Cryoglobulinaemia*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**(1): p. 11.
18. Jacobson, I.M., et al., *Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010. **8**(12): p. 1017-29.
19. Couronne, L., et al., *From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma*. Ann Oncol, 2018. **29**(1): p. 92-100.
20. Monti, G., et al., *Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias*. Arch Intern Med, 2005. **165**(1): p. 101-5.
21. Peveling-Oberhag, J., et al., *Hepatitis C-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. Epidemiology, molecular signature and clinical management*. J Hepatol, 2013. **59**(1): p. 169-77.
22. Adinolfi, L.E., et al., *Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(13): p. 3410-7.
23. Hsu, Y.H., et al., *Hepatitis C virus infection increases the risk of developing peripheral arterial disease: a 9-year population-based cohort study*. J Hepatol, 2015. **62**(3): p. 519-25.

24. Babiker, A., et al., *Inflammatory and cardiovascular diseases biomarkers in chronic hepatitis C virus infection: A review*. Clin Cardiol, 2020. **43**(3): p. 222-234.
25. Zampino, R., et al., *Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations*. World J Hepatol, 2013. **5**(10): p. 528-40.
26. Okuda, M., et al., *Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein*. Gastroenterology, 2002. **122**(2): p. 366-75.
27. Korenaga, M., et al., *Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production*. J Biol Chem, 2005. **280**(45): p. 37481-8.
28. Alaei, M. and F. Negro, *Hepatitis C virus and glucose and lipid metabolism*. Diabetes Metab, 2008. **34**(6 Pt 2): p. 692-700.
29. Christen, V., et al., *Activation of endoplasmic reticulum stress response by hepatitis viruses up-regulates protein phosphatase 2A*. Hepatology, 2007. **46**(2): p. 558-65.
30. Georgopoulou, U., et al., *The protein phosphatase 2A represents a novel cellular target for hepatitis C virus NS5A protein*. Biochimie, 2006. **88**(6): p. 651-62.
31. Negro, F., *Peroxisome proliferator-activated receptors and hepatitis C virus-induced insulin resistance*. PPAR Res, 2009. **2009**: p. 483485.
32. Costantini, S., et al., *Serum cytokine levels as putative prognostic markers in the progression of chronic HCV hepatitis to cirrhosis*. Eur Cytokine Netw, 2010. **21**(4): p. 251-6.
33. Mohanty, A., S. Salameh, and A.A. Butt, *Impact of Direct Acting Antiviral Agent Therapy upon Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection*. Curr HIV/AIDS Rep, 2019. **16**(5): p. 389-394.
34. Boddi, M., et al., *Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques*. J Clin Virol, 2010. **47**(1): p. 72-5.
35. Petta, S., et al., *Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies*. Gastroenterology, 2016. **150**(1): p. 145-155 e4; quiz e15-6.
36. Babiker, A., et al., *Risk of Cardiovascular Disease Due to Chronic Hepatitis C Infection: A Review*. J Clin Transl Hepatol, 2017. **5**(4): p. 343-362.
37. Iorga, R.A., et al., *The impact of infection with hepatitis C virus on cardiovascular risk*. Am J Cardiovasc Dis, 2020. **10**(3): p. 201-206.
38. Domont, F. and P. Cacoub, *Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor?* Liver Int, 2016. **36**(5): p. 621-7.
39. Poller, W., et al., *Cardiovascular Involvement in Chronic Hepatitis C Virus Infections - Insight from Novel Antiviral Therapies*. J Clin Transl Hepatol, 2018. **6**(2): p. 161-167.
40. Goossens, N. and F. Negro, *Cardiovascular Manifestations of Hepatitis C Virus*. Clin Liver Dis, 2017. **21**(3): p. 465-473.
41. Vassalle, C., et al., *Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease*. Heart, 2004. **90**(5): p. 565-6.
42. Butt, A.A., et al., *Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease*. Clin Infect Dis, 2009. **49**(2): p. 225-32.
43. Wen, D., et al., *Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: A meta-analysis*. Eur J Intern Med, 2019. **63**: p. 69-73.
44. Ishizaka, N., et al., *Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening*. Lancet, 2002. **359**(9301): p. 133-5.

