



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ)**

ΧΡΗΣΤΟΣ ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ-ΦΥΜΑΤΙΟΛΟΓΟΣ

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η

Ι Ω Α Ν Ν Ι Ν Α 2 0 2 1



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ)**

ΧΡΗΣΤΟΣ ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ-ΦΥΜΑΤΙΟΛΟΓΟΣ

Δ Ι Δ Α Κ Τ Ο Ρ Ι Κ Η Δ Ι Α Τ Ρ Ι Β Η

Ι Ω Α Ν Ν Ι Ν Α 2 0 2 1

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης του κ. Κυριακόπουλου Χρήστου: 30/10/2015

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. 782α/13-11-2015

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Κωνσταντινίδης Αθανάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Γκαρτζονίκα Κωνσταντίνα, Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τατσιώνη Αθηνά, Επίκουρη Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 22-12-2015

«Διαταραχές πηκτικότητας στη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 982^α/28-9-2021

1. Κωνσταντινίδης Αθανάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Γκαρτζονίκα Κωνσταντίνα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Τατσιώνη Αθηνά, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Κωστίκας Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Ντουνούση Ευαγγελία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Λιάμης Γεώργιος, Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 25-10-2021

Ιωάννινα 15-11-2021

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Αθανάσιο Κωνσταντινίδη, Επίκουρο Καθηγητή Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ο οποίος συνέβαλε καθοριστικά στη σύλληψη της ιδέας, καθοδήγησε άψογα την υλοποίησή και συνέβαλε ουσιαστικά στην εκπόνηση αυτής της διατριβής, για την ανεκτίμητη συμπαράσταση και άοκνη υποστήριξη που μου προσέφερε στην πορεία της προσπάθειάς μου.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κυρία Αθηνά Τατσιώνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γενικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την συνεχή συμπαράσταση κατά τη διενέργεια της παρούσας διατριβής και την αποφασιστική συμβολή της στην πραγματοποίηση της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κυρία Κωνσταντίνα Γκαρτζονίκα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την καθοδήγηση και βοήθειά που προσέφερε στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Κωνσταντίνο Κωστίκα, Αναπληρωτή Καθηγητή Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Διευθυντή της Πνευμονολογικής κλινικής για την ανεκτίμητη συμπαράσταση και συνεχή υποστήριξη που μου προσέφερε στην πορεία της προσπάθειάς μου και ουσιαστική συμβολή στην εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Ευαγγελία Παπαπέτρου, Επιμελήτρια Βιοπαθολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων η οποία συνέβαλε σημαντικά στη μέτρηση των παραγόντων πήξης και αξιολόγηση των δειγμάτων.

Περιεχόμενα

Λίστα πινάκων	4
Λίστα εικόνων	5
Συνομογραφίες.....	7
Αγγλικές συνομογραφίες.....	7
Ελληνικές συνομογραφίες	9
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
1. 1. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)	10
1. 1. 1. Επιδημιολογία	10
1. 1. 2. Παράγοντες κινδύνου	11
1. 1. 3. Παθογένεια- Παθοφυσιολογία	12
1. 1. 4. Κλινική εικόνα – Διάγνωση	15
1. 1. 5. Εκτίμηση ασθενών με ΧΑΠ.....	17
1. 1. 6. Παρόξυνση ΧΑΠ	23
1. 1. 7. Συνυπάρχουσες παθήσεις-Συννοσηρότητες	26
1. 1. 8. Βιολογικοί δείκτες στη ΧΑΠ.....	45
1. 2. Παράγοντες πήξης.....	50
1. 2. 1. Παράγοντας I (FΙ-ινωδογόνο).....	50
1. 2. 2. Παράγοντας II (FII-προθρομβίνη)	56
1. 2. 3. Παράγοντας V (FV)	60
1. 2. 4. Παράγοντας VII (FVII)	64
1. 2. 5. Παράγοντας VIII (FVIII)	67
1. 2. 6. Παράγοντας IX (FIX)	73
1. 2. 7. Παράγοντας X (FX)	75
1. 2. 8. Πρωτεΐνη C (Protein C).....	78
1. 2. 9. Πρωτεΐνη S (Protein S).....	82
1. 2. 10. Αντιθρομβίνη (antithrombin-AT)	86
1. 2. 11. Ιστικός Παράγοντας (Tissue factor-TF).....	91
1. 2. 12. Παράγοντας von Willebrand (Von Willebrand factor-VWF)	92
1. 2. 13. Δ-διμερή (D-dimers)	93
1. 3. Πηκτικός μηχανισμός και διαταραχές πήξης	95
1. 3. 1. Εισαγωγή	95
1. 3. 2. Αιμόσταση.....	96

1. 3. 2. 1. Πρωτογενής αιμόσταση	96
1. 3. 2. 1. 1. Ο Αγγειακός μηχανισμός	96
1. 3. 2. 1. 2. Η λειτουργία των αιμοπεταλίων	97
1. 3. 2. 2. Δευτερογενής αιμόσταση	99
1. 3. 2. 2. 1. Η Πήξη του αίματος	99
1. 3. 2. 2. 2. Ο καταρράκτης της πήξης	99
1. 3. 2. 2. 3. Το κυτταρικό μοντέλο της πήξης	102
1. 3. 2. 3. Αναστολείς του μηχανισμού πήξης	103
1. 3. 3. Μηχανισμός ινωδόλυσης	105
1. 3. 3. 1. Αναστολείς του ινωδολυτικού μηχανισμού	106
1. 3. 4. Εργαστηριακή διερεύνηση της αιμόστασης	107
1. 3. 4. 1. Έλεγχος του αγγειακού συστήματος και των αιμοπεταλίων	108
1. 3. 4. 1. 1. Η αρίθμηση των αιμοπεταλίων	108
1. 3. 4. 1. 2. Ο έλεγχος λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων (aggregation)	108
1. 3. 4. 1. 3. Ο χρόνος ροής (Μέθοδος του Ivy)	109
1. 3. 4. 2. Ο έλεγχος της ενδογενούς και εξωγενούς οδού της πήξης	109
1. 3. 4. 2. 1. Ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)	109
1. 3. 4. 2. 2. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT)	110
1. 3. 4. 2. 3. Η μέτρηση του Ινωδογόνου κατά Clauss	111
1. 3. 4. 2. 4. Ο χρόνος θρομβίνης (TT)	111
1. 3. 4. 3. Έλεγχος του μηχανισμού της ινωδόλυσης	111
1. 3. 4. 3. 1. Προσδιορισμός δ-διμερών (d-dimers)	111
1. 3. 4. 3. 2. Προσδιορισμός του πλασμινογόνου	112
1. 4. Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας	114
1. 4. 1. Υπερπηκτικότητα στη ΧΑΠ	115
1. 4. 2. Υπερπηκτικότητα σε σταθερή ΧΑΠ	120
1. 4. 3. Υπερπηκτικότητα σε παρόξυνση ΧΑΠ	124
1. 4. 4. Λόγοι διενέργειας της μελέτης	133
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	135
2. 1. Έγκριση πρωτοκόλλου	135
2. 2. Υλικό και μεθοδολογία	135
2. 2. 1. Κριτήρια επιλογής ασθενών	135
2. 2. 2. Κλινικοεργαστηριακός έλεγχος συμμετεχόντων στη μελέτη	136
2. 2. 3. Επανεκτίμηση ασθενών	138

2. 2. 4. Στατιστική ανάλυση	139
2. 2. 5. Αρχές μεθόδων υπολογισμού παραγόντων πήξης	140
2. 2. 6. Ανάλυση παραγόντων πήξης	143
2. 3. Αποτελέσματα	145
2. 3. 1. Σύγκριση παραγόντων πήξης ανάμεσα σε ασθενείς με ΧΑΠ και ομάδας ελέγχου	149
2. 3. 2. Σύγκριση παραγόντων πήξης ανάμεσα σε ασθενείς με ΧΑΠ και ομάδα ελέγχου, μετά την εξαίρεση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη	152
2. 3. 3. Συσχετίσεις παραγόντων πήξης με δημογραφικά στοιχεία, κλινικές παραμέτρους και δείκτες συστηματικής φλεγμονής στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ	153
2. 3. 4. Επίπεδα παραγόντων και αναστολέων πήξης σε υποομάδες ασθενών με ΧΑΠ	157
2. 3. 5. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση παραγόντων πήξης στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ με δημογραφικά στοιχεία, κλινικές παραμέτρους και δείκτες συστηματικής φλεγμονής.....	164
2. 4. Συζήτηση	172
2. 4. 1. Βασικά ευρήματα της μελέτης	172
2. 4. 2. Κύριοι περιορισμοί της μελέτης	189
2. 4. 3. Κλινικός αντίκτυπος, αναπάντητα ερωτήματα και μελλοντική έρευνα	191
2. 4. 4. Συμπέρασμα μελέτης	192
3. Βιβλιογραφία.....	193
4. Περίληψη στα Ελληνικά	243
5. Περίληψη στα Αγγλικά	245

Λίστα πινάκων

Πίνακας 1. Τροποποιημένη κλίμακα Medical Research Council	18
Πίνακας 2. COPD ASSESSMENT TEST	19
Πίνακας 3. Στάδια της ΧΑΠ κατά GOLD 2021 με βάση τη σπιρομέτρηση.....	20
Πίνακας 4. Ταξινόμηση βαρύτητας ΧΑΠ κατά GOLD 2021.....	22
Πίνακας 5. Παράμετροι βαρύτητας παρόξυνσης της ΧΑΠ	25
Πίνακας 6. Σύνοψη των διαταραχών και της ερμηνείας των βασικών εργαστηριακών εξετάσεων της αιμόστασης.	113
Πίνακας 7. Επίπεδα παραγόντων και αναστολέων πήξης σε ασθενείς με ΧΑΠ, σε σταθερή νόσο και κατά τη διάρκεια παρόξυνσης, καθώς επίσης και σε υγιείς μάρτυρες	129
Πίνακας 8. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, συννοσηρότητες και εργαστηριακά δεδομένα ομάδας ελέγχου και ασθενών με σταθερή ΧΑΠ	148
Πίνακας 9. Συσχέτιση παραγόντων πήξης ανάμεσα σε ομάδα ελέγχου και ασθενείς με ΧΑΠ	150
Πίνακας 10. Υποανάλυση παραγόντων πήξης ανάμεσα σε ομάδα ελέγχου και ασθενείς με ΧΑΠ μετά την εξαίρεση των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 και από τις 2 ομάδες	153
Πίνακας 11. Συσχετίσεις FI, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX με δημογραφικά χαρακτηριστικά, αναπνευστικές και φλεγμονώδεις παραμέτρους σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ.....	154
Πίνακας 12. Συσχετίσεις D-Dimers, INR, PT, APTT, Protein S, Protein C, AT FX με δημογραφικά χαρακτηριστικά, αναπνευστικές παραμέτρους και φλεγμονώδεις δείκτες σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ.....	155
Πίνακας 13. Επίπεδα παραγόντων πήξης σε υποομάδες ασθενών με ΧΑΠ	158
Πίνακας 14. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα του ινωδογόνου στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ	167
Πίνακας 15. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα του παράγοντα II στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ	168
Πίνακας 16. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα του παράγοντα V στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ.....	168
Πίνακας 17. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα του παράγοντα VIII στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ.....	169
Πίνακας 18. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα του παράγοντα X στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ.....	169
Πίνακας 19. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα των δ-διμερών στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ	170
Πίνακας 20. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα της πρωτεΐνης S στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ	170
Πίνακας 21. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα της αντιθρομβίνης στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ	171

Λίστα εικόνων

Εικόνα 1. Παθοφυσιολογικές διαταραχές στη ΧΑΠ	15
Εικόνα 2. Μόριο ινωδογόνου (F1) (α) σχηματική αναπαράσταση, (β) Τρισδιάστατη δομή	51
Εικόνα 3. Δομή γονιδίου ινωδογόνου	52
Εικόνα 4. Αλληλουχία αμινοξέων προθρομβίνης (FII).....	57
Εικόνα 5. Το μόριο της προθρομβίνης (FII) (α) σχηματική αναπαράσταση, (β) Τρισδιάστατη δομή	58
Εικόνα 6. Διαδικασία σύνθεσης προθρομβίνης και σχηματισμού θρομβίνης	59
Εικόνα 7. Μόριο παράγοντα V	61
Εικόνα 8. Γονίδιο παράγοντα V	62
Εικόνα 9. Γονίδιο παράγοντα VII	65
Εικόνα 10. Κρυσταλλική δομή του συμπλέγματος FVIIa-ιστικού παράγοντα (TF)	66
Εικόνα 11. Μόριο παράγοντα VIII	68
Εικόνα 12. Γονίδιο παράγοντα VIII	69
Εικόνα 13. Αλληλουχία αμινοξέων παράγοντα IX.....	73
Εικόνα 14. Αλληλουχία αμινοξέων παράγοντα X	76
Εικόνα 15. Η κρυσταλλική δομή του παράγοντα Xα	76
Εικόνα 16. Μόριο παράγοντα X	77
Εικόνα 17. Αλληλουχία αμινοξέων πρωτεΐνης C.....	80
Εικόνα 18. Μόριο πρωτεΐνης C	80
Εικόνα 19. Αλληλουχία αμινοξέων πρωτεΐνης S	83
Εικόνα 20. Μόριο πρωτεΐνης S.....	84
Εικόνα 21. Αλληλουχία αμινοξέων αντιθρομβίνης	87
Εικόνα 22. Μόριο αντιθρομβίνης.....	88
Εικόνα 23. Αλληλουχία αμινοξέων ιστικού παράγοντα	92
Εικόνα 24. Η τριάδα του Virchow	96
Εικόνα 25. Ενεργοποίηση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων	98
Εικόνα 26. Ο καταρράκτης της πήξης.....	100
Εικόνα 27. Ο πολυμερισμός του ινωδογόνου και τα προϊόντα λύσεως του ινώδους	102
Εικόνα 28. Το κυτταρικό μοντέλο της πήξης.....	103
Εικόνα 29. Η οδός της αντιθρομβίνης	104
Εικόνα 30. Η οδός της πρωτεΐνης C	105
Εικόνα 31. Ρύθμιση του ινωδολυτικού μηχανισμού.....	107
Εικόνα 32. Διάγραμμα ροής μελέτης ασθενών με σταθερή ΧΑΠ.....	145
Εικόνα 33. Διάγραμμα ροής μελέτης ομάδας ελέγχου	146
Εικόνα 34. Επίπεδα ινωδογόνου FII, FV, FVIII, FX και δ-διμερών στην ομάδα ελέγχου (n = 42) και στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ (n = 103).....	151
Εικόνα 35. Επίπεδα των αναστολέων πήξης πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης (AT) στην ομάδα ελέγχου (n = 42) και στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ (n = 103)	152
Εικόνα 36. α) Συσχέτιση επιπέδων ινωδογόνου με την CRP και β) Συσχέτιση επιπέδων FVIII με τον αριθμό των ουδετεροφίλων αίματος	156

Εικόνα 37. Επίπεδα παραγόντων πήξης II, V, VIII και X στην ομάδα ελέγχου (n = 42) και στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ ταξινομημένους σε σπυρομετρικά στάδια κατά GOLD 1-4, σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD του 2021	159
Εικόνα 38. Επίπεδα παραγόντων πήξης II, V, VIII και X στην ομάδα ελέγχου (n = 42) και τους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ ταξινομημένους σε ομάδες A-D, σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD του 2021	160
Εικόνα 39. Επίπεδα παραγόντων πήξης II, V και X στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, σύμφωνα με την προβλεπόμενη τιμή FEV1%.....	161
Εικόνα 40. Επίπεδα παραγόντων πήξης II, V και X στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, σύμφωνα με το ιστορικό παροξύνσεων	162
Εικόνα 41. Επίπεδα παράγοντα πήξης X και πρωτεΐνης S στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ σύμφωνα με το COPD Assessment Test (CAT) σκορ	163

Συντομογραφίες

Αγγλικές συντομογραφίες

6MWD	6 Minute Walking Distance (Δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών)
A	Αδενίνη
ADO	Age (Ηλικία), Dyspnea (Δύσπνοια), airflow Obstruction (Απόφραξη της ροής του αέρα)
Ala	Αλανίνη
APC	Activated Protein C (ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C)
APC-PCI	activated protein C –protein C inhibitor
APC-R	Activated Protein C-Resistance (αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C)
Arg	Αργινίνη
Asn	Ασπαραγίνη
Asp	Ασπαραγινικό οξύ
AT	Antithrombin (Αντιθρομβίνη)
ATS	American Thoracic Society (Αμερικάνικη εταιρεία θώρακος)
AUC	Area Under the Curve (Περιοχή κάτω από την καμπύλη)
BMI	Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος_
BNP	B-type Natriuretic Peptide (B-νατριουρητικό πεπτίδιο)
BODE	Body mass index (Δείκτης μάζας σώματος), airflow Obstruction (Απόφραξη ροής του αέρα), Dyspnea (Δύσπνοια), Exercise performance (Ικανότητα για άσκηση)
C	Κυτοσίνη
CAT	COPD Assessment Test (Ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση της ΧΑΠ)
CI	Confidence Interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια-ΧΑΠ)
CRP	C-reactive protein (c-αντιδρώσε πρωτεΐνη)
Cys	Κυστεΐνη
DLCO	Diffusing Capacit for Carbon Monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα)
EGF	Epidermal Growth Factor (Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα)
ERS	European Respiratory Society (Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία)
FEF 25-75	Mid-expiratory flow (Μέση δυναμική εκπνευστική ροή κατά τη διάρκεια του μισού της FVC)
FEV1	Forced Expiratory Volume in the 1 st second (Βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1 ^ο δευτερόλεπτο)
FPA	Fibrinopeptide A
FRC	Functional Residual Capacity (Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα)
FVC	Forced Vital Capacity (Δυναμική ζωτική χωρητικότητα)
G	Γουανίνη
GFR	Glomerular Filtration Rate (Ρυθμός σπειραματικής διήθησης)

Gln	Γλουταμίνη
Glu	Γλουταμινικό οξύ
Gly	Γλυκίνη
GOLD	Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
His	Ιστιδίνη
HR	Hazard Ratio (Σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος)
Hs-CRP	High sensitivity c-reactive protein (υψηλής ευαισθησίας c-αντιδρώσα πρωτεΐνη)
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (ομοιοστατικό μεντέλο εκτίμησης αντίστασης στην ισουλίνη)
H2O2	Hydrogen Peroxide (Υπεροξειδίο υδρογόνου)
IL	Interleukin (Ιντερλευκίνη)
Ile	Ισολευκίνη
IQR	Interquartile range (διατεταρτημοριακό διάστημα)
Leu	Λευκίνη
Lys	Λυσίνη
Met	Μεθειονίνη
mMRC	modified Medical Research Council
MR	Molar mass (μοριακό βάρος)
NO	Nitric Oxide (Μονοξειδίο του αζώτου)
NT-proBNP	Pro-Brain Natriuretic Peptide
OR	Odds Ratio (Λόγος αναλογιών)
PaCO2	Partial arterial pressure of CO2 (Μερική αρτηριακή πίεση διοξειδίου του άνθρακα)
PaO2	Partial arterial pressure of O2 (Μερική αρτηριακή πίεση οξυγόνου)
Phe	Φαινυλαλανίνη
Pro	Προλίνη
r	Correlation coefficient (Συντελεστής συσχέτισης)
RR	Relative Risk (Σχετικός κίνδυνος)
RV	Residual Volume (Υπολειπόμενος όγκος)
SD	Standard Deviation (Τυπική απόκλιση)
Ser	Σερίνη
SGRQ	Saint George's Respiratory Questionnaire
SP-D	Surfactant Protein D (Πρωτεΐνη D επιφανειοδραστικού παράγοντα)
T	Θυμίνη
TAT	Thrombin-antithrombin complex (Σύμπλεγμα θρομβίνης-αντιθρομβίνης)
TF	Tissue factor (Ιστικός παράγοντας)
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor (Αναστολέας ιστικού παράγοντα)
Thr	Θρεονίνη
TLC	Total Lung Capacity (Ολική πνευμονική χωρητικότητα)
TNF-a	Tumor Necrosis Factor-a (Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α)
tPA-PAI	Tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor (Σύμπλεγμα ενεργοποιητή

	ιστικού πλασμινογόνου-αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου)
Trp	Τρυπτοφάνη
Tyr	Τυροσίνη
VA	Alveolar Ventilatio (Κυψελιδικός αερισμός)
Val	Βαλίνη
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Ενδοθηλιακός παράγοντας ανάπτυξης αγγείων)
VWF	Von Willebrand Factor

Ελληνικές συντομογραφίες

ΕΒΦΘ	Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
ΘΕΝ	Θρομβοεμβολική νόσος
ΜΑΒ	Μικροαλβουμινουρία
ΟΑΑ	Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια
ΠΕ	Πνευμονική Εμβολή
ΣΑΑΥ	Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών κατά τον ύπνο
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. 1. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μία συχνή, προλήψιμη και αντιμετωπίσιμη πάθηση, που χαρακτηρίζεται από επίμονο περιορισμό της ροής του αέρα. Κατά κανόνα είναι προοδευτική και συνδέεται με υπερβολική χρόνια φλεγμονώδη ανταπόκριση των αεραγωγών και των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια. Οι παροξύνσεις και οι συνυπάρχουσες παθήσεις συμβάλλουν στη συνολική βαρύτητα της νόσου (1).

1. 1. 1. Επιδημιολογία

Η ΧΑΠ αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας και από το 2021 είναι η 3^η αιτία θανάτου παγκοσμίως και ευθύνεται για το 6% των συνολικών θανάτων ανά τον κόσμο με 3,3 εκατομμύρια θανάτους ετησίως (2). Στο διάστημα 2000-2020 αποτελούσε την τέταρτη αιτία θανάτου παγκοσμίως (3,4).

Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από τη ΧΑΠ αναμένεται να αυξηθούν τις επόμενες δεκαετίες, λόγω της συνεχιζόμενης έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου και της γήρανσης του πληθυσμού (5,6). Ο επιπολασμός της ΧΑΠ είναι ιδιαίτερα υψηλός και φτάνει στους 380 εκατομμύρια ασθενείς παγκοσμίως (7).

Ο επιπολασμός της ΧΑΠ παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις από περιοχή σε περιοχή, γεγονός που οφείλεται στην επιλογή διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων, μεθοδολογιών έρευνας και προσεγγίσεων για την ανάλυση των δεδομένων. Έχει διαπιστωθεί πως ο επιπολασμός της ΧΑΠ είναι αυξημένος στους καπνιστές και πρώην καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές, όπως επίσης σε άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών, αλλά και στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες (8). Ο επιπολασμός της ΧΑΠ στην Ελλάδα προσδιορίστηκε στο 8,4% των καπνιστών ηλικίας άνω των 35 ετών (11.6% στους άντρες και 4.8% στις γυναίκες) (9,10). Σε μία μελέτη που διενεργήθηκε στην Ισπανία, διαπιστώθηκε πως το 10% των ενηλίκων ηλικίας 40-80 ετών έπασχε από ΧΑΠ, ωστόσο, στο 27% εξ αυτών η νόσος δεν είχε διαγνωσθεί, μέχρι τη διενέργεια της μελέτης (11). Σε μία

παρόμοια έρευνα που διενεργήθηκε στις ΗΠΑ, διαπιστώθηκε ότι το 13,5% των ενηλίκων ηλικίας 40-79 ετών έπασχε από ΧΑΠ. Στο 47 % εξ αυτών η νόσος δεν είχε διαγνωσθεί προ της μελέτης (12,13). Με τις μελέτες αυτές επιβεβαιώνεται η σημαντική υποδιάγνωση της ΧΑΠ παγκοσμίως.

1. 1. 2. Παράγοντες κινδύνου

Η ΧΑΠ προκύπτει από την αλληλεπίδραση τόσο γενετικών, όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο περισσότερο τεκμηριωμένος γενετικός παράγοντας κινδύνου είναι η κληρονομική ανεπάρκεια της α1-αντιθρυψίνης (14). Επιπρόσθετα, μεμονωμένα γονίδια, όπως το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της μεταλλοπρωτεΐνης 12, έχουν συσχετιστεί με την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας (15).

Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου παγκοσμίως είναι η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου. Στους καπνιστές παρατηρούνται συχνότερα διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας, μεγαλύτερος ρυθμός έκπτωσης του βίαια εκπνεόμενου όγκου αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in the 1st Second, FEV1) και αυξημένη θνησιμότητα σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (16). Επίσης και ο καπνός που εισπνέεται από πούρα, πίπα ή άλλους τρόπους καπνίσματος αποτελεί παράγοντα κινδύνου (17). Το παθητικό κάπνισμα συμβάλλει επίσης στην εμφάνιση αναπνευστικών συμπτωμάτων και ΧΑΠ, καθώς αυξάνεται το συνολικό φορτίο εισπνεόμενων σωματιδίων και αερίων (18). Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο για το έμβρυο, καθώς επηρεάζει την ανάπτυξη των πνευμόνων και του ανοσοποιητικού συστήματος (19). Επίσης μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της ανάπτυξης του εμβρύου, με υστέρηση στο ύψος και το βάρος κατά τη γέννηση (20).

Στους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνεται η επαγγελματική έκθεση σε οργανικά και μη οργανικά σωματίδια, χημικούς παράγοντες και αέρια, όπως και η ατμοσφαιρική ρύπανση (21). Επιπρόσθετα, η οικιακή καύση βιομάζας σε φτωχά αεριζόμενους χώρους αποτελεί ακόμα ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ΧΑΠ και αποτελεί μια σημαντική αιτία της ΧΑΠ στις υποανάπτυκτες χώρες (22).

Στο παρελθόν, ο επιπολασμός της νόσου ήταν αυξημένος στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες. Ωστόσο, νεότερες μελέτες καταδεικνύουν πως στις αναπτυγμένες χώρες ο επιπολασμός της ΧΑΠ μεταξύ των δύο φύλων έχει εξισωθεί και σε μερικές έχει αντιστραφεί υπέρ των γυναικών (23), ως αποτέλεσμα της αύξησης της καπνιστικής συνήθειας στο γυναικείο φύλο. Επιπρόσθετα, σε

ορισμένες μελέτες υποστηρίζεται ότι οι γυναίκες είναι περισσότερο επιρρεπείς από τους άντρες στις βλάβες που προκαλεί ο καπνός του τσιγάρου (24).

Στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται επίσης οι σοβαρές λοιμώξεις του αναπνευστικού κατά την παιδική ηλικία, οι οποίες σχετίζονται με έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας (25).

Ένας επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της ΧΑΠ είναι το άσθμα. Έχει διαπιστωθεί πως ασθενείς με άσθμα έχουν 12 φορές υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΧΑΠ σε σύγκριση με υγιή άτομα, μετά από στάθμιση των δεδομένων ως προς τον παράγοντα κάπνισμα (26).

1. 1. 3. Παθογένεια- Παθοφυσιολογία

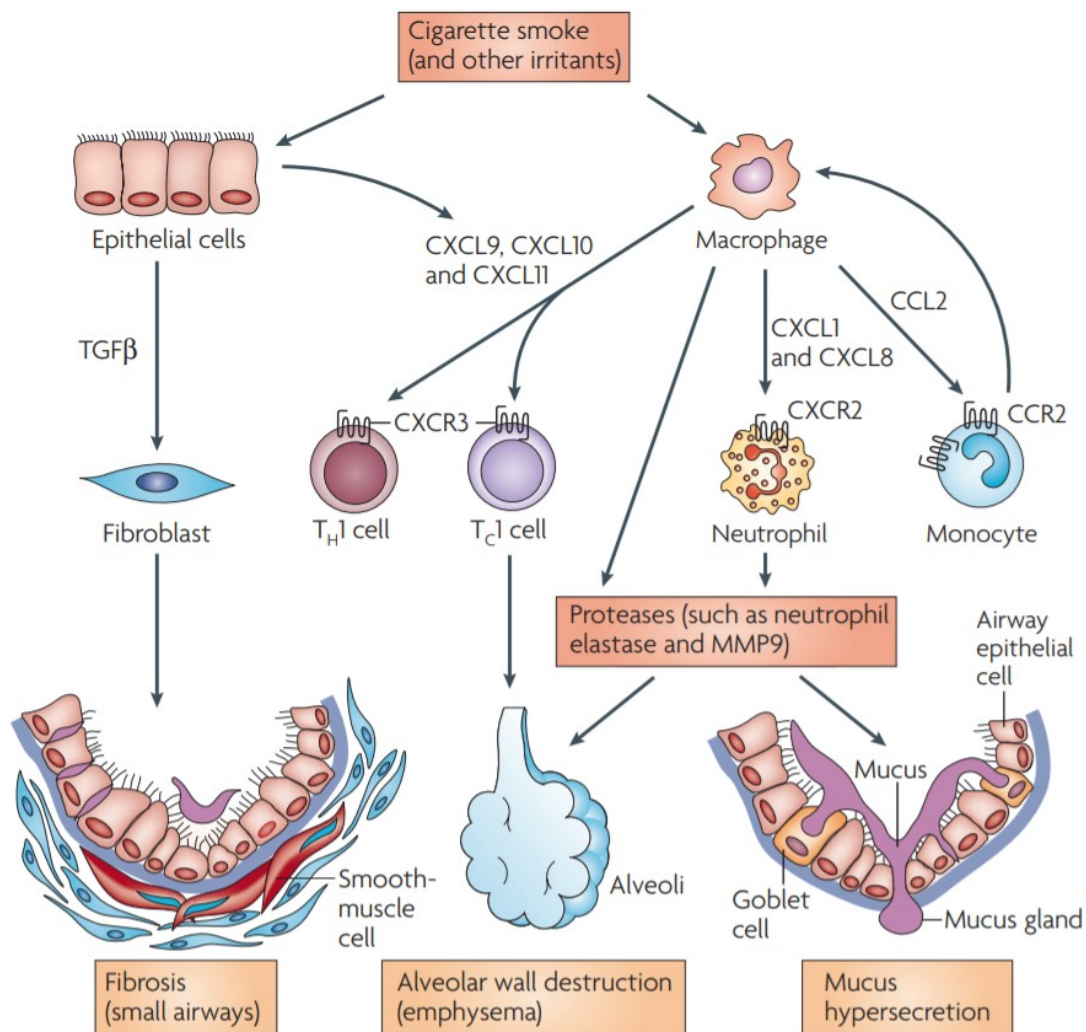
Η χρόνια φλεγμονώδης απάντηση των αεραγωγών και των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια (π.χ. καπνό τσιγάρου, αέρια που προκύπτουν από την καύση βιομάζας κ.α.) προκαλεί καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος (οδηγώντας σε εμφύσημα) και διαταραχή των φυσιολογικών αμυντικών μηχανισμών και μηχανισμών αποκατάστασης των βλαβών (οδηγώντας σε ίνωση και πάχυνση του τοιχώματος των μικρών αεραγωγών) (27). Οι προαναφερθείσες μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα την παγίδευση αέρα στους πνεύμονες και τον προσευτικό περιορισμό της ροής (28).

Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή δεν είναι επαρκώς κατανοητοί μέχρι σήμερα, και πιθανόν να καθορίζονται γενετικά καθόσον η ΧΑΠ προσβάλλει και μη καπνιστές, η φύση όμως της φλεγμονώδους απάντησης σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς (29). Όσον αφορά τους καπνιστές ο καπνός του τσιγάρου προκαλεί άμεση βλάβη στα κύτταρα των αεραγωγών, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενδοκυττάρων πρωτεϊνών. Η διεργασία αναγνωρίζεται από τους υποδοχείς Toll 4 και 2 των επιθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα την πυροδότηση φλεγμονώδους απάντησης (30). Η απελευθέρωση κυτταροκινών [π.χ. ιντερλευκίνης 1, ιντερλευκίνης 8, παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α)] οδηγεί στη χημειοταξία μακροφάγων, ουδετεροφίλων και δενδριτικών κυττάρων. Πρωτεολυτικά ένζυμα και δραστικές ρίζες οξυγόνου απελευθερώνονται, χωρίς να εξουδετερώνονται επαρκώς από αντιπρωτεάσες και αντιοξειδωτικούς παράγοντες. Το οξειδωτικό στρες διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πορεία της ΧΑΠ (31). Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην υπερπηκτικότητα της ΧΑΠ καθώς οι δραστικές ρίζες οξυγόνου προάγουν την υπερπηκτικότητα

μέσω βλάβης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του ενδοθηλίου των αγγείων και ενεργοποίησης των λευκών αιμοσφαιρίων (32,33). Το οξειδωτικό στρες αυξάνει επίσης τις δραστικές ρίζες οξυγόνου, εντός των αιμοπεταλίων, οδηγώντας σε αυξημένη ενεργοποίηση αυτών και προδιαθέτει σε προθρομβωτικότητα (34,35). Σε ασθενείς με ΧΑΠ βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου και το 8-ισοπροστάσιο, απελευθερώνονται από φλεγμονώδη κύτταρα (μακροφάγα και ουδετερόφιλα) και είναι αυξημένοι στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα, στα πτύελα και στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ το οξειδωτικό στρες επιτείνεται υπέρμετρα κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της νόσου (31,36).

