

Χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C, υποκλινική αγγειακή βλάβη και καρδιαγγειακός κίνδυνος

**Θ. Ανδρουτσάκος
Σ. Κατελανή**

**Α. Δ. Πρωτογέρου
Α. Αργύρης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια ηπατίτιδα C χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση των καλούμενων «εξωηπατικών εκδηλώσεων», όπως η μεικτή κρουσφαιριναιμία, το σύνδρομο sicca, τα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, αποτελεί όμως και ισχυρό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών (ΚΑ) νοσημάτων, όπως η στεφανιαία νόσος και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Οι βλάβες από το καρδιαγγειακό θεωρούνται πλέον ένα από τα σημαντικότερα αίτια θνητότητας των συγκεκριμένων ασθενών, ενώ η υποκλινική αγγειακή βλάβη είναι πολύ συχνότερη σε άτομα με χρόνια ηπατίτιδα C σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και προϋπάρχει της εμφάνισης ΚΑ νόσου πολλές δεκαετίες. Ποικίλοι μηχανισμοί ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της αγγειακής βλάβης στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Η χρόνια φλεγμονή που απαντά συχνά στη χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) οδηγεί σε μια συστηματική φλεγμονώδη απάντηση που με τη σειρά της φαίνεται να οδηγεί σε αγγειακή βλάβη. Επιπλέον, η χρόνια λοίμωξη από τον ίδιο τον HCV φαίνεται να οδηγεί σε διαταραχή του αγγειακού ενδοθηλίου, βήμα αναγκαίο στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Τέλος, οι διαταραχές του μεταβολισμού που εμφανίζονται στη χρόνια HCV λοίμωξη — με σημαντικότερη όλων την ινσουλινοαντίσταση — οδηγούν στην πρόωμη αθηρωμάτωση των αγγείων και σε υποκλινική ή κλινική αγγειακή νόσο. Αν και όλα τα παραπάνω μοιάζουν ελκυστικές θεωρίες για την εμφάνιση αγγειακής βλάβης που σχετίζεται με τον HCV, τα έως τώρα πειραματικά δεδομένα δεν επαρκούν για την αποσαφήνιση των παθογενετικών μηχανισμών, κάνοντας αναγκαία την περαιτέρω έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση.

Λέξεις-κλειδιά: Ηπατίτιδα C, υποκλινική αγγειακή νόσος, αθηρωμάτωση, αρτηριακή σκληρία

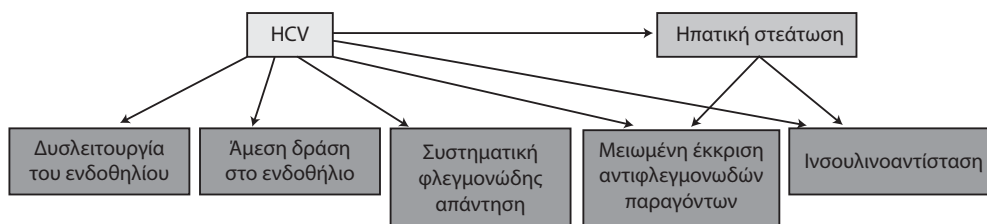
Εισαγωγή

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα, καθώς περίπου 70 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από χρόνια HCV λοίμωξη¹. Η χρόνια αυτή λοίμωξη εξελίσσεται συνήθως αργά και οι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί για πολλά χρόνια μέχρι να αναπτύξουν επιπλοκές από το ήπαρ, όπως η κίρρωση του ήπατος και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, αυξάνοντας τη — σχετιζόμενη με το ήπαρ — νοσηρό-

τητα και θνητότητα². Εκτός όμως των ηπατικών εκδηλώσεων, οι ασθενείς αυτοί μπορεί συχνά να εμφανίσουν και τις λεγόμενες εξωηπατικές εκδηλώσεις της ηπατίτιδας C, όπως η κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα, τα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα, η χρόνια νεφρική νόσος, το σύνδρομο sicca και ο σακχαρώδης διαβήτης³. Πρόσφατα δεδομένα συσχετίζουν τη λοίμωξη από τον HCV με αυξημένο επιπολασμό υποκλινικής αλλά και κλινικά έκδηλης καρδιαγγειακής νόσου, όπως η στεφανιαία νόσος⁴ και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια^{5,6}.

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας & Ηπατολογικό Ιατρείο Κλινικής-Εργαστηρίου Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρικό Τμήμα, ΕΚΠΑ
✉ **Αλληλογραφία:** Α.Δ. Πρωτογέρου, Αναπληρωτής Καθηγητής, Μ. Ασίας 75, Γουδί • Τηλ.: 2107 462566 • E-mail: aprotog@med.uoa.gr



Σχήμα 1. Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης αγγειακής βλάβης από τον ιό της ηπατίτιδας C.