45. Boddi, M., et al., *HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques*. *Dig Liver Dis*, 2007. **39 Suppl 1**: p. S55-60.
46. Tomiyama, H., et al., *Hepatitis C virus seropositivity, but not hepatitis B virus carrier or seropositivity, associated with increased pulse wave velocity*. *Atherosclerosis*, 2003. **166**(2): p. 401-3.
47. Petta, S., et al., *Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations*. *Hepatology*, 2012. **55**(5): p. 1317-23.
48. Adinolfi, L.E., et al., *Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis*. *Atherosclerosis*, 2012. **221**(2): p. 496-502.
49. Barakat, A.A.E., et al., *Atherosclerosis in chronic hepatitis C virus patients with and without liver cirrhosis*. *Egypt Heart J*, 2017. **69**(2): p. 139-147.
50. Cecelja, M. and P. Chowienczyk, *Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review*. *Hypertension*, 2009. **54**(6): p. 1328-36.
51. Blacher, J., et al., *Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients*. *Hypertension*, 1999. **33**(5): p. 1111-7.
52. Meaume, S., et al., *Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. **21**(12): p. 2046-50.
53. Boutouyrie, P., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study*. *Hypertension*, 2002. **39**(1): p. 10-5.
54. Laurent, S., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension*. *Stroke*, 2003. **34**(5): p. 1203-6.
55. Mattace-Raso, F.U., et al., *Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study*. *Circulation*, 2006. **113**(5): p. 657-63.
56. Laurent, S., et al., *Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients*. *Hypertension*, 2001. **37**(5): p. 1236-41.
57. Blacher, J., et al., *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease*. *Circulation*, 1999. **99**(18): p. 2434-9.
58. Sutton-Tyrrell, K., et al., *Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults*. *Circulation*, 2005. **111**(25): p. 3384-90.
59. Ben-Shlomo, Y., et al., *Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(7): p. 636-646.
60. Sehestedt, T., et al., *Risk stratification with the risk chart from the European Society of Hypertension compared with SCORE in the general population*. *J Hypertens*, 2009. **27**(12): p. 2351-7.
61. Reference Values for Arterial Stiffness, C., *Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(19): p. 2338-50.
62. Laurent, S., et al., *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(21): p. 2588-605.
63. Van Bortel, L.M., et al., *Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity*. *J Hypertens*, 2012. **30**(3): p. 445-8.
64. Touboul, P.J., et al., *Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th*

- watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis, 2012. 34(4): p. 290-6.*
65. Williams, B., et al., [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2018. **19**(11 Suppl 1): p. 3S-73S.
 66. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. *Atherosclerosis*, 2012. **223**(1): p. 1-68.
 67. Homma, S., et al., *Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians*. *Stroke*, 2001. **32**(4): p. 830-5.
 68. Den Ruijter, H.M., et al., *Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis*. *JAMA*, 2012. **308**(8): p. 796-803.
 69. Engelen, L., et al., *Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(30): p. 2368-80.
 70. Inaba, Y., J.A. Chen, and S.R. Bergmann, *Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis*. *Atherosclerosis*, 2012. **220**(1): p. 128-33.
 71. Peters, S.A., et al., *Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review*. *Heart*, 2012. **98**(3): p. 177-84.
 72. Plichart, M., et al., *Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study*. *Atherosclerosis*, 2011. **219**(2): p. 917-24.
 73. Nambi, V., et al., *Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(15): p. 1600-7.
 74. Vlachopoulos, C., et al., *The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society*. *Atherosclerosis*, 2015. **241**(2): p. 507-32.
 75. *Stata user's guide, in Version 13.0*. 2021, Stata Press.
 76. Ishizaka, Y., et al., *Association between hepatitis C virus core protein and carotid atherosclerosis*. *Circ J*, 2003. **67**(1): p. 26-30.
 77. Fukui, M., et al., *Hepatitis C virus and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes*. *JAMA*, 2003. **289**(10): p. 1245-6.
 78. Mostafa, A., et al., *Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors*. *Gut*, 2010. **59**(8): p. 1135-40.
 79. Bilora, F., et al., *Carotid and femoral atherosclerosis in chronic hepatitis C: a 5-year follow-up*. *Angiology*, 2008. **59**(6): p. 717-20.
 80. Caliskan, Y., et al., *Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients is not associated with insulin resistance, inflammation and atherosclerosis*. *Clin Nephrol*, 2009. **71**(2): p. 147-57.

81. Shah, A.S.V., et al., *Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis*. *Circulation*, 2018. **138**(11): p. 1100-1112.
82. Tien, P.C., et al., *Association of hepatitis C virus and HIV infection with subclinical atherosclerosis in the women's interagency HIV study*. *AIDS*, 2009. **23**(13): p. 1781-4.
83. Masia, M., et al., *Evaluation of endothelial function and subclinical atherosclerosis in association with hepatitis C virus in HIV-infected patients: a cross-sectional study*. *BMC Infect Dis*, 2011. **11**: p. 265.