Οι προαναφερθέντες βιοδείκτες απελευθερώνονται από φλεγμονώδη κύτταρα (π.χ. μακροφάγα και ουδετερόφιλα). Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρείται μείωση των ενδογενών αντιοξειδωτικών λόγω της μείωσης του μεταγραφικού παράγοντα Nrf2, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη ρύθμιση πολλών αντιοξειδωτικών γονιδίων (37). Στους πνεύμονες ασθενών με ΧΑΠ έχει διαπιστωθεί ανισορροπία στο ισοζύγιο πρωτεασών, οι οποίες καταστρέφουν το συνδετικό ιστό, αλλά και αντιπρωτεασών, όπως η α 1- αντιθρυψίνη. Η αύξηση των πρωτεασών οδηγεί σε καταστροφή της ελαστίνης, ενός σημαντικού συστατικού του συνδετικού ιστού του πνευμονικού παρεγχύματος, με επακόλουθο την εμφάνιση εμφυσήματος (38). Σε καπνιστές με ΧΑΠ παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα CD8 Tc1 λεμφοκυττάρων. Η αλληλεπίδραση αυτών με ουδετερόφιλα και μακροφάγα οδηγεί σε απελευθέρωση μεσολαβητών και ενζύμων, που συμβάλλουν στις δομικές αλλαγές των κυττάρων των αεραγωγών, του πνευμονικού παρεγχύματος και των πνευμονικών αγγείων (38). Η έκταση της φλεγμονής, της ίνωσης και των αυξημένων εκκρίσεων στους μικρούς αεραγωγούς, σχετίζεται με τη μείωση του FEV1 και του λόγου FEV1/FVC (Forced Vital Capacity, FVC) (38). Λόγω της απόφραξης των περιφερικών αεραγωγών, κατά τη διάρκεια της εκπνοής, παγιδεύεται προοδευτικά αέρας προκαλώντας υπερδιάταση των πνευμόνων. Λόγω της υπερδιάτασης μειώνεται η εισπνευστική ικανότητα, ιδιαίτερα κατά την άσκηση, οδηγώντας σε αυξημένο αίσθημα δύσπνοιας, περιορισμό της ικανότητας για άσκηση και μείωση της συσπαστικής ικανότητας των αναπνευστικών μυών. Οι προαναφερθείσες διεργασίες έχουν ως αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (39). Η διαταραχή στην ανταλλαγή των αερίων που παρατηρείται στη ΧΑΠ οδηγεί σε υποξαιμία και υπερκαπνία, οι οποίες επιτείνονται με την πρόοδο της νόσου (40).

Η υπερέκκριση βλέννης και ο επακόλουθος χρόνιος παραγωγικός βήχας είναι χαρακτηριστικά της χρόνιας βρογχίτιδας και δεν συσχετίζονται απαραίτητα με περιορισμό της ροής του αέρα. Αντιστρόφως, η υπερέκκριση βλέννης δεν είναι παρούσα σε όλους τους ασθενείς με ΧΑΠ. Όταν όμως παρατηρείται, οφείλεται σε υπερπλασία των υποβλεννογόνιων αδένων και αυξημένο αριθμό καλυκοειδών κυττάρων, ως απάντηση στη χρόνια ερεθιστική επίδραση του καπνού του τσιγάρου και άλλων επιβλαβών σωματιδίων. Η υπερέκκριση βλέννης διεγείρεται από μεσολαβητές φλεγμονής και πρωτεάσες, οι περισσότερες εκ των οποίων ασκούν τη δράση τους μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) (41). Η πνευμονική υπέρταση εμφανίζεται όψιμα στην πορεία της ΧΑΠ και οφείλεται σε αγγειοσύσπαση των μικρών πνευμονικών αρτηριών, λόγω της υποξαιμίας που αναπτύσσεται. Επίσης, παρατηρείται δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και υπερτροφία/υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων (42). Οι μεσολαβητές φλεγμονής που διασπείρονται στη συστηματική κυκλοφορία συμβάλλουν στην εμφάνιση και επιδείνωση συννοσηρών καταστάσεων, όπως είναι η μυϊκή αδυναμία και η καχεξία, η οστεοπόρωση, η καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος, η ορθόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο, η κατάθλιψη και ο καρκίνος του πνεύμονα (43). Οι παθοφυσιολογικές διαταραχές στη ΧΑΠ αποτυπώνονται στην **εικόνα 1** (44).



Εικόνα 1. Παθοφυσιολογικές διαταραχές στη ΧΑΠ

(Η εικόνα προέρχεται από: Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 136: 531–45)

1. 1. 4. Κλινική εικόνα – Διάγνωση

Η διάγνωση της ΧΑΠ προϋποθέτει την τριάδα: 1. Παρουσία συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, όπως βήχας, παραγωγή πτυέλων και δύσπνοια. 2. Έκθεση στο καπνό του τσιγάρου ή άλλους παράγοντες κινδύνου. 3. Αποφρακτικό πρότυπο στη σπιρομέτρηση (1).

Τα συμπτώματα των ασθενών με ΧΑΠ περιλαμβάνουν τον βήχα, με ή χωρίς παραγωγή πτυέλων και τη δύσπνοια. Η δύσπνοια αφορά κυρίως ασθενείς σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, αρχικά είναι δύσπνοια στην έντονη προσπάθεια και με την περαιτέρω επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας η δύσπνοια παρουσιάζεται και στην ελάχιστη προσπάθεια όπως στο ντύσιμο ή στη μετακίνηση του ασθενή εντός του σπιτιού. Τα συμπτώματα εμφανίζονται μετά από χρόνια έκθεση σε παράγοντες κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, ατμοσφαιρική ρύπανση, επαγγελματική έκθεση σε χημικά/αέρια και οικιακή καύση βιομάζας) (1).

Η διάγνωση της νόσου τεκμηριώνεται μετά από σπιρομετρικό έλεγχο του ασθενούς ο οποίος αναδεικνύει αποφρακτικό πρότυπο με τιμή του λόγου FEV1/FVC: <70 μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου (1). Το αυστηρό όριο της FEV1/FVC: <70 έχει δεχθεί κριτική, καθώς παρατηρείται υποδιάγνωση της ΧΑΠ σε νέους ενήλικες κάτω των 45 ετών στα αρχικά στάδια της νόσου (45) και υπερδιάγνωση της νόσου σε ηλικιωμένους, στους οποίους διαπιστώνεται λόγος FEV1/FVC <70, που οφείλεται σε γήρανση των πνευμόνων και όχι σε ΧΑΠ (46).

Με την σπιρομέτρηση αξιολογούνται ο FEV1 και η FVC από τη θέση μέγιστης εισπνοής, ενώ υπολογίζεται και το πηλίκο των τιμών των δύο παραμέτρων (FEV1/FVC).

Οι μετρούμενες τιμές συγκρίνονται με τιμές αναφοράς, οι οποίες λαμβάνουν υπόψη την ηλικία, το ύψος, το φύλο και τη φυλή του ατόμου (47). Στη ΧΑΠ παρατηρείται έκπτωση των τιμών και των δύο παραμέτρων, με μεγαλύτερη όμως, μείωση της τιμής του FEV1. Λόγος των τιμών FEV1/FVC <70, μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου, επιβεβαιώνει τον περιορισμό στη ροή του αέρα (1,48).

Ο βήχας αποτελεί συχνά το πρώτο σύμπτωμα και πολλές φορές η παρουσία του υποτιμάται από τους ασθενείς, καθώς θεωρείται αναμενόμενη συνέπεια της έκθεσης σε καπνό και περιβαλλοντική ρύπανση. Ο βήχας αρχικά ενδέχεται να είναι διαλείπων, ενώ με την εξέλιξη της νόσου καθίσταται καθημερινός, συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Επιπρόσθετα, μπορεί να είναι ξηρός ή παραγωγικός. Σε ορισμένες περιπτώσεις, σημαντικός περιορισμός της ροής του αέρα μπορεί να εμφανιστεί χωρίς την παρουσία βήχα. Κατά τη διάρκεια των παροξυσμών βήχα οι ασθενείς συχνά αποβάλλουν μικρές ποσότητες πτυέλων (49).

Το κυρίαρχο σύμπτωμα της ΧΑΠ είναι η δύσπνοια, η οποία και αποτελεί μείζονα παράγοντα έκπτωσης λειτουργικής ικανότητας και άγχους και οδηγεί τον ασθενή στην αναζήτηση ιατρικής

βοήθειας. Η δύσπνοια είναι προοδευτικά επιδεινούμενη, επιτείνεται κατά την άσκηση και με την πρόοδο της νόσου καθίσταται μόνιμη (50). Μη ειδικά συμπτώματα που πιθανόν να εμφανιστούν είναι ο συριγμός και το αίσθημα βάρους στο στήθος. Η απουσία όμως των προαναφερθέντων συμπτωμάτων δεν αποκλείει την ύπαρξη της νόσου (1).

1. 1. 5. Εκτίμηση ασθενών με ΧΑΠ

Για την εκτίμηση των ασθενών με ΧΑΠ, όσον αφορά στη βαρύτητα της νόσου, αξιολογούνται τέσσερις παράμετροι: 1) τα συμπτώματα του ασθενούς, 2) ο βαθμός απόφραξης των αεραγωγών, 3) ο κίνδυνος εμφάνισης παροξύνσεων, και 4) οι συνυπάρχουσες παθήσεις (1).

Η εκτίμηση των συμπτωμάτων δύναται να πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους (1): 1) με τη βοήθεια της τροποποιημένης κλίμακας mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC), η οποία αξιολογεί το βαθμό της δύσπνοιας, συσχετίζεται με το επίπεδο υγείας του ασθενούς και προβλέπει τον κίνδυνο θανάτου (51), και 2) με τη βοήθεια του ερωτηματολογίου COPD Assessment Test (CAT) (**Πίνακας 1** και **Πίνακας 2**). Στο τελευταίο αξιολογείται ο βαθμός της δύσπνοιας, ο βήχας, η παραγωγή πτυέλων, το αίσθημα βάρους στο στήθος, η ποιότητα του ύπνου, η αυτοπεποίθηση του ασθενούς και η ενεργητικότητά του. Το παραπάνω ερωτηματολόγιο συσχετίζεται με το επίπεδο υγείας του ασθενούς και είναι αξιόπιστο (52).

Πίνακας 1. Τροποποιημένη κλίμακα Medical Research Council

(Από Gold Reports for Personal Use - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. 2021 (1))

0	Απουσία δύσπνοιας με εξαίρεση κατά την έντονη άσκηση.
1	Παρουσία δύσπνοιας κατά την επιτάχυνση σε επίπεδο έδαφος ή κατά τη βάρδιση σε ανηφόρα.
2	Ο ασθενής βαδίζει βραδύτερα από ανθρώπους της ίδιας ηλικίας σε επίπεδο έδαφος ή αναγκάζεται να σταματήσει κατά τη βάρδιση με το δικό τους ρυθμό σε επίπεδο έδαφος.
3	Ο ασθενής αναγκάζεται να σταματήσει στη βάρδιση >100 μέτρα ή μετά από λίγα λεπτά βάρδισης σε επίπεδο έδαφος
4	Ο ασθενής δεν μπορεί να βγει από το σπίτι ή να αυτοεξυπηρετηθεί λόγω δύσπνοιας (π.χ. να ντυθεί).

Πίνακας 2. COPD ASSESSMENT TEST

(Από Gold Reports for Personal Use - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. 2021 (1))

Δεν βήχω ποτέ	0	1	2	3	4	5	Βήχω συνεχώς	Βαθμολογία
Δεν έχω καθόλου φλέγμα (βλεννη) στο στήθος	0	1	2	3	4	5	Έχω συνεχώς φλέγμα (βλέννη) στο στήθος	
Δεν αισθάνομαι καθόλου σφίξιμο στο στήθος	0	1	2	3	4	5	Αισθάνομαι συνεχώς σφίξιμο στο στήθος	
Δεν λαχανιάζω όταν περπατάω σε ανηφόρα ή ανεβαίνω τις σκάλες ενός ορόφου	0	1	2	3	4	5	Λαχανιάζω πολύ όταν περπατάω σε ανηφόρα ή ανεβαίνω τις σκάλες ενός ορόφου	
Δεν έχω κανένα περιορισμό όταν πραγματοποιώ οποιαδήποτε δραστηριότητα στο σπίτι	0	1	2	3	4	5	Περιορίζομαι πολύ όταν πραγματοποιώ οποιαδήποτε δραστηριότητα στο σπίτι	
Νιώθω αυτοπεποίθηση όταν βγαίνω από το σπίτι παρά την πνευμονική πάθησή μου	0	1	2	3	4	5	Δεν νιώθω καθόλου αυτοπεποίθηση όταν βγαίνω από το σπίτι λόγω της πνευμονικής πάθησής μου	
Κοιμάμαι ήρεμα	0	1	2	3	4	5	Δεν κοιμάμαι ήρεμα λόγω της πνευμονικής πάθησής μου	
Έχω πολλή ενέργεια	0	1	2	3	4	5	Δεν έχω καθόλου ενέργεια	
Συνολική βαθμολογία:								

Η αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου, με βάση τις τιμές της σπιρομέτρησης μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου, ακολουθεί τα στάδια κατά GOLD (πίνακας 3):

Πίνακας 3. Στάδια της ΧΑΠ κατά GOLD 2021 με βάση τη σπιρομέτρηση

(Από Gold Reports for Personal Use - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. 2021 (1))

Στάδια κατά GOLD	ΧΑΠ(χαρακτηρισμός)	FEV1/FVC	FEV1 % προβλεπόμενης τιμής
Στάδιο I	Ήπια	<0.70	FEV1>80%
Στάδιο II	Μέτρια	<0.70	FEV1 50%-79%
Στάδιο III	Σοβαρή	<0.70	FEV1 30-49%
Στάδιο IV	Πολύ σοβαρή	<0.70	FEV1<30% ή FEV1 <50% με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια*
*που συνήθως απαιτεί πολύωρη οξυγονοθεραπεία.			

Η παρόξυνση της ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων του ασθενούς πέραν της φυσιολογικής καθημερινής διακύμανσης και για την αντιμετώπισή της είναι απαραίτητη η αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής. Ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης εμφάνισης συχνών παροξύνσεων (≥ 2 παροξύνσεις/έτος) είναι το ιστορικό προηγούμενων παροξύνσεων (53).

Επιπρόσθετα, η επιδείνωση της απόφραξης των αεραγωγών σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παροξύνσεων και αύξηση του κινδύνου θανάτου (1).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, οι ασθενείς με ΧΑΠ κατατάσσονται σε 4 ομάδες (**Πίνακας 4**). Σε περίπτωση που το στάδιο της νόσου κατά GOLD δε συμβαδίζει με τον αριθμό παροξύνσεων του προηγούμενου έτους, ο ασθενής κατατάσσεται με βάση τον χειρότερο για αυτόν δείκτη (1).

Πίνακας 4. Ταξινόμηση βαρύτητας ΧΑΠ κατά GOLD 2021

(Από Gold Reports for Personal Use - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD.
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. 2021 (1))

Χαρακτηριστικά	Σπυρομετρική ταξινόμηση	Παροξύνσεις ανά έτος	mMRC	CAT
A. Χαμηλός κίνδυνος Λιγότερα συμπτώματα	GOLD A	≤ 1	0-1	<10
B. Χαμηλός κίνδυνος Περισσότερα συμπτώματα	GOLD B	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C. Υψηλός κίνδυνος Λιγότερα συμπτώματα	GOLD C	$\geq 2^*$	0-1	<10
D. Υψηλός κίνδυνος Περισσότερα συμπτώματα	GOLD D	$\geq 2^*$	≥ 2	≥ 10
*ή ≤ 1 που οδηγεί σε νοσηλεία				

1. 1. 6. Παρόξυνση ΧΑΠ

Ως παρόξυνση ΧΑΠ χαρακτηρίζεται η επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων (της δύσπνοιας, του βήχα και/ή της παραγωγής πτυέλων) του ασθενούς, πέραν της φυσιολογικής καθημερινής διακύμανσης, που οδηγεί σε αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής (54,55). Η σημαντικότητα των παροξύνσεων έγκειται στο γεγονός πως επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και επιταχύνουν την έκπτωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας. Η ανάρρωση και η αποδρομή των συμπτωμάτων και σημείων της παρόξυνσης απαιτεί συνήθως την πάροδο αρκετών εβδομάδων (56). Επιπλέον, οι παροξύνσεις αυξάνουν τη θνησιμότητα και το κοινωνικοοικονομικό κόστος για τη θεραπεία των ασθενών (6,50). Ως εκ τούτου, η πρόληψη, η πρώιμη διάγνωση και η έγκαιρη αντιμετώπιση των παροξύνσεων είναι ζωτικής σημασίας για τη μείωση των δυσμενών επιδράσεών τους. Η συχνότητα εμφάνισης των παροξύνσεων ποικίλλει μεταξύ των ασθενών. Ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης εμφάνισης συχνών παροξύνσεων (≥ 2 παροξύνσεις/έτος) είναι το ιστορικό προηγούμενων παροξύνσεων (57).

Επιπρόσθετα, η επιδείνωση της απόφραξης των αεραγωγών σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παροξύνσεων και κινδύνου θανάτου (1).

Αιτιολογία

Το σημαντικότερο αίτιο παροξύνσεων είναι οι ιογενείς και οι βακτηριακές λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Τα συχνότερα βακτήρια που απομονώνονται είναι: *H.Influenza*, *Strep.pneumonia*, *Moraxella catarrhalis*, ενώ οι συχνότεροι ιοί είναι των οικογενειών: *influenza*, *parainfluenza*, *rhinoviruses* και *coronaviruses* (58). Κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων, σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των ασθενών ανευρίσκονται βακτήρια στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα (56,59). Ωστόσο, σε σημαντικό ποσοστό αυτών των ασθενών, η κατώτερη αναπνευστική οδός είναι αποικισμένη με βακτήρια και στη σταθερή νόσο. Υπάρχουν ενδείξεις όμως, πως το βακτηριακό φορτίο αυξάνεται κατά τη διάρκεια ορισμένων παροξύνσεων και πως ο αποικισμός από νέα είδη βακτηρίων σχετίζεται με την εμφάνιση παροξύνσεων (60,61).

Στα αίτια των παροξύνσεων περιλαμβάνονται επίσης το κάπνισμα και η έκθεση σε αλλεργιογόνους παράγοντες (62,63). Η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να επιβαρύνει την πορεία της ΧΑΠ και να οδηγήσει σε παρόξυνση (64,65). Το ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να εμφανιστεί και με τη διακοπή της

θεραπείας συντήρησης (66). Ωστόσο, στο ένα τρίτο των σοβαρών παροξύνσεων δεν προσδιορίζεται τελικά το αίτιο. Ορισμένοι ασθενείς είναι περισσότερο επιρρεπείς συγκριτικά με άλλους στην εμφάνιση παροξύνσεων. Όσοι ασθενείς εμφανίζουν δύο οι περισσότερες παροξύνσεις ανά έτος πιθανόν να αποτελούν έναν ξεχωριστό φαινότυπο της νόσου (57).

Καταστάσεις που μπορεί να μμηθούν ή να επιδεινώσουν μία παρόξυνση ΧΑΠ είναι η πνευμονία, η πνευμονική εμβολή, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι καρδιακές αρρυθμίες, ο πνευμοθώρακας και η υπεζωκοτική συλλογή. Οι προαναφερθείσες παθήσεις οφείλουν να συμπεριλαμβάνονται πάντοτε στη διαφορική διάγνωση και επί παρουσίας τους επιβάλλεται η άμεση αντιμετώπισή τους (67).

Εκτίμηση ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ σύμφωνα με τις οδηγίες των American Thoracic Society/European Respiratory Society (68)

Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ, ανάλογα με τη βαρύτητά τους, κατατάσσονται σε 3 επίπεδα:

Επίπεδο I, αντιμετώπιση στο σπίτι

Επίπεδο II, αντιμετώπιση στο νοσοκομείο

Επίπεδο III, αντιμετώπιση σε μονάδα αυξημένης φροντίδας ή εντατικής θεραπείας

Οι παράμετροι που λαμβάνονται υπόψη για την αξιολόγηση της παρόξυνσης παρουσιάζονται στον

Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Παράμετροι βαρύτητας παρόξυνσης της ΧΑΠ

Βαρύτητα παρόξυνσης	Επίπεδο I	Επίπεδο II	Επίπεδο III
Κλινικό ιστορικό			
Συνυπάρχουσες παθήσεις	+	+++	+++
Ιστορικό συχνών παροξύνσεων	+	+++	+++
Βαρύτητα ΧΑΠ	Ήπια-μέτρια	Μέτρια-σοβαρή	Σοβαρή
Κλινικά σημεία			
Αιμοδυναμική κατάσταση	Σταθερή	Σταθερή	Ασταθής
Επικουρικοί μύες-ταχύπνοια	Όχι	++	+++
Εμμονή συμπτωμάτων μετά την αρχική θεραπεία	Όχι	++	+++
SaO ₂	Ναι	Ναι	Ναι
Αέρια αίματος	Όχι	Ναι	Ναι
Ακτινογραφία θώρακος	Όχι	Ναι	Ναι
Πτύελα (Gram χρώση,καλλιέργεια)	Όχι	Ναι	Ναι
Αιματολογική εξέταση	Όχι	Ναι	Ναι
Ηλεκτροκαρδιογράφημα	Όχι	Ναι	Ναι
Επίπεδα φαρμάκων (θεοφυλλίνη)	-	+/-	+/-

Ενδείξεις για την παραπομπή του ασθενούς σε νοσοκομείο για εκτίμηση ή νοσηλεία είναι (1):

- Σοβαρή επιδείνωση συμπτωμάτων π.χ. επιδείνωση της δύσπνοιας
- Σοβαρή υποκείμενη ΧΑΠ
- Εμφάνιση νέων κλινικών σημείων (χρήση επικουρικών μυών, παράδοση αναπνοή, κεντρική κυάνωση, περιφερικά οιδήματα, αιμοδυναμική αστάθεια, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης)
- Αποτυχία αρχικής αντιμετώπισης
- Παρουσία σοβαρών συνυπαρχουσών παθήσεων
- Ιστορικό συχνών παροξύνσεων
- Μεγάλη ηλικία ασθενούς
- Ανεπαρκής υποστήριξη στο σπίτι

Διάφοροι βιολογικοί δείκτες έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, με στόχο την ανάδειξη ενός δείκτη που να συσχετίζεται με τη διάρκεια της παρόξυνσης, τη βαρύτητα της παρόξυνσης, την πιθανότητα υποτροπής ή την εκτίμηση του κινδύνου θανάτου (69). Ωστόσο, μέχρι σήμερα κανένας βιολογικός δείκτης δεν έχει τύχει ευρείας αποδοχής, αν και ορισμένοι παρέχουν κλινικά χρήσιμες πληροφορίες (70). Επί παραδείγματι, οι υψηλές τιμές συγκεντρώσεων CRP ορού συμβάλλουν στην ανίχνευση της παρόξυνσης ΧΑΠ, ενώ η υψηλή συγκέντρωση CRP κατά τη 14η ημέρα από την έναρξη της παρόξυνσης συσχετίζεται με συντομότερο χρονικό διάστημα έως την έναρξη της επόμενης παρόξυνσης ΧΑΠ (71).

1. 1. 7. Συνυπάρχουσες παθήσεις-Συννοσηρότητες

Η ΧΑΠ συχνά συνυπάρχει με άλλα νοσήματα, γεγονός που επηρεάζει την πρόγνωση της νόσου. Ορισμένα από τα συνυπάρχοντα νοσήματα αναπτύσσονται ανεξάρτητα από τη ΧΑΠ, ενώ ορισμένα συνδέονται αιτιολογικά με αυτή, είτε λόγω της ύπαρξης κοινών παραγόντων κινδύνου, είτε γιατί το ένα νόσημα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης του άλλου. Έχει αποδειχθεί πως η ΧΑΠ εμφανίζει τόσο τοπικές, όσο και συστηματικές επιδράσεις. Αν και ο ακριβής μηχανισμός της παθογένειας δεν

είναι γνωστός μέχρι σήμερα, πιστεύεται πως σχετίζεται με αυξημένη συστηματική φλεγμονή και οξειδωτικό στρες. Η προέλευση της συστηματικής φλεγμονής θεωρείται πως είναι πολυπαραγοντική. Στους παράγοντες ανάπτυξης της συστηματικής φλεγμονής περιλαμβάνεται το κάπνισμα, η μετάδοση της φλεγμονής από τους πνεύμονες προς τη συστηματική κυκλοφορία, η ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων κατά τη διέλευσή τους από τους υπό φλεγμονή πνεύμονες, η πνευμονική υπερδιάταση, η ιστική υποξία, η δυσλειτουργία των σκελετικών μυών και η μη φυσιολογική απάντηση του μυελού των οστών (72,73).

Είναι αναγκαίο να σημειωθεί πως ο καπνός του τσιγάρου προκαλεί φλεγμονή των αεραγωγών και του παρεγχύματος, συστηματική φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, συμβάλλοντας στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, μεταβολικών διαταραχών και νεοπλασιών (74–76).

Οι συνηθέστερες συνυπάρχουσες παθήσεις με τη ΧΑΠ είναι η η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η θρομβοεμβολική νόσος (πνευμονική εμβολή, θρομβώσεις κάτω άκρων), η στεφανιαία νόσος, το σύνδρομο υπνικής άπνοιας, η καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο καρκίνος του πνεύμονα, η οστεοπόρωση, η κατάθλιψη, η καχεξία και η αναιμία (77–79). Η παρουσία των προαναφερθέντων νοσημάτων επηρεάζει τόσο την ποιότητα ζωής των ασθενών, όσο και την έκβαση της ΧΑΠ, αυξάνει τον κίνδυνο νοσηλείας όπως επίσης και τη θνησιμότητα (80). Ως εκ τούτου θα πρέπει ο κάθε ασθενής να εκτιμάται για την ύπαρξη ή όχι συνυπαρχουσών παθήσεων και συννοσηροτήτων.

Θρομβοεμβολική νόσος (ΘΕΝ) στη ΧΑΠ

Η θρομβοεμβολική νόσος έχει αυξημένη επίπτωση μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και η επίπτωσή της σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου όπως αναδείχθηκε σε μια σειρά μελετών. Μεταξύ 215 ασθενών με ΧΑΠ και χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια οι οποίοι παρακολούθηθηκαν μέχρι το θάνατό τους, 10% των θανάτων οφείλονταν σε πνευμονική εμβολή (81). Σε άλλη μελέτη μεταξύ 196 ασθενών με σοβαρού βαθμού ΧΑΠ οι οποίοι εισήχθησαν στη ΜΕΘ με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, 10.8% των ασθενών βρέθηκε να έχουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στα κάτω άκρα (82). Μεταξύ 211 ασθενών με σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο η επίπτωση πνευμονικής εμβολής ήταν 25% (83). Εξάλλου, σε μετα ανάλυση 5 μελετών (συνολικός αριθμός ασθενών 550) η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής μεταξύ ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ

βρέθηκε να είναι 24.7% μεταξύ ασθενών με σοβαρή παρόξυνση που χρειάστηκε να εισαχθούν στο νοσοκομείο και 3.3% μεταξύ όλων των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ οι οποίοι εκτιμήθηκαν σε τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) (84).

Είναι αξιοσημείωτο ότι η ΧΑΠ δεν αυξάνει υπέρμετρα μόνο τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (85), αλλά έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται ισχυρά με την ΕΒΦΘ και την ΠΕ (86). Η ΧΑΠ αποτελεί συχνή συννοσηρότητα, αλλά ταυτόχρονα και παράγοντα κινδύνου για τη ΘΕΝ. Τόσο εργαστηριακές, όσο και κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει την συσχέτιση του καπνίσματος και της ΧΑΠ με διαταραχές πήξης, ινωδόλυσης και με ΘΕΝ (87). Σε μελέτη καταγραφής 5451 ασθενών με ΕΒΦΘ, στους 668 (12.3%) συνυπήρχε η ΧΑΠ σαν συννοσηρότητα (88). Στη μελέτη RIETE εντάχθηκαν 36949 ασθενείς άνω των 18 ετών με οξεία, συμπτωματική ΠΕ. Από αυτούς οι 4036 (10.9%) είχαν ΧΑΠ, οι 2693 (66.7%) ήταν άρρενες και οι 1343 (33.3%) θήλειες. Οι 888 (22%) από τους ασθενείς με ΧΑΠ εμφάνιζαν ταυτόχρονα και καρκίνο. Από τους 4036 ασθενείς με ΧΑΠ, που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη, οι 2452 (61%) εμφάνισαν αρχικά ΠΕ και οι 1584 (39%) ΕΒΦΘ (89).

Η πνευμονική εμβολή ευθύνεται για το 10% περίπου των θανάτων σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ που βρίσκονται υπό οξυγονοθεραπεία κατ οίκον (long term oxygen therapy-LTOT) (90). Οι Kim και συνεργάτες ανέδειξαν ότι ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index-BMI), η ικανότητα για άσκηση και οι συννοσηρότητες εμφάνιζαν ισχυρή συσχέτιση με τη θρομβοεμβολική νόσο στους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ και πρότειναν ότι οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να υποπτεύονται τη θρομβοεμβολική νόσο στους ασθενείς με ΧΑΠ που εμφανίζουν δύσπνοια, ενώ θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν και άλλα αίτια παρόξυνσης ΧΑΠ, εκτός από τις λοιμώξεις αναπνευστικού (91). Σε μία άλλη μελέτη επιβεβαιώθηκε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών κατά τον ύπνο εμφάνιζαν μεγαλύτερο ποσοστό πνευμονικής εμβολής εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου (άτομα χωρίς ΧΑΠ και χωρίς σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών κατά τον ύπνο), με την στατιστική σημαντικότητα να παραμένει μετά την στάθμιση για τους άλλους παράγοντες που οδηγούν σε υπερπηκτικότητα (OR 5.66, 95%CI 1.80-16.18, $p=0.004$). Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών κατά τον ύπνο είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν μόνο σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών κατά τον ύπνο (OR 3.89, 95%CI 1.27-10.68, $p=0.019$) (92).

Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, λόγω περιορισμένης κινητικότητας, συστηματικής φλεγμονής, καπνίσματος, δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και φλεβικής στάσης (93). Οι ασθενείς με ΧΑΠ και κυρίως κατά την παρόξυνση της νόσου εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης. Αυτό αναδείχθηκε σε μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, που συμπεριέλαβε 880 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ για την οποία δεν βρέθηκε σαφές αίτιο. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι ο επιπολασμός της πνευμονικής εμβολής ήταν 16.1%, (95% CI 8.3-25.8%), οπότε οι θεράποντες θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν την πιθανότητα ΠΕ στους ασθενείς με ΧΑΠ και δύσπνοια νέας ενάρξεως (94). Οι πιθανοί μηχανισμοί που προάγουν τη σχέση μεταξύ ΧΑΠ και θρομβοεμβολικής νόσου, δεν είναι σαφώς καθορισμένοι. Με βάση προηγούμενες μελέτες υπάρχουν πέντε πιθανοί μηχανισμοί: η συστηματική φλεγμονή, η προθρομβωτική κατάσταση, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, το οξειδωτικό στρες και η υποξία (95–99). Η ύπαρξη παρατεταμένης φλεγμονής στη ΧΑΠ αναδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα, στον ορό αίματος, δεικτών φλεγμονής όπως το ινωδογόνο, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η ιντερλευκίνη 6, η ιντερλευκίνη 8 και ο TNF-α (100). Διάφοροι ερευνητές έχουν ότι η ύπαρξη χαμηλού βαθμού, παρατεταμένης φλεγμονής συμβάλλει σημαντικά στη δημιουργία προθρομβωτικής κατάστασης (101).

Καρδιαγγειακά νοσήματα σε ασθενείς με ΧΑΠ

Η ΧΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως είναι η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η κολπική μαρμαρυγή και η αρτηριακή υπέρταση (1,102).

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει την αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν το σημαντικό ρόλο του αυξημένου θρομβωτικού φορτίου, του αυξημένου φλεγμονώδους φορτίου και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου στην ανάπτυξη αθηρωθρομβωτικής νόσου στη ΧΑΠ. Άλλες μελέτες έχουν αναδείξει ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν προθρομβωτικό φαινότυπο, που αντικατοπτρίζεται από τα αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα (103), συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης (104–106), ινωδοπεπτιδίου-A (104) και αναστολέα ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (107,108).

Αρκετοί από τους ασθενείς με ΧΑΠ πεθαίνουν εξαιτίας αναπνευστικής ανεπάρκειας ή λοιμώξεων του αναπνευστικού, αλλά η πλειονότητα των ασθενών με ΧΑΠ πεθαίνουν εξαιτίας καρδιαγγειακής

νόσου (109). Ένα ποσοστό αυτών των θανάτων οφείλεται σε ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας (πνευμονική καρδία) αλλά το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων οφείλεται σε αθηρωθρομβωτική νόσο (110). Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί οι οποίοι σχετίζονται με την αυξημένη επίπτωση αθηρωθρομβωτικής νόσου σε ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν τη συστηματική φλεγμονή, το αυξημένο προθρομβωτικό φορτίο, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, το οξειδωτικό stress και την υποξυγοναιμία είτε συνεχή σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, είτε διαλείπουσα κατά την άσκηση και κατά τον ύπνο (111). Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων δεν είναι απολύτως σαφείς, πιστεύεται όμως πως η εμμένουσα χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή συμβάλλει στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Στη ΧΑΠ το ενδοθήλιο υπερεκφράζει μόρια προσκόλλησης οδηγώντας στην προσκόλληση λευκοκυττάρων και την πυροδότηση φλεγμονώδους απάντησης. Η προοδευτική συσσώρευση μακροφάγων, ουδετεροφίλων, Β και Τ λεμφοκυττάρων στους μικρούς αεραγωγούς προκαλεί την παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών (παράγοντα νέκρωσης όγκων- α , ιντερλευκίνης 1, ιντερλευκίνης 6 και ιντερλευκίνης 18) (112), πρωτεασών (μεταλλοπρωτεϊνάσης 9, μεταλλοπρωτεϊνάσης 12, ελαστάσης) (113) και ενεργών ριζών οξυγόνου (114). Οι προαναφερθέντες μεσολαβητές μεταναστεύουν στη συστηματική κυκλοφορία, όπου ενεργοποιούν το ενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια και τα ηπατικά κύτταρα, οδηγώντας σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας και αθηροσκλήρωση. Επιπρόσθετα, έχει διαπιστωθεί πως η ενδοτικότητα του αρτηριακού τοιχώματος είναι ελαττωμένη σε ασθενείς με ΧΑΠ, συμβάλλοντας στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (115).