Η υποκλινική αγγειακή βλάβη (λειτουργική ή δομική) εκδηλώνεται ως δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, μη κατάλληλη αναδιαμόρφωση του αγγείου, αρτηριακή σκλήρυνση και αθηρωμάτωση και έχει σημαντική προγνωστική αξία για τη μελλοντική εμφάνιση αγγειακών συμβαμάτων αλλά και ως προς την καρδιαγγειακή και συνολική θνησιμότητα στον γενικό πληθυσμό. Συνήθως αυτές οι βλάβες προϋπάρχουν επί δεκαετίες πριν την εμφάνιση κλινικά έκδηλης καρδιαγγειακής νόσου, ενώ η ανίχνευσή τους είναι εφικτό να πραγματοποιηθεί με τη βοήθεια κατάλληλων μη επεμβατικών διαγνωστικών μεθόδων και βιοδεικτών⁷. Σύμφωνα με κάποιες υπάρχουσες μελέτες, η υποκλινική αγγειακή βλάβη εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C από ό,τι στον γενικό πληθυσμό, όμως υπάρχει ακόμα διχογνωμία πάνω σε αυτό το θέμα, ενώ η απουσία μεγάλων μελετών δυσχεραίνει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων^{6,8,9}.

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση καρδιαγγειακής βλάβης στο πλαίσιο της χρόνιας HCV λοίμωξης είναι πολλαπλοί και όχι σαφώς ξεκαθαρισμένοι (Σχ. 1). Στόχος αυτού του άρθρου ανασκόπησης είναι να περιγραφούν αυτοί οι πιθανοί μηχανισμοί και να αναλυθούν τα στοιχεία που υποστηρίζουν καθέναν από αυτούς, με μεγαλύτερη έμφαση στη σχέση τους με την υποκλινική αγγειακή νόσο.

Καρδιαγγειακή θνησιμότητα στην HCV λοίμωξη

Αν και αρχικά η HCV λοίμωξη θεωρείτο ότι προσβάλλει αποκλειστικά το ήπαρ, όλο και περισσότερες έρευνες έχουν αναδείξει τη στενή συσχέτισή της με το καρδιαγγειακό σύστημα και συγκεκριμένα την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ιδιαίτερα στους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και η

υπερλιπιδαιμία^{10,11}. Αποτέλεσμα μάλιστα αυτού είναι τα καρδιαγγειακά επεισόδια να αποτελούν, ένα από τα σημαντικότερα αίτια θνητότητας των ασθενών με HCV λοίμωξη^{2,6,12}. Μία αναδρομική μελέτη μεταξύ εθελοντών αιμοδοτών έδειξε αυξημένα ποσοστά συνολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας μεταξύ HCV θετικών ατόμων, συγκριτικά με HCV αρνητικά άτομα¹², ενώ τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από μια μεγάλη προοπτική μελέτη που έδειξε ότι άτομα με χρόνια HCV λοίμωξη εμφανίζουν αυξημένη συνολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε σχέση με άτομα του γενικού πληθυσμού². Μάλιστα, μεταξύ HCV θετικών ατόμων, η αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα ίσχυε μόνο για τα άτομα με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο, όχι όμως για άτομα με αρνητικό HCV RNA, υποδεικνύοντας μια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ του ιού και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Σε μια άλλη μεγάλη προοπτική μελέτη φάνηκε ότι η χρόνια HCV λοίμωξη αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για θάνατο από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, με αυξανόμενο κίνδυνο ανάλογο με τα επίπεδα του HCV RNA¹³.

Καρδιαγγειακός κίνδυνος και μεταβολικές διαταραχές σε ασθενείς με HCV λοίμωξη

Η συσχέτιση της χρόνιας HCV λοίμωξης με την αντίσταση στην ινσουλίνη πρωτοαναφέρθηκε από τους Alisson και συν., όταν παρατήρησαν ότι κιρρωτικοί ασθενείς με ηπατίτιδα C εμφάνιζαν συχνότερα τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) σε σχέση με κιρρωτικούς ασθενείς άλλων αιτιολογιών^{14,15}. Από τότε και άλλες έρευνες έχουν επιβεβαιώσει αυτό το εύρημα, θεωρώντας την αντίσταση στην ινσουλίνη ως μια από τις κυριότερες εξωηπατικές εκδηλώσεις της χρόνιας ηπατίτιδας C, παρά το ότι υπάρχει ακόμη διαφωνία εάν η HCV λοίμωξη οδηγεί όντως σε ΣΔ ή απλώς σε ινσουλινοαντίσταση¹⁶⁻²³.

Ο HCV φαίνεται να δρα άμεσα στο μονοπάτι της σηματοδότησης της ινσουλίνης, με σημαντική αναστολή της δράσης του υποδοχέα της και ανεπαρκή φωσφορυλίωση των PI3 και AKT^{24,25}. Σε μοριακό επίπεδο ο HCV φαίνεται να δρα σε διαφορετικές πρωτεΐνες και μονοπάτια, αναλόγως του γονότυπου του. Έτσι για παράδειγμα, ενώ όλοι οι γονότυποι φαίνεται να επάγουν πρωτεΐνες ανασταλτές των κυτταροκινών (Suppressors of Cytokine-Signaling, SOCS), η διέγερση του μονοπατιού του mTOR, που οδηγεί σε αναστολή του υποδοχέα της ινσουλίνης, συμβαίνει μόνο στον γονότυπο 1 και οφείλεται στην πυρηνική πρωτεΐνη του ιού^{26,27}. Σημαντικό ρόλο επίσης στην ινσουλινοαντίσταση που παρατηρείται στη χρόνια ηπατίτιδα C, φαίνεται να παίζουν και οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων [Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR)]. Οι PPAR α και PPAR γ είναι οι κύριοι PPAR που εκφράζονται στο ήπαρ και ελέγχουν τον μεταβολισμό γλυκόζης και λιπιδίων, επηρεάζουν την κυτταρική διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό, καθώς και τη φλεγμονώδη απάντηση. Κατά τη διάρκεια της HCV λοίμωξης, η γονιδιακή έκφραση στο ήπαρ του PPAR α φαίνεται να μειώνεται έως και 86%²⁵, ενώ ανάλογα είναι τα αποτελέσματα και για τον PPAR γ στον γονότυπο 3²⁸.

