

# INFECȚIA CU VHC ȘI ATEROSCLEROZA SUBCLINICĂ

## *Chronic hepatitis C virus infection and subclinical atherosclerosis*

**Drd. Angelica Nour-Dincă, Prof. Dr. Petre Iacob Calistru**

*Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București*

### REZUMAT

**Obiectiv.** Implicarea virusului hepatitic C (VHC) în ateroscleroză este un subiect controversat. Ateroscleroza subclinică este o etapă premergătoare apariției complicațiilor cardiovasculare severe, iar decelarea ei prin ultrasonografie carotidiană are importanță deosebită în stratificarea riscului cardiovascular și a atitudinii terapeutice.

**Material și metodă.** 71 pacienți cu hepatită C și 51 pacienți control, comparabili ca vârstă, sex și factori de risc cardiovasculari au fost evaluați clinic, prin determinări de laborator și ecografic, măsurarea grosimii intimă-medie carotidiană și ecografie abdominală.

**Rezultate.** Pacienții cu hepatită C au un profil dismetabolic particular, fiind mai supraponderali, cu valori mai mari ale glicemiei, chiar în absența diabetului zaharat și cu valori mai mici ale colesterolemiei și trigliceridemie, comparativ cu grupul de control comparat, cu semnificație statistică ( $p < 0,05$ ). Indicele grosimii intimă-medie a fost mai mare la grupul cu hepatită C față de grupul de control ( $0,88 \pm 0,05$  vs  $0,76 \pm 0,08$  mm,  $p < 0,01$ ), iar numărul plăcilor de aterom descrise a fost mai mare la pacienții cu hepatită C (42% vs 14%,  $p = 0,006$ ). De asemenea, prevalența steatozei hepatice a fost mai mare în grupul cu hepatită C (41% vs 12%,  $p = 0,007$ ). Pacienții cu hepatita C non-viremici au profil metabolic asemănător cu grupul de control, dar au indicele intimă-medie mai mare ( $0,86 \pm 0,05$  vs  $0,76 \pm 0,08$  mm,  $p < 0,001$ ).

**Concluzii.** Identificarea aterosclerozei subclinice în infecția cu VHC poate ajuta la definirea unui nou factor de risc cardiovascular – virusul hepatitic C, cu implicații importante în morbiditate și mortalitate.

**Cuvinte cheie:** virus hepatitic C, ateroscleroză, inflamație cronică, boală sistemică, grosime indice-medie

### ABSTRACT

**Objective.** The contribution of chronic Hepatitis C virus infection in atherosclerosis progression is still controversial. Subclinical atherosclerosis is an intermediate stage in severe cardiovascular events; carotid ultrasound screening for the detection of early atherosclerosis is an important tool for the risk stratification and for the therapeutic approaches.

**Material and methods.** 71 patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection and 51 without HCV infection (control group), matched for age, gender and traditional cardiovascular risk factors, were evaluated by clinical examination, laboratory tests and ultrasound exams for carotid-intima thickness measurement and fatty liver screening.

**Results.** HCV infected patients had a particular metabolic pattern, with overweight, hyperglycemic and hypolipemic status compared with control group, statistically significant ( $p < 0.05$ ). Carotid intima-media thickness was higher in HCV group vs control group ( $0.88 \pm 0.05$  vs  $0.76 \pm 0.08$  mm,  $p < 0.01$ ), and carotid atheromas number was significantly higher in HCV group vs Control group (42% vs 14%,  $p = 0.006$ ). The higher prevalence of hepatic steatosis was associated with hepatitis C infection (41% vs 12%,  $p = 0.007$ ). Non-viremic HCV patients had similar metabolic pattern with control group, but higher rates of carotid intima-media thickness measurements ( $0.86 \pm 0.05$  vs  $0.76 \pm 0.08$  mm,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Subclinical atherosclerosis detected in chronic hepatitis C virus infection suggests that HCV may be considered as a novel cardiovascular risk factor, with important implications for the patient management.

**Key words:** hepatitis C virus, atherosclerosis, chronic inflammation, systemic disease, carotid intima-media thickness

Adresă de corespondență:

Dr. Angelica Nour-Dincă, Fundația „Victor Babeș”, Șos Mihai Bravu, nr. 283, București  
e-mail: nourangelica@yahoo.com

## INTRODUCERE / CUNOAȘTEA ACTUALĂ

Infecția cu virusul hepatitic C (VHC) reprezintă o mare problemă de sănătate publică în lume, prin frecvența crescută, cu risc mare de complicații severe și multiple, antrenând costuri medicale foarte mari. Posibila afectare vasculară prin mecanism inflamator în infecția cu VHC poate avea implicații deosebite în creșterea morbidității și mortalității. Mulți pacienți infectați cronic cu virusul hepatitic C mor prin complicații vasculare și nu prin insuficiență hepatică, ridicând suspiciunea unei afectări vasculare proprii, induse de VHC, posibil asociată accelerării aterosclerozei. Demonstrarea afectării vasculare în infecția cu VHC poate deschide noi orizonturi terapeutice

Ateroscleroza este principala cauză a bolilor cardiovasculare și cerebrovasculare, iar acestea dețin în continuare primul loc la mortalitatea globală (1). Ateroscleroza este o boală multifactorială ce necesită un substrat lipidic (hipercolesterolemia) și un răspuns inflamator pentru apariția și progresia ei. Multe studii au descris ateroscleroza ca o boală inflamatorie (2) a pereților vasculari afectați de o injurie (infecțioasă?) și nu o simplă acumulare sub-intimală de grăsimi.

Paradoxul afectării aterosclerotice în infecția cu virusul hepatitic C îl constituie tocmai prezența hipocolesterolemiei (3) (și nu hipercolesterolemiei), lăsând loc speculației că VHC poate el însuși iniția și întreține procesul aterosclerotice sistemic.

Prima asociere dintre agenții infecțioși și ateroscleroză (ATS) a fost raportată în 1979 de Minick (4). Boala periodontală a fost asociată cu infarctul miocardic și accidentele vasculare cerebrale (5). Unii agenți infecțioși pot promova un răspuns inflamator capabil să exacerbeze ateroscleroza, endotoxinele și IL-6 (6), având potențial rol proinflamator.

Studii epidemiologice, microbiologice și anatomo-patologice publicate în ultimul sfert de secol în literatura de specialitate, au demonstrat posibilul rol aterogenetic al mai multor agenți infecțioși (7): bacterieni (*Chlamydia pneumoniae* (8), *Porphyromonas gingivalis* (9), *Helicobacter pylori* (10) și virali („virus induced atherosclerosis“: virus citomegalic (11), virus herpes simplex (12), HPV (13), HIV (14) și virusurile hepatitice VHB (15) și VHC (16). Majoritatea acestor infecții au în comun evoluția cronică, silențioasă și pe termen lung; fiind germeni cu localizare intracelulară, determină o imunitate particulară, cu sinteză cronică de anticorpi și o reactivitate macrofagică specifică, cu secreție de citokine proinflamatorii ce determină acumulare de

grăsimi și formare de celule spumoase, inițiatori ai procesului ateromatozic.

### Rolul inflamației în ateroscleroză

Ateroscleroza este o boală inflamatorie sistemică (17). Progresele cercetării din ultimii ani au înlăturat vechiul concept ce caracteriza ateroscleroza drept o simplă acumulare de lipide la nivelul peretelui arterial. Boala aterosclerotică este însoțită de niveluri serice crescute ale markerilor inflamației, inclusiv proteina C reactivă înalt senzitivă (hsCRP) (18), cu valoare prognostică dovedită. În plus, este binecunoscută ateroscleroza accelerată prezentă la pacienții cu boli inflamatorii cronice, în mod particular în cazul artritei reumatoide (19) și lupusului eritematos sistemic (20). Inflamația este responsabilă de activarea multifocală și multivasculară a plăcilor de aterom. Astfel, țintele terapeutice actuale în ateroscleroză nu se mai adresează strict local, plăcilor stenozante responsabile, ci vizează global și plăcile vulnerabile nestenozante cu potențial trombogen.

Inflamația contribuie la inițierea, progresia și ruptura plăcilor aterosclerotice. Diverși stimuli de tipul fumatului, hipertensiunii arteriale, obezității sau inflamației duc la activarea celulelor endoteliale, manifestată prin creșterea expresiei moleculelor de adeziune pentru leucocite (ex. sVCAM-1) și la anularea mecanismelor locale de protecție (anti-aderare leucocitară și fibrinoliză locală). Progresia plăcii de aterom se produce prin amplificarea răspunsului inflamator prin două mecanisme majore: imunitatea înăscută (non-dependentă de stimulare antigenică, prin intermediul macrofagelor și limfocitelor T) și imunitatea antigendependentă (față de lipoproteine modificate, proteine de șoc termic, agenți infecțioși etc, prin intermediul limfocitelor B) (21).