Η χρόνια φλεγμονή των πνευμόνων σε ασθενείς με ΧΑΠ, οδηγεί σε συστηματική φλεγμονή με αύξηση των επιπέδων πλάσματος προ-αθηρωγενετικών κυτταροκινών (TNF- α , IL-6 και IL-8) καθώς και αύξηση των επιπέδων της CRP, συμβάλλοντας κατά αυτόν τον τρόπο στην αθηρωγένεση (100,116–118). Επιπρόσθετα, η αύξηση των προ-αθηρωγενετικών κυτταροκινών συνδυάζεται με την υποξαιμία με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (119,120). Σε φυσιολογικές συνθήκες το αγγειακό ενδοθήλιο δεν υποστηρίζει την προσκόλληση λευκοκυττάρων. Ωστόσο, σε περιπτώσεις χρόνιας φλεγμονής (όπως ΧΑΠ, σακχαρώδης διαβήτης και παχυσαρκία) το ενδοθήλιο εκφράζει στην επιφάνειά του μόρια σύνδεσης, όπως το VCAM-1, που επιτρέπουν στα λευκοκύτταρα να προσκολλώνται στο ενδοθήλιο και να ευοδώνουν τη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας (121,122). Μεταξύ των μορίων που συμμετέχουν στις φλεγμονώδεις διεργασίες της αθηρωματικής πλάκας είναι η CRP, η οποία αυξάνει την παραγωγή φλεγμονωδών

κυτταροκινών, ενεργοποιεί το σύστημα του συμπληρώματος, ευοδώνει την πρόσληψη LDL λιποπρωτεΐνης από τα μακροφάγα, προάγει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, μέσω αύξησης της έκφρασης μορίων προσκόλλησης από το αγγειακό ενδοθήλιο, ενώ προάγει την έκκριση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της χημειοτακτικής για τα μακροφάγα πρωτεΐνης MCP-1, της IL-6 και της αγγειοσυσπαστικής ενδοθηλίνης-1 (123–126).

Η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου φαίνεται να σχετίζεται με το βαθμό της βαρύτητας της ΧΑΠ. Αυτό αναδείχθηκε στις μελέτες “Atherosclerosis Risk in Communities Study” (ARIC) (127,128) και “Cardiovascular Health Study” (CHS) (129,130), οι οποίες έγιναν στις ΗΠΑ με στρατολόγηση 20296 συνολικά ατόμων ηλικίας ≥ 45 ετών. Οι 530 συνολικά ασθενείς των δύο μελετών οι οποίοι έπασχαν από ΧΑΠ σταδίου III (σοβαρή) και σταδίου IV (πολύ σοβαρή) ήταν 2.4 φορές πιά πιθανό (OR 2.4, 95% CI 1.9–3.0) να πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο σε σύγκριση με άτομα τα οποία είχαν φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία, έπειτα από “logistic regression analysis” η οποία αφαίρεσε την όποια επίδραση άλλων παραγόντων όπως του καπνίσματος, της ηλικίας και του σωματικού βάρους στην παραπάνω συσχέτιση (131). Εξάλλου, σε προοπτική μελέτη 1664 ασθενών με ΧΑΠ σταδίων I έως IV, 30.2% των ασθενών έπασχαν από στεφανιαία νόσο και 15.7% από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (132). Σε άλλη προοπτική μελέτη στην οποία 5648 ασθενείς με ΧΑΠ παρακολουθήθηκαν για 7 έτη, η πρώτη αιτία θανάτου ήταν από καρδιαγγειακά συμβάματα σε ποσοστό 37.6% (133). Έχει προταθεί πως για κάθε μείωση κατά 10% της FEV₁, η θνητότητα από το καρδιαγγειακό αυξάνεται κατά 28% ενώ η πιθανότητα για μη θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο αυξάνεται κατά περίπου 20% (134).

Σε ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις CRP, ινωδογόνου (135) και αμυλοειδούς A ορού (136,137). Επιπρόσθετα, παρατηρείται αύξηση των λευκοκυττάρων, των ουδετερόφιλων, των μακροφάγων και των T-λεμφοκυττάρων (138). Παράλληλα, παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση κυτταροκινών, όπως του λευκοτριενίου B₄, της ιντερλευκίνης 8, του TNF- α (91,92) και των νιτρωδών (139). Κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της νόσου επιτείνεται η συστηματική φλεγμονή με περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης των μετρούμενων βιολογικών δεικτών. Παρατηρείται αύξηση των συγκεντρώσεων της ιντερλευκίνης 6 και της CRP (140), οι οποίες στη συνέχεια μειώνονται με την αποδρομή της παρόξυνσης (141).

Σε μελέτη διαπιστώθηκε πως ο επιπολασμός των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με ΧΑΠ κυμαίνεται στο 20-22%, ενώ σε άτομα χωρίς ΧΑΠ στο 9% (132). Εντούτοις, η προοδευτικά επιδεινούμενη αναπνευστική ανεπάρκεια στους ασθενείς με ΧΑΠ ευθύνεται μόνο για το ένα τρίτο

των θανάτων. Το γεγονός αυτό δηλώνει πως πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ πεθαίνουν από άλλα αίτια. Παράλληλα, σε μια άλλη μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθησαν ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου II κατά GOLD, μόνο το 4% των θανάτων συσχετίστηκε με επιπλοκές εκ του αναπνευστικού συστήματος, ενώ το 25% οφείλονταν σε καρκίνο του πνεύμονα και το 28% σε καρδιαγγειακά νοσήματα (72).

Καρκίνος πνεύμονα στη ΧΑΠ

Η ΧΑΠ συσχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα ανεξάρτητα από την καπνισματική συνήθεια (74,142). Έχει διαπιστωθεί πως ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι 2 έως 6 φορές μεγαλύτερος, σε σχέση με καπνιστές χωρίς ΧΑΠ (143,144), ενώ η ΧΑΠ έχει συσχετιστεί με καρκίνο του πνεύμονα και σε μη καπνιστές (145). Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΧΑΠ. Μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν οι ασθενείς με ήπια-μέτρια ΧΑΠ, σε σχέση με ασθενείς που πάσχουν από σοβαρού βαθμού ΧΑΠ (132). Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για την εμφάνιση καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων σε σύγκριση με το αδενοκαρκίνωμα και υφίσταται για διάστημα έως και 20 έτη από τη διακοπή του καπνίσματος (146).

Η χρόνια φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του καρκίνου. Η ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ στους αεραγωγούς των ασθενών με ΧΑΠ προκαλεί χρόνια φλεγμονή και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα (147,148).

Οστεοπόρωση – μυϊκή αδυναμία - καχεξία

Για την εμφάνιση οστεοπόρωσης ενοχοποιούνται πολλαπλοί μηχανισμοί, όπως είναι η κακή διατροφή, η καθιστική ζωή, το κάπνισμα, η λήψη στεροειδών και η συστηματική φλεγμονή. Ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης έχει θετική συσχέτιση με τη βαρύτητα της ΧΑΠ, ενώ τόσο η οστεοπόρωση, όσο και η οστεοπενία παρατηρούνται σε ασθενείς με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) και χαμηλό δείκτη ελεύθερης σε λίπος μάζα (149). Η ΧΑΠ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης στους άνδρες (150,151).

Η μυϊκή αδυναμία αποδίδεται κυρίως στη μειωμένη φυσική δραστηριότητα και στη συστηματική φλεγμονή (152,153). Άλλα αίτια μυϊκής αδυναμίας είναι η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών, η υποξαιμία, η υπερκαπνία, η κακή διατροφή, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές,

η καρδιακή ανεπάρκεια και ο υπογοναδισμός (154). Η μυϊκή αδυναμία έχει σοβαρές συνέπειες, όπως μειωμένη αντοχή στην άσκηση, διαταραχή της ποιότητας ζωής, συχνή χρήση των συστημάτων υγείας και αυξημένη θνησιμότητα (155).

Ως καχεξία, ορίζεται η απρόκλητη απώλεια άνω του 5% του σωματικού βάρους, με σημεία συστηματικής φλεγμονής, ανορεξία και απώλεια μυϊκής μάζας (156). Η ατροφία των σκελετικών μυών είναι έκδηλη στη ΧΑΠ και αφορά τις μυϊκές ίνες τύπου ΙΙΑ/ΙΙx (157,158). Η υποξία και η συστηματική φλεγμονή τροποποιούν την επιθυμία για λήψη τροφής, η οποία είναι μειωμένη κατά 45% σε ασθενείς με ΧΑΠ και καχεξία σε σχέση με ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ χωρίς όμως καχεξία (159–161).

Αναιμία

Η αναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για μειωμένη λειτουργική ικανότητα και αυξημένη θνητότητα στη ΧΑΠ (162,163). Έχει διαπιστωθεί πως το 15-30% των ασθενών με ΧΑΠ πάσχει από αναιμία, ενώ στο 6% των ασθενών παρατηρείται πολυκυτταραιμία. Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σχετίζονται ισχυρά με τη δύσπνοια και τη μειωμένη ικανότητα για άσκηση (164). Η αναιμία που παρατηρείται συνήθως είναι ορθόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία, η οποία πιθανόν να σχετίζεται με αντίσταση στη δράση της ερυθροποιητίνης, τα επίπεδα της οποίας είναι αυξημένα σε αυτούς τους ασθενείς (165).

Κατάθλιψη – αγχώδης διαταραχή

Οι ασθενείς με ΧΑΠ συχνά εμφανίζουν κατάθλιψη, οφειλόμενη κυρίως στη σοβαρή διαταραχή της φυσικής κατάστασης και στη χρόνια δύσπνοια. Η κατάθλιψη με τη σειρά της μειώνει περαιτέρω τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών και επιβαρύνει την ποιότητα ζωής τους (166,167).

Μεταβολικό σύνδρομο-σακχαρώδης διαβήτης

Έχει διαπιστωθεί πως ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου, όπως επίσης και ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη είναι αυξημένοι στους ασθενείς με ΧΑΠ, επηρεάζοντας την πρόγνωση της νόσου (132). Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο TNF-α και η ιντερλευκίνη 6, προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (168,169). Επιπρόσθετα, αυξημένα επίπεδα TNF-α, ιντερλευκίνης 6 και C-

αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-Reactive Protein, CRP) παρατηρούνται και στο μεταβολικό σύνδρομο (170,171).

Ο BMI και ο δείκτης μάζας ελεύθερης σε λίπος αποτελούν προγνωστικούς δείκτες θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς οι μειωμένες τιμές τους σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου (172,173). Τόσο η ΧΑΠ, όσο και το μεταβολικό σύνδρομο αποτελούν ανεξάρτητα παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στη μελέτη των Mannino και συν. διαπιστώθηκε πως ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου I και II κατά GOLD πεθαίνουν συχνότερα από καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου III και IV κατά GOLD πεθαίνουν συχνότερα από αναπνευστικά αίτια (72). Η συνύπαρξη της ΧΑΠ και του μεταβολικού συνδρόμου σχετίζεται με συστηματική φλεγμονή και μειωμένη φυσική δραστηριότητα (174) με αποτέλεσμα οι ασθενείς να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια.

Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο ο υποσιτισμός όσο και η παχυσαρκία, δηλαδή οι χαμηλές και οι υψηλές τιμές του BMI, αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα (175,176). Επίσης έχει διαπιστωθεί ότι η σύσταση του σώματος, εκτός από την τιμή του BMI, αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη της θνησιμότητας (177). Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνεται σταθερά στις ΗΠΑ αλλά και σε άλλα αναπτυσσόμενα ή αναπτυσσόμενα κράτη. Στοιχεία από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι ένας στους πέντε Αμερικανούς είναι παχύσαρκος. Στοιχεία από ασφαλιστικές εταιρείες δείχνουν ότι τα παχύσαρκα άτομα είναι πιθανότερο να χρησιμοποιήσουν υπηρεσίες υγείας σε σχέση με τα μη παχύσαρκα άτομα αντίστοιχης ηλικίας. Η παχυσαρκία θεωρείται ότι είναι ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας για τον αυξανόμενο επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 παγκοσμίως (178). Σύγχρονες απόψεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η παχυσαρκία οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία στη συνέχεια οδηγεί στην ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμίας και καρδιαγγειακής νόσου (179).

Η συνύπαρξη καπνίσματος και παχυσαρκίας έχει σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία. Σύμφωνα με την μελέτη Framingham, το προσδόκιμο επιβίωσης των παχύσαρκων καπνιστών ήταν 13 έτη μικρότερο σε σχέση με το αντίστοιχο μη καπνιστών με φυσιολογικό βάρος (180). Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι στην ηλικιακή ομάδα 40 με 70 ετών απεβίωσε το 1/3 έως το 1/2 των παχύσαρκων καπνιστών, ενώ από τους μη καπνιστές φυσιολογικού βάρους απεβίωσε μόνο το 10%. Ωστόσο, η σχέση του καπνίσματος με την παχυσαρκία δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Θεωρείται ότι το μειωμένο σωματικό βάρος των καπνιστών οφείλεται στο γεγονός ότι η νικοτίνη

οδηγεί σε αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας και σε μείωση της όρεξης, γεγονός που δικαιολογεί επίσης την πρόσληψη βάρους μετά τη διακοπή του καπνίσματος (181). Σε άλλες επιδημιολογικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι οι 64 καπνιστές με έντονη καπνισματική συνήθεια έχουν υψηλότερη τιμή σωματικού βάρους σε σχέση με τους καπνιστές με ηπιότερη καπνισματική συνήθεια (182). Επίσης υπάρχουν στοιχεία ότι το κάπνισμα επηρεάζει την κατανομή του λίπους στο σώμα και σχετίζεται με την παχυσαρκία κεντρικού τύπου και την αντίσταση στην ινσουλίνη (183). Τα αποτελέσματα πολλών μελετών δείχνουν ότι η τιμή του σωματικού βάρους ή του BMI, είναι μειωμένη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές (181). Σε μελέτες της WHO και σε όλους τους πληθυσμούς ανδρών και γυναικών που μελετήθηκαν, οι καπνιστές είχαν υψηλότερη τιμή BMI σε σχέση με μη καπνιστές (184). Στην μελέτη NHANES II (1976 – 1980) οι καπνιστές είχαν υψηλότερη τιμή σωματικού βάρους σε σχέση με τους μη καπνιστές και η απώλεια βάρους αυξανόταν με την διάρκεια και όχι με την ένταση του καπνίσματος (185). Η επίδραση του καπνίσματος στο σωματικό βάρος πιθανόν να οδηγεί σε απώλεια σωματικού βάρους μέσω της αύξησης του μεταβολικού ρυθμού, της μείωσης της ικανότητας για μεταβολισμό ή της μειωμένης πρόσληψης θερμίδων (μείωση της όρεξης), τα οποία σχετίζονται με την χρήση του καπνού (186).

Οι μεταβολικές επιδράσεις του καπνίσματος θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν την χαμηλή τιμή του σωματικού βάρους στους καπνιστές. Σε καπνιστές στους οποίους εκτιμήθηκε ο μεταβολισμός, διαπιστώθηκε ότι το κάπνισμα 24 τσιγάρων σε μία ημέρα αυξάνει την ολική κατανάλωση ενέργειας από 2230 σε 2445 kcal/ημέρα. Στην αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας πιθανόν να συμβάλει και η διέγερση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος (187). Η επίδραση του καπνίσματος στην κατανάλωση ενέργειας ήταν ασθενέστερη στα παχύσαρκα άτομα και εξαρτιόταν από την φυσική δραστηριότητα του ατόμου (188). Ωστόσο λίγες μελέτες υπάρχουν σχετικά με τις χρόνιες μεταβολικές επιδράσεις του καπνίσματος, ενώ τα αποτελέσματά τους είναι αντικρουόμενα. Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες, 30 ημέρες μετά την διακοπή του καπνίσματος, ο μεταβολικός ρυθμός σε κατάσταση ηρεμίας ήταν 16% χαμηλότερος σε σχέση με την περίοδο καπνίσματος και η αύξηση της τιμής του σωματικού βάρους που παρατηρήθηκε αποδόθηκε στη μείωση του μεταβολικού ρυθμού σε κατάσταση ηρεμίας και στην πρόσληψη θερμίδων (189).

Παρόλο που ο μηχανισμός επίδρασης του καπνίσματος στην τιμή του βάρους του σώματος δεν έχει διευκρινιστεί, προκύπτουν συνεχώς στοιχεία που αποδεικνύουν ότι το κάπνισμα προάγει τη

συγκέντρωση σπλαχνικού λίπους, την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Τα στοιχεία πολλών μελετών υποδεικνύουν ότι η τιμή της αναλογίας οσφύος προς ισχίου είναι μεγαλύτερη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές (190,191). Επίσης η τιμή της αναλογίας οσφύος προς ισχίου συσχετίζεται θετικά με τον αριθμό των ΡΥ, και υπάρχει δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της τιμής της αναλογίας οσφύος προς ισχίου και του αριθμού των τσιγάρων που καταναλώνονται (191,192). Σε πρώην καπνιστές, η τιμή της αναλογίας οσφύος προς ισχίου συσχετίζεται αρνητικά με το χρόνο από τη διακοπή του καπνίσματος (192). Οι καπνιστές τείνουν να έχουν μεγαλύτερη τιμή περιφέρειας οσφύος και μικρότερη τιμή περιφέρειας ισχίου σε σχέση με τους μη καπνιστές (192). Τα ευρήματα αυτά δεν αντανακλούν μόνο τη μεγαλύτερη εναπόθεση κοιλιακού λίπους αλλά επίσης και τη μικρότερη τιμή μυϊκής μάζας στο επίπεδο του ισχίου. Η περιφέρεια οσφύος σχετίζεται έντονα με τη μάζα του κοιλιακού λίπους, η οποία επηρεάζεται από την συγκέντρωση της κορτιζόλης (193). Οι καπνιστές έχουν υψηλότερη συγκέντρωση κορτιζόλης νηστείας στο πλάσμα σε σχέση με τους μη καπνιστές (194) και αυτό μπορεί να είναι συνέπεια της διέγερσης της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η οποία προκαλείται από το κάπνισμα (181). Στην εναπόθεση λίπους μπορεί να συμβάλλουν και οι ορμόνες του φύλου. Σε γυναίκες, η μάζα του κοιλιακού λίπους αυξήθηκε όταν μειώθηκε η συγκέντρωση των οιστρογόνων και αυξήθηκε η συγκέντρωση της τεστοστερόνης, μετά την εμμηνόπαυση (195). Η έλλειψη οιστρογόνων και η περίσσεια ανδρογόνων σχετίστηκε με συσσώρευση κοιλιακού λίπους σε γυναίκες, ενώ η χορήγηση τεστοστερόνης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της μάζας του κοιλιακού λίπους (196). Από τα παραπάνω προκύπτει ότι, εκτός από την περίσσεια κορτιζόλης, η διαταραχή της ισορροπίας των ορμονών του φύλου στις γυναίκες και η μείωση της τεστοστερόνης στους άνδρες είναι δυνατόν να επηρεάσουν τις επιδράσεις του καπνίσματος στον κοιλιακό λιπώδη ιστό (186). Το κάπνισμα είναι δυνατό να επιδράσει άμεσα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο την αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη (197). Σε υγιείς άνδρες, η χρόνια κατανάλωση καπνού συσχετίστηκε με υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης πλάσματος, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη (198). Επιπλέον, ακόμη και η μακροχρόνια χρήση τσίχλας νικοτίνης σχετίστηκε με υπερινσουλιναϊμία και αντίσταση στην ινσουλίνη (199). Σε μη παχύσαρκους άνδρες, η αντίσταση στην ινσουλίνη βελτιώθηκε 8 εβδομάδες μετά τη διακοπή του καπνίσματος, παρά την αύξηση της τιμής του σωματικού βάρους (200). Επιπλέον, οι καπνιστές είχαν χαρακτηριστικά συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη, συμπεριλαμβανομένης χαμηλής συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης, αυξημένης συγκέντρωσης

των τριγλυκεριδίων ορού, των VLDL και της γλυκόζης νηστείας, ενώ εκδήλωναν και μικροαλβουμινουρία (186,197).

Έχει αποδειχθεί ότι το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με το κάπνισμα. Μετά από μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι άνδρες καπνιστές είχαν σε υψηλότερο ποσοστό μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με τους μη καπνιστές (201). Σε έφηβους 12-19 ετών, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου αυξανόταν σε σχέση με την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου (202). Στην προοπτική μελέτη CARDIA, η 15ετής επίπτωση την ανοχής στην γλυκόζη υπολογίστηκε σε 11.5% σε μη καπνιστές μη εκτιθέμενους σε παθητικό κάπνισμα, 14.4% σε πρώην καπνιστές, 17.2% σε μη καπνιστές εκτιθέμενους σε παθητικό κάπνισμα, και 21.8% σε καπνιστές (183). Υπάρχουν όμως και μελέτες από τα αποτελέσματα των οποίων δεν προέκυψε συσχέτιση του καπνίσματος και των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης. Σε εκτεταμένη μελέτη, το κάπνισμα δεν συσχετίστηκε με την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία αποτιμήθηκε μέσω μιας τροποποιημένης δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης (203). Επίσης σε προοπτική μελέτη που διεξήχθη σε εφήβους για διάρκεια 4-6 ετών, διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της κατανάλωσης του καπνού συσχετιζόταν με μείωση της αρτηριακής πίεσης, της συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης, της τιμής του σωματικού βάρους και της τιμής της αναλογίας οσφύος προς ισχίου αλλά και με αύξηση του λόγου της συγκέντρωσης της ολικής χοληστερόλης προς τη συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης και κατά συνέπεια με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου (204).

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που υφίστανται μεταξύ του καπνίσματος, του σωματικού βάρους και της κατανομής του σωματικού λίπους παραμένουν άγνωστοι. Επιπλέον, λόγω των παθολογικών καταστάσεων που προκαλούνται από το κάπνισμα, όπως καρκίνος, η χαμηλή τιμή σωματικού βάρους στους καπνιστές μπορεί να είναι αποτέλεσμα συνυπάρχοντος νοσήματος, το οποίο βρίσκεται σε προκλινικό στάδιο. Σε άτομα με χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο η εισπνοή του καπνού του τσιγάρου, συμπεριλαμβάνεται στην ομάδα παραγόντων κινδύνου που δρουν υπέρ της πρόσληψης βάρους. Οι παράγοντες αυτοί είναι δυνατόν να αντισταθμίζουν την δράση του καπνίσματος. Συνεπώς, η πολυπλοκότητα των συσχετισμών μεταξύ καπνίσματος και άλλων συμπεριφορών, οι οποίες δρουν υπέρ της πρόσληψης βάρους μειώνει την πιθανότητα αποσαφήνισης της επίδρασης του καπνίσματος στο βάρος του σώματος (186).

Το κάπνισμα είναι δυνατό να προκαλέσει εκτός των άλλων και ορμονικές διαταραχές, οι οποίες οδηγούν στην συσσώρευση λίπους και σε αντίσταση στην ινσουλίνη. Η κατάσταση αυτή μπορεί να

αποτελεί τον σύνδεσμο μεταξύ του καπνίσματος και του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που προκαλεί το κάπνισμα (205). Όλα τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι θα πρέπει να δοθεί περισσότερη σημασία στον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη στους καπνιστές. Δεδομένου ότι η παχυσαρκία θεωρείται επιδημία και ότι ο επιπολασμός του καπνίσματος είναι υψηλός και αυξάνεται σε πολλά μέρη του πλανήτη, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι ευνόητο ότι η συνύπαρξη των δύο καταστάσεων θα αυξηθεί, με σοβαρές επιδράσεις στην δημόσια υγεία. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου και του διαβήτη είναι πλέον παράλληλοι με τον αντίστοιχο της παχυσαρκίας και αναμένεται να αυξηθούν περαιτέρω. Έτσι, η επίδραση του καπνίσματος στην αντίσταση στην ινσουλίνη και ο κίνδυνος ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη πιθανόν να αυξήσει αυτές τις επικίνδυνες τάσεις (186).

Σύνδρομο απνοιών – υποπνοιών κατά τον ύπνο

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες περίπου το 20% των ασθενών με σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών - υποπνοιών κατά τον ύπνο πάσχει επίσης από ΧΑΠ, ενώ το 10% των ασθενών με ΧΑΠ πάσχει ταυτόχρονα από το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών - υποπνοιών κατά τον ύπνο (206,207). Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο (Obstructing Sleep Apnoea – OSA) είναι η πιο συχνή από τις διαταραχές της αναπνοής. Αποτελεί σοβαρό πρόβλημα ιδίως για τις χώρες της Ευρώπης, της Β. Αμερικής και της Ασίας, λόγω της υψηλής της επίπτωσης (208). Εκτιμάται ότι το 6% των ενηλίκων πάσχει από αποφρακτική άπνοια, με το 75% αυτών να παραμένει αδιάγνωστο. Επιδημιολογικά δεδομένα σε πληθυσμό της Β. Αμερικής δείχνουν ότι το 20% περίπου του ενήλικου πληθυσμού πάσχει τουλάχιστον από ήπιο σύνδρομο, με δείκτη απνοιών υποπνοιών (Apnea Hypopnea Index: AHI) >5 επεισόδια/ώρα, ενώ το 7% περίπου των ενηλίκων πάσχει από μέτριο έως σοβαρό σύνδρομο (AHI >15 επεισόδια/ώρα). Το σύνδρομο παρουσιάζει μεγαλύτερη επίπτωση στον ανδρικό πληθυσμό (208).

Στο πλαίσιο διερεύνησης του μεγάλου αυτού προβλήματος έχουν γίνει πολλές μακρόχρονες επιδημιολογικές μελέτες, όπως η Wisconsin Sleep Cohort και η Busselton Health Study (209,210). Έχει αποδειχθεί ότι η σοβαρή αποφρακτική άπνοια συνδυάζεται με τριπλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία και με υψηλότερο κίνδυνο από καρδιαγγειακά νοσήματα σε διάρκεια παρακολούθησης 18 ετών. Αποτελεί, επίσης, ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης νοσημάτων όπως η υπέρταση, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, οι αρρυθμίες και τα στεφανιαία

επεισόδια. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των άπνοιών είναι ένας νέος παράγοντας που προσφέρει μια ευκαιρία για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Στη φάση Non REM του φυσιολογικού ύπνου, η οποία αποτελεί το 75% έως 85% της συνολικής διάρκειας του ύπνου, ο τόνος του παρασυμπαθητικού συστήματος αυξάνεται, με αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της καρδιακής παροχής. Η περίοδος αυτή είναι πολύ σημαντική για την καρδιαγγειακή σταθερότητα. Αντίθετα, στη φάση REM του ύπνου μειώνεται ο τόνος του παρασυμπαθητικού και αυξάνεται ο τόνος του συμπαθητικού, με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού σε επίπεδα ανάλογα αυτών της εγρήγορσης (211).

Οι ασθενείς με άπνοιες παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενους κύκλους επεισοδίων ύπνου, απόφραξης αεραγωγού, αφύπνισης και ανάκτησης του αερισμού. Η κυκλική αυτή επαναλαμβανόμενη διαδικασία οδηγεί σε κυκλική υποξυγοναιμία ποικίλης διάρκειας και βαρύτητας, σε μεγαλύτερη αναπνευστική προσπάθεια έναντι ενός αποφραγμένου αεραγωγού και σε αύξηση της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης. Τα επαναλαμβανόμενα αυτά επεισόδια οδηγούν σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού σε βάρος του παρασυμπαθητικού και σε μείωση του συνολικού χρόνου του ύπνου.

Ποικίλοι μηχανισμοί εξηγούν τη συσχέτιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων με την άπνοια στον ύπνο, όπως η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού, το οξειδωτικό stress, η φλεγμονή, η διαταραχή του μεταβολισμού και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (212).

Η άπνοια στον ύπνο έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση στεφανιαίας νόσου, με καρδιακή ανεπάρκεια και με διαταραχές του ρυθμού. Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προκύπτουν κατά κύριο λόγο τη νύχτα σε ασθενείς με άπνοια, ενώ σε ανθρώπους που δεν κάνουν άπνοιες αιφνίδιος θάνατος προκύπτει συνήθως τις πρωινές ώρες (213).

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συσχετίζουν το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Οι άπνοιες προκαλούν υποξυγοναιμία και κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα που επηρεάζουν το αυτόνομο νευρικό σύστημα και την αιμοδυναμική απόκριση στον ύπνο. Η χρόνια παραμονή της νυχτερινής αυτής κατάστασης οδηγεί σε χρόνια καρδιαγγειακά νοσήματα. Παράλληλα, η οξεία υποξυγοναιμία μπορεί να πυροδοτήσει οξεία νυχτερινά καρδιαγγειακά επεισόδια (214).

Δραστηριότητα του συμπαθητικού και καρδιαγγειακές μεταβολές

Τα επεισόδια άπνοιας συνοδεύονται από ενεργοποίηση του συμπαθητικού. Η δραστηριότητα αυτή του συμπαθητικού παραμένει και κατά τη διάρκεια της ημέρας, ακόμα και υπό φυσιολογικές συνθήκες οξυγόνωσης. Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού επηρεάζει τόσο τον τόνο των περιφερικών αγγείων όσο και τον καρδιακό ρυθμό.

Φλεγμονή

Το υποξυγοναιμικό stress οδηγεί στην ενεργοποίηση παθοφυσιολογικών μηχανισμών συστηματικής φλεγμονής (215). Οι ασθενείς με αποφρακτική άπνοια έχουν αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών του πλάσματος, αμυλοειδούς A και C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Επίσης, παρουσιάζουν αυξημένη λευκοκυτταρική δραστηριότητα.

Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Το αυξημένο οξειδωτικό stress και η συστηματική φλεγμονή, μαζί με τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) καθώς και την κυτταρική απόπτωση, οδηγούν σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

Μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης

Οι αποφρακτικές άπνοιες λόγω της σύγκλεισης του φάρυγγα χαρακτηρίζονται από έντονη αναπνευστική προσπάθεια, η οποία προκαλεί μεγάλη μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης. Έτσι, οδηγεί σε αύξηση της διατοιχωματικής πίεσης της αριστερής κοιλίας (διαφορά μεταξύ ενδοκαρδιακής πίεσης και ενδοθωρακικής πίεσης) και κατά συνέπεια, του μεταφορτίου. Παράλληλα, προκαλείται αύξηση της φλεβικής επαναφοράς, με συνακόλουθη διάταση της δεξιάς κοιλίας και μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά. Η μείωση του προφορτίου, σε συνδυασμό με την αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας, οδηγεί σε μείωση του όγκου παλμού.

Καρδιαγγειακά νοσήματα που σχετίζονται με την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο.

Αρτηριακή υπέρταση

Στην τρέχουσα βιβλιογραφία αποδεικνύεται ότι η άπνοια στον ύπνο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης (216). Η άπνοια στον ύπνο συχνά υποδιαγιγνώσκεται στους υπερτασικούς ασθενείς. Στη μελέτη Wisconsin η μέτρια και σοβαρή άπνοια (AHI >15/h) συσχετιζόταν με 3 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης (217). Οι

ασθενείς με άπνοιες χάνουν το σχετιζόμενο με τον ύπνο φαινόμενο της πτώσης της αρτηριακής πίεσης (non dippers). Αυτό είναι ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

Η διαλείπουσα υποξυγοναιμία διεγείρει χημειούποδοχείς, ενεργοποιεί τον τόνο του συμπαθητικού και το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης και οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η επίπτωση της υπέρτασης στους ασθενείς με άπνοια φτάνει το 50%. Επίσης, σε υπερτασικούς ασθενείς ανευρίσκεται άπνοια σε ποσοστό 30%. Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο έχει πλέον αναγνωριστεί ως ανεξάρτητο αίτιο υπέρτασης από εθνικές και διεθνείς επιστημονικές εταιρείες.

Η θεραπεία των άπνοιών μπορεί να οδηγήσει σε έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, ιδίως σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, δηλαδή σε ασθενείς με ΑΠ >140/90 mm Hg, ενώ είναι υπό αγωγή με συνδυασμό τριών ή περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων σε πλήρη δοσολογία.