Αυτή η διαταραχή της δράσης της PPAR α οδηγεί σε εναπόθεση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ που οδηγούν σε μείωση των υποδοχέων αδιπνεκτίνης στο ήπαρ, ενώ η χρόνια ηπατίτιδα C οδηγεί σε μειωμένη συγκέντρωση αδιπνεκτίνης στον ορό²⁹. Μια και η αδιπνεκτίνη αποτελεί έναν ισχυρό αντιοξειδωτικό και αντιφλεγμονώδη παράγοντα με έντονη αντι-αθηρωματική δράση, η μειωμένη συγκέντρωσή της στο αίμα και το ήπαρ οδηγεί σε αυξημένη αθηρωμάτωση³⁰.

Διαταραχή ενδοθηλίου και HCV λοίμωξη

Η διαταραχή του ενδοθηλίου διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στην εμφάνιση της αθηρωματικής πλάκας, οδηγώντας στην εστιακή διεύδυση, την παγίδευση και τη φυσικοχημική τροποποίηση των κυκλοφορούντων σωματιδίων των λιποπρωτεϊνών στον υπο-ενδοθηλιακό χώρο³¹⁻³³. Αυτό θέτει σε κίνηση μια σύνθετη παθογόνο αλληλουχία, αρχικά με την εκλεκτική στρατολόγηση κυκλοφορούντων μονοκυττάρων από το αίμα προς το εσωτερικό, όπου διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, και στη

συνέχεια με την είσοδο σε αυτά λιποπρωτεϊνών, οπότε και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (χαρακτηριστικό των πρώτων αλλοιώσεων από την εναπόθεση λίπους στα αγγεία)³⁴⁻³⁶. Χυμοκίνες και αυξητικοί παράγοντες που αναπτύσσονται από το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο δρουν στη συνέχεια σε γειτονικά λεία μυϊκά κύτταρα για να επάγουν τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίησή τους και τη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας³⁷.

Όσον αφορά τη χρόνια HCV λοίμωξη, τα αποτελέσματα των ερευνών δεν είναι σαφή. Έτσι έχει βρεθεί αυξημένη συγκέντρωση του μορίου ενδοκυτταρικής προσκόλλησης-1 [intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)] και του μορίου προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1 [vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1)], ουσιών που αντικατοπτρίζουν διαταραχή του ενδοθηλίου, σε ασθενείς με HCV/HIV συλλοίμωξη^{38,39}, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γονότυπο-1 και σημαντική ίνωση³⁸, καθώς και αυξημένη συγκέντρωση του παράγοντα von Willebrand, ο οποίος οδηγεί σε συσσώρευση αιμοπεταλίων στα αγγεία και προάγει την αθηρωμάτωση⁴⁰, αν και η συγκέντρωσή του δεν φάνηκε να έχει άμεση συσχέτιση με την τιμή του HCV RNA, αλλά με τη βαρύτητα της ηπατικής βλάβης.

Ανάλογα αποτελέσματα παρουσιάζουν και έρευνες που χρησιμοποιούν απεικονιστικούς δείκτες εκτίμησης της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου, με κυριότερο όλων τη σχετιζόμενη με την αιματική ροή αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας [brachial artery “flow-mediated vasodilation” (FMD)]. Έτσι, οι Barone και συν. έδειξαν ότι ο παραπάνω δείκτης ήταν παθολογικός σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική ίνωση λόγω HCV λοίμωξης⁴¹, ενώ οι Pateria και συν. έδειξαν ότι οι ασθενείς με γονότυπο 1 είχαν παθολογικό δείκτη FMD, χωρίς όμως να δείξουν στατιστικά σημαντική διαφορά στους ασθενείς με HCV λοίμωξη σε σχέση με ασθενείς χωρίς αυτή⁴². Τέλος, οι Masia και συν. αν και έδειξαν ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων (παθολογικές τιμές sICAM-1 και sVCAM-1) σε ασθενείς με HCV/HIV συλλοίμωξη σε σχέση με αυτούς με HIV μονολοίμωξη, δεν έδειξαν διαφορά στον FMD³⁹. Εντούτοις οι περισσότερες έρευνες συμφωνούν με το γεγονός ότι η επιτυχής θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C οδηγεί σε βελτίωση των δεικτών λειτουργικότητας του ενδοθηλίου, ενισχύοντας την άποψη της ενδοθηλιακής διαταραχής από τον HCV. Έτσι, η επιτυχής θεραπεία της HCV λοί-

μωξης οδηγεί σε μείωση των τιμών στο πλάσμα ουσιών που σχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως του υποδοχέα-1 του παράγοντα νέκρωσης των όγκων [tumor necrosis factor receptor-1 (TNF-R1)], των διαλυτών σελεκτινών E και P [soluble E-selectin (sE-selectin), soluble P-selectin (sP-selectin)], των sICAM-1 και sVCAM-1, καθώς και της αγγειοποιητίνης-2, των ενδοθηλιακών αποπτωτικών μικροσωματιδίων [endothelial apoptotic microparticles (EMPs)] και των επιπέδων ορού του ελεύθερου DNA [cell free DNA (cfDNA)]^{43,44}.