Monocitele, celulele predominante în infiltratul celular inflamator din placa de aterom, sunt recrutate ca răspuns la LDL oxidat, citokine proinflamatorii sau angiotensina II și sunt chemoatrase la nivelul intimei arteriale. Devenind celule spumoase prin înglobarea intracelulară de lipide, se multiplică local și capătă proprietăți secretorii (citokine, factori de creștere, metaloproteinaze și factorul tisular procoagulant) ce amplifică fenomenele inflamatorii locale.

### Rolul lipoproteinelor modificate

Lipoproteinele modificate dețin un rol major în inducerea și/sau perpetuarea inflamației vasculare cronice. Acestea induc inflamație atât direct, cât și indirect, printr-o serie de reacții imune celulare și umorale. Răspunsul imunologic la LDL colesterol

(LDL-C) modificat are implicații patologice ca urmare a formării de complexe imune antigen-anticorp conținând LDL-C și IgG. Aceste complexe imune induc acumularea esterilor de colesterol în interiorul macrofagelor, cu eliberare secundară de citokine proinflamatorii, chemokine, radicali liberi de oxigen și metaloproteinaze (22). Studiile *in vitro* au demonstrat că prezența complexelor imune IgG-LDL induce efecte pro-aterogene și proinflamatorii mult mai pronunțate decât LDL-C modificat în sine (23). S-a demonstrat existența unei corelații directe între nivelul complexelor imune LDL solubile și prezența și severitatea aterosclerozei coronariene (24), grosimea intimă-medie (25) și nefropatia diabetică (26).

Numeroase studii atestă efectele pleiotropice ale statinelor, cu beneficiu pe reducerea progresiei leziunilor aterosclerotice. Astfel, pe lângă efectele antiinflamatorii și antioxidante (27), statinele acționează și prin reducerea nivelurilor circulante ale complexelor imune IgG-LDL (28). În concluzie, ateroscleroza este concepută actual drept o „atero-inflamație” și privită ca punctul comun de progresie al unor comorbidități (factori de risc) diverse ce își exercită efectul nociv asupra endoteliului arterial. În consecință, tratamentul instituit precoce vizând componenta inflamatorie reprezintă o verigă importantă a măsurilor de încetinire a progresiei bolii spre complicațiile ischemice.

### **Inflamația și disfuncția endotelială**

Inflamația peretelui vascular (vasculita) este factorul determinant al accelerării aterosclerozei, mecanismul patogenetic fiind reprezentat de disfuncția endotelială (29). Factorul trigger pare să fie hiperinsulinemia, numitorul comun al sindromului metabolic, diabetului zaharat și infecției cu VHC. Hiperinsulinemia activează factorul nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) la nivelul celulelor mononucleare (sediul stocării VHC) (30) și determină sinteza și eliberarea citokinelor proinflamatoare: interleukina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukina-6 (IL-6), factorul de necroză tumorală- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), moleculele de adeziune celulară (sICAM-1, sVCAM-1, selectina E) și proteina chemoattractantă pentru monocite (MCP-1). (31)

Interleukinele sunt considerate elementele cheie ale răspunsului vascular la inflamația cronică, nivelurile serice crescute se corelează pozitiv cu afectarea degenerativă arterială. Celulele endoteliale și celulele musculare netede exprimă o mare varietate de interleukine și/sau receptorii lor specifici, iar rolul lor în aterogeneză este îndreptat către macrofage și celule T. IL-6 determină diferențierea monocitelor în macrofage, induce proliferarea celulelor

musculare netede și expresia ICAM-1 la nivelul acestora, ceea ce determină formarea de celule spumoase. TNF- $\alpha$  este eliberat de către macrofage și induce sinteza hepatică a fibrinogenului, a proteinei C reactive și a amiloidului seric A. Proteina C reactivă determină activarea factorilor tisulari și a cascadei intrinseci a coagulării, realizând legătura între inflamație și tromboză. Disfuncția endotelială se caracterizează prin alterarea producerii de oxid nitric (NO) și creșterea sintezei de endotelina-1 (ET-1), acompaniată de creșterea eliberării citokinelor proinflamatorii (32), cu afectare vasculară progresivă. Nivelurile crescute de IL-6 (33) și proteină C reactivă (34) sunt asociate cu un risc crescut de ateroscleroză coronariană și periferică, infarct miocardic și mortalitate ridicată la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare.

Hepatita cronică C, prin nivelurile crescute de IL-6 (35) și proteină C reactivă (36), poate contribui la creșterea mortalității de cauza vasculară, prin accelerarea aterosclerozei.

### **Continuum cardiovascular**

În 1991, Braunwald și Dzau (37) au elaborat conceptul continuum cardiovascular conform căruia bolile cardiovasculare au un proces patologic continuu, evoluând de la factorii de risc la atero-tromboză, hipertrofie ventriculară, boală cardiacă ischemică, accident vascular cerebral, moarte subită, remodelare și insuficiență cardiacă (38). Până nu demult, principala preocupare referitoare la această patologie o reprezenta boala cardiacă manifestă clinic. Ultimele decenii au marcat o revoluție în abordare, prin focalizarea interesului pe etapele inițiale, infraclinice ale afecțiunii, prin identificarea și cuantificarea multiplilor factori de risc ce duc la apariția și progresia bolii aterosclerotice.

### **Evaluarea afectării vasculare aterosclerotice subclinice**

Este unanim recunoscut astăzi că boala aterosclerotică este o afecțiune sistemică, de aceea evaluarea peretelui arterial în alte teritorii decât cel coronarian poate furniza informații importante despre procesul aterosclerotic. Disfuncția vasculară, incluzând disfuncția endotelială și rigiditatea arterială (39), precum și modificările morfologice preclinice în patul vascular arterial, sunt anomalii sistemice semnalând vulnerabilitatea pentru evenimente cardiovasculare majore amenințătoare de viață (40). Astfel, informații predictive pentru evenimente cardiovasculare se pot obține prin metode de investigație neinvazive, reproductibile, accesi-

bile adresate disfuncției arteriale (ecografia vasculară, determinarea indicelui gleznă-braț, studiul rigidității arteriale prin măsurarea vitezei undei pulsului carotido-femural, etc.) sau de laborator (microalbuminuria) (41).

Urmărirea progresiei aterosclerozei și decelarea afectării subclinice de organ, deschide posibilitatea optimizării terapiei. În cazul aterosclerozei, a cărei evoluție asimptomatică se poate întinde pe mulți ani, prima manifestare clinică poate fi sub forma unei complicații redutabile (infarct miocardic, accident vascular). De aceea, decelarea stadiilor incipiente are importanță capitală pentru inițierea mijloacelor terapeutice.

Dovezi științifice susțin că ateroscleroza poate fi încetinită, oprită, chiar reversibilă, prin măsuri terapeutice specifice (inhibitorii enzimei de conversie, blocanții receptorilor de angiotensină, statinele, antioxidanții au dovedit ameliorarea disfuncției endoteliale) (42), cu atât mai eficiente cu cât sunt mai timpuriu aplicate. Diagnosticarea precoce a aterosclerozei, în faza asimptomatică, este de mare importanță pentru prevenția bolilor cardiovasculare.

Tehnicile moderne de imagistică au un rol extrem de important în evaluarea procesului aterosclerotic, înainte ca boala să devină clinic manifestă (stadiul preclinic). Cea mai accesibilă metodă de evaluare a aterosclerozei subclinice este ultrasonografia carotidiană, care poate măsura grosimea intimă-medie (GIM) și evidențiază prezența plăcilor aterosclerotice.

### **Grosimea intimă-medie (GIM)**

Grosimea intimă-medie la nivelul arterei carotide reprezintă un parametru neinvaziv de evaluare a aterosclerozei subclinice (43). S-a demonstrat că GIM prezintă un grad de corelație destul de bun cu extensia procesului de ateroscleroză la nivelul arterelor coronare (44); valori mai mari ale indicelui intimo-medial se corelează cu o incidență mai mare a infarctului miocardic și accidentelor vasculare cerebrale (45).

Grosimea intima-medie (GIM) măsurată la nivelul arterelor carotide este o tehnică sigură și relativ necostisitoare, cu o sensibilitate de 81-89% și o specificitate de 82-89% în evaluarea aterosclerozei carotidiene (46). Se realizează cu un aparat ecografic de înaltă rezoluție prevăzut cu transductor liniar de 10-15 MHz, explorare efectuată cu cel mai mic gain posibil, la nivelul arterei carotide, distal de bulb la 1-3 cm; se execută 3 măsurători, se ia în considerare valoarea medie a acestora (se consideră valori normale între 0,6-0,9 mm) (47). În evaluarea riscului de evenimente coronariene ultrasonografia

vasculară periferică de screening completează informațiile obținute prin scorurile tradiționale de risc.

### **Plăcile aterosclerotice carotidiene**

Plăcile aterosclerotice carotidiene – măsurate după același protocol de mai sus, reprezintă îngroșări măsurate la nivelul intimei, cu grosime mai mare de 1,3 -1,5 mm. Acestea corespund prezenței plăcilor de aterom, dovada certă a afectării aterosclerotice. Sunt importante de notat numărul plăcilor și aspectul lor (48). Acestea se corelează cu forme mai severe de boală coronariană, indicând o ateroscleroză avansată.