Πνευμονική υπέρταση

Πνευμονική υπέρταση ανευρίσκεται σε ποσοστό 17% έως 53% των ασθενών με αποφρακτική άπνοια (218). Οι μεγάλες αποκλίσεις στα ποσοστά οφείλονται σε μεθοδολογικά προβλήματα στις διάφορες μελέτες. Παρότι στους ασθενείς αυτούς καταγράφονται συχνά επεισόδια αύξησης της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία κατά τη διάρκεια του ύπνου, η πνευμονική υπέρταση είναι κατά πολύ ηπιότερη της πρωτοπαθούς. Οι ασθενείς με αποφρακτική άπνοια και πνευμονική υπέρταση έχουν γενικώς υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (BMI), αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, παρεγχυματική πνευμονοπάθεια καθώς και βαθύτερους νυχτερινούς αποκορεσμούς (219). Ο αγγειόσπασμος λόγω της υποξυγοναιμίας και η κατά συνέπεια μόνιμη διαταραχή της αρχιτεκτονικής (remodeling) που προκαλεί περιγράφονται ως οι μηχανισμοί πρόκλησης της πνευμονικής υπέρτασης.

Η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και ο σπασμός του πνευμονικού αγγειακού δικτύου στην υποξυγοναιμία φαίνεται ότι μειώνονται με την εφαρμογή της συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (CPAP).

Ισχαιμική καρδιοπάθεια

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο (220). Επίσης, η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο φαίνεται πως συσχετίζεται με τις άπνοιες.

Η χρόνια διαλείπουσα υποξυγοναιμία οδηγεί σε αρτηριοσκλήρυνση, παρουσία δίαιτας υψηλής σε χοληστερόλη. Σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια χωρίς συννοσηρότητες παρατηρούνται πρώιμα σημεία αρτηριοσκλήρυνσης. Μάλιστα, φαίνεται να συσχετίζεται ισχυρά ο όγκος της αθηρωματικής πλάκας, όπως μετράται στο ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα, με τη βαρύτητα της άπνοιας, δηλαδή τον αριθμό των απνοιών ανά ώρα (221).

Οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην αθηρογένεση περιλαμβάνουν τη συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό stress, την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων, την υπεροξείδωση των λιπιδίων, τη δυσλειτουργία των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

Κατά αναλογία, τα οξέα φαινόμενα της αποφρακτικής άπνοιας μπορεί να πυροδοτήσουν τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, με αποτέλεσμα την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Στα οξέα φαινόμενα περιλαμβάνονται η διαλείπουσα υποξυγοναιμία, η οξέωση, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του περιφερικού αγγειόσπασμου, σε συνδυασμό με τις ταυτόχρονες μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης και των διατοχωματικών καρδιακών πιέσεων.

Έχουν περιγραφεί επεισόδια νυχτερινής στηθάγχης και πτώσης του ST σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια, τα οποία μάλιστα μειώνονται μετά την εφαρμογή θεραπείας με CPAP.

Υπάρχουν πρόσφατες ενδείξεις ότι οι ώρες μέσα στο 24ωρο που συμβαίνουν στεφανιαία επεισόδια σε πάσχοντες από αποφρακτική άπνοια διαφέρουν από αυτές του γενικού πληθυσμού. Ενώ στο γενικό πληθυσμό τα στεφανιαία επεισόδια συμβαίνουν τις πρωινές ώρες 06:00 – 10:00, σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια συμβαίνουν κατά κανόνα το βράδυ, 22:00 – 06:00. Η παρατήρηση αυτή παραπέμπει και στην αυξημένη πιθανότητα αιφνίδιου θανάτου στον ύπνο, που παρουσιάζεται σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια. Η θεραπεία των απνοιών μειώνει την πιθανότητα νέου ισχαιμικού επεισοδίου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και αποφρακτική άπνοια.

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ)

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια έχουν συσχετιστεί με την αποφρακτική άπνοια, ενώ παράλληλα οι ασθενείς με ΑΕΕ έχουν σε μεγάλη συχνότητα άπνοιες (222). Άλλωστε, οι ασθενείς σε κίνδυνο για ΑΕΕ και σε κίνδυνο για αποφρακτική άπνοια μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά.

Οι διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, η μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, οι μεταβολές στην εγκεφαλική αυτορρύθμιση, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η επιτάχυνση της αθηρογένεσης είναι μερικοί από τους μηχανισμούς που ενέχονται στην πυροδότηση ΑΕΕ σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια.

Οι άπνοιες που εμφανίζονται σε ασθενείς ύστερα από ΑΕΕ συνδυάζονται με μειωμένη κινητοποίηση, με γνωσιακές διαταραχές καθώς και με κίνδυνο νέου ΑΕΕ και θανάτου. Σημαντική συσχέτιση εμφανίζεται μεταξύ του ΑΗΙ και του βαθμού μεταβολικών διαταραχών που αφορούν στη λευκή εγκεφαλική ουσία. Οι μεταβολές αυτές πιθανόν να σχετίζονται με γνωσιακές και νευροφυσιολογικές δυσλειτουργίες σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια. Η μετά το ΑΕΕ αποκατάσταση βελτιώνεται με τη θεραπεία των απνοιών με CPAP, αν και δεν είναι ευχερής η χορήγηση της θεραπείας σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών.

Στη μελέτη Sleep Health Cohort η επίπτωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν 1.4 φορά μεγαλύτερη σε ασθενείς με άπνοιες. Παρ' όλα αυτά, ακόμη παραμένει να αποδειχθεί η ενοχή της αποφρακτικής άπνοιας ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ (223).

Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού

Η αποφρακτική άπνοια συνδυάζεται με διάφορους τύπους καρδιακών αρρυθμιών. Η επίπτωση και η πολυπλοκότητά τους αυξάνονται ανάλογα με τη βαρύτητα του συνδρόμου. Στην εικόνα 3 φαίνεται η διακύμανση του καρδιακού ρυθμού σε σχέση με επεισόδιο άπνοιας και αποκορεσμού. Επεισόδια βραδυαρρυθμίας συνδυάζονται με τις αποφρακτικές άπνοιες (224). Συχνά παρατηρούνται διάφορες μορφές κολποκοιλιακού αποκλεισμού, χωρίς να υπάρχει παθολογικό υπόστρωμα στο σύστημα καρδιακής αγωγιμότητας (225). Η θεραπεία των απνοιών εξαλείφει αυτές τις αρρυθμίες. Η κολπική μαρμαρυγή είναι συχνή σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια. Οι μηχανισμοί που προδιαθέτουν στη δημιουργία της είναι η υποξυγοναιμία, οι διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, οι μεταβολές στις διατοίχωματικές πιέσεις της καρδιάς και η συστηματική φλεγμονή. Σε εργασίες περιγράφονται επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής σε νεότερους ασθενείς με αποφρακτική άπνοια (226). Επίσης, ύστερα από ανάταξη υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής, αν το σύνδρομο των απνοιών παραμείνει χωρίς θεραπεία. Περιγράφονται, επίσης, κοιλιακές αρρυθμίες που ποικίλλουν από καλοήθεις πρόωρες κοιλιακές συστολές (παρατηρούνται στα 2/3 των ασθενών με αποφρακτική άπνοια) μέχρι μοιραία κοιλιακή ταχυκαρδία. Στη Sleep Heart Health Study αναφέρεται συσχετισμός των απνοιών με νυχτερινές έκτοπες κοιλιακές συστολές (223). Οι νυχτερινές αρρυθμίες κατά κανόνα υποχωρούν μετά την εφαρμογή θεραπείας των απνοιών με CPAP (227).

Καρδιακή ανεπάρκεια και διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο

Οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, εκτός του ότι συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, μπορεί να είναι και αποτέλεσμα της (228). Η συχνότητα εμφάνισής τους είναι πολύ υψηλή σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της ή τον τύπο της (συστολική ή διαστολική). Σε μελέτες αναφέρεται ότι το 41% έως 75% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σε σταθερή κατάσταση, που λαμβάνουν βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, πάσχει από διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο. Το 31% αυτών πάσχει από αποφρακτική άπνοια, ενώ στο 30% οι άπνοιες είναι κεντρικές (229).

Ο συσχετισμός αποφρακτικής άπνοιας και καρδιακής ανεπάρκειας ενισχύεται από την παρατήρηση ότι τόσο η συστολική όσο και η διαστολική λειτουργία βελτιώνονται έπειτα από επαρκή θεραπεία των απνοιών. Η θεραπεία με CPAP φαίνεται πως βελτιώνει το κλάσμα εξώθησης (230). Σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες ώστε να αποδειχθεί ότι η θεραπεία της αποφρακτικής άπνοιας μειώνει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αποφρακτικά επεισόδια στον αεραγωγό, που μπορεί να συμβούν εκατοντάδες φορές στη διάρκεια μιας νύχτας και προκαλούν απότομη αύξηση της διατονωματικής πίεσης στην αριστερή κοιλία, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ισχαιμίας του μυοκαρδίου, δυσλειτουργίας στη συστολή και διάτασης της κοιλίας. Η συμπαθητικοτονία και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, επίσης, επιδεινώνουν την καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς στους οποίους συνυπάρχει αποφρακτική άπνοια. Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί ακόμα να επιδεινώσει τις άπνοιες λόγω της δημιουργίας οιδήματος στα μαλακά μόρια του τραχήλου. Μείωση του ενδοαγγειακού όγκου και της φλεβικής συμφόρησης, ως αποτέλεσμα θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας, εμμέσως βελτιώνει και τυχόν συνυπάρχουσες άπνοιες. Η κεντρική άπνοια στον ύπνο είναι μια σπάνια κατάσταση στο γενικό πληθυσμό. Στους ασθενείς όμως με καρδιακή ανεπάρκεια, με κλάσμα εξώθησης λιγότερο από 40%, κεντρική άπνοια στον ύπνο παρατηρείται σε ποσοστό 30% έως 55%. Σε αντίθεση με την αποφρακτική άπνοια, η κεντρική άπνοια που εκδηλώνεται ως αναπνοή τύπου Cheyne-Stokes θεωρείται συνέπεια της καρδιακής ανεπάρκειας. Ο τύπος αυτός της αναπνοής χαρακτηρίζεται από κυκλικά επεισόδια μείωσης του αερισμού, που οδηγούν σε παύση της αναπνοής (άπνοια), η οποία ακολουθείται από αύξηση του αερισμού και ούτω καθεξής.

Η θεραπεία των κεντρικών απνοιών και της αναπνοής τύπου Cheyne-Stokes σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται πως βελτιώνει τις παραμέτρους της καρδιακής λειτουργίας, όπως το κλάσμα εξώθησης και την ανοχή στην κόπωση. Η αποτελεσματικότητα από την εφαρμογή της θεραπείας με CPAP στην επιβίωση είναι αντικείμενο μελέτης.

Πρόσφατα έχει εξελιχθεί ο προσαρμοζόμενος υποβοηθούμενος αερισμός (Adaptive Servoventilation ASV), ένα σύστημα υποβοήθησης της αναπνοής στον ύπνο, ειδικά για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο (231). Με το σύστημα αυτό παρέχεται θετική πίεση στην εκπνοή και υποστηρικτική πίεση στην εισπνοή, ώστε να διατηρείται επαρκής αερισμός. Τα πρώτα αποτελέσματα από την εφαρμογή του είναι ενθαρρυντικά, με μείωση των επεισοδίων άπνοιας και αύξηση του κλάσματος εξώθησης. Μένει να γίνουν μακρόχρονες μελέτες που θα τεκμηριώσουν το ρόλο του στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα.

1. 1. 8. Βιολογικοί δείκτες στη ΧΑΠ

Η ΧΑΠ αποτελεί μία σύνθετη νόσο σε κλινικό, κυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Μέχρι σήμερα η διάγνωση της νόσου, η εκτίμηση των ασθενών και η θεραπευτική προσέγγιση καθορίζονται κυρίως από το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών (1). Ωστόσο, είναι πλέον αποδεκτό πως η μέτρηση του FEV1 δεν επαρκεί για την εκτίμηση της ΧΑΠ. Ως εκ τούτου, για τη βελτίωση της κλινικής πράξης και τη βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής απαιτείται μια πιο συνολική θεώρηση της νόσου (1). Για το λόγο αυτό άρχισαν να χρησιμοποιούνται δείκτες, οι οποίοι λαμβάνουν υπόψη και άλλες παραμέτρους. Ευρύτερα χρησιμοποιούμενος σήμερα είναι ο δείκτης BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity, BODE). Με τον δείκτη αυτό συνεκτιμάται ο δείκτης μάζας σώματος, ο FEV1, ο βαθμός δύσπνοιας, βάσει της τροποποιημένης κλίμακας mMRC, και η ικανότητα για άσκηση, βάσει της δοκιμασίας βάρδισης έξι λεπτών (232). Σύμφωνα με μελέτες ο δείκτης BODE αντανακλά τη βαρύτητα της νόσου, προβλέπει τον κίνδυνο νοσηλείας (233) και τον κίνδυνο παροξύνσεων (234) ενώ παράλληλα συμβάλλει στην εκτίμηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε ασθενείς με ΧΑΠ (235). Επίσης, χρησιμοποιούνται ο δείκτης ADO (Age, Dyspnea and airflow Obstruction) (236) και ο δείκτης DOSE (Dyspnea, airflow Obstruction, Smoking status and Exacerbation Frequency) (237). Ωστόσο, και αυτοί οι δείκτες δε λαμβάνουν υπόψη τα χαρακτηριστικά της νόσου σε μοριακό και γενετικό επίπεδο (238). Είναι πλέον αποδεκτό πως απαιτούνται "εργαλεία" κατάλληλα για την αναγνώριση των διαφορετικών φαινοτύπων της ΧΑΠ.

Δεδομένου ότι οι παροξύνσεις της ΧΑΠ αυξάνουν το κοινωνικοοικονομικό κόστος της νόσου (239), κρίνεται απαραίτητη η ανεύρεση και χρήση μεθόδων, οι οποίες θα είναι ικανές να προβλέψουν τον κίνδυνο εμφάνισής τους. Με αυτόν τρόπο θα είναι δυνατή η χάραξη στρατηγικών πρόληψης ή ακόμη και η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών. Μέχρι σήμερα, ο περισσότερο αξιόπιστος δείκτης για την πρόβλεψη εμφάνισης νέων παροξύνσεων, είναι το ιστορικό προηγούμενων

παροξύνσεων (57), γεγονός που καταδεικνύει την ύπαρξη φαινοτύπου ΧΑΠ με "επιρρέπεια" στην εμφάνιση παροξύνσεων.

Ως βιολογικός δείκτης, ορίζεται ένα μόριο ή δομή (π.χ. κύτταρο, ιστός), που δύναται να μετρηθεί αντικειμενικά και να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την εκτίμηση μιας φυσιολογικής βιολογικής διαδικασίας, μιας παθολογικής διαδικασίας ή μιας απάντησης σε φαρμακευτική αγωγή (240). Ένας ιδανικός βιολογικός δείκτης θα πρέπει να προκύπτει από αξιόπιστη και μη επεμβατική μεθοδολογία, να είναι εύκολα μετρήσιμος, να παρουσιάζει επαναληψιμότητα, να έχει υψηλή ειδικότητα και διαγνωστική αξία για τη νόσο, να ανιχνεύει αλλαγές στην πορεία της νόσου και στη χορήγηση θεραπευτικών αγωγών και τέλος η μέτρησή του να έχει χαμηλό κόστος.

Μέχρι σήμερα, αρκετοί βιοδείκτες έχουν μετρηθεί και δοκιμαστεί σε ασθενείς με ΧΑΠ, οι οποίοι συσχετίζονται με την παθοφυσιολογία της νόσου και τη φλεγμονώδη διεργασία στους πνεύμονες. Ωστόσο, λίγοι από αυτούς έχουν αξιολογηθεί, ενώ δεν υφίστανται επαρκείς πληροφορίες αναφορικά με την επαναληψιμότητά τους και τη σχέση τους με την εμφάνιση, τη σοβαρότητα και την πρόοδο της νόσου.

Οι βιοδείκτες απομονώνονται από διάφορα δείγματα, όπως το αίμα, τα πτύελα, τα ούρα, το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και τον εκπνεόμενο αέρα (241,242). Περισσότερο πρακτικοί είναι οι βιολογικοί δείκτες που μετρώνται στο αίμα (ορό ή πλάσμα), καθώς είναι εύκολη η λήψη του δείγματος, και οι τεχνικές μέτρησης έχουν χαμηλό κόστος (243).

Οι βιολογικοί δείκτες στον ορό, που έχουν αξιολογηθεί μέχρι σήμερα, είναι οι ακόλουθοι:

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactive Protein, CRP)

Η CRP αποτελεί τον καλύτερα μελετημένο βιολογικό δείκτη. Η μέτρησή της είναι εύκολη και τα επίπεδα της παρατηρούνται αυξημένα σε ασθενείς με ΧΑΠ, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται το κάπνισμα και οι συνυπάρχουσες παθήσεις (244).

Μετά από μετα-ανάλυση μελετών διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα CRP, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (100). Στη μελέτη CARDIA, στην οποία

συμπεριλήφθησαν νέοι ενήλικες, τα αυξημένα επίπεδα CRP και ινωδογόνου συσχετίστηκαν με μείωση των τιμών των FVC και FEV1 σε διάστημα 10-15 ετών (245).

Η συγκέντρωση της CRP κατά την αρχική εκτίμηση των ασθενών με ΧΑΠ ήπιας-μέτριας βαρύτητας, που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη Lung Health Study, συσχετίστηκε με τη μετέπειτα πτώση της αναπνευστικής λειτουργίας, ανεξάρτητα από την καπνιστική συνήθεια (246). Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε από μετέπειτα μελέτη, στην οποία τα επίπεδα της CRP κατά την αρχική εκτίμηση συσχετίστηκαν με τον FEV1 και την FVC, όχι όμως με τη ακόλουθη μείωσή τους κατά τη διάρκεια των 9 ετών της παρακολούθησης (247,248). Έχει προταθεί η μέτρηση της υψηλής ευαισθησίας CRP (high sensitivity CRP, hs CRP), καθόσον θεωρείται ότι αποτελεί πρώιμο δείκτη συστηματικής φλεγμονής, ακόμη και σε ασθενείς με ήπιας βαρύτητας ΧΑΠ (249).

Στη μελέτη των Hurst και συν. διαπιστώθηκε πως η CRP αποτελεί τον καλύτερο βιολογικό δείκτη για τη διάγνωση της παρόξυνσης ΧΑΠ (Area Under the Curve, AUC 0.73). Ωστόσο, δε διαπιστώθηκε ότι υπερέχει έναντι των κύριων συμπτωμάτων της οξείας παρόξυνσης ΧΑΠ (δύσπνοια, όγκο πτυέλων, πυώδη πτύελα, AUC 0.83). Ο συνδυασμός της CRP με ένα από τα κύρια συμπτώματα αυξάνει τη διαγνωστική αξία (AUC 0.88) (71). Όσον αφορά στην αιτιολογία της παρόξυνσης ΧΑΠ, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Από ορισμένες μελέτες προκύπτει πως τα αυξημένα επίπεδα CRP σχετίζονται με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ βακτηριακής αιτιολογίας (250,251), δεδομένο όμως που δεν επιβεβαιώνεται από άλλες μελέτες (252). Επιπρόσθετα, η προγνωστική αξία της CRP για τη διάγνωση παρόξυνσης ΧΑΠ βακτηριακής αιτιολογίας αυξάνει όταν αυτή συνδυάζεται με τη μέτρηση στα πτύελα του TNF- α και της ελαστάσης των ουδετερόφιλων (253).

Στη μετα-ανάλυση των Fermonet και συν. που συμπεριέλαβε μελέτες ασθενών με ΧΑΠ, αναδείχθηκε η συσχέτιση των βιοδεικτών ασθενών με σταθερή ΧΑΠ με τη θνητότητα και συγκεκριμένα ότι ο διπλασιασμός των επιπέδων της CRP οδηγεί σε αύξηση της θνητότητας κατά 1.17 φορές (95% CI 1.06-1.28), ο διπλασιασμός των επιπέδων του ινωδογόνου κατά 3.13 φορές (95% CI 2.14-4.57) και ο διπλασιασμός των επιπέδων των λευκών αιμοσφαιρίων κατά 2.07 φορές (95% CI 1.29-3.31) (254). Από την ίδια μετα-ανάλυση αναδείχθηκε ότι τα επίπεδα της CRP (OR 0.12, 95% CI 0.04-0.21) και του ινωδογόνου (OR 0.23, 95% CI 0.14-0.33) σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο παρόξυνσης ΧΑΠ, ενώ τα επίπεδα της CRP (OR 0.33, 95% CI 0.13-0.53) σχετίζονται και με τον κίνδυνο νοσηλείας για παρόξυνση ΧΑΠ (254). Στη μελέτη των Celli και συν. φάνηκε ότι τα

επίπεδα της CRP >52.6 mg/dL αυξάνουν τη θνητότητα κατά 1.91 φορές (95% CI 1.12-3.25), ενώ τα επίπεδα της CRP μεταξύ 21.4-52.6 mg/dL κατά 1.70 φορές (95% CI 1.00-2.90) (255).

Στη μελέτη των Milacic και συν. φάνηκε ότι τα επίπεδα της CRP σχετίζονται με τη βαρύτητα της ΧΑΠ σύμφωνα με τα στάδια της GOLD ($p < 0.001$), το επίπεδο των συμπτωμάτων (CAT score) ($p < 0.001$), αλλά και το βαθμό δύσπνοιας των ασθενών ($p < 0.001$) (256). Στη μετα-ανάλυση των Zhang και συν. βρέθηκε ότι οι ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ είχαν υψηλότερα επίπεδα CRP συγκριτικά με τους υγιείς-μάρτυρες (weighted mean difference 4.72 mg/L, 95% CI 2.98-6.47) (257). Επιπλέον βρέθηκε ότι οι ασθενείς με βαριά ΧΑΠ είχαν υψηλότερα επίπεδα CRP συγκριτικά με τους ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ΧΑΠ (weighted mean difference 1.26 mg/L, 95% CI 0.78-1.737) (257). Στη μελέτη των Karadag και συν. συγκρίθηκαν τα επίπεδα της CRP ανάμεσα σε 35 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και 30 υγιείς-μάρτυρες και βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα (10.97 ± 14 έναντι 1.2 ± 1.34 mg/L, $p < 0.001$) (258). Σε περαιτέρω ανάλυση ανάμεσα στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, βρέθηκε ότι η υποομάδα των ασθενών με χαμηλότερο BMI (<21) εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα CRP συγκριτικά με την υποομάδα των ασθενών με υψηλότερο BMI (≥ 21) (17.07 ± 18.23 έναντι 7.36 ± 9.53 mg/L, $p = 0.34$) αναδεικνύοντας την συσχέτιση ανάμεσα στην υποθρεψία που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΧΑΠ και την συστηματική φλεγμονή (258).

Η βαρύτητα της παρόξυνσης ΧΑΠ δε φαίνεται να σχετίζεται με τη συγκέντρωση της CRP κατά τη διάγνωση (259). Όσον αφορά στη διάρκεια των συμπτωμάτων, σε μία μελέτη διαπιστώθηκαν παρόμοια επίπεδα CRP μεταξύ των ασθενών, οι οποίοι τη δέκατη ημέρα από την έναρξη της παρόξυνσης ανέφεραν επιμονή των συμπτωμάτων, και των ασθενών που παρουσίασαν ύφεση των συμπτωμάτων (141). Η αυξημένη συγκέντρωση CRP σχετίζεται με το επίπεδο υγείας των ασθενών και την ικανότητα για άσκηση, ενώ φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό δείκτη για το BMI (247).

Από μελέτη διαπιστώθηκε ότι η CRP δεν είναι μόνο βιολογικός δείκτης διαφορετικών καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά μπορεί να εμπλέκεται άμεσα στην παθογένεια της αρτηριοσκλήρυνσης και στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων (260). Έχει αποδειχθεί σε ποντικούς με ανεπάρκεια της απολιποπρωτεΐνης E, ότι η CRP αφενός διεγείρει την παραγωγή της IL-6 και της ενδοθηλίνης-1 και ανατροφοδοτεί την παραγωγή μορίων προσκόλλησης, πυροδοτώντας σειρά γεγονότων, τα οποία οδηγούν στη δημιουργία θρόμβων και αφετέρου προάγει την αθηρωμάτωση (261).

Ινωδογόνο

Το ινωδογόνο ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης που απελευθώνονται από το ήπαρ και συμμετέχει σε οξεία καρδιαγγειακά συμβάματα (262). Το ινωδογόνο είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που κυκλοφορεί στο αίμα και συμμετέχει στα τελικά στάδια της αιμόστασης σαν αποτέλεσμα ιστικής ή αγγειακής βλάβης. Η επίδραση της θρομβίνης παράγει μόρια ινικής τα οποία αποτελούν το βασικό συστατικό του θρόμβου (263). Εκτός από το ρόλο στην θρόμβωση, το ινωδογόνο έχει επίσης ρυθμιστικό ρόλο και σε άλλες αγγειακές διεργασίες όπως: 1) προσκόλληση των κυττάρων στο ενδοθήλιο, χημειοταξία και κυτταρικό πολλαπλασιασμό (264), 2) αγγειοσύσπαση σε περιοχές βλάβης του αγγειακού τοιχώματος (265), 3) προαγωγή της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων (266) και 4) σημαντική επίδραση στη γλοιότητα του αίματος (267). Το ινωδογόνο, όπως και η CRP, είναι πρωτεΐνες οξείας φάσης και ως εκ τούτου η παραγωγή ινωδογόνου μπορεί να 4-πλασιαστεί σε φλεγμονώδη ή λοιμώδη αίτια (268). Επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων ινωδογόνου και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας (269).

Ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου. Η αυξημένη συγκέντρωση ινωδογόνου έχει συσχετιστεί με ταχύτερη μείωση του FEV₁, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, το φύλο και τον FEV₁ κατά τη διάγνωση (270). Επιπρόσθετα, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου νοσηλείας των ασθενών με ΧΑΠ. Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε πως σε ασθενείς με ΧΑΠ, στους οποίους οι τιμές του ινωδογόνου ήταν στο τελευταίο τεταρτημόριο, ο σχετικός κίνδυνος νοσηλείας τους λόγω ΧΑΠ ήταν 1.7 (95% CI 1.1-2.6) σε σχέση με ασθενείς με επίπεδα ινωδογόνου στο πρώτο τεταρτημόριο (271). Οι Groenewegen και συν. έδειξαν πως ασθενείς με επίπεδα ινωδογόνου ≥ 3.45 g/L έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής παρόξυνσης (HR 1.77, 95% CI 1.13-2.78, $p=0.012$), όπως και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μέτριας βαρύτητας παρόξυνσης (RR 1.19, 95% CI 1.01-1.39, $p=0.039$) (272). Σε ανασκόπηση των Dunoiix και συν. αναφέρεται πως το ινωδογόνο μπορεί να αποτελέσει έναν χρήσιμο βιολογικό δείκτη για την κατηγοριοποίηση ασθενών με υψηλό ή χαμηλό κίνδυνο μελλοντικών παροξύνσεων και μπορεί να αναγνωρίσει ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο θανάτου (273). Επιπρόσθετα, οι ιογενούς αιτιολογίας παροξύνσεις έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στον ορό (136).

Στη μελέτη των Celli και συν. φάνηκε ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου >366 mg/dL αυξάνουν τη θνητότητα κατά 2.24 φορές (95% CI 1.33-3.78), ενώ τα επίπεδα του ινωδογόνου μεταξύ 292-366 mg/dL κατά 1.24 φορές (95% CI 0.69-2.24) (255).

Για το ρόλο του ινωδογόνου στην αρτηριοσκλήρυνση έχουν διατυπωθεί διαφορετικές υποθέσεις. Πιθανώς, το ινωδογόνο προάγει την ανάπτυξη 28 καρδιαγγειακών νοσημάτων μέσω μεταβολών στο ιξώδες του αίματος, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στο σχηματισμό ινώδους (274). Τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι λόγω της χρόνιας έκθεσης σε εισπνεόμενο καπνό, οι συγκεντρώσεις της CRP και του ινωδογόνου στους καπνιστές είναι σημαντικά αυξημένες και πιθανώς συμβάλλουν στην ανάπτυξη προφλεγμονωδών και προαρτηριοσκληρυντικών καταστάσεων (275,276).

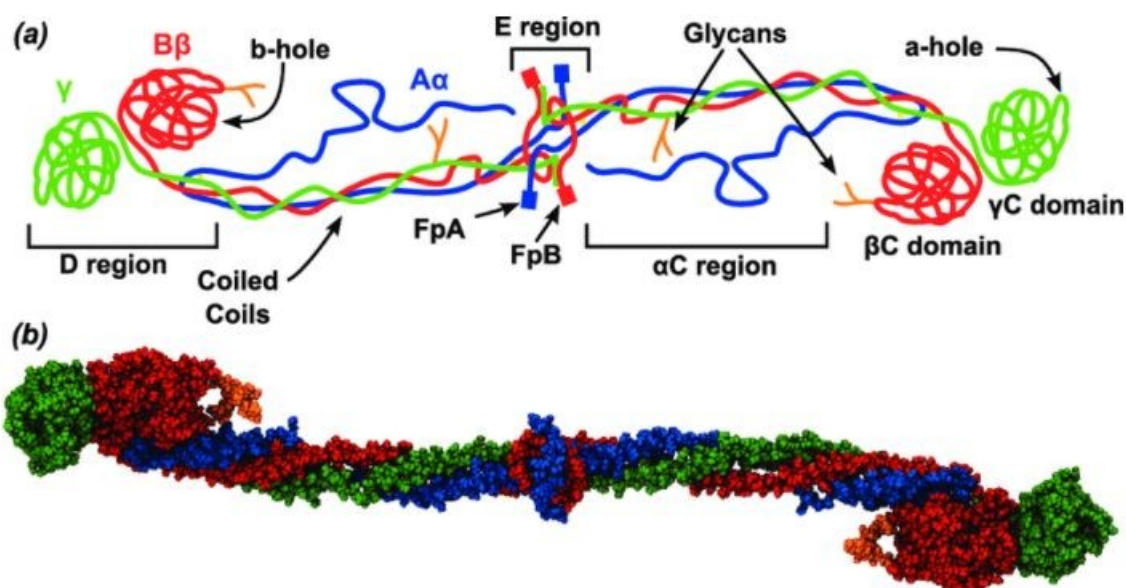
Τα αυξημένα επίπεδα της CRP και του ινωδογόνου, με βάση πολλές μεγάλες προοπτικές μελέτες, φαίνεται ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για επακόλουθο καρδιαγγειακό συμβάν (122,277).

1. 2. Παράγοντες πήξης

1. 2. 1. Παράγοντας Ι (FΙ-ινωδογόνο)

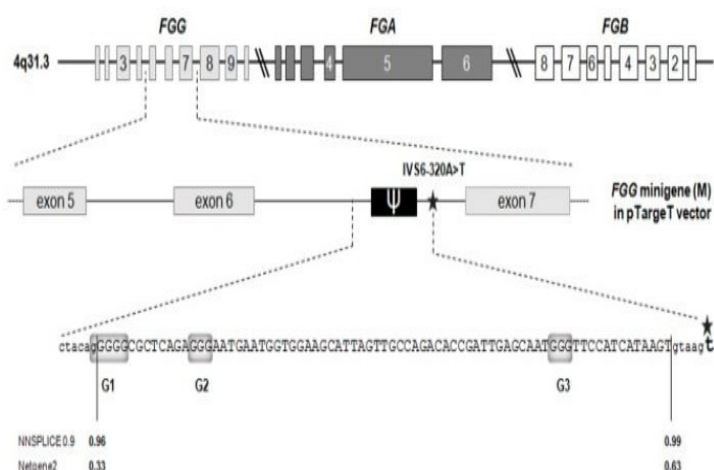
Το ινωδογόνο (Mr 340000) είναι μια διμερής γλυκοπρωτεΐνη πλάσματος που αποτελείται από τρία ζεύγη πολυπεπτιδικών αλύσων (Αα, Ββ, γ), με φαινομενικό μοριακό βάρος 67600, 52300 και 48900, αντίστοιχα, και τα οποία συγκρατούνται μαζί με δισουλφιδικούς δεσμούς και αναδιπλώνονται σε τρισδιάστατη δομή (279) (**Εικόνα 2**). Η αλυσίδα Αα αποτελείται από 610 αμινοξέα, ενώ η αλυσίδα Ββ έχει 461 και η αλυσίδα γ έχει 411. Τα γονίδια για τις τρεις αλυσίδες του ανθρώπινου ινωδογόνου, ορίζονται FGA (αλυσίδα ινωδογόνου άλφα), FGB (αλυσίδα ινωδογόνου βήτα), FGG (αλυσίδα ινωδογόνου γάμμα), αντίστοιχα, συνδέονται και βρίσκονται στο χρωμόσωμα 4q28 σε ένα σύμπλεγμα περίπου 53 kb σε μήκος (280). Τα γονίδια είναι διατεταγμένα με τη σειρά FGG-FGA-FGB, και το γονίδιο FGB είναι προσανατολισμένο σε κατεύθυνση αντίθετη από εκείνη των άλλων δύο γονιδίων (**Εικόνα 3**). Το γονίδιο FGG έχει μήκος περίπου 8617 nts και περιέχει 10 εξόνια (281). Διαφορική πολυαδενυλίωση και ανάγνωση μετάφρασης από το ένατο εξόνιο μέχρι το ένατο ιντρόνιο οδηγεί σε έκφραση της ισομορφής γ'. Η αναλογία της ισομορφής γ'

προς το συνολικό ινωδογόνο ρυθμίζεται από τη διαφορική χρήση δύο σημάτων πολυαδενυλίωσης συμπεριλαμβανομένου ενός στο ένατο ιντρόνιο (ρA1) που οδηγεί στη δημιουργία της αλυσού γ' και ενός στο 1ο εξόνιο (ρA2) που δημιουργεί την γ αλυσο. Ένας μονό-νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός στη θέση πολυαδενυλίωσης ρA2 (C10034T) αυξάνει τη συγγένεια της για τον παράγοντα πολυαδενυλίωσης CstF. Ως αποτέλεσμα, αυτός ο πολυμορφισμός οδηγεί σε μειωμένη έκφραση της αλυσίδας γ'.