Άμεση δράση του HCV στο ενδοθήλιο των αγγείων

Πέρα από τη βλαπτική δράση του HCV στο ενδοθήλιο των αγγείων μέσω της αυξημένης ή μειωμένης έκκρισης ουσιών, συζήτηση γίνεται και για την πιθανή άμεση δράση του ίδιου του ιού στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Ο HCV θεωρείται ότι οδηγεί σε αθηρωμάτωση μέσω συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, όμως αντίγραφα του ιού έχουν βρεθεί σε αθηρωματικές πλάκες αλλά και μυϊκά κύτταρα μυοκαρδίου ασθενών με μυοκαρδίτιδα. Έτσι κομμάτια του γονιδιώματος του HCV έχουν βρεθεί σε βιοψίες μυοκαρδίου ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια⁴⁵, αλλά και σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα και HCV λοίμωξη, οι οποίοι όμως εμφάνισαν βελτίωση της μυοκαρδίτιδας τους με ανοσοκαταστολή, χωρίς να χρειαστούν θεραπεία για τον HCV⁴⁶. Επιπλέον, κομμάτια του γονιδιώματος του HCV έχουν βρεθεί και σε αθηρωματικές πλάκες ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, ακόμη και όταν δεν ανευρίσκονται αντίγραφα του ιού στο περιφερικό αίμα^{47,48}. Αν και τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν ότι ο HCV μπορεί να έχει και άμεση δράση στο ενδοθήλιο των αγγείων, το δείγμα των ασθενών που έχει χρησιμοποιηθεί στις συγκεκριμένες έρευνες είναι πολύ μικρό, με αποτέλεσμα να είναι αδύνατο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Αθηρωμάτωση και λοίμωξη από τον HCV

Η χρόνια λοίμωξη από διάφορους οργανισμούς φαίνεται πως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης μέσω δημιουργίας μιας συστηματικής φλεγμονώδους διεργασίας⁴⁹. Η σκέψη αυτή είναι ιδιαίτερα παλιά, με τον Frothingham, το 1911, να προτείνει ότι «η αθηροσκλήρωση των ηλικιωμένων ίσως απλώς να είναι το άθροισμα των βλαβών λόγω λοιμώξεων ή μεταβολικών τοξι-

νών»⁵⁰. Κάποιοι από τους οργανισμούς που έχουν ενοχοποιηθεί για αυτό το φαινόμενο είναι ιοί, όπως ο ιός του απλού έρπητα (HSV-1) και ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), αλλά και βακτήρια όπως γλαμύδια και το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter Pylori*)^{36,51-53}.

Οι ενδείξεις ότι η αθηρωμάτωση σχετίζεται με τη χρόνια φλεγμονή στηρίζονται σε επιδημιολογικά δεδομένα, στην απομόνωση ιών και βακτηρίων στις αθηρωματικές πλάκες, στην επαγωγή ή επιτάχυνση της αθηρωμάτωσης από ιούς ή βακτηρίδια σε πειραματικά μοντέλα, στην ικανότητα βακτηριδίων να οδηγήσουν σε προαθηρωματικές και προθρομβωτικές απαντήσεις σε κύτταρα που σχετίζονται με την αθηρωμάτωση (π.χ. ενδοθηλιακά ή λεία μυϊκά κύτταρα), καθώς και στη στενή συσχέτιση ανάμεσα σε λοιμώξεις από τον CMV με την εμφάνιση αθηρωμάτωσης μετά από μεταμόσχευση^{36,51-56}.

Η χρόνια ηπατίτιδα C, με τη σειρά της, έχει φανεί πως οδηγεί σε χρόνια διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος και αυξημένη συγκέντρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και το ινωδογόνο, τα οποία έχουν συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου⁵⁷⁻⁵⁹. Μάλιστα, σε μια μελέτη των Chou και συν. φάνηκε πως η χρόνια ηπατίτιδα C σε ασθενείς με αθηρωματική νόσο σχετίζεται περισσότερο με δείκτες χρόνιας φλεγμονής (όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), παρά με δείκτες οξειδωτικού στρες, καταδεικνύοντας τη σπουδαιότητα του συγκεκριμένου μηχανισμού στην αθηρωματική νόσο των ασθενών με HCV λοίμωξη⁶⁰. Το παραπάνω συμπέρασμα ενισχύεται και από το γεγονός ότι σε ασθενείς με HCV λοίμωξη έχει φανεί ότι υπάρχει αύξηση στους δείκτες των μακροφάγων εκείνων που σχετίζονται με τις αθηρωματικές πλάκες (M2 μακροφάγα)⁶¹. Έτερος πιθανός μηχανισμός σχετίζεται με την επαγόμενη από τον HCV ηπατική στεάτωση και ενίσχυση της έκφρασης φλεγμονωδών παραγόντων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και την επίταση της στεάτωσης⁶². Η αντίσταση στην ινσουλίνη ενισχύει τη συσσώρευση λιπαρών οξέων στο ήπαρ, οδηγώντας σε αυξημένη β-οξειδωση και παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου⁶³, ενώ η οξειδωση του μιτοχονδριακού λίπους επάγει την ενεργοποίηση του NF-κB, και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών⁶⁴.