## **CONTRIBUȚII PERSONALE**

Afectarea vasculară în infecția cu virusul hepatitic C este un subiect controversat în literatura de specialitate. Observația personală din practica medicală că pacienții cu hepatită C solicită tot mai frecvent consult cardiologic și noul concept de continuum cardiovascular au reprezentat premisele acestei cercetări. Identificarea unui nou factor de risc cardiovascular posibil (virusul hepatitic C) ar putea explica frecvența în creștere a bolii aterosclerotice, la pacienți fără factorii de risc clasici. În plus, posibilitatea depistării afectării vasculare în stadii precoce, printr-un screening adecvat, ar putea permite introducerea unor măsuri terapeutice specifice. Pe baza celor relatate am dorit să studiem afectarea aterosclerotică subclinică evaluată prin ecografie vasculară la pacienții cu hepatită C, comparativ cu un lot martor, de pacienți fără hepatită C, comparabili ca vârstă, sex și factori de risc cardiovasculari.

## **MATERIAL ȘI METODĂ**

Pornind de la obiectivul menționat anterior, am realizat un studiu observațional de cohortă în care am inclus un număr de 71 de pacienți cu infecție confirmată cu VHC vs un lot martor de 51 de pacienți fără infecție VHC. Primul grup a inclus două subgrupuri de pacienți: un prim subgrup de 50 de pacienți cu viremie detectabilă (pacienți viremici – grup V) și un al doilea subgrup de 21 pacienți non-viremici (viremie nedetectabilă, prin clearance spontan sau după tratament specific cu răspuns virologic susținut – grup NV). Studiul a fost observațional prospectiv, efectuat pe o perioadă de 2 ani, analizând în principal afectarea aterosclerotică subclinică a pacienților incluși în cele 2 grupuri, corelată cu parametrii clinico-biologici.

Recrutarea subiecților analizați în studiu a fost efectuată în perioada ianuarie 2011 – iunie 2013, în cadrul Centrului de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, centru cu experiență în patologia infecțioasă determinată de virusurile hepatitice B și C. Grupurile de studiu au fost formate din pacienți recrutați pe bază de voluntariat, din prezentările în serviciile de specialitate (boli interne, cardiologie, boli infecțioase, gastroenterologie) în perioada de recrutare stabilită. Studiul a fost aprobat în prealabil de comisia de etică a Centrului de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș” și a fost condus respectând principiile etice și deontologice ale „Declarației Drepturilor Omului” de la Helsinki. Pacienții incluși în studiu și-au dat consimțământul pentru înrolarea în loturile de studiu conform unor criterii prestabilite.

**Criteriile de includere în studiu** au fost: diagnostic de hepatită cronică C (HC) confirmat (prezență de cel puțin 6 luni de anticorpi Anti VHC determinați prin ELISA sau Chemiluminescență) pentru grupul HC, respectiv absența Anti VHC pentru grupul de control; pacienți dispuși să își dea consimțământul informat și să respecte protocolul studiului.

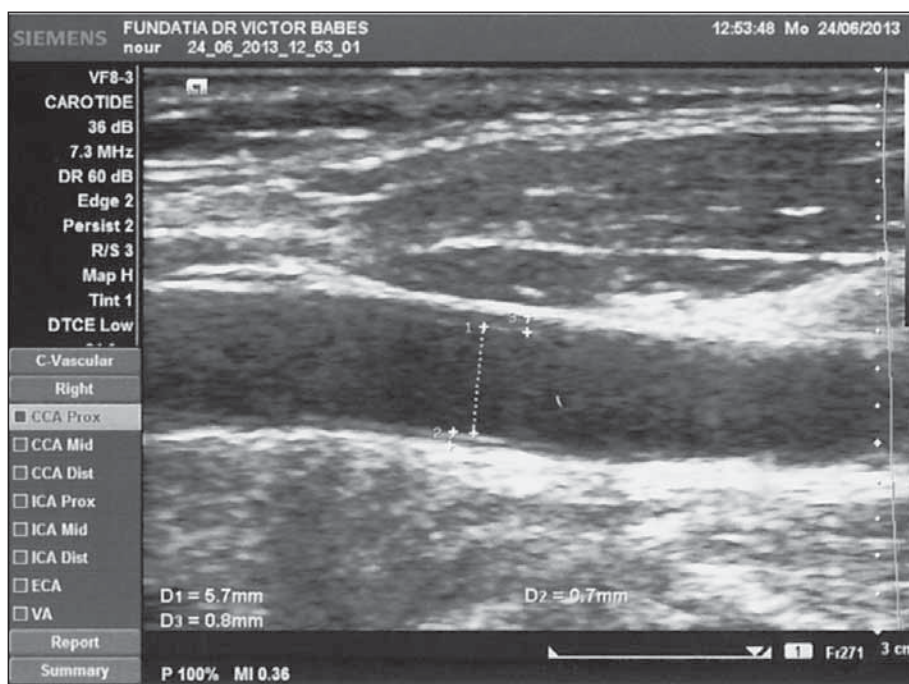
**Criterii de excludere din studiu au fost:** vârsta peste 60 ani; infecția cu virus hepatitic B (Ag HBs absent); ciroza hepatică, scor F4 la FibroTest sau hepatocarcinomul; bolile cronice (autoimune, neoplazice); diabetul zaharat tip 2; afectarea macrovasculară aterosclerotică manifestă clinic sau documentată paraclinic (infarct miocardic, accident vascular cerebral, boală vasculară periferică, stenoze vasculare semnificative hemodinamice); fibrilația atrială; sarcina. Pacienții cu vârsta de peste 60 ani au fost excluși, pentru evitarea interferenței posibile legate de afectarea vasculară fiziologică de senescență (vascular aging). Pacienții cu diabet zaharat tip 2, conform noilor ghiduri europene de cardiologie (49), au un risc cardiovascular foarte înalt, echivalent cu cel al persoanelor fără diabet zaharat, dar cu boală cardiovasculară cunoscută (cu alte cuvinte, prezența diabetului zaharat reprezintă un echivalent de boală cardiovasculară certă, persoanele nou diagnosticate cu diabet de tip 2 având un risc de mortalitate la 10 ani, similar celor care au supraviețuit unui eveniment cardiovascular acut).

Pentru colectarea datelor necesare cercetării, pacienții au fost investigați cu privire la: **date demografice** (vârsta, sex, mediu de proveniență); date anamnestice: istoric (durata în ani de la diagnosticul infecției cu VHC), factori de risc asociați (fumat, dislipidemie, hipertensiune arterială, obezitate), boli cronice asociate, tratamente urmate (antiviral,

hipotensor, hipolipemiant etc.); **date clinice:** indicele de masă corporală (IMC), circumferința abdominală (CA), presiunea arterială sistolică (PAS) și diastolică (PAD), scorul de risc cardiovascular calculat (HeartScore®); **date biologice:** serologie infecție VHC: Anti VHC și ARN VHC, serologie infecție VHB: Ag Hbs (criteriu de excludere), markeri de afectare hepatică: ALT, AST, GGT, FibroTest-ActiTest™, profil glucidic: glicemie și hemoglobina glicată HbA1c, profil lipidic: colesterol total, LDL și HDL-colesterol; trigliceride, hemo-leucograma: număr de trombocite, markeri de afectare renală: creatinina și microalbuminuria, markeri de afectare tiroidiană: TSH, markeri imunologici: crioglobuline. La toți pacienții incluși în studiu s-au efectuat următoarele investigații paraclinice: **electrocardiograma** (ECG) de repaus; **ecografie vasculară carotidiană** pentru evaluare morfologică a afectării vasculare (măsurare grosime intimă-medie GIM, identificare de plăci de aterom/calcificări); **ecografie abdominală** (evaluarea prezenței steatozei hepatice, excluderea semnelor de ciroză/hepatocarcinom).

Măsurătorile **GIM** au fost efectuate prin **ultrasonografie în modul B**, utilizând un ecograf Siemens – Acuson X300 prevăzut cu transductor liniar VF 10-5 de 7,3 MHz, explorare efectuată la nivelul arterelor carotide comune. Pacientul a fost examinat în decubit dorsal cu capul rotit 45° la dreapta, respectiv stânga (în sens opus carotidei examinate). Subiecții examinați au fost instruiți să nu mănânce, să nu efectueze efort fizic și să nu consume substanțe vasoactive cu 8-12 ore înaintea examinărilor ecografice; examinarea a fost efectuată dimineața, în cameră cu temperatură controlată, de către același cardiolog calificat. Grosimea intimă-medie a fost măsurată la nivelul peretelui posterior al arterei carotide comune în 1/3 medie (la 1 cm distal de bulb – Fig. 1) ca fiind distanța dintre limita lumenintimă (zonă ecolucentă-zonă hipoecogenă corespunzătoare intimei) și limita medie-adventice vasculară (zonă hipoecogenă corespunzătoare mediei-zonăhiperecogenăcorespunzătoareadventicei), măsurate la sfârșitul diastolei (unda R pe electrocardiograma simultană).