Εικόνα 2. Μόριο ινωδογόνου (FI) (α) σχηματική αναπαράσταση, (β) Τρισδιάστατη δομή

(Η εικόνα προέρχεται από Köhler S, Schmid F and Settanni G (2015). The Internal Dynamics of Fibrinogen and Its Implications for Coagulation and Adsorption. PLoS computational biology. 11. e1004346. 10.1371/journal.pcbi.1004346)



Εικόνα 3. Δομή γονιδίου ινωδογόνου

(Η εικόνα προέρχεται από Rimoldi V, Solda G, Asselta R, Spina Silvia, Stuani C, Buratti E and Duga S (2013). Dual Role of G-runs and hnRNP F in the Regulation of a Mutation-Activated Pseudoexon in the Fibrinogen Gamma-Chain Transcript. PloS one. 8. e59333. 10.1371/journal.pone.0059333)

Το ινωδογόνο συντίθεται κυρίως στα κύτταρα του ηπατικού παρεγχύματος, και η ηπατική έκφραση των γονιδίων FGA και FGB έχει αποδοθεί στον μηχανισμό που εξαρτάται από τον πυρηνικό παράγοντα 1 (HNF-1) των ηπατικών κυττάρων (282).

Το ινωδογόνο εκτός από παράγοντα πήξης αποτελεί ταυτόχρονα και μια πρωτεΐνη οξείας φάσης. Κατά τη διάρκεια μιας κατάστασης οξείας φάσης που προκαλείται από ιστική βλάβη, φλεγμονή ή στρες (283), αυξάνεται η σύνθεση και η έκκριση του ινωδογόνου στην κυκλοφορία. Κατά συνέπεια, τα επίπεδα του ινωδογόνου στο πλάσμα μπορούν να αυξηθούν κατά τέσσερις έως επτά φορές. Η αυξημένη έκκριση ινωδογόνου σε καταστάσεις οξείας φάσης, αποτελεί ανταπόκριση στη διέγερση που προκαλεί η ιντερλευκίνη-6 (IL-6). Λειτουργικά στοιχεία που ανταποκρίνονται στην IL-6, ως προς τις ρυθμιστικές περιοχές της μεταγραφής των τριών γονιδίων του ινωδογόνου, έχουν εντοπιστεί (284,285). Η IL-6 συνδέεται με υποδοχείς IL-6 στα ηπατοκύτταρα και ενεργοποιεί τη μεταγραφή του NF-IL6, ο οποίος με τη σειρά του ρυθμίζει την έκφραση πρωτεϊνών οξείας φάσης, συμπεριλαμβανομένων των τριών αλύσεων του ινωδογόνου (286). Μια τοποθεσία σύνδεσης HNF-3 στον προωθητή του γονιδίου FGB (-151 έως -159 nt), έναντι ενός στοιχείου IL-6 (-137 έως -142 nt),

είναι επίσης απαραίτητη για την πλήρη απόκριση στην επαγωγή IL-6 (287). Μία θέση δέσμευσης (RORE) για τον υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος έχει αναγνωρισθεί στην περιοχή του προωθητή (-355 έως -366 nt) του γονιδίου FGB (288).

Ένας μονό-νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός στην 5'- περιοχή του γονιδίου FGB, -455G/A, έχει προταθεί ότι σχετίζεται με αυξημένο ινωδογόνο πλάσματος και κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων (289), αλλά αυτό ο συσχετισμός δεν έχει επιβεβαιωθεί (290,291). Περιοχές με μικρή επιρροή στην έκφραση του ινωδογόνου μπορεί να υπάρχουν στα χρωμοσώματα 2, 10, 17 και 20 (292), καθώς και το γονίδιο για HNF-1 στο χρωμόσωμα 12, και ένας άγνωστος τύπος στο χρωμόσωμα 14 (293).

Διαταραχή του κικκάδιου ρυθμού που προκαλείται από ομόζυγη απενεργοποίηση της βασικής κικκαδικής πρωτεΐνης Bmal1 σε ποντίκια, συνοδεύεται από έναν προθρομβωτικό φαινότυπο, στον οποίο τα κυκλοφορούντα επίπεδα αρκετών πρωτεϊνών πλάσματος, συμπεριλαμβανομένου του ινωδογόνου, είναι αυξημένα κατά 40% (294). Ο έλεγχος 470 microRNAs (miRNA) σε HuH7 κύτταρα ηπατώματος δείχνουν ότι η έκφραση 23 miRNAs προκαλεί σημαντική μείωση στη σύνθεση ινωδογόνου, ενώ τέσσερα miRNAs προκαλούν αυξημένη σύνθεση (295). Τροποποιήσεις του ινωδογόνου που ακολουθούν τη μετάφραση μπορεί να έχουν προθρομβωτική ή αντιθρομβωτική δράση (296).

Το ινωδογόνο είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται στο ήπαρ, αλλά ταυτόχρονα αποτελεί και σημαντικό παράγοντα πήξης. Αποτελεί την πρόδρομη μορφή της ινικής και επηρεάζει την αιμόσταση, την ροή του αίματος, την συσσώρευση αιμοπεταλίων και την ενδοθηλιακή λειτουργία (297,298). Συντίθεται από τα ηπατοκύτταρα και εκκρίνεται σε μεγάλες ποσότητες στην συστηματική κυκλοφορία, κυρίως σαν απάντηση στην ιντερλευκίνη 6 (IL-6). Όπως και η CRP, που είναι επίσης πρωτεΐνη οξείας φάσης, η παραγωγή ινωδογόνου μπορεί να να 4-πλασιαστεί σε φλεγμονώδη ή λοιμώδη αίτια (299). Επιπρόσθετα, πρωτεΐνες οξείας φάσης που απελευθερώνονται από το ήπαρ, όπως το ινωδογόνο, συμμετέχουν σε οξεία καρδιαγγειακά συμβάματα (300,301). Επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων ινωδογόνου και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Δύο μεταanalύσεις 18 και 22 αντίστοιχα μελετών, έδειξαν ότι αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου διπλασιάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος [risk ratio (RR) 1.8, 95% CI, 1.6-2.0 και odds ratio (OR) 1.99, 95% CI, 1.85-2.13, αντίστοιχα] (122,299).

Πέραν της φλεγμονής και άλλοι παράγοντες μπορεί να τροποποιήσουν τα επίπεδα του ινωδογόνου (302,303). Το ενεργό κάπνισμα και η διακοπή του καπνίσματος σχετίζονται με αύξηση και μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου στο πλάσμα κατά περίπου 0.15 g/L, αντίστοιχα (271). Επιπρόσθετα, τα επίπεδα του ινωδογόνου σχετίζονται άμεσα με τον αριθμό των τσιγάρων (304). Τα επίπεδα του ινωδογόνου είναι υψηλότερα σε διαβητικούς, υπέρτασικούς, παχύσαρκους και άτομα με καθιστική ζωή. Οι φιμπράτες και η νιασίνη μειώνουν τα επίπεδα του ινωδογόνου, ενώ οι στατίνες και η ασπιρίνη δεν τα επηρεάζουν (305).

Αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα έχουν συσχετισθεί με ελαττωμένη αναπνευστική λειτουργία και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ (271). Οι Agale και συνεργάτες ανέδειξαν ότι τα επίπεδα ινωδογόνου είναι υψηλότερα στους ασθενείς με ΧΑΠ έναντι υγιών-μαρτύρων (455.38 ± 159.71 έναντι 255.50 ± 7.98 , $P < 0.001$) και ότι σχετίζονται ευθέως με τη βαρύτητα της ΧΑΠ (306). Επιπροσθέτως οι Kim και συνεργάτες απέδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου (>350 mg/dL) σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα των παροξύνσεων και πιο προχωρημένο στάδιο της ΧΑΠ (307). Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου αυξάνονται σε περιπτώσεις εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (308), θρομβοεμβολικής νόσου (309) και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου (310). Άλλες μελέτες έχουν προτείνει ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου μπορούν να προβλέψουν τη μελλοντική θνητότητα ασθενών που επιβίωσαν από έμφραγμα του μυοκαρδίου (311) και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (312).

Σε αρκετές προοπτικές μελέτες έχει αναδειχθεί η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων ινωδογόνου και της θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα, εγκεφαλικών επεισοδίων, περιφερικής αγγειοπάθειας και μη αγγειακής θνητότητας, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η υπερινωδογοναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αγγειακών συμβαμάτων (313–315).

Στη μελέτη Fibrinogen Collaboration, στην οποία συμπεριλήφθησαν 154211 ασθενείς από 31 προοπτικές μελέτες, το ινωδογόνο σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (θανατηφόρων και μη θανατηφόρων). Στη μελέτη αυτή ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος (Hazard ratio-HR), σταθμίζοντας το φύλο και την ηλικία, για αύξηση της τιμής του ινωδογόνου κατά 1-g/L ήταν 2.42 (95% confidence interval [CI], 2.24-2.60) για καρδιαγγειακά συμβάματα, 2.06 (95% CI, 1.83-2.33) για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, 2.76 (95% CI, 2.28-3.35) για αγγειακή θνητότητα και 2.03 (95% CI, 1.90-2.18) για μη αγγειακής

αιτιολογίας θνητότητα. Ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν 1.8 κατόπιν περαιτέρω στάθμισης για γνωστούς παράγοντες αγγειακής νόσου (316).

Η μελέτη Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) στρατολόγησε 14477 ενήλικες ηλικίας από 45 μέχρι 64 ετών που κατά την ένταξη στη μελέτη δεν είχαν στεφανιαία νόσο και παρακολούθησαν κατά μέσο όρο για 5.2 έτη. Μετά από στάθμιση για την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα, η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου αυξανόταν σημαντικά με την αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου και ήταν 2.77 φορές στους άνδρες και 2.63 φορές στις γυναίκες (314).

Στη μελέτη Edinburgh Artery Study, μία προοπτική μελέτη κοόρτης στο γενικό πληθυσμό η οποία συμπεριέλαβε 1592 άνδρες και γυναίκες ηλικίας από 55 μέχρι 74 έτη με μέση παρακολούθηση για 17 έτη και η οποία είχε ως στόχο να συγκρίνει άμεσα τις συσχετίσεις πολυάριθμων βιοδεικτών με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος (hazard ratio) για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου μετά την στάθμιση για πολυάριθμους παράγοντες κινδύνου και συγκρίνοντας το μεγαλύτερο με το μικρότερο τεταρτημόριο των επιπέδων ινωδογόνου ήταν 1.76 (95% CI, 1.35-2.31) (313).

Η μελέτη Cardiovascular Health Study, ήταν μία προοπτική μελέτη κοόρτης, για την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο και τις επιπτώσεις αυτής, σε άτομα άνω των 65 ετών. Μετά από παρακολούθηση για 5 έτη και αφού έγινε στάθμιση για τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου, μετά από σύγκριση του 5ου με το 1ο πεμπτημόριο των επιπέδων ινωδογόνου, το ινωδογόνο εμφάνισε συσχέτιση με τον κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου στους άνδρες (RR=2.1), τον κίνδυνο παροδικού ή μόνιμου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (RR=1.3), όπως επίσης και με την θνητότητα στα 2.5 έτη παρακολούθησης (RR=5.8), αλλά και στα 5 έτη (RR=1.7) (317).

Στη μελέτη Framingham, 1449 μετέχοντες στη μελέτη παρακολούθησαν για 10 έτη και μετρήθηκαν τα επίπεδα ινωδογόνου. Τόσο στους καπνιστές όσο και στους μη καπνιστές ο κίνδυνος για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου αυξανόταν γραμμικά όσο αυξανόταν τα επίπεδα του ινωδογόνου, όπως μετρήθηκαν στην αρχική εκτίμηση ένταξης στη μελέτη (318).

Τα δεδομένα για το ρόλο του ινωδογόνου στην πνευμονική εμβολή και την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση είναι περιορισμένα. Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη 77608 ατόμων από το

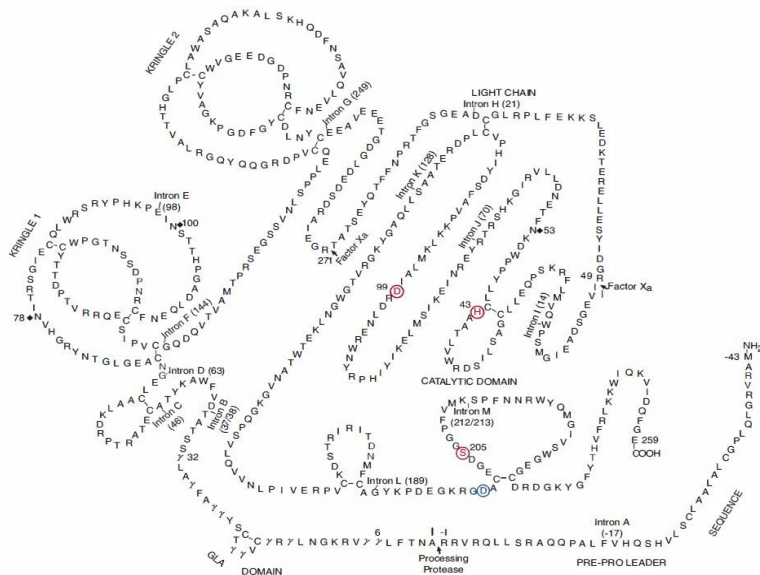
γενικό πληθυσμό της Δανίας, από τους οποίους οι 1119 διαγνώστηκαν μόνο με πνευμονική εμβολή και οι 272 με πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ταυτόχρονα, έγινε σύγκριση ανάμεσα στους ασθενείς που είχαν επίπεδα ινωδογόνου μεγαλύτερα ή ίσα με 4.6 g/L (5ο πεμπτημόριο) έναντι αυτών που είχαν λιγότερα ή ίσα με 3.0 g/L (1ο πεμπτημόριο). Ο λόγος πιθανοτήτων ήταν 1.7 (95% CI, 1.3–2.3, P=0.0001) για την πιθανότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής και 1.9 (95% CI, 1.0–3.6, P=0.003) για την πιθανότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής μαζί με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Ωστόσο δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ινωδογόνου και τον κίνδυνο εμφάνισης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης μόνο (P=0.4) (319).

1. 2. 2. Παράγοντας II (FII-προθρομβίνη)

Η προθρομβίνη (Mr 71600) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που περιέχει 8.2% υδατάνθρακες, συντίθεται στο ήπαρ και εκκρίνεται στο αίμα, όπου κυκλοφορεί ως πρόδρομη μορφή πρωτεάσης σερίνης σε συγκέντρωση πλάσματος 100 µg/mL (320). Η προθρομβίνη μετατρέπεται σε θρομβίνη μέσω αντίδρασης στην οποία συμμετέχει το σύμπλεγμα προθρομβινάσης. Η θρομβίνη αποτελεί θεμέλιο λίθο του καταρράκτη της πήξης αφού μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινική και ταυτόχρονα προάγει την συσσώρευση αιμοπεταλίων (321).

Η αλληλουχία αμινοξέων της ανθρώπινης προθρομβίνης είναι 579 αμινοξέα (322). Η αλληλουχία της ανθρώπινης προθρομβίνης είναι πανομοιότυπη κατά περίπου 46% εντός της βαριάς αλυσίδας και παρουσιάζει ομοιότητα κατά περίπου 75% με εκείνη άλλων σπονδυλωτών ζώων. Η προθρομβίνη περιέχει μια αμινοτελική περιοχή Gla με περίπου 40 αμινοξέα ακολουθούμενη από δύο περιοχές, η καθεμία με περίπου 80 αμινοξέα και καρβοξυ-τελική περιοχή, με τυπική περιοχή πρωτεάσης σερίνης ομόλογη με αυτή της παγκρεατικής θρυψίνης (323). Κατά τη διάρκεια της βιοσύνθεσης στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, η προθρομβίνη υφίσταται απομάκρυνση μιας σηματοδοτικής πεπτιδικής αλληλουχίας με πεπτιδάση σήματος, καρβοξυλίωση υπολειμμάτων αμινο-τελικού γλουταμικού οξέος, διάσπαση της αλληλουχίας από προπρωτεΐνη που μοιάζει με φουρίνη, μετατροπή και η προσθήκη τριών αλυσίδων υδατανθράκων. Η καρβοξυλίωση 10 υπολειμμάτων Glu βρίσκεται εντός των πρώτων 40 αμινοτελικών καταλοίπων στην προθρομβίνη, καταλύεται από την γ-γλουταμυλ-καρβοξυλάση, η οποία αναγνωρίζει την αλληλουχία προπεπτιδίων και είναι υπεύθυνη για την εξαρτώμενη από βιταμίνη K μετατροπή των αμινο-

τελικών υπολειμμάτων Glu στο γ-καρβοξυ-γλουταμικό οξύ. Τα γ-καρβοξυ-γλουταμυλ υπολείμματα δεσμεύουν τα ιόντα ασβεστίου, οδηγώντας στη σύνδεση της Gla περιοχής με μία ανιονική φωσφολιπιδική επιφάνεια. Η προσθήκη των τριών συνδεδεμένων με άζωτο αλυσίδων υδατανθράκων συμβαίνει στα Asn 78 και Asn 100 στον πρώτο τομέα, ενώ η τρίτη αλυσίδα υδατανθράκων προστίθεται στον τομέα πρωτεάσης σερίνης στο Asn 53 στην καταλυτική αλυσίδα (324) (Εικόνα 4).

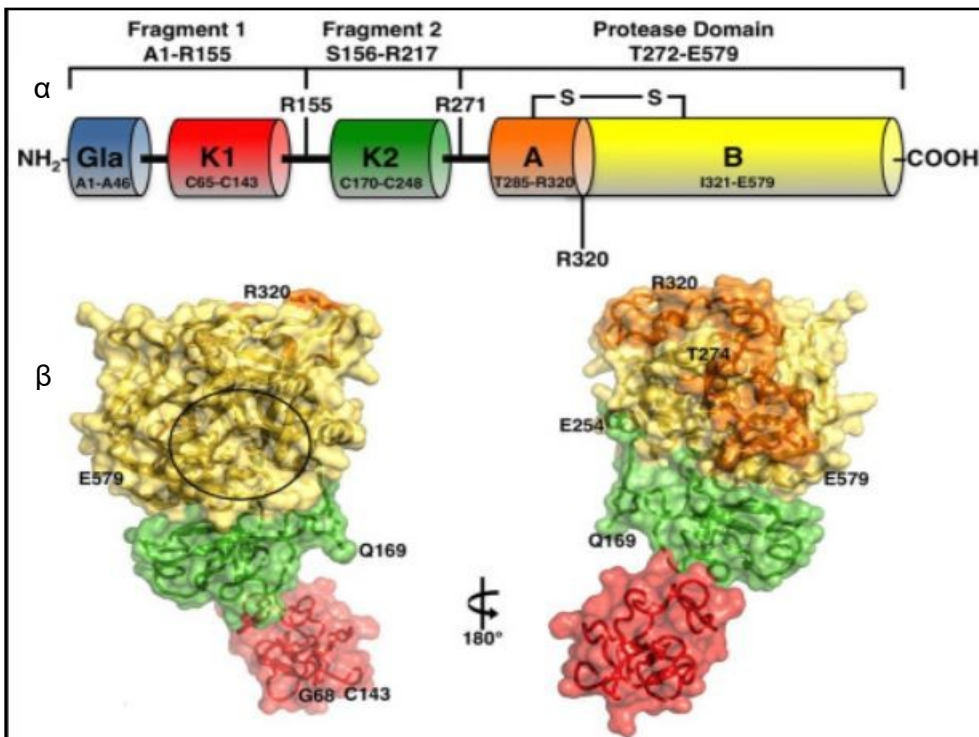


Εικόνα 4. Αλληλλουχία αμινοξέων προθρομβίνης (FII)

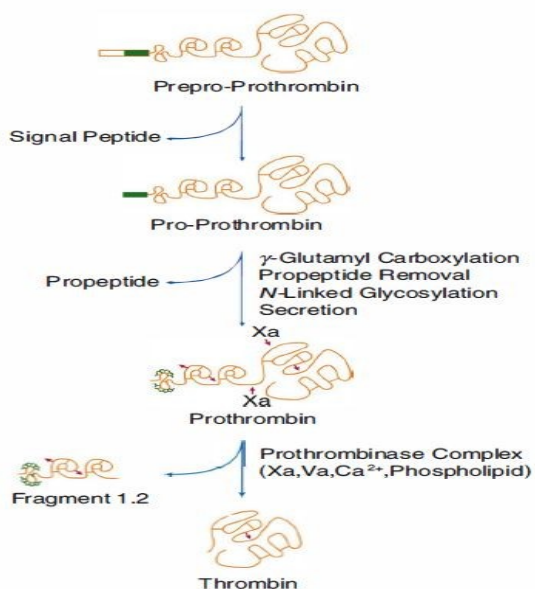
(Η εικόνα προέρχεται από: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, Gilbert C. White II. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins. 2012)

Κατά τη διάρκεια των τελικών σταδίων της πήξης του αίματος, η προθρομβίνη μετατρέπεται σε θρομβίνη. Η θρομβίνη είναι μια πρωτεάση σερίνης που αποτελείται από μία ελαφριά αλυσίδα 49 αμινοξέων (Thr 272 έως Arg 320) και μια καταλυτική βαριά αλυσίδα 259 αμινοξέων (Ile 1 έως Glu 259), που συγκρατούνται μαζί από έναν απλό δισουλφιδικό δεσμό. Η ανθρώπινη θρομβίνη υφίσταται πρόσθετη αυτόλυση, στον δεσμό Arg 13-Thr στην ελαφριά αλυσίδα, με αποτέλεσμα την απομάκρυνση τμήματος 13 αμινοξέων, μειώνοντας την ελαφριά αλυσίδα της α-θρομβίνης σε 36 αμινοξέα (Εικόνα 5). Η παραγωγή θρομβίνης οφείλεται στη διάσπαση δύο εσωτερικών πεπτιδικών

δεσμών της προθρομβίνης που καταλύονται από τον παράγοντα Χα, ο οποίος υπάρχει στο σύμπλοκο προθρομβινάσης (325). Η πρώτη διάσπαση στο δεσμό Arg 320-Ile δημιουργεί μια πρωτεάση που ονομάζεται meizothrombin, ακολουθείται από διάσπαση του δεσμού Arg 271-Thr σχηματίζοντας θρομβίνη και το θραύσμα 1,2, ένα πολυπεπτίδιο που περιέχει τον τομέα Gla και δύο συνεχόμενους τομείς kringle (**Εικόνα 6**). Η αντικατάσταση της Arg 271 από Cys οδηγεί σε ένα ελαττωματικό μόριο (προθρομβίνη Barcelona), αναδεικνύοντας τη σημασία αυτής της θέσης διάσπασης (326).



Εικόνα 5. Το μόριο της προθρομβίνης (FII) (α) σχηματική αναπαράσταση, (β) Τρισδιάστατη δομή (Η εικόνα προέρχεται από: Pozzi N, Chen Z, Gohara DW, Niu W, Heyduk T, Di Cera E. Crystal structure of prothrombin reveals conformational flexibility and mechanism of activation. *J Biol Chem.* 2013;288(31):22734-44.)



Εικόνα 6. Διαδικασία σύνθεσης προθρομβίνης και σχηματισμού θρομβίνης

(Η εικόνα προέρχεται από: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, Gilbert C. White II. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins. 2012)

Ελλείψει του παράγοντα Va, η πρώτη διάσπαση της προθρομβίνης από τον παράγοντα Xa εμφανίζεται στον πεπτιδικό δεσμό Arg 271-Thr, δημιουργώντας το θραύσμα 1,2 και την προθρομβίνη-2. Σε ένα δεύτερο βήμα, η προθρομβίνη-2 διασπάται στην Arg 320. Η καταλυτική αποτελεσματικότητα του μονοπατιού προθρομβίνης-2, ωστόσο, είναι αργή και ανεπαρκής για το φυσιολογικό σχηματισμό θρόμβων (325,326).

Μια κοινή αντικατάσταση G σε A στη νουκλεοτιδική θέση 20210 στο 3' μη-μεταφραζόμενο άκρο του γονιδίου της προθρομβίνης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της κυκλοφορούσας προθρομβίνης και την αύξηση του κινδύνου φλεβικής θρόμβωσης κατά 2,8 φορές (327).

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την προθρομβίνη (F2) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11 (11p11-q12) σε περίπου 21 kb DNA και περιέχει 13 ιντρόνια (από 84 έως 9447 bp) και 14 εξόνια (από 25 έως 315 bp) (328).

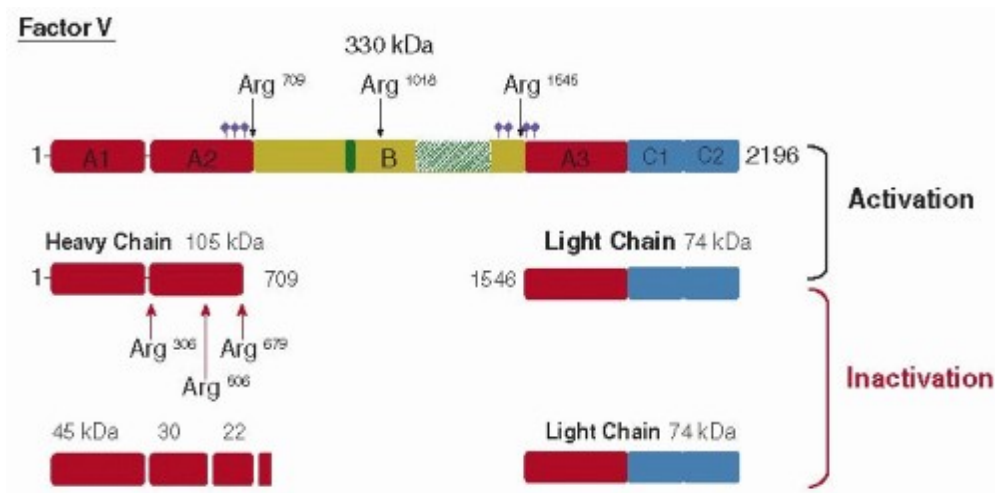
Στη μελέτη Leiden Thrombophilia Study (LETS), τα άτομα με επίπεδα παράγοντα II πάνω από 1.15 U/mL (το ανώτερο τεταρτημόριο κατανομής) είχαν 2.1 φορές υψηλότερο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης εν συγκρίσει με την ομάδα αναφοράς (<0.95 U/mL). Στην ίδια μελέτη οι ετερόζυγοι φορείς του αλληλίου 20210A (G20210A) στο γονίδιο της προθρομβίνης είχαν αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης πλάσματος κατά 30% και τριπλάσιο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης (odds ratio: 2.8) (327).

Ομοίως, σε μία άλλη μελέτη ασθενών-υγιών μαρτύρων η παρουσία της μετάλλαξης G20210A σχετίσθηκε με 8.7 φορές αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, ενώ τα αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης (άνω τεταρτημόριο) ενείχαν υψηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης συγκρινόμενα με τα χαμηλότερα επίπεδα (OR: 1.9, 1.1–3.2) (329). Σε προοπτική μελέτη 231 ασθενών με φλεβική θρόμβωση και 489 υγιών-μαρτύρων, η μετάλλαξη G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης, ενείχε 1.87 φορές αυξημένο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης σε σχέση με τους φορείς της μετάλλαξης “άγριου τύπου” G20210G. Ωστόσο σε αυτή τη μελέτη η συγκέντρωση της προθρομβίνης στο πλάσμα δεν αναδείχθηκε σαν παράγοντας κινδύνου για φλεβική θρόμβωση με τους συγγραφείς, όμως να σημειώνουν ότι τα δείγματα αίματος παρέμειναν αποθηκευμένα για 12 έτη, κάτι που μπορεί να επηρέασε τις συγκεντρώσεις της προθρομβίνης στο πλάσμα (330). Έτσι, τα αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης έχουν σχετισθεί με τον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, εν τούτοις τα δεδομένα όσον αφορά την αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσο είναι διφορούμενα (331).

1. 2. 3. Παράγοντας V (FV)

Ο παράγοντας V (Mr 330000) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται ως μόριο μονής αλυσίδας 2196 αμινοξέων στο ήπαρ και στα μεγακαρυοκύτταρα και κυκλοφορεί στο αίμα ως ανενεργός συμπαράγοντας σε συγκέντρωση 7 μg/mL (332). Περίπου το 20% του παράγοντα V βρίσκεται στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων (333). Ο Παράγοντας V αποτελείται από έξι τομείς (A1-A2-B-A3-C1-C2) που είναι πολύ ομόλογοι με εκείνους του παράγοντα VIII και της σερουλοπλασμίνης. Το δεύτερο και το τρίτο πεδίο A του παράγοντα V και του παράγοντα VIII διαχωρίζονται από έναν μεγάλο τομέα σύνδεσης B. Στον παράγοντα V, ο τομέας αυτός έχει μήκος 836 αμινοξέα, βρίσκεται μεταξύ των αμινοξέων 710 και 1545, και έχει δύο διαδοχικές επαναλήψεις από 17 αμινοξέα και 31

διαδοχικές επαναλήψεις από εννέα αμινοξέα με κοινή αλληλουχία του [TNP] LSPDLSQT (334) (Εικόνα 7). Ο τομέας Β στον παράγοντα V δεν δείχνει ομοιότητα στην αλληλουχία αμινοξέων με αυτήν που υπάρχει στο παράγοντα VIII. Είναι ενδιαφέρον ότι η έκφραση χιμαιρικού cDNA στο οποίο οι συνδετικές περιοχές του παράγοντα V και του παράγοντα VIII μετατέθηκαν αμοιβαία, δείχνει ότι οι αλληλουχίες εντός της περιοχής σύνδεσης του παράγοντα V αυξάνει την έκφραση του χιμαιρικού παράγοντα VIII και διπλασιάζουν το αντίστοιχο mRNA στα COS I κύτταρα (335). Σε άλλη μελέτη, η περιοχή σύνδεσης ή ο τομέας Β του παράγοντα V δεν απαιτούσαν τις πρωτεΐνες καλνεξίνη ή καλρετικουλίνη για αποτελεσματική έκκριση, ενώ ο εκκινητής (promoter) ή ο τομέας Β του παράγοντα VIII απαιτούνταν τόσο για τη δέσμευση ρυθμιστικής πρωτεΐνης (binding protein) όσο και για την ρύθμιση της παραγωγής του παράγοντα VIII σε ωθήκη κινέζικου χάμστερ (336). Ο τρίτος τομέας Α στον παράγοντα V, όπως και στον παράγοντα VIII, ακολουθείται από δύο τομείς C. Κάθε ένας από τους τομείς C έχει μήκος περίπου 150 αμινοξέα, με ταυτόσημη αλληλουχία από 35% έως 50%.

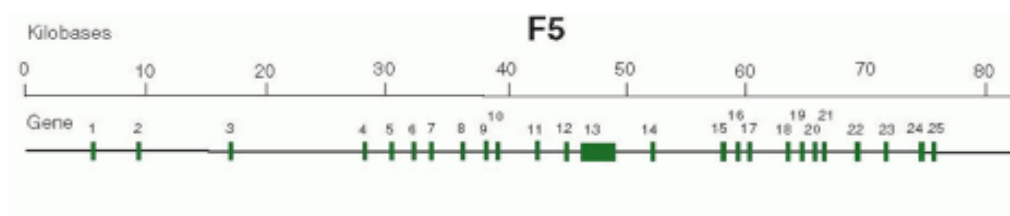


Εικόνα 7. Μόριο παράγοντα V

(Η εικόνα προέρχεται από: Kalafatis M, Beck D, Mann K. (2003). Structural Requirements for Expression of Factor Va Activity. *The Journal of biological chemistry*. 278. 33550-61. 10.1074/jbc.M303153200)

Πριν από τη συμμετοχή στον καταρράκτη πήξης, ο μονής αλύσου παράγοντας V υφίσταται ήπια πρωτεόλυση από την θρομβίνη στις θέσεις Arg 709, Arg 1018 και Arg 1545 (337). Ο παράγοντας V μπορεί να ενεργοποιηθεί από τον παράγοντα Xa, αλλά η παθοφυσιολογική σημασία αυτού του μονοπατιού ενεργοποίησης δεν έχει τεκμηριωθεί. Ο παράγοντας Va αποτελείται από μια βαριά αλυσίδα (τομείς A1-A2, Mr 110000) η οποία προέρχεται από το αμινοτελικό άκρο της πρωτεΐνης και μια ελαφριά αλυσίδα (τομείς A3-C1-C2, Mr 78000) που προέρχεται από το καρβοξυλικό άκρο του μορίου. Τα θραύσματα που αντιστοιχούν στην κεντρική συνδετική περιοχή B απελευθερώνονται από τον παράγοντα V κατά τη μετατροπή του σε παράγοντα Va από τη θρομβίνη (338). Οι πρόσφατα δημιουργημένες βαριές και ελαφριές αλυσίδες συνδέονται και συγκρατούνται από ασβέστιο που συνδέεται σε έναν τόπο υψηλής συγγένειας που σχηματίζεται όταν συνδυάζονται οι δύο αλυσίδες. Κατά την ενεργοποίηση της προθρομβίνης από τον παράγοντα Xa, οι περιοχές C1 και C2 της ελαφριάς αλύσου του παράγοντα Va συνδέονται με φωσφατιδυλοσερίνη στις μεμβράνες (339). Σημαντικά κατάλοιπα αμινοξέων στην περιοχή C2 του παράγοντα Va που εμπλέκονται στη σύνδεση φωσfolιπιδίων περιλαμβάνουν Trp 2063 και Trp 2064. Πειραματικές μελέτες μοντελοποίησης και αναστολή πεπτιδίων δείχνουν ότι η σύνδεση του παράγοντα Xa με τον παράγοντα Va εμφανίζεται μέσω του τομέα A2.