Αθηρωμάτωση καρωτίδων και HCV

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη συσχέτιση της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C με την αθηρωμάτωση των καρωτίδων. Οι Ishizaka και συν. διαπίστωσαν για πρώτη φορά ότι η οροθετικότητα από HCV σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας αθηρωματικών πλακών και πάχυνσης του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, μετά από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες⁵. Οι Tagher και συν. επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση HCV λοίμωξης και αθηρωμάτωσης καρωτίδων σε μία μικρή ιταλική μελέτη με χρήση υγιούς πληθυσμού ελέγχου⁶⁵. Οι Petta και συν.⁶⁶, μελετώντας 174 άτομα με λοίμωξη από τον γονότυπο 1 του HCV, διαπίστωσαν ότι τα άτομα αυτά είχαν μεγαλύτερη επίπτωση αθηρωμάτωσης καρωτίδων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, γεγονός που φάνηκε να συσχετίζεται με τον αυξημένο βαθμό ηπατικής ίνωσης και τον επακόλουθο καταρράκτη προφλεγμονωδών και προθρομβωτικών μονοπατιών που πυροδοτείται. Τέλος, οι Adinolfi και συν. έδειξαν ότι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη είχαν αυξημένη επίπτωση και εμφάνισαν νωρίτερα αθηρωμάτωση των καρωτίδων συγκριτικά με άτομα ομάδας ελέγχου, γεγονός που συσχετίστηκε με το μικρό φορτίο και την ηπατική στεάτωση⁶⁷.

Μέχρι σήμερα δεν έχει μελετηθεί εάν η εκρίζωση της HCV λοίμωξης είναι δυνατό να οδηγήσει σε επιβράδυνση ή αναστροφή της υποκλινικής αθηρωμάτωσης ή αρτηριακής υπερτροφίας.

Στεφανιαία νόσος και HCV

Οι μελέτες που έχουν διερευνήσει τη σχέση χρόνιας λοίμωξης από τον HCV και στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε γενικές γραμμές συγκλίνουν προς μία θετική συσχέτιση HCV λοίμωξης και κινδύνου εμφάνισης ΣΝ, αποτελούν όμως μελέτες χαμηλής ποιότητας με μεγάλη ετερογένεια⁶⁸. Η πρώτη μελέτη που παρείχε ενδείξεις συσχέτισης της HCV λοίμωξης με τη ΣΝ (οριζόμενη ως στένωση >50% σε στεφανιογραφία) δημοσιεύθηκε το 2004, αναδεικνύοντας την HCV οροθετικότητα ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΣΝ, μετά από διόρθωση για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες⁴. Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και στη μελέτη των Ramdeen και συν.⁶⁹ Σε μία πολύ μεγάλη μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 8.251 άτομα με χρόνια HCV λοίμωξη, φάνηκε ότι η HCV οροθετικότητα αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύ-

νου για εμφάνιση ΣΝ (συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου), ενώ η επίπτωση ήταν ακόμα πιο αυξημένη σε άτομα με ανιχνεύσιμο μικρό φορτίο (σε σχέση με τα άτομα που εμφάνιζαν μόνο θετικά αντισώματα)⁷⁰. Σε μία άλλη αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε 82.083 HCV θετικά άτομα και 89.582 άτομα στην ομάδα ελέγχου, φάνηκε ότι οι HCV θετικοί ασθενείς παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, μετά από στάθμιση για παράγοντες κινδύνου, παρά το καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ και τη χαμηλότερη επίπτωση υπέρτασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου⁷¹. Από την άλλη, οι Arcafi και συν. δεν εντόπισαν κάποια συσχέτιση μεταξύ HCV οροθετικότητας και οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου σε νέους, εν ενεργεία στρατιωτικούς⁷². Επιπλέον, σε μία μελέτη των Momiyama και συν. αναφέρονται παρόμοια ποσοστά στεφανιογραφικά αποδεδειγμένης ΣΝ μεταξύ HCV θετικών και αρνητικών ατόμων⁷³.

Περιφερική αγγειοπάθεια και HCV

Λίγα δεδομένα υπάρχουν για τη συσχέτιση HCV λοίμωξης και περιφερικής αγγειοπάθειας. Σε μια αναδρομική μελέτη που περιέλαβε 7.641 HCV οροθετικά άτομα και 30.564 άτομα ομάδας ελέγχου, φάνηκε αυξημένος κίνδυνος παρουσίας περιφερικής αγγειοπάθειας στα HCV θετικά άτομα⁷⁴.

Αρτηριοσκλήρυνση και HCV λοίμωξη

Λίγες είναι οι μελέτες που έχουν αναζητήσει τη σχέση μεταξύ HCV λοίμωξης και αρτηριακής σκληρίας. Σε μία μελέτη που περιέλαβε ασθενείς σε αιμοδιάλυση φάνηκε ότι η HCV οροθετικότητα ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για παρουσία αυξημένης αορτικής σκληρίας⁷⁵. Οι Perticone και συν. σε μία μελέτη που συμπεριέλαβε HCV θετικά άτομα, υπερασιακά άτομα και υγιή πληθυσμό έδειξαν ότι τα HCV οροθετικά άτομα είχαν αυξημένη αορτική σκληρία συγκριτικά με την υγιή ομάδα ελέγχου και συγκρίσιμη με την ομάδα ελέγχου των υπερασιακών ατόμων⁷⁶. Επιπλέον, σε μία μελέτη των Sliem και συν. φάνηκε ότι η αορτική σκληρία ήταν αυξημένη στα άτομα με HCV λοίμωξη συγκριτικά με την υγιή ομάδα ελέγχου⁷⁷. Αντίθετα, μία άλλη μελέτη (χρησιμοποιώντας διαφορετική μεθοδολογία αξιολόγησης της αρτηριακής σκληρίας) δεν έδειξε κάποια διαφορά μεταξύ HCV θετικών ατόμων και της ομάδας ελέγχου⁷⁸.