Transductorul a fost plasat perpendicular pe planul vascular, astfel încât să poată fi vizualizate cu acuratețe tunicile peretelui vascular. S-au executat 3 măsurători consecutive, s-a luat în considerare valoarea cea mai mare. Rezultatul a fost raportat ca medie între cele două măsurători efectuate la nivelul arterelor carotide stângă și dreaptă. Valorile normale au fost considerate între 0,5-0,9 mm, iar o grosime mai mare de 1,3 mm a fost interpretată



**FIGURA 1.** Măsurarea grosimii intimă-medie prin ecografie carotidiană

ca fiind placă de aterom; s-a notat numărul plăcilor vizualizate de examinator ca suma dintre plăcile identificate la examinarea ambelor carotide, comună și internă, stângă și dreaptă. Valorile raportate au fost între 0 și 5.

**Ecografia abdominală** a fost efectuată la toți pacienții din loturile de studiu folosind un ecograf Siemens Voluson 80, echipat cu sondă de 7,5 MHz. inițial pentru excluderea cirozei hepatice (prezența ascitei, splenomegaliei, dilatării venei porte) sau hepatocarcinomului (prezența de formațiuni înlocuitoare de spațiu la nivelul parenhimului hepatic), considerate criterii de excludere în studiul actual, dar și pentru detecția steatozei hepatice. Steatoza hepatică este frecvent descrisă în hepatita cronică C (50) și considerată recent a fi componentă a sindromului metabolic (51). Criteriile de diagnostic ultrasonografic ale steatozei hepatice au fost: ecostuctura hepatică hiperecogenă („bright liver“), creșterea ecogenității hepatice comparativ cu parenchimul renal și prezența atenuării posterioare (52).

**Electrocardiograma (ECG)** de repaus poate surprinde existența unor modificări de repolarizare (segment ST subdenivelat, unde T modificate) care frecvent sunt expresia bolii coronariene aterosclerotice; adesea, modificările ischemice silențioase sunt evidențiate de proba de efort ECG la covor rulant/bicicletă. De asemenea, poate indica prezența hipertrofiei ventriculare stângi (HVS) – definită prin indicele Sokolow-Lyon (amplitudinea undei S în derivația V1 + amplitudinea undei R în derivațiile V5/V6  $\geq 35$  mm și/sau unda R din aV1  $\geq 11$  mm),

ca și o complicație a hipertensiunii și a rigidității vasculare. Tot electrocardiograma poate surprinde aritmii (extrasistole ventriculare și supraventriculare, fibrilație atrială) sau tulburări de conducere (blocuri), care pot fi uneori expresia indirectă a afectării vasculare aterosclerotice coronariene.

**Reproductibilitatea** măsurătorilor GIM a fost testată prin repetarea măsurătorilor la interval de maximum o oră, de către același examinator la un subgrup de 10 subiecți control (cu vârsta  $40 \pm 8,5$  ani, 5 de sex masculin), respectând condițiile de măsurare menționate anterior. Variabilitatea a fost exprimată sub formă de coeficient de corelație intraclasă (CCI). Reproductibilitatea parametrilor studiați la măsurători repetate la interval de maximum o oră (test-retest) pentru măsurarea indicelui GIM a fost bună (CCI = 0,75). Măsurătorile au fost colectate și introduse într-un tabel Excel, constituind baza de date a studiului, utilizând programul Microsoft Office 2010.

**Analiza statistică** a fost efectuată utilizând două software dedicate, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiunea 19.0 pentru Windows și programul MedCalc, versiunea 10.0.1.0. Rezultatele au fost prezentate ca medie  $\pm$  deviație standard pentru variabilele continue sau ca procent pentru variabilele nominale/categorice. Diferența între variabilele cantitative a fost evaluată cu ajutorul Student t test pentru grupuri independente (independent sample t test. Semnificația statistică s-a considerat la o valoare a  $p < 0,05$ .

## REZULTATE

### Caracteristicile generale ale populației de studiu (Tabelul 1)

**TABELUL 1.** Caracteristicile pacienților din grupul de control prezentate comparativ cu grupul HC

	Grup control (n = 51)	Grup HC (n = 71)	p
Vârsta (ani)	51 ± 7	52 ± 7	0,178
Bărbați (%)	55	42	0,220
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>25 ± 4</b>	<b>27 ± 4</b>	<b>0,008</b>
Fumat (%)	29	17	0,178
Hipertensiune arterială (%)	28	41	0,201
Dislipidemie (%)	29	23	0,593
Obezitate (%)	12	21	0,295
HeartSCORE	1,37 ± 1,02	1,69 ± 0,97	0,081

Abrevieri: HC – hepatita C; IMC – indice de masă corporală

Din 105 pacienți cu hepatită C evaluați, am inclus în studiu un grup de 71 pacienți diagnosticați cu hepatită cronică C care au îndeplinit criteriile de includere/excludere și un grup de control alcătuit din 51 pacienți fără infecție VHC, cu vârsta până în 60 ani. Grupul de pacienți cu hepatită C a fost format din două subgrupuri, unul de 50 de pacienți viremici (cu ARN VHC cuantificabil, măsurat în UI/ml) și un altul de 21 pacienți cu Ac VHC pozitivi, dar cu ARN VHC nedetectabil. Grupul cu hepatită C a avut vârsta medie de 52 ± 7 ani (30-60 ani), comparabilă cu grupul control, având o vârstă medie de 51 ± 7 ani (p = 0,178).

Repartiția pe sexe a fost comparabilă în cele două grupuri studiate (42% bărbați în grupul cu hepatita C vs 55% în grupul de control), dominanța ușor crescută a sexului feminin în grupul cu hepatita C față de grupul control fiind nesemnificativă statistic (p = 0,220). Grupul de pacienți control a fost selectat astfel încât să fie similar ca vârstă, sex și factori de risc, față de pacienții cu hepatită C, cu scopul de a identifica asocierea infecției virale cu o afectare vasculară aterosclerotică mai accentuată, independent de factorii de risc prezenți. Astfel, analiza comparativă a factorilor de risc cardiovascular tradiționali prezenți în celor două loturi nu a constatat diferențe semnificativ statistice referitoare la incidența fumatului, dislipidemie, obezității și hipertensiunii.

Au fost considerați fumători pacienții care au declarat că fumează mai mult de 10 țigări/zi. Dislipidemia a fost considerată la valori serice ale colesterolului total peste 200 mg/dl, LDL colesterol peste 130 mg/dl, HDL colesterol sub 40 mg/dl pentru bărbați și sub 50 mg/dl pentru femei, trigliceride

peste 150 mg/dl sau tratament hipolipemiant (statine, fibrati). Hipertensiunea arterială a fost diagnosticată conform ghidurilor europene EHC și ESC la valori ale presiunii sistolice de peste 140 mm Hg și/sau ale presiunii diastolice de peste 90 mm Hg și/sau prezența tratamentului hipotensor. IMC a fost calculat prin raportarea greutății corporale (kg) la pătratul înălțimii (m<sup>2</sup>), considerându-se normoponderali cei cu IMC între 18,5 și 24,9 kg/m<sup>2</sup>; supraponderali cei cu IMC între 25 și 29,9 kg/m<sup>2</sup>, obezi cei cu IMC peste 30 kg/m<sup>2</sup>.

Circumferința abdominală a fost măsurată la nivelul ombilicului, valorile considerate normale fiind până la 94 cm la bărbați și până la 84 cm la femei, conform criteriilor de diagnostic IDF ale sindromului metabolic din 2005 (53).

Analiza indicelui de masă corporală **BMI** a relevat o valoare mai mare în grupul cu hepatită C (27 ± 4 vs 25 ± 4 kg/m<sup>2</sup>), cu semnificație statistică (**p = 0,008**).

### Analiza lotului de pacienți cu hepatită C

Am inclus în studiu 71 pacienți diagnosticați cu hepatită C (Ac antiVHC prezenți de cel puțin 6 luni), cu vârsta cuprinsă între 30 și 60 ani (52 ± 7 ani); 30 pacienți au fost bărbați (42%). Raportat la mediul de proveniență, majoritatea pacienților incluși în studiu au fost din mediul urban (61%).

Grupul de pacienți cu hepatită C a inclus două subgrupuri: pacienți viremici cu ARN VHC dozabil (în UI/ml): 50 pacienți și pacienți non-viremici cu ARN VHC nedetectabil: 21 pacienți (5 cu clearance spontan și 16 cu RVS după terapie antivirală). Cei 71 pacienți cu hepatită C aveau o perioadă între 1 și 14 ani de la stabilirea diagnosticului biologic (în medie de 4,7 ± 3,6 ani), cu mențiunea că diagnosticarea hepatitei C este adesea făcută la distanță de mulți ani de la contactul inițial cu VHC, frecvent fiind descoperită întâmplător, la analize de rutină.

### Analiza parametrilor de laborator în grupurile de studiu (Tabelul 2)

**Glicemia** a jeun la pacienții cu hepatită C nediabetici (pacienții cu diabet fiind excluși conform protocolului menționat anterior) a fost semnificativ crescută (95,8 ± 13,4 mg/dl), comparativ cu lotul de control (89,6 ± 9,8 mg/dl), (**p = 0,006**), reflectând cu mare probabilitate afectarea metabolismului glucidic indusă de VHC. Valorile **HbA1c** au fost, de asemenea, mai mari la grupul cu hepatită C comparativ cu grupul control (5,6 ± 0,6% versus 5,3 ± 0,4%, **p = 0,002**).