Το γονίδιο που κωδικοποιεί τον ανθρώπινο παράγοντα V (F5) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 q21-35 εντός 300 kb από τα γονίδια για την οικογένεια σελεκτίνης συγκολλητικών μορίων λευκοκυττάρων (340). Το γονίδιο του παράγοντα V εκτείνεται σε περισσότερα από 80 kb DNA και αποτελείται από 25 εξόνια 106 και 24 ιντρόνια του DNA (341) (**Εικόνα 8**).



Εικόνα 8. Γονίδιο παράγοντα V

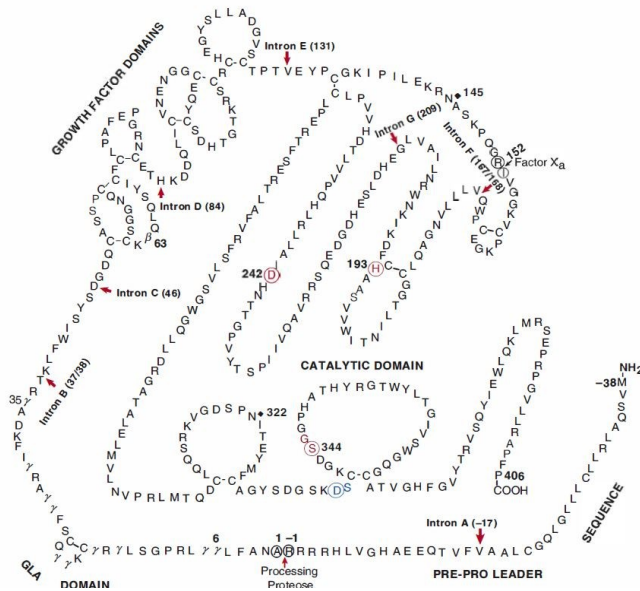
(Η εικόνα προέρχεται από: Kalafatis M, Beck D, Mann K. (2003). Structural Requirements for Expression of Factor Va Activity. *The Journal of biological chemistry*. 278. 33550-61. 10.1074/jbc.M303153200)

Μία ομόζυγη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden (A αντί για G στη θέση nt 1691) έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και αποτελεί την βασικότερη γνωστή αιτία κληρονομικής θρομβοφιλίας. Η μετάλλαξη αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της Gln από Arg στο αμινοξύ 506, και αυτή η αλλαγή διαταράσσει τη θέση για την απενεργοποίηση του παράγοντα Va από την APC (342) δημιουργώντας δια βίου αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης (343).

Ο παράγοντας V διαδραματίζει έναν διπλό ρόλο στη διαδικασία της πήξης έχοντας ταυτόχρονα προθρομβωτική και αντιπηκτική λειτουργία. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας V συνδέεται με τον ενεργοποιημένο παράγοντα X για να σχηματίσει το σύμπλεγμα προθρομβινάσης V (prothrombinase complex V), το οποίο καταλύει την μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη, μία πρωτεΐνη με κομβικό ρυθμιστικό ρόλο στην πήξη (344). Επιπροσθέτως στην προθρομβωτική του δράση, ο παράγοντας V μαζί με την πρωτεΐνη S δρα σαν συνεργικός συμπαράγοντας της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C στην αποδόμηση του παράγοντα VIII (345). Η ανάλυση των επιπέδων του παράγοντα V σε 2377 ασθενείς με φλεβική θρόμβωση και 2943 υγιείς-μάρτυρες στην μελέτη MEGA ανέδειξε ότι τόσο τα χαμηλά επίπεδα όσο και τα υψηλά επίπεδα του παράγοντα V σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου. Συγκεκριμένα σε αυτή τη μελέτη τόσο για τα υψηλότερα επίπεδα παράγοντα V (>1.22 U/dL) (OR 1.86, 95% CI 1.46-2.37) όσο και για τα χαμηλότερα επίπεδα παράγοντα V (<0.57 U/dL) (OR 1.46, 95% CI 0.87-2.43), υπήρξε αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου εν συγκρίσει με την ομάδα αναφοράς (25η-50η εκατοστιαία αναλογία) (346). Ωστόσο μετά από στάθμιση για τα επίπεδα του παράγοντα VIII ο λόγος αναλογιών (OR) για τα επίπεδα του παράγοντα V εμφάνισε μείωση (OR 1.14, 95% CI 0.88-1.48), με μικρή μεταβολή και συγκεκριμένα με αύξηση, όσον αφορά τα χαμηλά επίπεδα του παράγοντα V (OR 1.68, 95% CI 0.97-2.91), οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων παράγοντα V και φλεβικής θρόμβωσης μπορεί να μην είναι ο αιτιολογικός παράγοντας, αλλά να συνδέεται ταυτόχρονα με τα αυξημένα επίπεδα παράγοντα VIII (346). Σε μία μελέτη ασθενών-υγιών μαρτύρων 200 επιζώντων από έμφραγμα μυοκαρδίου και 100 υγιών μαρτύρων, φάνηκε ότι οι ασθενείς του υψηλότερου τεταρτημορίου (επίπεδα παράγοντα V $>109\%$) είχαν 3.3 φορές (95% CI 1.8-6.6) υψηλότερο κίνδυνο εν συγκρίσει με τους ασθενείς του πρώτου τεταρτημορίου (επίπεδα παράγοντα V $\leq 96\%$). Η συσχέτιση αυτή ήταν παρούσα τόσο στους καπνιστές όσο και τους μη καπνιστές και παρέμενε σημαντική ακόμη και μετά την στάθμιση για λιπιδαιμικούς και άλλους παράγοντες κινδύνου (347).

1. 2. 4. Παράγοντας VII (FVII)

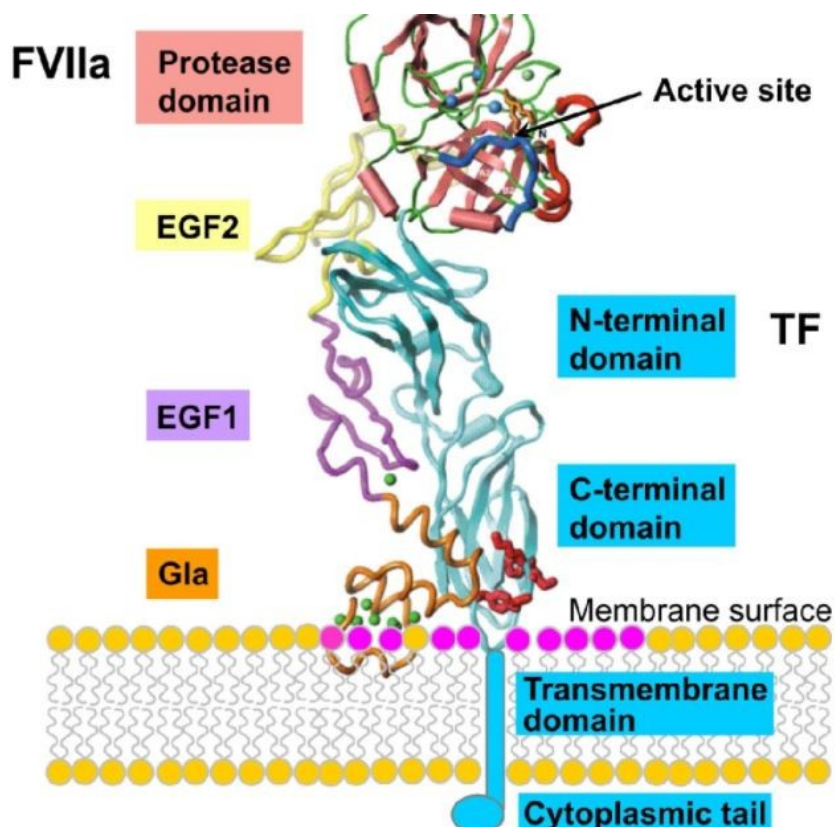
Ο παράγοντας VII είναι ομόλογος ως προς την αλληλουχία αμινοξέων του και την οργάνωση των γονιδίων του με τις άλλες πρωτεΐνες που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων IX, παράγοντα X και πρωτεΐνης C. Στην παρουσία του TF, ο παράγοντας VII εκκινεί την εξωγενή οδό (348). Ο παράγοντας VII είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μονής αλυσίδας με μοριακό βάρος 50000 Dalton περίπου που συντίθεται στο ήπαρ και εκκρίνεται στο αίμα ως ζυμογόνο αποτελούμενο από 406 αμινοξέα (**Εικόνα 9**). Περιέχει 10 γ-καρβοξυγλουταμινικά οξέα που εντοπίζονται στην περιοχή Gla της πρωτεΐνης (αμινοξέα 1 έως 35). Η περιοχή Gla ακολουθείται από δύο τομείς που προσομοιάζουν με τον EGF και ένα πεδίο πρωτεάσης σερίνης. Τα γ-καρβοξυγλουταμινικά υπολείμματα απαιτούν βιταμίνη K για τη βιοσύνθεσή τους (349). Ο Παράγοντας VII περιέχει επίσης ένα υπόλειμμα β-υδροξυασπαρτικού οξέος (αμινοξύ 63), που βρίσκεται στον πρώτο από τους δύο παρόμοιους με EGF τομείς. Ο πρώτος τομέας τύπου EGF σταθεροποιεί το σύμπλοκο παράγοντα VIIa-TF και συμμετέχει στη σύνδεση ασβεστίου. Η β-υδροξυλίωση του Asn 63 δεν είναι απαραίτητη για την πηκτική δραστηριότητα του παράγοντα VIIa αφού ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VII δεν είναι β-υδροξυλιωμένος, και λειτουργεί όπως και το πλάσμα που προέρχεται αντίστοιχα. Ο πρώτος τομέας τύπου EGF περιέχει νέους Ο-συνδεδεμένους υδατάνθρακες στα αμινοξέα Ser 52 και Ser 60. Η Ser 52 είναι Ο-γλυκοζυλιωμένη και συνδέεται είτε με έναν δισακχαρίτη (Xyl-Glc) είτε με τρισακχαρίτη (Xyl2-Glc) σε περίπου ίσες ποσότητες. Η Ser 60 περιέχει ένα υπόλειμμα που είναι συζευγμένο με φουκόζη με Ο-γλυκοζυλίωση. Ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VII/VIIa στον οποίο απουσιάζει είτε ένα είτε και τα δύο Ο-συνδεδεμένα υπολείμματα Ser εμφανίζει ελαττωμένη σύνδεση με τον TF αλλά έχει παρόμοια σύνδεση ασβεστίου σε σχέση με τον φυσιολογικό τύπο. Ο παράγοντας VIIa έχει μια άλλη πιθανή τοποθεσία προσθήκης υδατανθράκων που βρίσκεται στο Asn 322. Οι παράγοντες VII και VIIa περιέχουν δύο τοποθεσίες υψηλής συγγένειας ασβεστίου που βρίσκονται στην περιοχή πρωτεάσης και τον πρώτο τομέα EGF 1 καθώς και έξι έως επτά χαμηλής συγγένειας θέσεις δέσμευσης ασβεστίου στον τομέα Gla (350).



Εικόνα 9. Γονίδιο παράγοντα VII

(Η εικόνα προέρχεται από: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, Gilbert C. White II. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins. 2012)

Ο παράγοντας VII μετατρέπεται σε πρωτεάση σερίνης (παράγοντας VIIa) από δευτερεύουσα πρωτεόλυση, ωστόσο, έχει ελάχιστο ή καθόλου δραστηριότητα μέχρι να ανασυνδυασθεί με τον TF. Το σύμπλεγμα παράγοντα VIIa-TF μετατρέπει στη συνέχεια τον παράγοντα X σε παράγοντα Xa υπό την παρουσία φωσφολιπιδίων και ιόντων ασβεστίου (**Εικόνα 10**). Ο Παράγοντας VIIa μετατρέπει επίσης τον παράγοντα IX σε παράγοντα IXa, παρουσία TF και ιόντων ασβεστίου. Η φυσιολογική σημασία του τελευταίου μονοπατιού είναι ασαφής. In vitro πειράματα που αξιολογούν τη φάση έναρξης της πήξης με χρήση υπερευαίσθητων δεικτών φθορισμού, δείχνουν ότι ο παράγοντας Xa δημιουργείται σχεδόν αποκλειστικά από το σύμπλοκο παράγοντα VIIa-TF κατά τη φάση έναρξης της πήξης (351).



Εικόνα 10. Κρυσταλλική δομή του συμπλέγματος FVIIa-ιστικού παράγοντα (TF)

(Η εικόνα προέρχεται από: Gennis, R., E. Tajkhorshid, Lin-Feng Chen and J. Morrissey. "THE TISSUE FACTOR-FACTOR VIIa COMPLEX IN BLOOD COAGULATION BY KE KE DISSERTATION Submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy in Biochemistry in the Graduate College of the University of Illinois at Urbana-Champaign, 2013.)

Η μετατροπή του παράγοντα VII σε παράγοντα VIIa καταλύεται από τη θρομβίνη και τους παράγοντες Xa, IXa και XIIIa.

Η ενεργοποίηση του παράγοντα VII οφείλεται στη διάσπαση ενός πεπτιδικού δεσμού. Αυτό οδηγεί στο σχηματισμό γέφυρας άλατος μεταξύ της ομάδας α-αμμωνίου του Ile 153 και την καρβοξυλική ομάδα του Asp 343 και μια νέα εγγραφή ενός β-κλώνου στην πρωτεΐνη, με αποτέλεσμα τη διαμόρφωση αλλαγής και σχηματισμό συστήματος ενεργού φόρτισης-έκλυσης. Ο παράγοντας VIIa μπορεί επίσης να σχηματιστεί από αυτοκαταλυτικό μηχανισμό, αλλά αυτό το μονοπάτι είναι πολύ αργό και μπορεί να έχει μικρή παθοφυσιολογική σημασία. Ο παράγοντας VIIa είναι πρωτεάση

σερίνης και αποτελείται από μία ελαφριά αλυσίδα (152 αμινοξέα) και μία βαριά αλυσίδα (254 αμινοξέα) που συγκρατούνται από ένα δισουλφιδικό δεσμό μεταξύ Cys 135 και Cys 262. Η ελαφριά αλυσίδα περιέχει τον τομέα Gla ακολουθούμενο από τους δύο τομείς EGF, ενώ η βαριά αλυσίδα περιέχει τον καταλυτικό τομέα με τον ενεργή περιοχή αμινοξέων His 193, Asp 242 και Ser 344. Η ενεργή περιοχή Ser 344 βρίσκεται στην ίδια σειρά του Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro που υπάρχει σε όλους τους άλλους παράγοντες πήξης που είναι πρωτεάσες σερίνης, συμπεριλαμβανομένων της θρομβίνης, του παράγοντα ΙΧ, του παράγοντα Χ, του παράγοντα ΧΙ και της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (APC) (352).

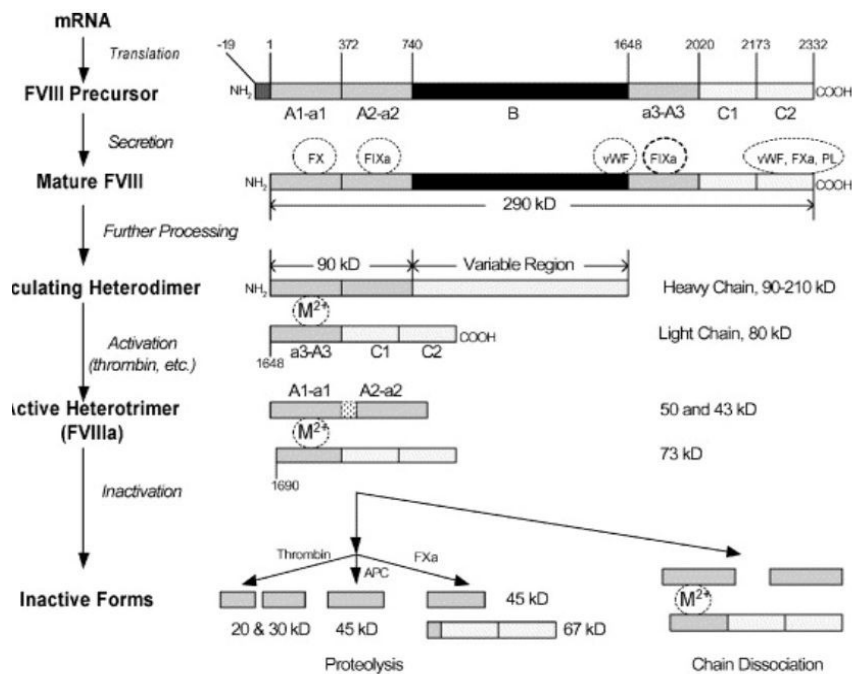
Το γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα VII βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13 (13q34). Εκτείνεται περίπου στα 12.8 kb και αποτελείται από οκτώ εξόνια που διακόπτονται από επτά ιντρόνια. Οι θέσεις των ιντρονίων σε σχέση με την αλληλουχία αμινοξέων και οι τύποι των ορίων ιντρονίων-εξονίων είναι σχεδόν ταυτόσημες με τα γονίδια που κωδικοποιούν τις άλλες εξαρτώμενες από τη βιταμίνη Κ πρωτεΐνες. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα VII περιέχει επίσης πέντε περιοχές διαδοχικών επαναλαμβανόμενων ακολουθιών, και περισσότερο από το ένα τέταρτο των αλληλουχιών ιντρονίων αποτελούνται από μινι δορυφορικές (minisatellite) DNA αλληλουχίες, οι οποίες ποικίλλουν στον αριθμό των αντιγράφων μεταξύ ατόμων (353).

1. 2. 5. Παράγοντας VIII (FVIII)

Ο παράγοντας VIII (Mr 330000) είναι μια μεγάλη μεγέθους γλυκοπρωτεΐνη, που συντίθεται ως μονής αλυσίδας πολυμερής πρωτεΐνη 2332 αμινοξέων, με μια οργάνωση τομέα A1-A2-B-A3-C1-C2. Η εσωτερική ομολογία (30%) του τομέα A αποτελείται από τριπλή αλληλουχία στις θέσεις αμινοξέων 1 έως 329, 380 έως 711 και 1649 έως 2019. Μια δεύτερη επανάληψη (40% ομολογία) 150 αμινοξέων (C1 και C2 περιοχές) βρίσκεται στο καρβοξυλικό άκρο του μορίου (θέσεις αμινοξέων 2020 έως 2174 και 2175 έως 2332). Ο χαλκός δεσμεύεται κατά την επεξεργασία και έκκριση του παράγοντα VIII, αλλά δεν είναι σαφές εάν αυτή η πρόσδεση συνδετήρα σταθεροποιεί το μόριο ή είναι απαραίτητη για την αλληλεπίδραση ανάμεσα στις βαριές και τις ελαφρές αλυσίδες (354). Η βαριά γλυκοζυλιωμένη περιοχή Β (περιοχή σύνδεσης) έχει μικρής σημασίας ρόλο στην πηκτική δραστηριότητα του παράγοντα VIII. Ο παράγοντας VIII συντίθεται κυρίως στο ήπαρ ως

πρωτεΐνη μονής αλυσού (2332 υπολείμματα) και μεταποιείται σε ετεροδιμερές ελαφρών και βαρέων αλυσών που κυκλοφορούν σαν σύμπλεγμα με τον παράγοντα von Willebrand (VWF) (355).

Η αμινοτελική βαριά αλυσίδα (Mr 90000 έως 200000) περιέχει τους τομείς A1-A2 και τμήματα του τομέα B, ενώ η ελαφριά αλυσίδα (Mr 80000) περιέχει τους καρβοξυλικούς τερματικούς A3-C1-C2 τομείς, μετά τη διάσπαση στην Arg 1648, στη σύνδεση B-A3 και σε άλλες θέσεις του τομέα B. Η σύνδεση του παράγοντα VIII με τον VWF καθώς και την φωσφατιδυλοσερίνη της μεμβράνης περιλαμβάνει τους C1 και C2 τομείς (356) (Εικόνα 11).

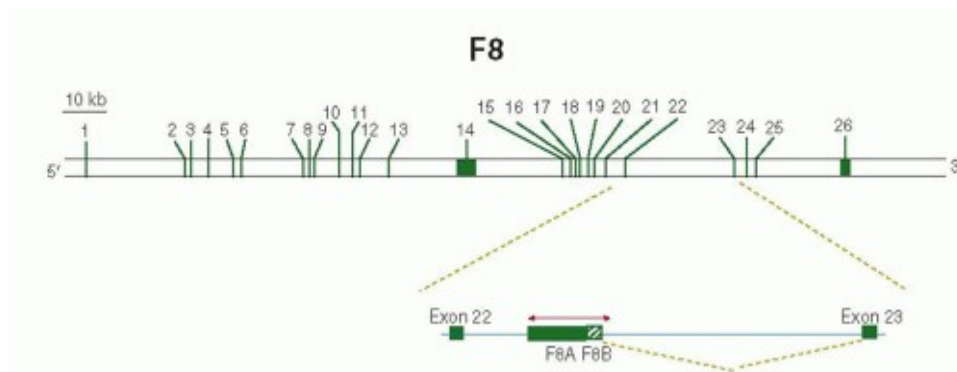


Εικόνα 11. Μόριο παράγοντα VIII

Τα σημεία αλληλεπίδρασης του παράγοντα FVIII με τους άλλους παράγοντες πήξης, τον παράγοντα VWF, τα φωσφολιπίδια (PL) και ιόντα μετάλλων (M^{2+}) απεικονίζονται με διακεκομένους κύκλους. (Η εικόνα προέρχεται από: Wang W, Wang YJ, Kelner DN. Coagulation factor VIII: structure and stability. *Int J Pharm.* 2003;259:1-15)

Το γονίδιο για τον παράγοντα VIII (F8) βρίσκεται στο άκρο του μακρού βραχίονα του Χ χρωμοσώματος στην περιοχή Xq28 (357). Περιέχει περίπου 186 kb DNA και αποτελείται από 26 εξόνια (69 έως 3106 nts) και 25 ιντρόνια (200 nts έως 32.4 kb) (358). Περίπου 5% του γονιδίου υπάρχει στα εξόνια και το υπόλοιπο 95% είναι μη κωδικοποιούμενο DNA. Η θέση του εκκινήτη για

την έναρξη της σύνθεσης mRNA είναι η G που βρίσκεται 170 nts έναντι από την αρχική Met (359) (Εικόνα 12).



Εικόνα 12. Γονίδιο παράγοντα VIII

(Η εικόνα προέρχεται από: Wang W, Wang YJ, Kelner DN. Coagulation factor VIII: structure and stability. *Int J Pharm.* 2003;259:1-15)

Είναι ενδιαφέρον ότι το ιντρόνιο 22 του γονιδίου παράγοντα VIII περιέχει ένα ανεξάρτητο γονίδιο προσανατολισμένο στην αντίθετη κατεύθυνση (360). Ένα αντίγραφο από 1.8 kb είναι παρόν σε πολλά κύτταρα και το cDNA του απομονώνεται από μια βιβλιοθήκη ανθρώπινου ήπατος περιέχει ένα μακρύ ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης. Η πλήρης δραστηριότητα του εκκινητή (promoter) βρίσκεται εντός των 300 bp από το κωδικόνιο έναρξης (361). Ο εκκινητής του παράγοντα VIII είναι περίπλοκος και οι μελέτες σύνδεσης της DNA πρωτεΐνης δείχνουν την παρουσία 19 δεσμευτικών θέσεων που κατανέμονται κατά μήκος της περιοχής από -1175 μέχρι -9 bp, πολλές εκ των οποίων βρίσκονται υπό διερεύνηση (362).

Η σύνθεση του παράγοντα VIII με μεθόδους τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA για τη θεραπεία ρουτίνας ασθενών με κλασική αιμορροφιλία έχει επιτευχθεί, συμπεριλαμβανομένου ενός ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII που δεν έχει περιέχει τον συνδετικό τομέα B (363).

Ο παράγοντας VIII κυκλοφορεί στο αίμα σε σύμπλεγμα μη ομοιοπολικού δεσμού με τον παράγοντα von Willebrand (VWF). Μετά την ενεργοποίησή του από την θρομβίνη ή τον ενεργοποιημένο παράγοντα Xa αποδεσμεύεται από το σύμπλεγμα για να επιδράσει με τον ενεργοποιημένο παράγοντα IXa και να σχηματίσει το σύμπλεγμα Xase (Factor Xase complex), που αποτελεί το βασικό παράγοντα σχηματισμού του ενεργοποιημένου παράγοντα Xa και ο οποίος

ακολουθώς ενεργοποιεί την προθρομβίνη μέσω του συμπλέγματος προθρομβινάσης (FXa-FVa-membrane Ca^{2+}) (364)(365)

Αμέσως μετά την απελευθέρωση του παράγοντα VIII στην κυκλοφορία, συνδέεται στενά με το φορέα του, τον VWF, ο οποίος έχει δύο βασικές λειτουργίες. Πρώτον, ο VWF λειτουργεί ως “γέφυρα” μεταξύ του κατεστραμμένου ενδοθηλίου και των αιμοπεταλίων. Δεύτερον, λειτουργεί σαν φορέας του παράγοντα VIII και η δημιουργία του συμπλέγματος VWF/FVIII είναι υψίστης σημασίας για την επιβίωση του παράγοντα VIII στο αίμα, καθώς τον προστατεύει από λανθασμένη ενεργοποίηση πρωτεολυτικών ενζύμων και πρόωμη κάθαρση αυτού. Τα επίπεδα του παράγοντα VIII επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες, όπως τα επίπεδα του VWF, την ομάδα αίματος ABO, την ηλικία, την εθνικότητα και από πολυμορφισμούς στο γονίδιο του FVIII (366–368). Η σημασία του ρόλου που διαδραματίζει ο παράγοντας VIII στην διαδικασία της πήξης αναδεικνύεται από την σημαντική αιμορραγική διαταραχή που ονομάζεται αιμορροφιλία A και προκαλείται από την έλλειψη ή/και τα χαμηλά επίπεδα του παράγοντα VIII στο πλάσμα.

Ταυτόχρονα, αρκετές μελέτες θρομβοφιλίας έχουν αποδείξει την συσχέτιση μεταξύ αυξημένου παράγοντα VIII και αυξημένου κινδύνου θρομβοφιλίας, οφειλόμενου εν μέρει στη μεσολαβούμενη, μέσω του παράγοντα VIII, αύξηση της παραγωγής θρομβίνης (369–372). Μέχρι σήμερα δεν έχουν αναγνωριστεί γενετικές παραλλαγές στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα VIII. Ο παράγοντας VIII φαίνεται να είναι υψηλότερος στους Αφροαμερικανούς και χαμηλότερος στην ομάδα αίματος O. Αυξημένα επίπεδα του FVIII παρατηρούνται σε ποσοστό 20%-25%, μεταξύ ασθενών με φλεβική θρόμβωση (369,372,373). Η αύξηση του παράγοντα VIII φαίνεται να είναι μακροχρόνια και διαρκεί από μήνες έως χρόνια και είναι ανεξάρτητη από τη φάση οξείας απόκρισης. Μελέτες δείχνουν ότι η παραμονή των επιπέδων του παράγοντα VIII πάνω από 150%, ή πάνω από το 90ο εκατοστημόριο, απουσία αντίδρασης οξείας φάσης, αυξημένων επιπέδων οιστρογόνων ή πρόσφατης άσκησης, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θρομβοφιλία (373–375).

Η δραστηριότητα του λειτουργικού παράγοντα VIII μπορεί να μετρηθεί με μεθόδους μέτρησης της πηκτικότητας με βάση το aPTT ή χρωμογόνο μέθοδο, και ο ποσοτικός προσδιορισμός αντιγόνου μπορεί να πραγματοποιηθεί με χρήση μεθόδου ELISA. Τα επίπεδα του παράγοντα VIII μπορεί να αυξηθούν σε αντίδραση οξείας φάσης, αυξημένες τιμές οιστρογόνων, εγκυμοσύνη ή μετά από αερόβια άσκηση.

Η μέτρηση του παράγοντα VIII πρέπει να αναβληθεί για τουλάχιστον 6 μήνες μετά από ένα οξύ θρομβωτικό επεισόδιο και για 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό και πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά από 3-6 μήνες για να επιβεβαιωθεί η παραμονή αυξημένων τιμών αυτού (375,376).

Τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII έχουν συσχετισθεί με υψηλο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής, αλλά και με τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης σε πολλές μελέτες, με μεγαλύτερο αντίκτυπο στο φλεβικό παρά το αρτηριακό σκέλος. Ο Egeberg ήταν ο πρώτος που ανέφερε το 1962 την πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII και τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης (377). Άλλες πιο πρόσφατες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την συσχέτιση μεταξύ του παράγοντα VIII και της αρτηριακής θρόμβωσης (314,317,378,379). Στη μελέτη Leiden Thrombophilia Study αναφέρθηκε για πρώτη φορά η συσχέτιση μεταξύ των υψηλότερων επιπέδων παράγοντα VIII και της φλεβικής φλεβοθρόμβωσης και τα αποτελέσματά της καθόρισαν τον παράγοντα VIII σαν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρόμβωση, με λόγο αναλογιών κινδύνου (OR) 2.3 (95% CI 1.3–3.8) για επίπεδα FVIII μεταξύ 100-125 IU/dL συγκριτικά με τα επίπεδα <100 IU/dL, 3.0 (95% CI 1.6–5.7) για επίπεδα FVIII μεταξύ 125-150 και 4.8 (95% CI 2.3–10.0) για επίπεδα FVIII >150 IU/dL (380). Τα στοιχεία που προήλθαν από τη μελέτη Genetic Attributes and Thrombosis Epidemiology (GATE) ανέδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα παράγοντα VIII (>200 IU/dL) και VWF (>150 IU/dL) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στη μαύρη φυλή (OR 1.97, 95% CI 1.01-3.84) και (OR 3.39, 95% CI 1.58-7.27) αντίστοιχα, με τους ασθενείς που εμφανίζουν ταυτόχρονα αυξημένα επίπεδα και των δύο παραγόντων να ενέχουν ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης (OR 4.20, 95% CI 2.24-7.89). Στην ίδια μελέτη τα υψηλά επίπεδα παράγοντα VIII (>150 IU/dL) συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης και στους μετέχοντες λευκής φυλής (OR 2.35, 95% CI 1.16-4.75) (381). Άλλες μελέτες κοορτης και ασθενών-υγιών μαρτύρων επιβεβαίωσαν, εκ νέου την παρουσία αυξημένων επιπέδων παράγοντα VIII στους ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (371,382,383).

Οι Koster και συνεργάτες συνέκριναν τις συγκεντρώσεις του παράγοντα VIII ανάμεσα σε 301 ασθενείς, ηλικίας 70 ετών ή λιγότερο με πρώτο επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης με 301 υγιείς-μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας, φύλου, εθνικότητας και βαθμού συννοσηροτήτων. Η μελέτη ανέδειξε ότι συγκριτικά με τους υγιείς-μάρτυρες, οι ασθενείς με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και επίπεδα παράγοντα VIII μεταξύ 100%-124% είχαν λόγο αναλογιών (OR) 2.3, για επίπεδα

παράγοντα VIII μεταξύ 125%-149% 3.0 και για επίπεδα παράγοντα VIII >150% 4.8 (384). Παρομοίως οι Anker και συνεργάτες έδειξαν ότι για κάθε αύξηση στα επίπεδα του παράγοντα VIII κατά 10 IU/dl, ο κίνδυνος πρώτου επεισοδίου θρομβοεμβολικής νόσου αυξανόταν κατά 10%. Επιπλέον για κάθε αύξηση στα επίπεδα του παράγοντα VIII κατά 10 IU/dl, ο κίνδυνος επεισοδίου υποτροπής θρομβοεμβολικής νόσου αυξανόταν κατά 24% (373).