Συμπεράσματα και προοπτικές

Η χρόνια HCV λοίμωξη χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση εξωηπατικών εκδηλώσεων. Μια από τις συχνότερες φαίνεται να είναι η υποκλινική και κλινική αγγειακή νόσος. Τα αίτια για το γεγονός αυτό μοιάζουν να είναι πολλαπλά με σημαντικότερα όλων τη χρόνια φλεγμονή που χαρακτηρίζει την HCV λοίμωξη, την άμεση διαταραχή που προκαλεί ο HCV στο ενδοθήλιο των αγγείων καθώς και τις μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν τη χρόνια ηπατίτιδα C, με σημαντικότερη όλων την ινσουλινοαντίσταση. Μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστό εάν η εκρίζωση της χρόνιας λοίμωξης από HCV επιβραδύνει ή αναστρέφει την υποκλινική αρτηριακή βλάβη. Αν και η συσχέτιση ανάμεσα στην HCV λοίμωξη και την υποκλινική αγγειακή βλάβη είναι πλέον αποδεδειγμένη, δεν υπάρχει επαρκής έρευνα όσον αφορά στη χρησιμότητα των αγγειακών βιοδεικτών σε αυτή, ούτε μελέτες εκτίμησης της αναστρεψιμότητας της βλάβης μετά την επιτυχή εκρίζωση του ιού.

Στο πλαίσιο αυτό τρέχουσα έρευνα της ομάδας μας έχει ως στόχους την ακριβέστερη εκτίμηση της συχνότητας της υποκλινικής αγγειακής βλάβης των ασθενών με HCV λοίμωξη και τη συνολική εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών αυτών. Κυριότερος στόχος μας είναι η διερεύνηση της πιθανής υποστρωφής των υποκλινικών βλαβών των αγγείων –όπως αυτές καταγράφονται με τη χρήση ευαίσθητων αγγειακών βιοδεικτών– μετά την επιτυχή εκρίζωση του HCV.

SUMMARY

Androutsakos T, Katelani S, Protogerou AD, Argyris A

Chronic hepatitis C infection, subclinical vascular damage and cardiovascular risk

Arterial Hypertension 2020; 29: 117-125.

Chronic hepatitis C is characterized by the presence of the so-called “extrahepatic manifestations”, like mixed cryoglobulinemia, sicca syndrome, lymphoproliferative diseases, and diabetes mellitus; moreover it constellates a strong risk factor for cardiovascular diseases, like coronary heart disease and stroke. Cardiovascular disease (CVD) is now considered one of the most common causes of mortality among these patients. Subclinical vascular damage is much more prevalent in patients with chronic hepatitis C as compared to the general population and precedes the development of CVD even for decades.

Various mechanisms are implicated in subclinical vascular damage in patients with chronic hepatitis C. Chronic inflammation often seen in patients infected with hepatitis C virus (HCV) leads to a systemic inflammatory response which in turn seems to lead to vascular damage. Moreover, growing evidence shows that chronic HCV infection leads to endothelial disorder, a necessary step for vascular damage and early atheromatosis. Finally, the metabolic disorders occurring in chronic hepatitis C –most important of all insulin resistance– lead to early vascular atheromatosis and subclinical or clinical vascular disease. Even though the aforementioned mechanisms are attractive as theories, more data are needed in order to clarify the pathogenesis of cardiovascular disease in chronic HCV infection.

Key-words: Hepatitis C, subclinical vascular damage, atheromatosis, arterial stiffness

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jefferies M, Rauff B, Rashid H, Lam T, Rafiq S. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World J Clin Cases* 2018 Nov 6; 6(13): 589-99.
2. Lee MH, Yang HI, Lu SN, 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 Aug 15; 206(4): 469-77.
3. Grignoli R, Goossens N, Negro F. Extrahepatic manifestations of HCV. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2015 Mar; 61(1): 31-8.
4. Vassalle C, Masini S, Bianchi F, Zucchelli GC. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart* 2004 May; 90(5): 565-6.
5. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, et al. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet* 2002 Jan 12; 359(9301): 133-5.
6. Petta S, Maida M, Macaluso FS, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology* 2016 Jan; 150(1): 145-55 e4; quiz e15-6.
7. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, 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 Aug; 241(2): 507-32.
8. Wong RJ, Kanwal F, Younossi ZM, Ahmed A. Hepatitis C virus infection and coronary artery disease risk: a systematic review of the literature. *Dig Dis Sci* 2014 Jul; 59(7): 1586-93.
9. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 2014 Nov; 61(1 Suppl): S69-78.
10. Butt AA, Yan P, Chew KW, et al. Risk of Acute Myo-