Profilul lipidic a fost cel de-al doilea set de parametri biologici studiat, de importanță majoră în

**TABELUL 2.** Analiza comparativă a parametrilor biochimici în cele două grupuri de studiu

	Grup control (N = 51)	Grup pacienți HC (N = 71)	p
Glicemie (mg/dl)	89,6 ± 9,8	95,8 ± 13,4	0,006
HbA1c (%)	5,3 ± 0,4	5,6 ± 0,6	0,002
Colesterol total (mg/dl)	204,2 ± 42,3	185,4 ± 41,3	0,015
LDL-colesterol (mg/dl)	119,2 ± 34,3	116,0 ± 37,7	0,632
HDL-colesterol (mg/dl)	58,5 ± 11,1	62,2 ± 19,2	0,219
Trigliceride (mg/dl)	149,3 ± 67,0	124,1 ± 38,0	0,009
ALT (UI/l)	28,7 ± 12,9	60,4 ± 37,9	< 0,0001
AST (UI/l)	25,0 ± 9,5	53,4 ± 45,8	< 0,0001
GGT (UI/l)	47,0 ± 20,1	67,7 ± 50,1	0,006
Creatinina (mg/dl)	0,75 ± 0,11	0,85 ± 0,15	0,001
TSH (ug/dl)	2,19 ± 1,71	4,14 ± 12,0	0,252
Trombocite (n/mm <sup>3</sup> x103)	264 ± 62	198 ± 57	< 0,0001
Microalbuminuria prezenta (%)	–	7,04	N/A
Crioglobulinemie prezenta (%)	–	19,7	N/A

Abrevieri: HC – hepatita C; HbA1c – hemoglobina glicată; LDL – colesterol cu greutate moleculară joasă; HDL – colesterol cu greutate moleculară înaltă; ALT – alanin amino transferaza; AST – aspartat amino transferaza; GGT – gamaglutamil transpeptidaza; TSH – hormon tireotrop.

evaluarea afectării vasculare aterosclerotice. Dislipidemia este considerată o condiție obligatorie pentru dezvoltarea plăcii de aterom, iar VHC este dovedit a determina un sindrom metabolic particular, cu hipocolesterolemie. Am efectuat dozarea colesterolului total, a fracțiunilor LDL-colesterol și HDL-colesterol, și a trigliceridelor serice, recoltate corespunzător, dimineața pe nemâncate.

Valorile **colesterolemiei totale** au fost mai mici în grupul cu hepatită C (valoarea medie 185,4 ± 41,3 mg/dl), comparativ cu grupul control (valoarea medie 204,2 ± 42,3 mg/dl), cu semnificație statistică (**p = 0,015**). În schimb, valorile fracțiunilor de colesterol au fost aproximativ egale la cele două loturi, atât pentru LDL-colesterol: 116,0 ± 37,7 mg/dl valoarea medie pentru grupul cu hepatită C vs 119,2 ± 34,3% pentru grupul control (**p = 0,632**), cât și pentru HDL-colesterol: 62,2 ± 19,2 mg/dl la grupul cu hepatită C vs 58,5 ± 11,1% pentru grupul control (**p = 0,219**). Analiza subgrupurilor de pacienți din lotul cu hepatită C a arătat o proporție crescută a dislipidemiei la pacienții cu viremie nedetectabilă (non-viremici) în comparație cu cei viremici (30% din pacienții non-viremici aveau niveluri anormale de colesterol total peste 200 mg/dl față de 4% din pacienții viremici, **p = 0,015**). În schimb, analiza

subgrupurilor de pacienți din lotul cu hepatită C a arătat o proporție crescută a dislipidemiei la pacienții cu viremie nedetectabilă (non-viremici) în comparație cu cei viremici (30% din pacienții non-viremici aveau niveluri anormale de colesterol total peste 200 mg/dl față de 4% din pacienții viremici, **p = 0,015**). Valorile **trigliceridemiei**, unul din componentele sindromului metabolic, au fost mai mici în grupul cu hepatită C (124,1 ± 38,0 mg/dl valoarea medie) comparativ cu lotul control (149,3 ± 67,0 mg/dl), diferența fiind semnificativă statistic (**p = 0,009**). Așadar, s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri doar pentru colesterolul total (**p = 0,015**) și trigliceride (**p = 0,009**). De menționat că 15 pacienți din grupul de control (29%) urmau tratament hipolipemiant cu statine, fiind diagnosticați cu dislipidemie. Nici un pacient din grupul cu hepatită C nu urma tratament hipolipemiant, deși erau și pacienți cu valori ușor crescute ale lipidelor plasmatică (14%).

Valorile transaminazelor hepatice (ALT și AST), markeri ai afectării hepatocitare, au fost semnificativ mai mari în grupul cu hepatită C, deși dinamica oscilantă a enzimelor de citoliză hepatică din hepatita C este binecunoscută. Le-am considerat utile pentru cercetarea de față în special din perspectiva indicației terapiei hipolipemiante, întrucât afectarea hepatică preexistentă determină o reținere din partea medicilor în a le prescrie în schemele de tratament ale pacienților dislipidemici. Valorile **ALT** în loturile studiate au fost de 60,4 ± 37,9 UI/L la pacienții cu hepatita C și 28,7 ± 12,9 UI/L la pacienții în lotul control (**p < 0,0001**). Valorile **AST** în cele două loturi studiate au fost de 53,4 ± 45, UI/L la pacienții cu hepatita C și respectiv, 25,0 ± 9,5 UI/L în lotul control (**p < 0,0001**). Valorile transaminazelor hepatice (ALT și AST), markeri ai afectării hepatocitare, au fost semnificativ mai mari în grupul cu hepatită C, deși dinamica oscilantă a enzimelor de citoliză hepatică în hepatita C este binecunoscută (67,7 ± 50,1 UI/L) comparativ cu lotul de control (47,0 ± 21,1 UI/L) (**p = 0,006**).

Un alt parametru de laborator la care s-a constatat o diferență semnificativă statistic între cele două loturi studiate (**p = 0,001**) a fost creatinina serică. Se știe că hepatita C poate determina disfuncție renală în cadrul afectărilor extrahepatice, unul din mecanismele patogenice implicate fiind afectarea vasculară renală. Deși valorile medii ale **creatininei** serice au fost în limite normale în ambele grupuri (sub 1,2 mg/dl), cu toate acestea pacienții din grupul cu hepatită C aveau valori semnificativ mai mari ale creatininemiei în comparație cu lotul control (0,85 ± 0,15 mg/dl vs, respectiv, 0,75 ± 0,11 mg/dl, **p = 0,001**). Am efectuat dozarea microalbuminu-



riei/24 ore la toți pacienții cu hepatită C și la un subgrup de 28 pacienți din lotul de control (din cauza faptului că doar pacienții hipertensivi aveau indicație clinică de dozare a microalbuminuriei). Am identificat microalbuminurie dozabilă (3-30 microg/24 ore) la un număr de 5 pacienți din cei 71 cu hepatită C, reprezentând 7%. Nici un pacient din subgrupul de control testat nu a fost pozitiv pentru microalbuminurie. Date din literatură au demonstrat o asociere independentă a VHC cu microalbuminuria (54).

Am efectuat dozarea TSH la pacienții din grupurile de studiu, știut fiind că hepatita C poate determina distiroidie, frecvent hipotiroidie, care poate accelera ateroscleroza prin componenta metabolică. Valorile TSH, deși diferite ca valori medii în cele două grupuri studiate ( $4,14 \pm 12,0$  microg/dl la grupul cu hepatită C și  $2,19 \pm 1,71$  microg/dl la grupul control), au fost similare din punct de vedere statistic ( $p = 0,252$ ).

A fost efectuată hemograma la toți pacienții înrolați în acest studiu, observând că valorile medii ale numărului de **trombocite** ( $198 \pm 57 \times 10^3/\text{mmc}$ ) la grupul cu hepatită C era semnificativ mai mic ( $p < 0,0001$ ), decât la pacienții din lotul de control ( $264 \pm 62 \times 10^3/\text{mmc}$ ). Trombocitele sunt implicate activ în procesul de ateroscleroză, iar în hepatita C se întâlnește frecvent trombocitopenie.

14 pacienți din cei 71 cu hepatită C au avut **crioglobuline** prezente (19,7%).

A fost efectuată viremia **ARN VHC** la toți cei 71 pacienți diagnosticați cu Ac antiVHC pozitivi, 69% având viremie detectabilă (50 pacienți din subgrupul viremic), valoarea viremiei a fost între 33.816 UI/ml și 22.700.000 UI/ml, cu o medie calculată de  $2,3 \times 10^6 \pm 4,7 \times 10^6$  UI/ml. Considerând valoarea de 600.000 UI/ml (conform Ghidului Românesc de tratament al hepatitei cronice C) față de care se consideră o viremie joasă (sub 600.000 UI/ml) sau o viremie înaltă (peste 600.000 UI/ml) am constatat că cei mai mulți pacienți cu hepatită C analizați au avut viremii înalte (68%).