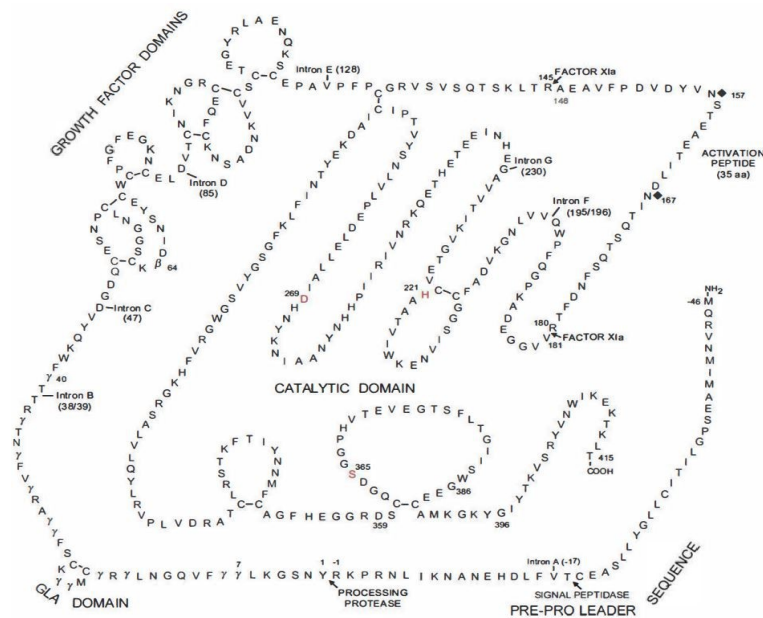
Πιο πρόσφατα, η συσχέτιση των επιπέδων του παράγοντα VIII και του αυξημένου κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής αναδείχθηκε σε μία μελέτη ασθενών-υγιών μαρτύρων όπου συμμετείχαν 2377 ασθενείς με πρώτο επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης και 2940 υγιείς-μάρτυρες. Σε αυτή τη μελέτη, ο λόγος αναλογιών κινδύνου (OR) για τον παράγοντα VIII, μετά την στάθμιση για τους όλους τους άλλους παράγοντες πήξης, ήταν 1.7 (95% CI, 1.4–2.1) για συγκριση του 2ου τεταρτημορίου (FVIII=87-108 mg/dL) με το πρώτο (FVIII <86 mg/dL), 3.1 (95% CI, 2.5–3.9) για συγκριση του 3ου τεταρτημορίου (FVIII=109-138 mg/dL) με το πρώτο, 6.0 (95% CI, 4.8–7.5) για συγκριση του 75ου-90ου εκατοστημορίου (FVIII=139-173 mg/dL) με το πρώτο τεταρτημόριο και έφτανε στο 16 (95% CI, 9.7-26.3) για συγκριση του >99ου εκατοστημορίου (FVIII >267 mg/dL) με το πρώτο τεταρτημόριο. Το αξιοσημείωτο της μελέτης ήταν ότι η λήψη του αίματος πραγματοποιήθηκε κατά μέσο όρο 10 μήνες μετά το θρομβωτικό γεγονός (385).

Τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII έχουν συσχετισθεί, επίσης με τον κίνδυνο ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και στεφανιαίας νόσου. Στη μελέτη REGARDS, η οποία συμπεριέλαβε 30239 μετέχοντες στις ΗΠΑ, ηλικίας άνω των 45 ετών, ο παράγοντας VIII μετρήθηκε σε 646 ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, 654 με στεφανιαία νόσο και 1104 υγιείς-μάρτυρες με μέση παρακολούθηση 4.5 ετών. Στη μελέτη αυτή, η αύξηση των επιπέδων του παράγοντα VIII κατά μία standard απόκλιση (44 IU/dL), ύστερα από την στάθμιση για όλους τους παράγοντες κινδύνου για υπερπηκτικότητα, εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο τόσο ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 1.26, 95% CI 1.08-1.46) όσο και στεφανιαίας νόσου (HR 1.52, 95% CI 1.29-1.79) (386). Στη μελέτη Cardiovascular Health Study, μετά από στάθμιση για τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση, ο παράγοντας VIII (διαθέσιμος σε 5121 μετέχοντες) εμφάνισε σημαντική συσχέτιση στους άρρενες με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (σχετικός κίνδυνος-RR=1.5) και τη θνητότητα (RR=1.8), ενώ στα θήλεα άτομα σχετίστηκε με τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου (RR=1.4) (317). Στη μελέτη ARIC Study ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου αυξανόταν κατά

10% έως 25% για κάθε αύξηση της τιμής των επιπέδων του παράγοντα VIII κατά ένα τεταρτημόριο (314).

1. 2. 6. Παράγοντας IX (FIX)

Ο παράγοντας IX (Mr 57.000) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μονής αλυσίδας (17% υδατάνθρακες) που αποτελείται από 415 αμινοξέα (387) (**Εικόνα 13**). Όπως η προθρομβίνη και ο παράγοντας VII, εξαρτάται από τη βιταμίνη K πρωτεΐνη και περιέχει 12 αμινοξέα γ-καρβοξυγλουταμινικού οξέος (Gla τομέας) που βρίσκεται στην αμινο-τελική περιοχή της πρωτεΐνης. Ο τομέας Gla ακολουθείται από δύο τομείς που μοιάζουν με EGF, οι οποίοι είναι σημαντικά ομόλογοι με τις αντίστοιχες περιοχές του παράγοντα VII, του παράγοντα X, της πρωτεΐνης C και της πρωτεΐνης S (388,389). Οι δύο EGF τομείς, στον παράγοντα IX, ακολουθούνται από ένα γλυκοπεπτίδιο ενεργοποίηση και μια καταλυτική περιοχή 235 αμινοξέων. Οι ανωτέρω τομείς αναγνωρίζονται εύκολα με κρυσταλλική δομή σχήματος τουλίπας, που έχει ένα στέλεχος που αποτελείται από τον αμινο-τελικό Gla τομέα και δύο EGF τομείς συνδεδεμένους με τον καταλυτικό τομέα που σχηματίζει το “άνθος”.



Εικόνα 13. Αλληλουχία αμινοξέων παράγοντα IX

(Η εικόνα προέρχεται από: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, Gilbert C. White II. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins. 2012)

Ο παράγοντας IX διασπάται σε δύο εσωτερικούς πεπτιδικούς δεσμούς αργινίνης (Arg 145-Ala και Arg 180-Val) από τον παράγοντα XIa ή το σύμπλοκο παράγοντα VIIa-TF, δημιουργώντας τον παράγοντα IXa, μια πρωτεάση σερίνης αποτελούμενης από μία ελαφριά αλυσίδα και μία βαριά αλυσίδα, συγκρατημένες μαζί με έναν δισουλφιδικό δεσμό (390). Κατά τη διάρκεια της αντίδρασης ενεργοποίησης, απελευθερώνεται ένα γλυκοπεπτίδιο 35 αμινοξέων, δημιουργώντας ένα νέο αμινο-τελικό Val 181 στη βαριά αλυσίδα. Το Val 181 στην συνέχεια εισάγεται στην “τσέπη” ενεργοποίησης του ενζύμου όπου μια ομάδα α-αμμωνίου σχηματίζει μία γέφυρα άλατος με το καρβοξυλικό τμήμα του Asp 364, ένα υπόλειμμα που βρίσκεται δίπλα στον ενεργό ιστότοπο Ser365, δημιουργώντας μία πρωτεάση σερίνης με ενεργή καταλυτική τριάδα των His 221, Asp 269 και Ser 365.

Η ρύθμιση της μεταγραφής του γονιδίου του παράγοντα IX έχει μελετηθεί περισσότερο από όλους τους εξαρτώμενους από τη βιταμίνη K παράγοντες πήξης. Αυτό οφείλεται στον φαινότυπο Leiden, μία σπάνια μορφή αιμοφιλίας B που χαρακτηρίζεται από αυτόματη διόρθωση της σοβαρής παιδικής αιμορροφιλίας B με την έναρξη της εφηβείας (391). Οι γενετικές ανωμαλίες που προσδίδουν τον γονότυπο του παράγοντα IX Leiden έχει βρεθεί ότι είναι μονήρεις αντικαταστάσεις νουκλεοτιδίου σε μια περιοχή 54-bp του εκκινητή της μεταγραφής του παράγοντα IX (392).

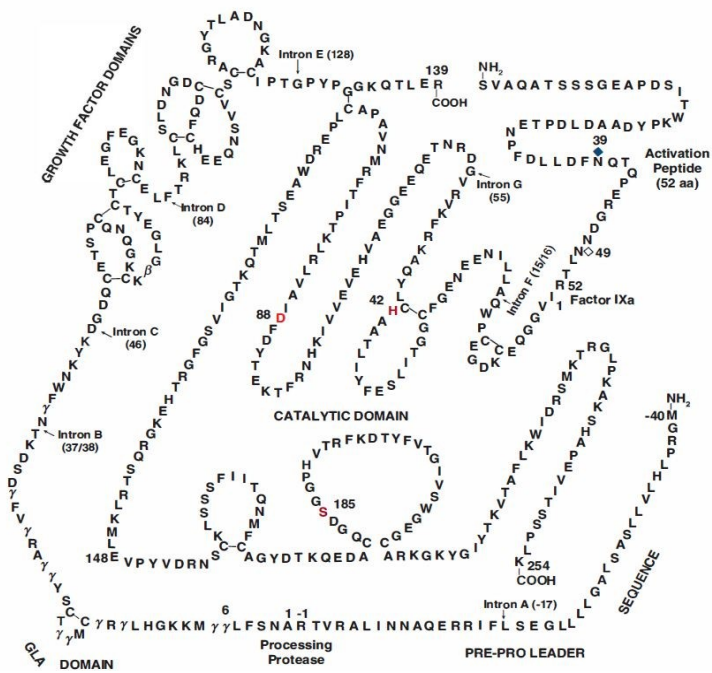
Το γονίδιο για τον παράγοντα IX (F9), όπως και για τον παράγοντα VIII, βρίσκεται στην άπω περιοχή του μακρού βραχίονα του X χρωμοσώματος. Εν τούτοις, δεν έχει ανευρεθεί συσχέτιση μεταξύ των γονιδίων για αυτές τις δύο πρωτεΐνες (387). Το γονίδιο του παράγοντα IX βρίσκεται στην περιοχή Xq27 και συνδέεται στενά με την εύθραυστη περιοχή του χρωμοσώματος X (393).

Μέχρι σήμερα, έχουν εντοπισθεί εκατοντάδες ανωμαλίες του παράγοντα IX τόσο στο επίπεδο της πρωτεΐνης όσο και του γονιδίου. Ο παράγοντας IX Chapel Hill προκαλείται από την αλλαγή G (CGT) με A (CAT) στο εξόνιο VI, προκαλώντας την αντικατάσταση His από Arg 145 (394). Αυτό έχει ως συνέπεια, την παρεμπόδιση της διάσπασης ενός δεσμού Arg-Ala από τον παράγοντα XIa κατά τη διάρκεια της διαδικασίας πήξης, μειώνοντας τη δραστηριότητα του παράγοντα IX Chapel Hill περίπου στο 8% του φυσιολογικού.

1. 2. 7. Παράγοντας X (FX)

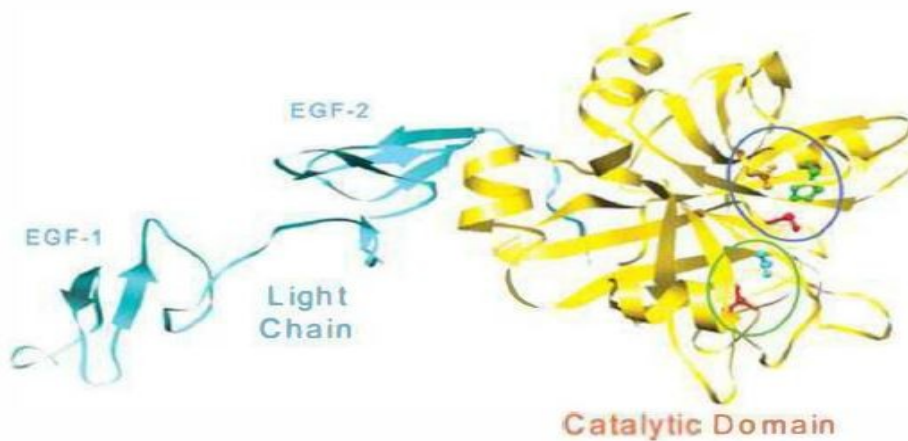
Ο παράγοντας X (Mr 58800) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη εξαρτώμενη από τη βιταμίνη K (15% υδατάνθρακες) που συντίθεται στο ήπαρ και εκκρίνεται στο πλάσμα. Ο ανθρώπινος παράγοντας X αποτελείται από μια ελαφριά αλυσίδα από 191 αμινοξέα (Mr 6200) και μια βαριά αλυσίδα 254 αμινοξέων (Mr 42000) που συγκρατούνται από έναν απλό δισουλφιδικό δεσμό (395). Η ελαφριά αλυσίδα του ανθρώπινου παράγοντα X περιέχει 11 αμινοξέα γ-καρβοξυγλουταμινικού οξέος, ένα αμινοξύ β-υδροξυασπαρτικού οξέος (αμινοξύ 63) και δύο τομείς που ομοιάζουν με EGF, ο πρώτος από τους οποίους περιέχει μια περιοχή δέσμευσης ασβεστίου υψηλής συγγένειας (396). Η βαριά αλυσίδα του παράγοντα X περιέχει το πεπτίδιο ενεργοποίησης τον καταλυτικό τομέα. Το πεπτίδιο ενεργοποίησης περιέχει, επίσης, δύο πιθανές θέσεις σύνδεσης N-υδατανθράκων, συμπεριλαμβανομένης μίας ακολουθίας Asn 39-Gln-Thr και μίας ακολουθίας Asn 49-Leu-Ser. Ο παράγοντας X συντίθεται με μια προπαρασκευαστική ακολουθία οδηγού που απαιτεί δύο στάδια επεξεργασίας για την απομάκρυνσή του. Αυτές οι αντιδράσεις καταλύονται τόσο από μια πεπτιδάση σήματος, όσο και από ένα ένζυμο που μοιάζει με φουρίνη και διασπά το υπόλειμμα Arg στο καρβοξυλικό άκρο του. Πρόσθετη επεξεργασία στο πρόδρομο μόριο μονής αλυσίδας, εμφανίζεται μεταξύ Arg 139 και Ser 143, το οποίο είναι το N-τελικό υπόλειμμα στο πεπτίδιο ενεργοποίησης. Αυτή η δραστηριότητα πρωτεάσης έχει ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση ενός βασικού τριπεπτιδίου, του Arg-Lys-Arg, και τον σχηματισμό της αλυσίδας των δύο κυκλοφορούντων μορίων που συγκρατούνται από έναν μονό δισουλφιδικό δεσμό (**Εικόνα 14**).

Στο άθικτο μόριο, η περιοχή Gla του παράγοντα X εισχωρεί εν μέρει επιφάνεια στην επιφάνεια το φωσφολιπιδίου, που είναι περίπου 61 έως 69 Å από την ενεργή τοποθεσία. Η ενεργοποίηση του παράγοντα X περιλαμβάνει τη διάσπαση ενός Arg-Ile 1 πεπτιδικού δεσμού στο αμινοτελικό άκρο της βαριάς αλυσίδας, απελευθερώνοντας ένα μικρό πεπτίδιο ενεργοποίησης 52 αμινοξέων (397). Κατά τη διάρκεια της αντίδρασης ενεργοποίησης, το νέο αμινοτελικό υπόλειμμα Ile 1 γυρίζει και αναστρέφεται στο εσωτερικό του καταλυτικού τομέα. Η νέα ομάδα α-αμμωνίου του Ile 1 σχηματίζει στη συνέχεια μια γέφυρα άλατος με την καρβοξυλική ομάδα του Asp 184 δημιουργώντας μία πρωτεάση σερίνη με ενεργή καταλυτική θέση που περιλαμβάνει His 42, Asp 88 και Ser 185 (398) (**Εικόνα 15**).



Εικόνα 14. Αλληλουχία αμινοξέων παράγοντα X

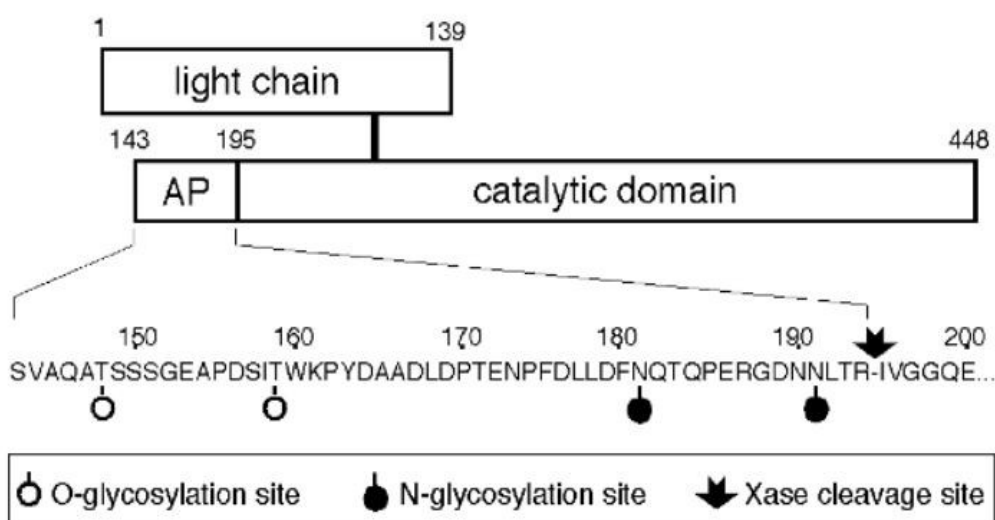
(Η εικόνα προέρχεται από: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, Gilbert C. White II. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins. 2012)



Εικόνα 15. Η κρυσταλλική δομή του παράγοντα Xα

(Η εικόνα προέρχεται από: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, Gilbert C. White II. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins. 2012)

Το γονίδιο για τον ανθρώπινο παράγοντα X (F10) περιέχει οκτώ εξόνια και επτά ιντρόνια στο χρωμόσωμα 13 στο q32-qter σε περίπου 27 kb DNA (399). Τα ιντρόνια βρίσκονται μεταξύ των καταλοίπων αμινοξέων - 17 (ιντρόνιο A), 37 και 38 (B), στο αμινοξύ 46 (C) και στο αμινοξύ 84 (D) μεταξύ των δύο τομέων δυνητικών αυξητικών παραγόντων. Το ιντρόνιο E βρίσκεται στο αμινοξύ 128 μετά τον τομέα του δεύτερου αυξητικού παράγοντα και λίγο πριν τον δισουλφιδικό δεσμό που συνδέει τις ελαφριές και βαριές αλυσίδες. Τα δύο τελευταία ιντρόνια (F και G) βρίσκονται στη βαριά αλυσίδα ή τον καταλυτικό τομέα του μορίου, μεταξύ των υπολειμμάτων 15 και 16 και στο κατάλοιπο 55. Το υπόλοιπο της καταλυτικής αλυσίδας δεν περιέχει ιντρόνια (**Εικόνα 16**).



Εικόνα 16. Μόριο παράγοντα X

(Η εικόνα προέρχεται από: Völkel Tina, Heidtmann Hans-Heinrich, Müller Rolf and Kontermann Roland. Engineering of Human Coagulation Factor X Variants Activated by Prostate-Specific Antigen. Molecular biotechnology. 2005; 29: 19-30)

Ο πρώτος ασθενής που ταυτοποιήθηκε με ανεπάρκεια παράγοντα X (400) είχε μία μονή νουκλεοτιδική αλλαγή της G σε A (GTG σε ATG) με αποτέλεσμα την αντικατάσταση της Val 148 από Met στον καταλυτικό τομέα της πρωτεΐνης. Άλλες μοριακές παρεκκλίσεις περιλαμβάνουν μερική απαλοιφή εξονίων VII και VIII, και αντικατάσταση αμινοξέων: της Arg από Gly (-20), της Lys από Glu 14, της Ser από Pro 343, και της Cys από Arg 366 (401,402). Αντικαταστάσεις αμινοξέων,

που έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια βιολογικής δραστηριότητας, έχουν βρεθεί σε ολόκληρο τον καταλυτικό τομέα καθώς και στους EGF τομείς.

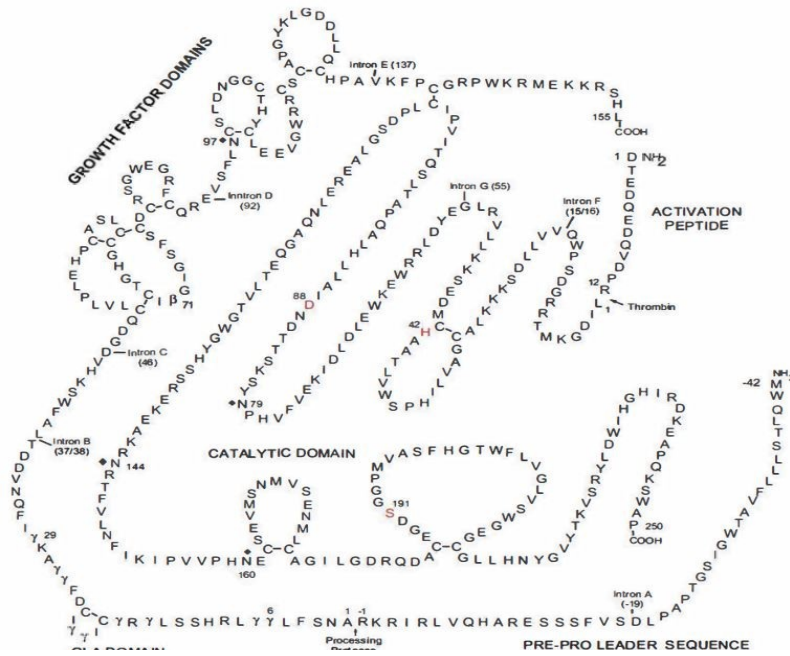
Ο παράγοντας πήξης X διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της πήξης μετατρέποντας την προθρομβίνη σε θρομβίνη η οποία εν συνεχεία συντελεί στον σχηματισμό της ινικής (403). Ο πιθανός ρόλος των αυξημένων επιπέδων του παράγοντα X στην πρόκληση φλεβικής θρόμβωσης, διερευνήθηκε σε μία μελέτη ασθενών-υγιών που διενεργήθηκε στο γενικό πληθυσμό (Leiden Thrombophilia Study, LETS) και συμπεριέλαβε 474 ασθενείς και 474 υγιείς-μάρτυρες, παρόμοιας ηλικίας και φύλου (404). Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα παράγοντα X (πάνω από την 90η εκατοστιαία αναλογία, ≥ 126 U/dl) είχαν 1.6 φορές αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης. Εν τούτοις, όταν οι εξαρτώμενοι από την βιταμίνη-K παράγοντες πήξης II, VII, IX και X εισήχθησαν ταυτόχρονα στο ίδιο μοντέλο, μόνο τα υψηλά επίπεδα παράγοντα IX παρέμειναν ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για φλεβοθρόμβωση, αναδεικνύοντας την πιθανότητα ότι η παρατηρούμενη συσχέτιση του παράγοντα X με τον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, οφειλόταν εν τέλει στα αυξημένα επίπεδα παράγοντα IX.

Ο ρόλος του παράγοντα X στις αρτηριακές θρομβώσεις αναδείχθηκε σε μία Ιταλική μελέτη κοόρτης στην οποία συμπεριλήφθησαν 1791 ασθενείς που εμφάνισαν έμφραγμα μυοκαρδίου σε νεαρή ηλικία (κάτω των 45 ετών) και 1750 υγιείς-μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας, φύλου και εθνικότητας. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση όλου του γονιδιώματος και ανιχνεύθηκαν 34 μεταλλάξεις που σχετιζόντουσαν με χαμηλότερα επίπεδα παράγοντα X. Οι υγιείς-μάρτυρες φάνηκε ότι εμφάνιζαν περισσότερες από αυτές τις μεταλλάξεις. Το 1.48% των υγιών εμφάνιζε τουλάχιστον μία μετάλλαξη εν συγκρίσει με 0.78% στους ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου (OR=0.51, 95% CI: 0.26-0.99, P=0.046), υποδηλώνοντας ότι η ύπαρξη αυτών των μεταλλάξεων που οδηγούν σε χαμηλότερα επίπεδα παράγοντα X, σχετιζόταν με χαμηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (405).

1. 2. 8. Πρωτεΐνη C (Protein C)

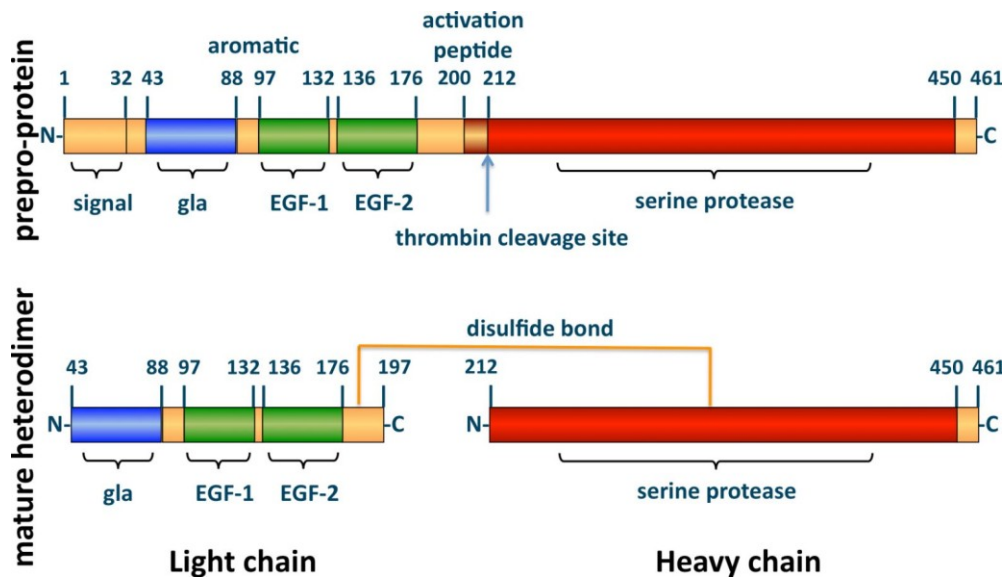
Η πρωτεΐνη C (Mr 62000) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εξαρτάται από τη βιταμίνη K και κυκλοφορεί στο αίμα ως πρόδρομος της πρωτεάσης σερίνης (406). Η πρωτεΐνη C αποτελείται από μια ελαφριά αλυσίδα από 155 αμινοξέα (Mr 21000) και μια βαριά αλυσίδα 262 αμινοξέων (Mr

41000), που συγκρατούνται μαζί με ένα δισουλφιδικό δεσμό (407) (**Εικόνα 17**). Η ελαφριά αλυσος περιέχει εννέα αμινοξέα γ-καρβοξυγλουταμινικού οξέος που ακολουθούνται από δύο τομείς που μοιάζουν με EGF (408). Η ελαφριά αλυσος έχει επίσης ένα β-υδροξυασπαρτικό οξύ που έχει αναφερθεί ότι εμπλέκεται στην σύνδεση ιόντων ασβεστίου και στην αντιπηκτική δράση της πρωτεΐνης (409). Η βαριά αλυσος της πρωτεΐνης C περιέχει ένα πεπτίδιο ενεργοποίησης ακολουθούμενο από έναν καταλυτικό τομέα πρωτεάσης σερίνης. Η πρωτεΐνη έχει επίσης τέσσερις θέσεις σύνδεσης για υδατάνθρακες που συνδέονται με Asn, συμπεριλαμβανομένων του αμινοξέος 97 στην ελαφριά αλυσος και των αμινοξέων 79, 144 και 160 στη βαριά αλυσος (**Εικόνα 18**). Η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C από τη θρομβίνη επιταχύνεται πολύ από τη θρομβομοντουλίνη (410). Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C στη συνέχεια απενεργοποιεί τους παράγοντες Va και VIIIa με μικρή πρωτεόλυση παρουσία ασβεστίου και φωσφολιπιδίων (411). Η πρωτεΐνη C δρα στις τελευταίες αντιδράσεις ως συμπαράγοντας (412). Η μετατροπή της πρωτεΐνης C σε πρωτεάση σερίνης (APC) από τη θρομβίνη οφείλεται στη διάσπαση ενός πεπτιδικού δεσμού Arg-Leu στην αμινοτελική περιοχή της βαριάς αλυσίδας, δημιουργώντας ένα πεπτίδιο ενεργοποίησης 12 αμινοξέων και ένα νέο αμινοτελικό Leu 1. Το πρόσφατα σχηματισμένο α-αμμώνιο του Leu 1 αναδιπλώνεται πίσω στον καταλυτικό τομέα όπου σχηματίζει γέφυρα άλατος ανάμεσα στην καρβοξυλική ομάδα του Asp 190 και μιας πρωτεάσης σερίνης με ένα ενεργό σύστημα φόρτισης που περιλαμβάνει His 42, Asp 88 και Ser 191.



Εικόνα 17. Αλληλλουχία αμινοξέων πρωτεΐνης C

(Η εικόνα προέρχεται από: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, Gilbert C. White II. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins. 2012)



Εικόνα 18. Μόριο πρωτεΐνης C

(Η εικόνα προέρχεται από: Winther-Larsen A, Kjaergaard AD, Larsen OH, Hvas AM, Nissen PH. Protein C deficiency; PROC gene variants in a Danish population. Thromb Res. 2020; 185: 153-159)

Το γονίδιο της ανθρώπινης πρωτεΐνης C βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2 στο q14-21 και εκτείνεται σε περίπου 11 kb DNA (413). Το γονίδιο περιέχει εννέα εξόνια και οκτώ ιντρόνια. Το πρώτο ιντρόνιο βρίσκεται στην 5' μη κωδικοποιούμενη περιοχή του γονιδίου ενώ τα άλλα επτά βρίσκονται στην κωδικοποιούμενη περιοχή του γονιδίου (408). Τα ιντρόνια κυμαίνονται σε μέγεθος από 92 έως 2.688 nts και τα εξόνια κυμαίνονται σε μέγεθος από 25 έως 885 nts. Η 5' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου της πρωτεΐνης C περιέχει μία επιπλέον σύντομη μη κωδικοποιούμενη ακολουθία που αντιστοιχεί σε ένα αμετάφραστο εξόνιο. Αυτό το εξόνιο διαχωρίζεται από το κωδικόνιο έναρξης της μετάφρασης με ένα ιντρόνιο 1463-bp (414).

Έχουν βρεθεί πολλές μεταλλάξεις της πρωτεΐνης C σε ασθενείς με κληρονομική θρομβοφιλία, συμπεριλαμβανομένης μίας μετάλλαξης της Arg 306, μίας αντικατάστασης της Arg 169 με Trp στην τοποθεσία διάσπασης ενεργοποίησης, μίας αντικατάστασης της Trp 402 με Cys και μεταλλάξεων του εκκινητή (415,416).

Η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (activated protein C resistance, APC-R) είναι μία εκ των συχνότερων αιτιών θρομβοφιλίας. Ανευρίσκεται στο 20-30% των ασθενών με ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου. Η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C προκαλείται από αντικατάσταση της arg 506 από gln στο γονίδιο του παράγοντα V, λόγω μετάλλαξης. Η μετάλλαξη αυτή εμποδίζει την απενεργοποίηση του ενεργοποιημένου παράγοντα V από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C by activated protein C. Η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C αυξάνει τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης κατά 5-10 φορές στους ετεροζυγώτες και κατά 50-100 φορές στους ομοζυγώτες (417).

Στη αναδρομική μελέτη των Mateo και συν. η οποία συμπεριέλαβε 2132 ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο, βρέθηκε ότι 68 ασθενείς (3.19%) εμφάνισαν ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, 155 (7.27%) ανεπάρκεια πρωτεΐνης S και 10 (0.47%) ανεπάρκεια αντιθρομβίνης (418). Στη αναδρομική μελέτη των Limperger και συν. η οποία συμπεριέλαβε 367 παιδιά ηλικίας 1-18 ετών με θρομβοεμβολική νόσο βρέθηκε ότι τα 25 (6.8%) εμφάνιζαν ανεπάρκεια πρωτεΐνης C (419). Στη μελέτη των Turan και συν. η οποία συμπεριέλαβε 88 ασθενείς με ΠΕ βρέθηκε ότι 5 ασθενείς (5.7%) εμφάνισαν ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, 12 (13.6%) ανεπάρκεια πρωτεΐνης S και 1 (1.1%) ανεπάρκεια αντιθρομβίνης. Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S εμφάνισε συσχέτιση με την υποτροπή της ΠΕ ($p=0.040$), ενώ τα επίπεδα της πρωτεΐνης C ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα των ασθενών που εμφάνισε υποτροπή της ΠΕ ($102.31\pm 30.73\%$ έναντι $120.36\pm 26.05\%$, $p=0.049$) (420).

Στη μελέτη των Martos και συν. η οποία συμπεριέλαβε 253 ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο και 249 υγιείς-μάρτυρες βρέθηκε ότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης C ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο (median, IQR: 1.05, 0.83–1.23) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (1.25, 1.08–1.60) ($p < 0.0001$) (421). Τα επίπεδα της πρωτεΐνης C < 0.69 ng/mL (5η εκατοστιαία θέση της ομάδας ελέγχου) αύξαναν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου κατά 4.2 φορές. Ένα επιπλέον ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης αυτής ήταν ότι 17 ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο (17.3%) εμφάνισαν επίπεδα πρωτεΐνης C < 0.69 ng/mL, ενώ μόνο 2 υγιείς-μάρτυρες (1.3%) εμφάνισαν επίπεδα πρωτεΐνης C < 0.69 ng/mL (421).

Στη μελέτη των Altinisik και συν. η οποία συμπεριέλαβε 50 ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο και 25 υγιείς-μάρτυρες, βρέθηκε η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C ήταν το αίτιο της θρόμβωσης σε 9 από τους ασθενείς (18%), ενώ δεν ανιχνεύθηκε σε κανένα από τα άτομα της ομάδας ελέγχου (422).