- cardial Infarction Among Hepatitis C Virus (HCV)-Positive and HCV-Negative Men at Various Lipid Levels: Results From ERCHIVES. *Clin Infect Dis* 2017 Aug 15; 65(4): 557-65.
11. Badawi A, Di Giuseppe G, Arora P. Cardiovascular disease risk in patients with hepatitis C infection: Results from two general population health surveys in Canada and the United States (2007-2017). *PLoS One* 2018; 13(12): e0208839.
 12. Guiltinan AM, Kaidarova Z, Custer B, et al. Increased all-cause, liver, and cardiac mortality among hepatitis C virus-seropositive blood donors. *Am J Epidemiol* 2008 Mar 15; 167(6): 743-50.
 13. Lee MH, Yang HI, Wang CH, et al. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke* 2010 Dec; 41(12): 2894-900.
 14. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJ. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994 Dec; 21(6): 1135-9.
 15. Stepanova M, Lam B, Younossi Y, Srishord MK, Younossi ZM. Association of hepatitis C with insulin resistance and type 2 diabetes in US general population: the impact of the epidemic of obesity. *J Viral Hepat* 2012 May; 19(5): 341-5.
 16. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Hepatology* 2001 Jun; 33(6): 1554.
 17. Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology* 2003 Dec; 125(6): 1695-704.
 18. Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2007 Jul 15; 166(2): 196-203.
 19. Yoneda M, Saito S, Ikeda T, et al. Hepatitis C virus directly associates with insulin resistance independent of the visceral fat area in nonobese and nondiabetic patients. *J Viral Hepat* 2007 Sep; 14(9): 600-7.
 20. Kukla M, Mazur W, Buldak RJ, Zwirska-Korcza K. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines--visfatin, chemerin and vaspin--in chronic hepatitis. *Mol Med* 2011; 17(11-12): 1397-410.
 21. Mangia A, Ripoli M. Insulin resistance, steatosis and hepatitis C virus. *Hepatol Int* 2013 Dec; 7 Suppl 2: 782-9.
 22. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 Mar; 37(6): 647-52.
 23. Dai CY, Yeh ML, Huang CF, et al. Chronic hepatitis C infection is associated with insulin resistance and lipid profiles. *J Gastroenterol Hepatol* 2015 May; 30(5): 879-84.
 24. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003 Dec; 38(6): 1384-92.
 25. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004 Nov; 165(5): 1499-508.
 26. Paziienza V, Clement S, Pugnale P, et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. *Hepatology* 2007 May; 45(5): 1164-71.
 27. Pascarella S, Clement S, Guilloux K, Conzelmann S, Penin F, Negro F. Effects of hepatitis C virus on suppressor of cytokine signaling mRNA levels: comparison between different genotypes and core protein sequence analysis. *J Med Virol* 2011 Jun; 83(6): 1005-15.
 28. de Gottardi A, Paziienza V, Pugnale P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -gamma mRNA levels are reduced in chronic hepatitis C with steatosis and genotype 3 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Jan 1; 23(1): 107-14.
 29. Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res* 2004; 53(2): 123-9.
 30. Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2017 Aug; 28(4): 347-54.
 31. Simionescu N, Vasile E, Lupu F, Popescu G, Simionescu M. Prelesional events in atherogenesis. Accumulation of extracellular cholesterol-rich liposomes in the arterial intima and cardiac valves of the hyperlipidemic rabbit. *Am J Pathol* 1986 Apr; 123(1): 109-25.
 32. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 May; 20(5): 1177-8.
 33. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 May; 20(5): 1262-75.
 34. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973 Jun 29; 180(4093): 1332-9.
 35. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976 Aug 12; 295(7): 369-77.
 36. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 Jan 14; 340(2): 115-26.
 37. Tabas I, Garcia-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol* 2015 Apr 13; 209(1): 13-22.
 38. de Castro IF, Micheloud D, Berenguer J, et al. Hepatitis C virus infection is associated with endothelial dysfunction in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2010 Aug 24; 24(13): 2059-67.
 39. Masia M, Padilla S, Robledano C, Ramos JM, Gutierrez F. 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 Oct 3; 11: 265.
 40. Wu MD, Atkinson TM, Lindner JR. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *Blood* 2017 Mar 16; 129(11): 1415-9.
 41. Barone M, Viggiani MT, Amoruso A, et al. Endothelial