Toți pacienții din lotul cu Hepatita C au fost evaluați prin **Fibrotest-Actitest**, măsurându-se non-invaziv activitatea necro-inflamatorie bolii (A0-3) și gradul de fibroză (F0-4); am remarcat prezența unui scor de fibroză relativ înalt (F2 și F3) la 69% din pacienții cu hepatită C înrolați în studiu (reamintim că au fost excluși din studiu pacienții cu ciroză hepatică, scor F4).

#### Rezultatele parametrilor evaluați prin ecografie vasculară carotidiană

S-a constatat o grosime intimă-medie mai mare la pacienții cu hepatită C, valorile **GIM** fiind cu-

prinse între 0,60 și 0,95 mm (valoare medie  $0,88 \pm 0,05$  mm) față de pacienții din lotul control (valoare medie  $0,76 \pm 0,08$  mm) ( $p < 0,001$ ). La un număr important de pacienți din lotul cu hepatită C au fost identificate **plăci ateromatozice** carotidiene prin ecografie vasculară, frecvența lor fiind semnificativ mai redusă la pacienții din lotul de control comparabili ca vârsta, sex și factori de risc vasculari (42% vs 14%,  $p = 0,006$ ) – Tabelul 3.

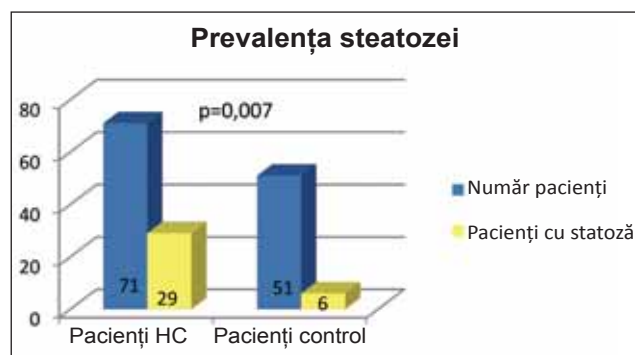
**TABELUL 3.** Cuantificarea grosimii intimă-medie la grupul de control vs grupul cu hepatită C

	Grup control (N = 51)	Grup pacienți HC (N = 71)	p
Grosime intimă-medie (mm)	$0,76 \pm 0,08$	$0,88 \pm 0,05$	<b>&lt; 0,001</b>
Plăci carotidiene (%)	14%	42%	<b>0,006</b>

Abrevieri: GIM = grosime intimă-medie, HC = hepatită cronică C.

#### Rezultatele parametrilor evaluați prin ecografie abdominală

Dintre cei 71 pacienți cu hepatită C, 41% au fost diagnosticați cu **steatoză hepatică**, frecvență semnificativ mai mare față de lotul de control (6 pacienți, reprezentând 12%) ( $p = 0,007$ ). Așadar, prevalența steatozei hepatice a fost mai mare la pacienții cu hepatită C – (Graficul 1).



**GRAFICUL 1.** Prevalența steatozei hepatice la pacienții din cele două grupuri de studiu

Abrevieri: HC – hepatita cronică C

#### Rezultatele parametrilor obținuți prin efectuarea electrocardiografei (Tabelul 4)

Electrocardiograma de repaus, efectuată la toți pacienții din studiu, a relevat mai frecvent modificări ECG la pacienții cu hepatită C față de grupul de control, însă fără semnificație statistică.

#### Compararea datelor clinico-biologice și GIM la pacienții HC non-viremici vs control

Într-o a doua etapă, am evaluat comparativ pacienții cu hepatită C non-viremici și pacienții din

**TABELUL 4.** Modificări ECG la grupul de control vs grupul pacienți cu hepatită

	Grup control (n = 51)	Grup pacienți HC (n = 71)	P
HVS (%)	11	23,9	0,172
Modificări ST-T (%)	13,4	26,7	0,188
Aritmii (%)	3,9	21,1	0,066

Abrevieri: ECG – electrocardiograma; HC – hepatită cronică C; HVS – hipertrofie ventriculară stângă

grupul de control. Scopul acestei analize a fost de a verifica dacă, în absența virusului circulant, pacienții cu hepatită C au ateroscleroză subclinică în raport cu lotul martor. Grupul de pacienți cu hepatită C non-viremici avea caracteristici similare în comparație cu grupul de control, respectiv vârstă, indice de masă corporală, profil biochimic (Tabelul 5).

**TABELUL 5.** Caracteristicile pacienților din grupul control, comparativ cu pacienții cu hepatită C non-viremici

	Grup pacienți control (n = 51)	Subgrup pacienți cu hepatită C non-viremici (n = 21)	P
Vârsta	51,1 ± 7,0	55,3 ± 5,5	0,069
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,4 ± 3,4	26,5 ± 3,1	0,119
Glicemie (mg/dl)	89,6 ± 9,8	94,4 ± 11,7	0,296
HbA1c (%)	5,3 ± 0,4	5,7 ± 0,6	0,107
Colesterol total (mg/dl)	204,2 ± 42,3	193,5 ± 30,2	0,100
LDLcolesterol (mg/dl)	119,2 ± 34,3	114,0 ± 37,7	0,156
HDLcolesterol (mg/dl)	58,5 ± 11,1	60,8 ± 17,2	0,187
Trigliceride (mg/dl)	149,3 ± 67,0	144,1 ± 58,0	0,198
ALT (UI/L)	28,7 ± 12,9	25,2 ± 10,8	0,203
AST (U/L)	25,0 ± 9,5	26,1 ± 10,3	0,221
GGT (U/L)	47,0 ± 20,1	45,3 ± 18,5	0,189
Creatinina (mg/dl)	0,75 ± 0,12	0,81 ± 0,89	0,432
<b>Grosime intima-medie</b>	<b>0,76 ± 0,08</b>	<b>0,86 ± 0,05</b>	<b>p &lt; 0,001</b>

Abrevieri: HC – hepatita C; HbA1c – hemoglobină glicată; LDL – colesterol cu greutate moleculară joasă; HDL – colesterol cu greutate moleculară înaltă; ALT – alanin amino transferaza; AST – aspartat amino transferaza; GGT – gamaglutamil transpeptidaza;

Interesant, singurul parametru care a demonstrat diferențe semnificative a fost indicele **GIM**; subgrupul de pacienți cu hepatită C non-viremici având valori semnificativ superioare față de grupul de control (0,86 ± 0,05 mm vs 0,76 ± 0,08 mm, **p < 0,001**) ale grosimii intima-medie măsurate la nivel carotidian.

## DISCUȚII

În studiul de față, excluzând subiecții cu vârstă peste 60 de ani, majoritatea pacienților înrolați cu hepatită C au aparținut grupei de vârstă medie, 55% având vârsta cuprinsă între 50 și 59 ani. Astfel, cu toate că scorul de risc cardiovascular calculat prin HeartScore a fost relativ redus (media fiind de 1,69 ± 0,97, riscul fiind considerat mic sub 3%), studiul de față a demonstrat prezența precoce a aterosclerozei carotidiene la pacienții cu hepatită C din această grupă de vârstă. Reamintim că grupul pacienților control a fost selectat ca vârstă și factori de risc, inclusiv în privința repartiției pe sexe, astfel încât comparabilitatea celor 2 eșantioane din puncte de vedere statistic să fie asigurată. Singura diferență menținută în caracteristicile grupurilor studiate a fost legată de indicele de masă corporală, mai mare la pacienții cu hepatită C față de cei din grupul de control, concordantă de altfel cu datele raportate anterior în literatură (55).

În acest context, grupul pacienților cu hepatită C a înregistrat o prevalență superioară a steatozei hepatice față de lotul de control (41% vs 12%). Această observație devine interesantă dacă se consideră în raport cu valorile colesterolemiei și trigliceridemiei, care au fost respectiv mai reduse în grupul cu hepatită C. Acest aparent „paradox” sugerează o posibilă implicare a VHC în patogeniza steatozei hepatice, independentă de valorile lipidelor plasmatiche.

Pacienții din grupul cu hepatită C au avut valori semnificativ crescute ale grosimii intima-medie, marker precoce al aterosclerozei carotidiene, comparativ cu pacienții din grupul martor. Rezultatul obținut în cercetarea actuală a fost raportat și de alți cercetători. Targher G56 a efectuat un studiu comparativ măsurând grosimea intima-medie carotidiană la 60 pacienți cu steatohepatită non-alcoolică NASH (diagnosticată prin PBH), 60 pacienți diagnosticați cu hepatită C, 35 pacienți diagnosticați cu hepatită B și 60 pacienți sănătoși, constatând că pacienții cu hepatită B și C au o grosime intima-medie crescută și plăci carotidiene în număr semnificativ mai mare decât pacienții din lotul de control (martor). În studiul de față, hepatita cronică B a reprezentat un criteriu de excludere.