- dysfunction correlates with liver fibrosis in chronic HCV infection. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 682174.
42. Pateria P, Jeffrey GP, MacQuillan G, et al. The association between chronic hepatitis C infection and cardiovascular risk. *Intern Med J* 2016 Jan; 46(1): 63-70.
 43. Guzman-Fulgencio M, Berenguer J, de Castro IF, et al. Sustained virological response to interferon-alpha plus ribavirin decreases inflammation and endothelial dysfunction markers in HIV/HCV co-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2011 Mar; 66(3): 645-9.
 44. Davis JS, Young M, Lennox S, et al. The effect of curing hepatitis C with direct-acting antiviral treatment on endothelial function. *Antivir Ther* 2018; 23(8): 687-94.
 45. Matsumori A, Ohashi N, Nishio R, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy and hepatitis C virus infection. *Jpn Circ J* 1999 Jun; 63(6): 433-8.
 46. Frustaci A, Calabrese F, Chimenti C, Pieroni M, Thiene G, Maseri A. Lone hepatitis C virus myocarditis responsive to immunosuppressive therapy. *Chest* 2002 Oct; 122(4): 1348-56.
 47. Boddi M, Abbate R, Chellini B, et al. HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques. *Dig Liver Dis* 2007 Sep; 39 Suppl 1: S55-60.
 48. Boddi M, Abbate R, Chellini B, et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *J Clin Virol* 2010 Jan; 47(1): 72-5.
 49. Shah PK. Link between infection and atherosclerosis: who are the culprits: viruses, bacteria, both, or neither? *Circulation* 2001 Jan 2; 103(1):5-6.
 50. Frothingham C. The relation between acute infectious diseases and arterial lesions. *Arch Intern Med* 1911; 8: 153-162.
 51. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997 Dec 2; 96(11): 4095-103.
 52. Nicholson AC, Hajjar DP. Herpesvirus in atherosclerosis and thrombosis: etiologic agents or ubiquitous bystanders? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 Mar; 18(3): 339-48.
 53. Shah PK. Plaque disruption and thrombosis. Potential role of inflammation and infection. *Cardiol Clin* 1999 May; 17(2): 271-81.
 54. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997 Jul 15; 96(2): 404-7.
 55. Kuvin JT, Kimmelstiel CD. Infectious causes of atherosclerosis. *Am Heart J* 1999 Feb; 137(2): 216-26.
 56. Ridker PM, Kundsinn RB, Stampfer MJ, Poulin S, Hennekens CH. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation* 1999 Mar 9; 99(9): 1161-4.
 57. Riordan SM, Skinner NA, Kurtovic J, et al. Toll-like receptor expression in chronic hepatitis C: correlation with pro-inflammatory cytokine levels and liver injury. *Inflamm Res* 2006 Jul; 55(7): 279-85.
 58. Tsui JJ, Whooley MA, Monto A, Seal K, Tien PC, Shlipak M. Association of hepatitis C virus seropositivity with inflammatory markers and heart failure in persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul study. *J Card Fail* 2009 Jun; 15(5): 451-6.
 59. Roed T, Kristoffersen US, Knudsen A, et al. Increased prevalence of coronary artery disease risk markers in patients with chronic hepatitis C-a cross-sectional study. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10: 55-62.
 60. Chou CH, Ho CS, Tsai WC, Wang MC, Tsai YS, Chen JY. Effects of chronic hepatitis C infection on arterial stiffness. *J Am Soc Hypertens* 2017 Nov; 11(11): 716-23.
 61. Shaked I, Hanna DB, Gleissner C, et al. Macrophage inflammatory markers are associated with subclinical carotid artery disease in women with human immunodeficiency virus or hepatitis C virus infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014 May; 34(5): 1085-92.
 62. Ramirez Alvarado MM, Sanchez Roitiz C. [Tumor necrosis factor-alpha, insulin resistance, the lipoprotein metabolism and obesity in humans]. *Nutr Hosp* 2012 Nov-Dec; 27(6): 1751-7.
 63. 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 Oct 27; 5(10): 528-40.
 64. Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Friedman JE, Sanyal AJ. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology* 2008 Jun; 47(6): 2127-33.
 65. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Arcaro G, Day C. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J Hepatol* 2007 Jun; 46(6): 1126-32.
 66. Petta S, Torres D, Fazio G, et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. *Hepatology* 2012 May; 55(5): 1317-23.
 67. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis* 2012 Apr; 221(2): 496-502.
 68. Roed T, Lebech AM, Kjaer A, Weis N. Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: a systematic review of the literature. *Clin Physiol Funct Imaging* 2012 Nov; 32(6): 421-30.
 69. Ramdeen N, Aronow W, Chugh S, Asija A. Short communication
 Patients undergoing coronary angiography because of chest pain with hepatitis C virus seropositivity have a higher prevalence of obstructive coronary artery disease than a control group. *Archives of Medical Science. [journal article]* 2009; 4(4): 452-4.
 70. Pothineni NV, Delongchamp R, Vallurupalli S, et al. Impact of hepatitis C seropositivity on the risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 2014 Dec 15; 114(12): 1841-5.
 71. Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M, Leaf D, Kuller LH, Justice AC. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. *Clin Infect Dis* 2009 Jul 15; 49(2): 225-32.
 72. Arcari CM, Nelson KE, Netski DM, Nieto FJ, Gaydos

- CA. No association between hepatitis C virus seropositivity and acute myocardial infarction. *Clin Infect Dis* 2006 Sep 15; 43(6): e53-6.
73. Momiyama Y, Ohmori R, Kato R, Taniguchi H, Nakamura H, Ohsuzu F. Lack of any association between persistent hepatitis B or C virus infection and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005 Jul; 181(1): 211-3.
74. Hsu YH, Muo CH, Liu CY, et al. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing peripheral arterial disease: a 9-year population-based cohort study. *J Hepatol* 2015 Mar; 62(3): 519-25.
75. Oyake N, Shimada T, Murakami Y, et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for increased aortic stiffness and cardiovascular events in dialysis patients. *J Nephrol* 2008 May-Jun; 21(3): 345-53.
76. Perticone M, Maio R, Tassone EJ, et al. Insulin-resistance HCV infection-related affects vascular stiffness in normotensives. *Atherosclerosis* 2015 Jan; 238(1): 108-12.
77. Sliem HA, Salem AS, Hussien WM, El Sayed HRA. Arterial wall structural changes in noncirrhotic chronic hepatitis C patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019 Nov; 31(11): 1432-8.
78. Moritani M, Adachi K, Arima N, et al. A study of arteriosclerosis in healthy subjects with HBV and HCV infection. *J Gastroenterol* 2005 Nov; 40(11): 1049-53.