Întrucât măsurarea grosimii intima-medie carotidiană este o metodă validată pentru identificarea aterosclerozei precoce, aceste rezultate preliminare indică faptul că pacienții cu infecție cu VHC ar dezvolta ateroscleroză subclinică mai precoce decât pacienții non-infecțiați VHC, chiar și după debarasarea de virus. O posibilă creștere a GIM la

pacienții cu hepatită C non-viremici față de pacienții din grupul de control ar putea fi explicată de prezența steatozei hepatice și a supraponderabilității la pacienții cu hepatită C, întrucât studii clinice anterioare au stabilit corelații între GIM, steatoza hepatică și creșterea IMC (57) în populația generală. Tulburările metabolice, dislipidemia și rezistența la insulină ar fi factorii ce ar contribui la apariția aterosclerozei precoce. Grosimea intimă-medie, acceptată ca marker al aterosclerozei subclinice, se asociază în mod independent cu riscul cardiovascular în populația generală (58).

Deoarece grosimea intimă-medie este un parametru dependent de operator, aceste observații necesită confirmare prin studii ulterioare efectuate pe un număr mai mare de pacienți non-viremici.

Importanța clinică a studiului efectuat constă în sensibilizarea deopotrivă a pacienților cu hepatită C, dar și a medicilor implicați în urmărirea acestei boli, de posibila afectare macrovasculară aterosclerotică cu implicații majore pe morbiditate și mortalitate.

Un recent review al publicațiilor științifice ce au studiat asocierea infecției cu VHC cu apariția bolii cardiace ischemice publicat în 2012 de către Roed T (59), a evidențiat un risc crescut al apariției bolii coronariene aterosclerotice la pacienții cu infecție VHC, recomandând sensibilizarea clinicienilor asupra acestui aspect și controlul mult mai agresiv al factorilor de risc cardiovascular asociați. Asocierea infecției cu virusul hepatitic C cu ateroscleroza carotidiană, fie ea precoce (creșterea grosimii intimă-medie) sau avansată (plăci aterosclerotice), a fost raportată și de alți cercetători. Astfel, studii efectuate de Ishizaka și colaboratorii (16), urmărind asocierea dintre prezența VHC core protein, marker serologic al replicării virale și ateroscleroza carotidiană, a constatat că indivizii seropozitivi VHC au un risc crescut de 5,6 ori de a dezvolta plăci carotidiene, față de indivizii seronegativi pentru VHC. Cercetări recente au identificat prezența ARN-VHC la nivelul plăcii aterosclerotice carotidiene Billora, 2003 (60) și Boddì, 2010 (61), confirmând astfel directă implicare a VHC în dezvoltarea aterosclerozei carotidiene. Un studiu publicat în Stroke în 2010, efectuat în Taiwan pe 22.358 participanți (1.307 seropozitivi VHC) referitor la infecția cu VHC și mortalitatea cerebrovasculară, a relevat o asociere pozitivă (2,7% vs 1,0% – risc cumulativ de deces cerebrovascular pentru seropozitivi vs seronegativi VHC, semnificativ statistic  $p < 0,001$ ), rata de deces fiind direct proporțională cu nivelul viremiei. Concluzia studiului a fost că infecția activă (viremică) cu VHC este factor de risc independent, predictor

de boală cerebrovasculară. VHC a fost considerat factor de risc independent pentru ateroscleroză de către Volkze și colaboratorii (împreună cu VHB) (62) și recent, în 2012, de către Adinolfi (63).

Propunem evaluarea cardiologică a pacientului cu hepatită C, considerându-l un pacient cu risc pentru ateroscleroză accelerată. Aceasta presupune efectuarea unui screening cardiovascular, clinic și paraclinic, pentru identificarea factorilor de risc tradiționali și evaluarea afectării vasculare funcționale și morfologice. Așa cum un pacient diagnosticat cu diabet zaharat este supus unei evaluări cardiovasculare anuale, la fel putem propune și pacientului cu hepatită C. Statinele, medicamente hipocolesterolemizante utilizate frecvent în cardiologie, s-au dovedit a fi deosebit de eficiente în scăderea rigidității vasculare, datorită proprietăților pleiotrofe și antiinflamatoare, cu efect demonstrat pe reducerea evenimentelor vasculare majore și a mortalității cardiovasculare (64). Efectul antiinflamator al statinelor a fost demonstrat prin reducerea nivelurilor serice ale citokinelor proinflamatorii, IL-6 și TNF-alfa la pacienții cu cardiomiopatie (65), efecte ce ar putea fi favorabile și în hepatita C. În studiul JUPITER rosuvastatina a redus riscul de infarct miocardic, accident vascular și mortalitatea cerebrovasculară chiar în absența hiperlipemiei (66), la pacienți cu nivele crescute ale CRP înalt senzitive (situație întâlnită și în hepatita C).

Reținerea medicilor în utilizarea statinelor la pacienții cu hepatită C, ar trebui învinsă prin demonstrarea efectului favorabil la nivel vascular. Date publicate de cercetători americani, într-un studiu retrospectiv efectuat pe un număr de 176 pacienți VHC pozitivi aflați în tratament cu statine, urmăriți timp de 8 ani; au demonstrat o bună toleranță a tratamentului cu statine la pacienții cu hepatită C, fără hepatotoxicitate (definită prin creșterea de cel puțin 3 ori valoarea normală a transaminazelor) (67).

Pacienții cu hepatită C viremici au frecvent normo/hipo-colesterolemie, în timp ce pacienții non-viremici au frecvent hipercolesterolemie (constată și în studiul de față). Una din explicații a fost că virusul C ar folosi colesterolul gazdei în sinteza proprie de virioni (68). După tratament antiviral cu obținerea răspunsului virusologic susținut (RVS), se constată revenirea la normal sau creșterea valorilor colessterolemiei (69).

Cercetări recente au relevat un profil de siguranță bun în administrarea statinelor pe termen lung, cu efect semnificativ în protecția vasculară (70); mai mult, un studiu efectuat în Taiwan pe un număr semnificativ de infectați VHC (261.000 pacienți),

urmăriți timp de 11 ani, publicat în aprilie 2013 în Journal of Clinical Oncology a demonstrat chiar efecte protectoare ale statinelor în apariția carcinomului hepatic la pacienții cu hepatită C (71), cercetări viitoare fiind necesare pentru stabilirea mecanismului exact de protecție al statinelor.

Eradicarea virală, combinată cu modificarea stilului de viață și controlul factorilor de risc, pare să fie soluția terapeutică ideală în stoparea progresiei aterosclerozei spre complicații vasculare severe, cu mortalitate crescută. Păstrarea greutateii optime (IMC sub 25 kg/m<sup>2</sup>), controlul adecvat al valorilor tensionale, abandonarea fumatului, normalizarea valorilor glicemiei și profilului lipidic ar trebui obligatoriu incluse în managementul pacienților cu hepatită C.

## CONCLUZII

- Pacienții cu hepatită C au un profil dismetabolic particular: sunt mai frecvent supraponderali, au toleranță alterată la glucoză

(chiar și după excluderea pacienților cu diabet zaharat), expresie a insulinorezistenței și au valori plasmatiche mai mici ale colesterolului total și trigliceridelor, comparativ cu grupul de control.

- Pacienții cu hepatită C au mai frecvent steatoză hepatică și aceasta se corelează cu prezența aterosclerozei subclinice.
- Pacienții cu infecție VHC au afectare subclinică a funcției renale – valori ușor crescute ale creatininemiei comparativ cu grupul de control și prezența microalbuminuriei (marker de disfuncție endotelială).
- Pacienții VHC pozitivi au afectare aterosclerotică subclinică, cuantificată prin ultrasonografie carotidiană: îngroșarea intimă-medie și prezența plăcilor aterosclerotice, față de grupul de control comparabil ca vârstă, sex și factori de risc cardiovascular.

Aceste argumente sprijină ipoteza conform căreia virusul hepatitic C ar putea fi considerat un nou factor de risc cardiovascular, cu rol proaterogen.

## BIBLIOGRAFIE

1. **World Health Organization.** The World Health Report 2008: Primary Health Care (Now More Than Ever). World Health Organization, Switzerland (2008).
2. **Ross R.** Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340(2), 115-126 (1999).
3. **Giral P., Serfaty L., Andreani T. et al.** Hypocholesterolemia is associated to chronic hepatitis C. *Hepatology* 1993; 18: 232.
4. **Minick C.R., Fabricant C.G., Fabricant J., Litrenta M.M.** Atheroarteriosclerosis induced by infection with a herpesvirus. *Am. J. Pathol.* 1996, 673-706 (1979).
5. **Mustapha I.Z., Debrey S., Oladubu M., Ugarte R.** Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2007, 78(12): 2289-2302.
6. **Boekholdt S.M., Stroes E.** The interleukin-6 pathway and atherosclerosis. *The Lancet* 2012; 379:1176-1178.
7. **Chatzidimitriou D., Kirmizis D., Gavrilaki E., et al.** Atherosclerosis and Infection. Is the Jury Still Not In? *Future Microbiol.* 2012; 7(10):1217-1230.
8. **Saikk P., Leinonen M., Mattila K. et al.** Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 2(8618), 983-986 (1988).
9. **Wang Q., Zhou X., Huang D.** Role for Porphyromonas gingivalis in the progression of atherosclerosis. *Med. Hypotheses* 72(1), 71-73 (2009).
10. **Mendall M.A., Goggin P.M., Molineaux N. et al.** Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br. Heart J.* 71(5), 437-439 (1994).
11. **Banez C.E., Schrier R., Ghazal P., Wiley C., Nelson J.A.** Human cytomegalovirus productively infects primary differentiated macrophages. *J. Virol.* 65, 6581-6588(1991).
12. **Hiu B., Viira E., Tucker W., Fong I.W.** Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 96, 2144-2148 (1997).
13. **Kuo H.K., Fujise K.** Human papillomavirus and cardiovascular disease among U.S. women in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003 to 2006. *J Am Coll. Cardiol.* 58, 2001-2006 (2011).
14. **Constans J., Marchand J.M., Conri C. et al.** Asymptomatic atherosclerosis in HIV-patients: a case control ultrasound study. *Ann Med* 27(6), 683-685 (1995).
15. **Ishizaka N., Ishizaka Y., Takahashi E. et al.** Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B virus carriers. *Circulation* 105, 1028-1030 (2002).
16. **Ishizaka N., Ishizaka Y., Takahashi E. et al.** Association between hepatitis C seropositivity, carotid artery plaque and intima-media thickening. *Lancet* 359, 133-135 (2002).
17. **Anderson T., Gerhard M., Meredith I., et al.** Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *American Journal of Cardiology* 2011; 75(6):71B-73B.
18. **Mazer S.P., Rabbani L.E.** Evidence for C-reactive protein's role in (CRP) vascular disease: atherothrombosis, immuno-regulation and CRP. *J. Thromb. Thrombolysis* 17(2), 95-105 (2004).
19. **Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A. et al.** Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 112(21), 3337-3347 (2005).
20. **Roman M.J. et al.** Prevalence and correlates of Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003; 349:2399-2406.
21. **Hansson G.K.** Atherosclerosis-an immune disease. *Atherosclerosis* 2009; 202:2-10.
22. **Virella G., Lopes-Virella M.F.** Atherogenesis and the humoral immune response to modified lipoproteins. *Atherosclerosis* 2008; 200:239-46.
23. **Virella G., Atchley D., Koskinen S., Zheng D., Lopes-Virella M.F.** Proatherogenic and proinflammatory properties of immune complexes prepared with purified human oxLDL antibodies and human oxLDL. *Clin Immunol* 2002; 105:81-92.
24. **Lopes-Virella. M.F., Virella G., Orchard T.J. et al.** Antibodies to oxidized LDL and LDL-containing immune complexes as risk factors for coronary artery disease in diabetes mellitus. *Clin Immunol* 1999; 90:165-72.
25. **Lopes-Virella M.F., McHenry M.B., Lipsitz S. et al.** Immune complexes containing modified lipoproteins are related to the progression of internal carotid intima-media thickness in patients with type 1 diabetes. *Atherosclerosis* 2007; 190:359-69.

26. **Atchley D.H., Lopes-Virella M.F., Zheng D., Kenny D., Virella G.** Oxidized LDL-anti-oxidized LDL immune complexes and diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002; 45:1562-71.
27. **Patel T.N., Shishebor M.H., Bhatt D.L.** A review of high-dose statin therapy: targeting cholesterol and inflammation in atherosclerosis. *Eur Heart J* 2007; 28:664-72.
28. **Lopes-Virella M.F., Mironova M., Stephan E., Durazo-Arvizu R., Virella G.** Role of simvastatin as an immunomodulator in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:908-13.
29. **Anderson T., Gerhard M., Meredith I., et al.** Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *American Journal of Cardiology* 2011; 75(6):71B-73B.
30. **A.L. Zignego, D. Macchia, M. Monti et al.** "Infection of peripheral mononuclear blood cells by hepatitis C virus," *Journal of Hepatology*, vol. 15, no. 3, pp. 382-386, 1992
31. **Kofler S., Nickel T., Weis M.** Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin. Sci. (Lond.)* 108(3), 205-213 (2005).
32. **Davignon J., Ganz P.** Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27-32.
33. **Amar J., Fauvel J., Drouet L.** Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1. *J Hypertens.* 2006; 24(6):1083-8.
34. **Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M., et al.** C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *J Int Med* 2004; 350:1387-97.
35. **Malaguarnera M., Di Fazio I., Romeo M.A., Restuccia S., Laurino A., Trovato A.B.** Elevation of interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis due to hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 1997; 32 :211 -215.
36. **Shima M., Nakao K., Kato Z., et al.** Comparative study of C-reactive proteins in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Tohoku J Exp Med* 1996; 178(3):2870-97.
37. **Dzau V., Braundwald E.** Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement 1991; 121:1244-1263.
38. **Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., et al.** The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) *Circulation.* 2006; 114:2850-2870.
39. **Matace-Raso F.U., Van der Camen T.J., Hofman A., et al.** Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study. *Circulation* 2006; 113:657-663.
40. **O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al;** for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.
41. **Weir M.R.** Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2(3), 581-590 (2007).
42. **Patti G., Melfi R., Di Sciaccio G.** The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis and in clinical practice of atherosclerosis. Current evidences. *Recenti Prog Med* 2005 oct; 96(10):499-507.
43. **Hopkins K.D., Lehmann E.D., Gosling R.G.** Aortic compliance measurements: a non-invasive indicator of atherosclerosis? *Lancet* 1994; 343:1447
44. **Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L. et al.** The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998; 128:262-269.
45. **Crouse J.R., Craven T.E.** Hagan Associations. of coronary disease with segment-specific intimal-media thickening of extracranial artery. *Circulation* 1995; 92: 1141-47.
46. **Berglund G.L.** Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med.* 1994; 236:551-553.
47. **Veller M.G., Fisher C.M., Nicolaidis A.N., Renton S., Geroulakos G., Stafford N.J., Sarker A., Szendro G., Belcaro G.** Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg.* 1993; 17:719-725.
48. **Salonen J.T., Salonen R.** Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11:1245-1249.
49. **Perk J., De Baker G. et al.** European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012; 33:1635-1701.
50. **Savarymattu S.H., Joseph A.E., Maxwell J.D.** Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986; 12(6512):13-5.
51. **Kotronen A., Yki-Järvinen H.** Fatty Liver. A Novel Component of the Metabolic Syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28:27-38.
52. **Sanyal A.J.** AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-1725.
53. **Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.** Metabolic Syndrome a new world-wide definition. A consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine* 2006, 23(5):469-480.
54. **Liangpunsakul S., Chalasani N.** Relationship between hepatitis C and microalbuminuria: results from the NHANES III. *Kidney Int.* 2005 Jan; 67(1):285 -90.
55. **Hu K.Q., Kyulo N.L., Esrailian E., et al.** Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol* 2004; 40:147-154.
56. **Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al.** Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J. of Hepatol.* 46 (2007): 1126-1132.
57. **Brea A., Mosquera D., Mart'yn A., et al.** Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1045-50.
58. **O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al;** for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.* 1999; 340:14-22.
59. **Roed T., Lebech A.M., Kjaer A., et al.** Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: a systematic review of the literature. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 2012; 32(6):421-430.
60. **Bilora F., Rinaldi R., Bocchioletti V., et al.** Hepatitis C virus RNA localization in human carotid. *Circ J* 2003; 67:26-30.
61. **Boddi M., Abbate R., Chellini B., et al.** HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques. *J Clin Virol* 2010; 47(1):72-5.
62. **Volzke H., Schwahn E., Woll B., Mantel R., et al.** Hepatitis B and C virus infection and risk of atherosclerosis in General population. *Atherosclerosis* 2004; 174: 99-103.
63. **Adinolfi L.E., Restivo L., Yampino R., et al.** Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis* 2012; 221:496-502.
64. **Elley C.R.** Review: Statins reduce mortality and major vascular events in patients with no history of CV disease. *Ann Intern Med.* 2013;159(2). JC2.
65. **Node K., Fujita M., Kitakaze M., Hori M., Liao J.K.** Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* (2003) 108:839-43.
66. **Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al.** Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373:1175-82.
67. **Segarra-Newnham M., Parra D., Martin-Cooper E.** Effectiveness and Hepatotoxicity of Statins in Men Seropositive for Hepatitis C Virus. *Pharmacotherapy.* 2007; 27(6):845-85.
68. **Syed G.H., Amako Y., Siddiqui A.** Hepatitis C virus hijacks host lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2010 Jan; 21(1):33-40.
69. **Leonardo A., Loria P., Carulli N.** Dysmetabolic changes associated with HCV: a distinct syndrome? *Intern Emerg Med* 2008; 3:99-108.
70. **Elley C.R.** Review: Statins reduce mortality and major vascular events in patients with no history of CV disease. *Ann Intern Med.* 2013; 159(2). JC2
71. **Yu-Tse. Tsan, Chang-Hsing. Lee, Wen-Chao Ho, et al.** Statins and the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis C Virus Infection. *JCO* April 20, 2013; 31(12): 1514-1521.