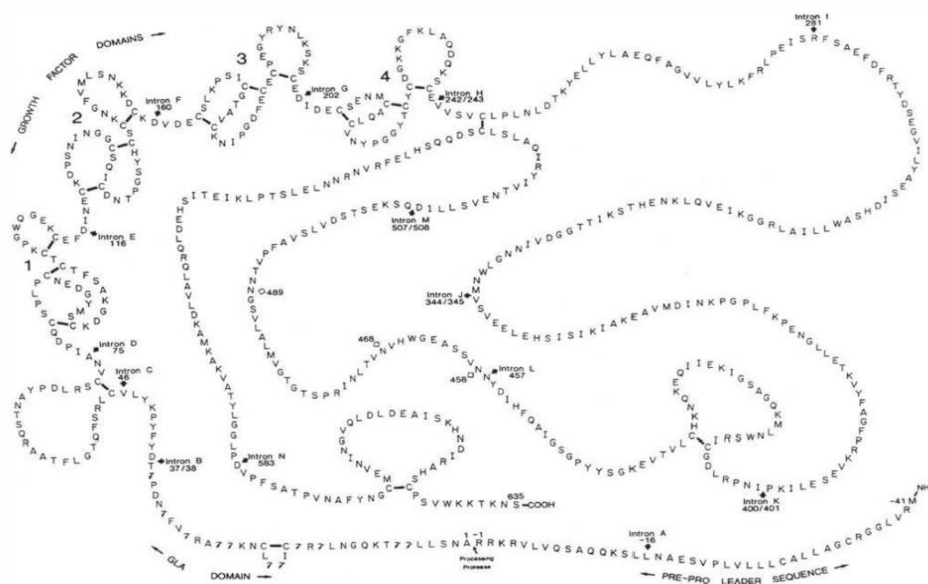
Στη μελέτη των Mahmoodi και συν. η οποία συμπεριέλαβε 552 ασθενείς με θρόμβωση αρτηριακού σκέλους (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριακή νόσο) οι 39 (7.1%) εμφάνισαν ανεπάρκεια πρωτεΐνης S, οι 40 (7.2%) ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και οι 12 (2.2%) ανεπάρκεια αντιθρομβίνης. Μετά την στάθμιση για την ηλικία και άλλους παράγοντες αθηροθρόμβωσης οι ασθενείς με ανεπάρκεια πρωτεΐνης S εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης κατά 4.6 φορές (95% CI, 1.1-18.3), οι ασθενείς με ανεπάρκεια πρωτεΐνης C κατά 6.9 φορές (95% CI, 2.1-22.2) και οι ασθενείς με ανεπάρκεια αντιθρομβίνης κατά 1.1 φορές (95% CI, 0.1-10.9) (423).

Στη μελέτη κοόρτης των Majiid και συν αναδεικνύεται η αυξημένη επίπτωση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, σε άτομα ηλικίας κάτω των 40 ετών που αποδίδονται σε ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C (424).

1. 2. 9. Πρωτεΐνη S (Protein S)

Η ανθρώπινη πρωτεΐνη S (Mr 69000) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη πλάσματος μονής αλύσου (7.8% υδατάνθρακες) που περιέχει 10 αμινοξέα γ-καρβοξυγλουταμικού οξέος και απαιτεί βιταμίνη K για την ηπατική βιοσύνθεση της (425) (**Εικόνα 19**). Η πρωτεΐνη S λειτουργεί ως συμπαράγοντας της APC (426) στην απενεργοποίηση των παραγόντων Va (412) και VIIIa (427) και η ανεπάρκεια της οδηγεί σε προδιάθεση για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (428). Η συγκέντρωση της πρωτεΐνης S

στο ανθρώπινο πλάσμα είναι περίπου 25 $\mu\text{g/mL}$, εκ των οποίων το 40% βρίσκεται ελεύθερη και 60% στο στοιχειομετρικό σύμπλεγμα με C4b συνδεδεμένη πρωτεΐνη (429). Ο σύνθετος σχηματισμός δεν οδηγεί σε απενεργοποίηση του C4b, αν και η πρωτεΐνη S δεν λειτουργεί πλέον ως συμπράγοντας (430).

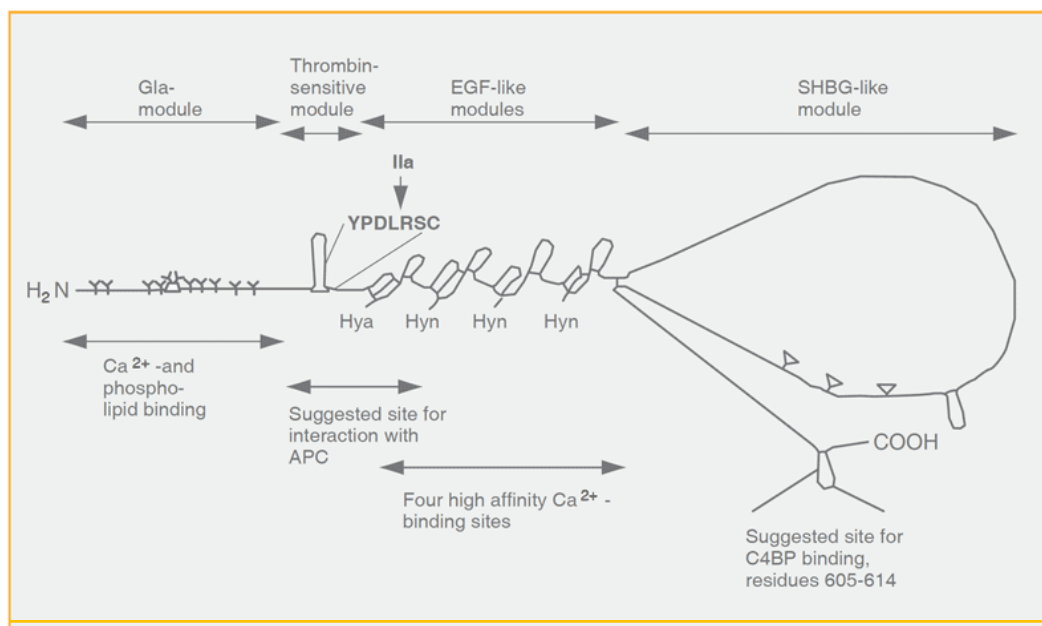


Εικόνα 19. Αλληλουχία αμινοξέων πρωτεΐνης S

(Η εικόνα προέρχεται από: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, Gilbert C. White II. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins. 2012)

Το γονίδιο της ανθρώπινης πρωτεΐνης S (PROS I) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q11, εκτείνεται σε περισσότερα από 80 kb και περιέχει 15 εξόνια που διακόπτονται από 14 ιντρόνια (431). Όλες νουκλεοτιδικές ακολουθίες γύρω από τα όρια ιντρονίων-εξονίων ακολουθούν την ακολουθία AG/GT. Υπάρχουν έξι επαναλήψεις Alu σε ολόκληρο το γονίδιο. Η ακολουθία σήματος κωδικοποιείται από το πρώτο εξόνιο, το πεδίο προπεπτιδίου και τον τομέα Gla από το δεύτερο εξόνιο, μικρή έκταση των αρωματικών υπολειμμάτων από το τρίτο εξόνιο και την ευαίσθητη στη θρομβίνη περιοχή από το τέταρτο εξόνιο. Ο καθένας από τους τέσσερις EGF τομείς κωδικοποιείται από ένα μόνο εξόνιο, ενώ η περιοχή της σφαιρίνης που συνδέεται με τις στεροειδείς ορμόνες (steroid hormone-binding globulin-SHBG) κωδικοποιείται από επτά εξόνια όπως στο ανθρώπινο

γονίδιο SHBG. Οι τρεις πιθανές θέσεις γλυκοζυλίωσης κωδικοποιούνται σε ένα μόνο εξόνιο (432) (Εικόνα 20).



Εικόνα 20. Μόριο πρωτεΐνης S

(Η εικόνα προέρχεται από: Li ZY, Zhang LP, Li B, Zhang P, Wang MN, Wang GQ, Zhang WH. Hereditary protein S deficiency: survey results from a Chinese pedigree. 2020; 48: 831-836)

Έχουν αναγνωρισθεί δύο αντίγραφα του γονιδίου για την ανθρώπινη πρωτεΐνη S, και το δεύτερο γονίδιο είναι ένα ψευδογονίδιο (433). Το τελευταίο εκτείνεται πάνω από 55 kb και δείχνει επίσης την απουσία του εξονίου 1, νουκλεοτιδικές αντικαταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου ενός κωδικονίου τερματισμού, παρεμβολών και διαγραφών που έχουν ως αποτέλεσμα μετατοπίσεις πλαισίου και το συνακόλουθο, εντός πλαισίου, κωδικόνιο τερματισμού. Η συνολική ομολογία μεταξύ των εξονίων του γονιδίου για την πρωτεΐνη S και εκείνων του ψευδογονιδίου είναι 97%, υποδεικνύοντας ότι αυτά τα δύο γονίδια διαφοροποιήθηκαν πρόσφατα. Διαγραφή του μεσαίου τμήματος του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη S, έχει αναγνωρισθεί στο DNA ασθενών με ανεπάρκεια πρωτεΐνης S (434) και διμορφισμός στη θέση 460 (Ser σε Pro) σε μία από τις τρεις πιθανές θέσεις γλυκοζυλίωσης που συνδέονται με Asn (435).

Η πρωτεΐνη S είναι μία πρωτεΐνη εξαρτώμενη από τη βιταμίνη K και η οποία δρα σαν συμπαράγοντας της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C για την απενεργοποίηση των παραγόντων Va και VIIIa (436). Η πρωτεΐνη S ελαττώνει την απόσταση μεταξύ του δραστικού σημείου της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C και της μεμβράνης φωσφολιπιδίων, επιτρέποντας την σωστή τοποθέτηση της πρωτεΐνης C ως προς τα σημεία κάθαρσης των παραγόντων Va και VIIIa (437).

Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S είναι σπάνια στον γενικό πληθυσμό με επιπολασμό μικρότερο του 0.5% (436). Συχνότερα η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S προκαλείται από ετερόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο κωδικοποίησης, οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου φλεβικής θρόμβωσης κατά 5 έως 10 φορές και συνοδεύεται από επίπεδα πρωτεΐνης S 35–60% στο πλάσμα (436,438).

Στη μελέτη των Gjoni et al και συν. η οποία συμπεριέλαβε 237 ασθενείς με ΠΕ, εκ των οποίων οι 164 (69.2%) εμφάνισαν ιδιοπαθή ΠΕ, τα επίπεδα της πρωτεΐνης S ήταν $66.5 \pm 25\%$, ενώ στην πολυπαραγοντική ανάλυση τα επίπεδα της πρωτεΐνης S αποτελούσαν ανεξάρτητο παράγοντα για την εμφάνιση ΠΕ (OR 0.97, 95% CI 0.95-0.99) (439). Στη μελέτη των Kinoshita και συν. η οποία συμπεριέλαβε 85 Ιάπωνες με θρομβοεμβολική νόσο, οι 19 (22.3%) εμφάνισαν ανεπάρκεια πρωτεΐνης S και οι 8 (9.4%) ανεπάρκεια πρωτεΐνης C (440). Στη αναδρομική μελέτη των Limperger και συν. η οποία συμπεριέλαβε 367 παιδιά ηλικίας 1-18 ετών με θρομβοεμβολική νόσο βρέθηκε ότι τα 30 (8.2%) εμφάνιζαν ανεπάρκεια πρωτεΐνης S (419).

Στη αναδρομική μελέτη των Mateo και συν. η οποία συμπεριέλαβε 2132 ασθενείς με θρομβοεμβολική νόσο, βρέθηκε ότι 68 ασθενείς (3.19%) εμφάνισαν ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, 155 (7.27%) ανεπάρκεια πρωτεΐνης S και 10 (0.47%) ανεπάρκεια αντιθρομβίνης (418). Στη μελέτη των Turan και συν. η οποία συμπεριέλαβε 88 ασθενείς με ΠΕ βρέθηκε ότι 5 ασθενείς (5.7%) εμφάνισαν ανεπάρκεια πρωτεΐνης C, 12 (13.6%) ανεπάρκεια πρωτεΐνης S και 1 (1.1%) ανεπάρκεια αντιθρομβίνης. Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S εμφάνισε συσχέτιση με την υποτροπή της ΠΕ ($p=0.040$), ενώ τα επίπεδα της πρωτεΐνης C ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα των ασθενών που εμφάνισε υποτροπή της ΠΕ ($102.31 \pm 30.73\%$ έναντι $120.36 \pm 26.05\%$, $p=0.049$) (420).

Στη μελέτη των Mahmoodi και συν. η οποία συμπεριέλαβε 552 ασθενείς με θρόμβωση αρτηριακού σκέλους (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριακή νόσο) οι 39 (7.1%) εμφάνισαν ανεπάρκεια πρωτεΐνης S, οι 40 (7.2%) ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και οι 12 (2.2%) ανεπάρκεια

αντιθρομβίνης. Μετά την στάθμιση για την ηλικία και άλλους παράγοντες αθηροθρόμβωσης οι ασθενείς με ανεπάρκεια πρωτεΐνης S εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης κατά 4.6 φορές (95% CI, 1.1-18.3), οι ασθενείς με ανεπάρκεια πρωτεΐνης C κατά 6.9 φορές (95% CI, 2.1-22.2) και οι ασθενείς με ανεπάρκεια αντιθρομβίνης κατά 1.1 φορές (95% CI, 0.1-10.9) (423).

1. 2. 10. Αντιθρομβίνη (antithrombin-AT)

Η αντιθρομβίνη (Mr 58200) είναι ένας κύριος αναστολέας πρωτεάσης σερίνης που συντίθεται στο ήπαρ και εκκρίνεται στο πλάσμα, όπου κυκλοφορεί σε συγκέντρωση περίπου 150 µg/mL. Η αντιθρομβίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μονής αλύσου (9% υδατάνθρακες) και περιέχει 432 αμινοξέα και τέσσερις θέσεις γλυκοζυλίωσης που βρίσκονται στο Asn 96, Asn 135, Asn 155 και Asn 192 (μορφή α). Περίπου 10% της πρωτεΐνης που ανευρίσκεται στο πλάσμα γλυκοζυλιώνεται σε τρεις μόνο θέσεις και στερείται γλυκοζυλίωσης στο Asn135. Στο πλάσμα κυκλοφορεί σε 2 ισομορφές (γλυκομορφές): η κυρίαρχη γλυκομορφή-α (AT-a glycoform) αποτελεί το 90% της συνολικής αντιθρομβίνης πλάσματος, ενώ η ελάσσων γλυκομορφή-β (AT-b glycoform) αποτελεί <10% της συνολικής αντιθρομβίνης πλάσματος (441). Η αντιθρομβίνη είναι μέλος της οικογένειας των αναστολέων πρωτεάσης σερίνης, 34 από τις οποίες έχουν βρεθεί σε 10 διαφορετικά ανθρώπινα χρωμοσώματα. Αυτές οι πρωτεΐνες έχουν κοινή ομολογία αλληλουχίας αμινοξέων κατά 25% έως 35% και μοιράζονται έναν διατηρημένο τριτογενή πυρήνα τομέα του περίπου 350 αμινοξέα που περιλαμβάνουν οκτώ ή εννέα α-έλικες και 3 β-φύλλα (442) (**Εικόνα 21**).

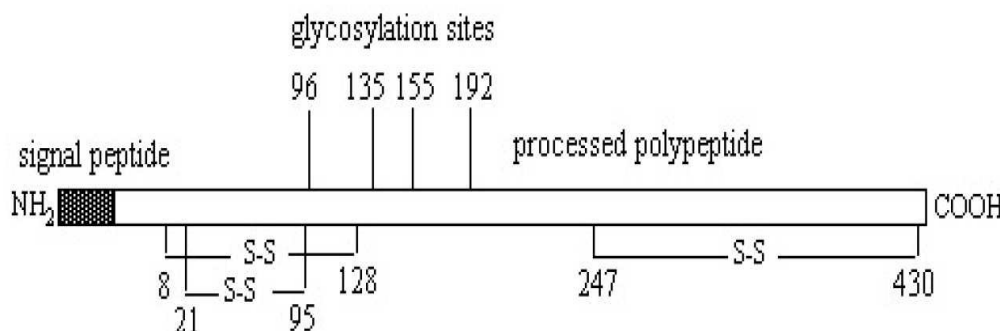
AT-III	HGSPVDICTAKER-----	13
ZPI	LAPSPQSPETPAPO-----NQ---	16
PCI	HRHPR-----	6
HCF2	GSKGPLDQLEKGGETAQSADEPQWEQLNNKNLS	32
AT-III	-----DIPMNPICIYRSP-EKKATEDEGSEOK-----	39
ZPI	-----TSRVVQAPKEEEDQEASEEKASEE-----	43
PCI	-----EMKRV-----D--LHVG---ATVAP-----	23
HCF2	MPLLPAADFHKENTVTNDWIPEGEEDDYLDLEKIFSEDDYDIDIVDSLVSPTSDVSAG	92
AT-III	---IPEATNRRVWELSKANSRFATFFYQHLADSKNDNDNIFLSPLSISTAFAMTKLGACN	96
ZPI	---KAWLMASR-QOLAKETSNFGFSLLRKISMHRD--GNMVFSPFGMSLAMTGLMLGATG	97
PCI	-----SSR-----RDFTFDLRALASAAPS-QNIFSPVSISSMLAMLSLGLGAGS	66
HCF2	NILQLFHGKSRIGRINILNAKFAFNLYRVLKQDVNTFDNIFIAVPGISTAMGMTSLGLKG	152
AT-III	DTLQQLMEVFKFDTIS---EKTSDQIHFFFAKLNCRLYRKANKSSKLVSANRFLGDKSL	152
ZPI	PTETQIKRGLHLQALK---PTKPLGLPSLEKGLRETLR--NLELGLTQGSFAFHKDF	151
PCI	STKMQILREGLGLNLQK---SSEKELHRGFQQLLQELNQP-RDGFQLSLGNALFTDLVV	120
HCF2	ETHEQVHSLHFVKDFVNASSKYEITTIHNLFRKLTHLFR--NFGYTLRSVNDLYIQOKE	211
AT-III	TFNETYQDISELVYGAQLQPLDFKENAEQSRAAINKVSNKTEGRITDVIPSEAINELTV	212
ZPI	DVKETEFNLSKRYFDTECVEMNFRNAS-QAKRLMNHVINKETRGKIPKLF--DEINPETK	208
PCI	DLQDTFVSAMKTLYLADTFPTNFRDSA-GAMKQINDYVAKQTKGKIVDLL--KNLDSNAV	177
HCF2	PILLDEKTKVREYFAEAQIADFSDPA-FISKTNH-IMKLTKGLIKDAL--ENIDEATO	267
AT-III	LVLVNTIYFKGLWKSKEFSPENTRKELFYKADGESCSASMMYQEGKFRYR-RVAEGTQVLE	271
ZPI	LILLVDYILFKGKWLTPDFDVFTEVDTFHLDKYKTIKVPMMYGAGKEASTFDKFRCHVLK	268
PCI	VIMVNYIFFKAKWETSFNHKGTEQDFVYVTSVVRVPMMSREDQYHYLLDRNLSCRVVG	237
HCF2	MMILNCIYFKGSWVNFVEMTHNHNFRINEREVVKVSMQTKGNFLAANDQELDCDILQ	327
AT-III	LPFKGDDITMVLILEKPEKSLAKVEKELTPEVLQEWLDELEEMLVVHMFRFRIEDGFSL	331
ZPI	LPYQG-NATMLVLMERKMGDHLALEDYLTDLVETWLRNKRNMVFFPKFKLDQKYM	327
PCI	VPYQG-NATALFILPSE-GMQQVENGLESEKTLRKLKMFKRQLELYLPKFSIEGYSQI	295
HCF2	LEXVG-GISMLIVVPHKMSGMKTLAQLTFRVVERWQKSMNTNRTREVLKPKFKLEKNYL	386
AT-III	KEQLQDMGLVDLFSPEKSLPGIIVAEGRDDLYSDAFHKAFLVNEEGSEAAASTAVVIA	391
ZPI	HELLRQMGIRRIIFSE-FADLSELATGRN-LQVSRVLQRTVIEVDERGTEAVAGILSEIT	385
PCI	EKVLPSLGISNVETS-HADLSGISNH-SN-IQVSEMVHKAVVEVDEGTRAAATGTIFP	352
HCF2	VESIKLGMGIRMLFDK-NCNMAGISDQ-R--IADLFKQCTITVNEEGTOATTVTVGF	442
AT-III	GRSLNFRVTFKANRPFVFIREVPLNTIIFMGRVANPCVK	432
ZPI	AYSMPF---VIKVDPRPFHMIYEETSGMLLFLGRVVPNTLL	423
PCI	FRSARLNSQRLVFNRPFLMFIVDN---NILEFLGKVNRP---	387
HCF2	PLSTOV---RFTVDRPFLFLIYEHRTSCLLFMGRVANPSRS	480

Εικόνα 21. Αλληλουχία αμινοξέων αντιθρομβίνης

Η κοινή αλληλουχία αμινοξέων των 4 πρωτεϊνών σκιαάζεται με γκρι χρώμα. AT, antithrombin; ZPI, protein Z inhibitor; PCI, protein C inhibitor; HCF2, heparin cofactor 2. (Η εικόνα προέρχεται από: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, Gilbert C. White II. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins. 2012)

Το cDNA που κωδικοποιεί την αντιθρομβίνη παρασκευάστηκε από ανθρώπινο RNA ήπατος και αποτελεί μια αλληλουχία σήματος 32-αμινοξέων ακολουθούμενη από αλυσίδα πολυπεπτιδίου 432-αμινοξέων (443). Το γονίδιο για την αντιθρομβίνη βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 q23-25 και περιέχει περίπου 13.4 kb DNA. Περιέχει επτά εξόνια (συμπεριλαμβανομένων των εξονίων IIIA και IIIB) και έξι ιντρόνια. Το γονίδιο επίσης έχει εννέα πλήρη στοιχεία επανάληψης Alu και μία αλληλουχία Alu μερικού μήκους, ένας ασυνήθιστα μεγάλος αριθμός αλληλουχιών επανάληψης Alu για ένα ανθρώπινο γονίδιο (Εικόνα 22). Έχουν ταυτοποιηθεί περισσότερες από 50 μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την αντιθρομβίνη, που εντοπίζονται συχνά σε περιοχές του γονιδίου που

κωδικοποιεί αμινοξέα που βρίσκονται εντός ή κοντά στην αντιδραστική θέση βρόχο ή τη θέση δέσμωσης της ηπαρίνης στην αντιθρομβίνη (444).



Εικόνα 22. Μόριο αντιθρομβίνης

(Η εικόνα προέρχεται από: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, Gilbert C. White II. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins. 2012)

Η αντιθρομβίνη αποτελεί ισχυρό αντιπηκτικό παράγοντα και ασκεί τη δράση της αναστέλλοντας τον ενεργοποιημένο παράγοντα XIa, IXa, VII και εν τέλει τον ενεργοποιημένο παράγοντα Xa και τον σχηματισμό της θρομβίνης (445,446). Επίσης αναστέλλει τον παράγοντα XII και την προκαλικρεΐνη. Η διαδικασία αυτή επιταχύνεται κατά 2000 φορές ή και περισσότερο από την παρουσία ηπαρίνης, η οποία προκαλεί διαμόρφωση της πρωτεάσης σερίνης-στόχου, ενώ τροποποιεί και επιταχύνει τη σύνδεση με τη θρομβίνη. Το υπόστρωμα της ακολουθίας αναγνώρισης που περιέχει τον αντιδραστικό κεντρικό βρόχο (RCL) περίπου 20 αμινοξέων και το αντιδραστικό του Arg 393 βρίσκονται στην κορυφή του αναστολέα και εν μέρει αναστέλλεται απουσία της ηπαρίνης. Παρουσία της ηπαρίνης, μια επέκταση σχηματίζεται στην κορυφή της έλικας D και μια αλλαγή προς τα δεξιά εμφανίζεται στο RCL. Αυτό κάνει το αντιδραστικό Arg 393 στο RCL του αναστολέα πιο εύκολα διαθέσιμο για αλληλεπίδραση με τις πρωτεάσες σερίνης στόχους (447).

Η ανεπάρκεια AT απαντάται στη συγγενή (κληρονομική) μορφή και στην επίκτητη (445). Η κληρονομική μορφή ανεπάρκειας AT εμφανίζει αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 1:2000 – 1:5000. Η δραστηριότητα της αντιθρομβίνης κυμαίνεται

μεταξύ 40% - 60%. Η ομόζυγη μορφή κληρονομικής ανεπάρκειας AT σπάνια είναι θανατηφόρα. Ανευρίσκεται σε ποσοστό 20% των ατόμων με φλεβική θρόμβωση κυρίως των κάτω άκρων. Γενικότερα άτομα με συγγενή έλλειψη AT εμφανίζουν αυξημένο ποσοστό φλεβικών θρομβώσεων κάτω άκρων. Σπάνια στα άτομα αυτά εμφανίζεται και αρτηριακή θρόμβωση. Η ανεπάρκεια AT στατιστικά εμφανίζεται στο 40% στα άτομα με θρομβοφιλία και 0,16% στον φυσιολογικό πληθυσμό.

Η συγγενής ανεπάρκεια AT εμφανίζει 2 υποκατηγορίες. Τον τύπο I και τον τύπο II ανεπάρκειας AT. Τα άτομα με τύπο 1 συγγενούς έλλειψης AT (ελαττωμένη δραστικότητα – ελαττωμένη συγκέντρωση AT) θα εμφανίσουν θρομβοεμβολικές επιπλοκές πριν φτάσουν τα 40 χρόνια τους με ίση κατανομή φύλου (άνδρες, γυναίκες). Στα άτομα με τύπου II συγγενή έλλειψη AT (ελαττωμένη δραστικότητα – φυσιολογική συγκέντρωση αντιθρομβίνης) ο κίνδυνος θρομβώσεων είναι χαμηλότερος. Στην ανεπάρκεια τύπου I συμβαίνει έκπτωση της βιολογικής και αντιγονικής δραστηριότητας του μορίου AT σε ποσοστό 50% περίπου, που οφείλεται σε σημειακές μεταλλάξεις αλλαγής αναγνωστικού πλαισίου, εισδοχές και μερικές φορές ολική έλλειψη του γονιδίου. Στην ανεπάρκεια τύπου II παρατηρείται φυσιολογική αντιγονική δραστηριότητα αλλά μειωμένη βιολογική λειτουργικότητα λόγω της παραγωγής δυσλειτουργικής AT. Επίσης διακρίνονται 3 υποκατηγορίες ανάλογα με τη θέση της μετάλλαξης που συμβαίνει στο μόριο της AT.

Νοσηρότητα – Θνητότητα έλλειψης AT

Τα άτομα με ετερόζυγο, τύπου 1, ανεπάρκεια αντιθρομβίνης εμφανίζουν θρομβοεμβολικές επιπλοκές συνήθως θρομβώσεις των εν τω βάθει αγγείων (ποσοστό 1% ετησίως) με έναρξη από ηλικία 15 ετών. Η γενική στατιστική εκτίμηση στα άτομα αυτά υπολογίζεται περίπου 50% - 85% για την εμφάνιση θρομβώσεων. Τα άτομα με τύπου II ανεπάρκεια AT έχουν πιθανότητες θρομβώσεων 6 - 20%. Η έλλειψη AT κατά την κύηση, προκαλεί: α) απώλεια εμβρύου, β) προεκλαμψία, γ) υπέρταση – θρομβοπενία, δ) αιμόλυση, ΔΕΠ, αύξηση ενζύμων ήπατος. Το νεφρωσικό σύνδρομο προκαλεί ελάττωση AT, και αυξημένη συχνότητα φλεβικών θρομβώσεων (νεφρικές φλέβες 80% - εν τω βάθει θρομβώσεις 40% - 3% αρτηριακές θρομβώσεις. Στις επιπλοκές έλλειψης της AT περιλαμβάνονται: οι θρομβώσεις αρτηριών και φλεβών, το μεταφλεβιτιδικό σύνδρομο, οι υποτροπιάζουσες εν τω βάθει θρομβώσεις, οι άτυπες θρομβώσεις (σύνδρομο Budd – Chiari), η ισχαιμική κολίτιδα (θρόμβωση μεσεντερίου). Η ανεπάρκεια της AT εμφανίζεται σε ίση συχνότητα

στους άνδρες και τις γυναίκες, χωρίς να υπάρχουν φυλετικές διακρίσεις (εξαίρεση αυτού η πρόσφατη ανακάλυψη και καινούργιων μεταλλάξεων σε πληθυσμούς της Άπω Ανατολής). Οι εκδηλώσεις της έλλειψης AT εξαρτώνται απόλυτα από την σοβαρότητα του κληρονομούμενου γενετικού ελαττώματος και επηρεάζονται από την συνύπαρξη άλλων παραγόντων (άλλες μεταλλάξεις, φάρμακα, νοσήματα). Η ομόζυγη πάντως παρουσία έλλειψη AT μπορεί να προκαλέσει: αυτόματη αποβολή εμβρύου, ελλιποβαρή νεογνά (θρομβώσεις στον πλακούντα), σοβαρά θρομβωτικά επεισόδια κατά τη γέννηση. Άλλοι παράγοντες κινδύνου οι οποίοι συντελούν στη θρομβοφιλική διάθεση που προκαλείται από έλλειψη AT είναι: Τα χορηγούμενα από το στόμα αντισυλληπτικά φάρμακα, η ορμονική υποκατάσταση, η έλλειψη παράγοντα φυσιολογικής πήξης (παράγοντας Leiden – μετάλλαξη 20210 προθρομβίνης). Οι ετεροζυγώτες AT έχουν πιθανότητα εμφάνισης θρομβώσεων (σε διάφορες αναλογίες).

Η επίκτητη ανεπάρκεια AT μπορεί να οφείλεται σε: 1. Μειωμένη σύνθεση AT, όπως συμβαίνει σε ηπατική νόσο, εγκαύματα και φλεγμονώδεις νόσους εντέρου και 2. αυξημένη κατανάλωση AT, όπως στη Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ), σε νεοπλασίες, σε θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (448).

Η κληρονομούμενη ανεπάρκεια AT συνήθως παρουσιάζεται με επίπεδα στο πλάσμα 40%-70% (445). Ο κίνδυνος φλεβοθρόμβωσης έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με ανεπάρκεια πρωτεΐνης S και AT. Η συμβολή της μέτριας έλλειψης της πρωτεΐνης S και της AT στην πρόκληση θρομβοεμβολικής νόσου διερευνήθηκε σε μία μελέτη ασθενών- υγιών μαρτύρων, αποτελούμενης από 1057 μετέχοντες [47% από τους οποίους εμφάνισαν κληρονομούμενη έλλειψη AT, πρωτεΐνης S ή πρωτεΐνης S (το 6% και για τους 3 παράγοντες), παράγοντα V Leiden, προθρομβίνης G20210A, αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ή υπερομοκυστεϊναιμίας] με πρώτο επεισόδιο απρόκλητης φλεβοθρόμβωσης ή φλεβοθρόμβωσης απότοκης παροδικών παραγόντων κινδύνου και 1651 υγιείς-μάρτυρες (14% από τους οποίους βρέθηκε να έχουν παράγοντες θρομβοφιλίας παρόμοιους με την ομάδα ασθενών). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι και για τις τρεις πρωτεΐνες που αποτελούν φυσικούς αναστολείς της πήξης, η μείωση των επιπέδων τους στο πλάσμα κάτω από 100 IU/dL, οδηγεί σε γραμμική αύξηση του κινδύνου φλεβοθρόμβωσης. Για κάθε ελάττωση των επιπέδων πλάσματος κατά 20 IU/dL ο κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης αυξανόταν κατά 40% για την αντιθρομβίνη (OR 1.43, 95% CI 1.23–1.68) και κατά 13% για την πρωτεΐνη S (OR 1.13, 95% CI 1.09–1.17). Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι ακόμα και τα οριακά ελαττωμένα επίπεδα στο πλάσμα

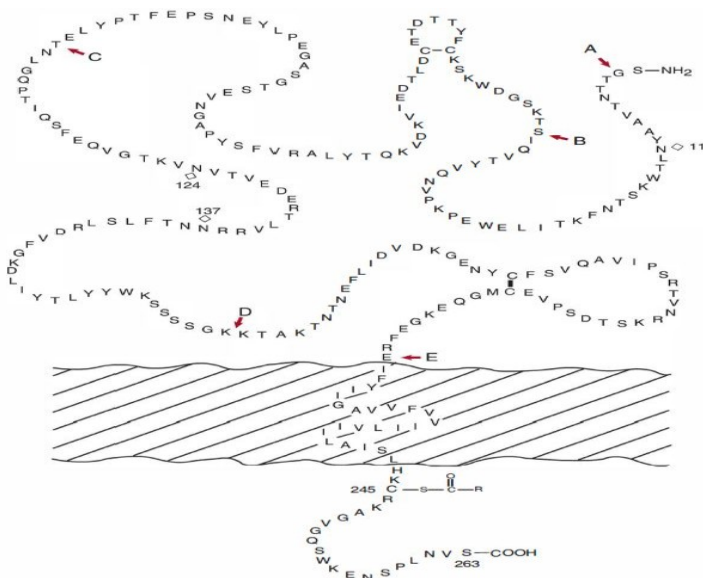
αντιθρομβίνης πρωτεΐνης C και πρωτεΐνης S σχετίζονται με διπλάσιο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης και για αυτό θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν κατά την αξιολόγηση του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου ενός ασθενούς. Η ίδια μελέτη έδειξε επίσης ότι ο κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης δεν προσδιορίζεται από καθορισμένα όρια τιμών πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης, στους ασθενείς με έλλειψη αυτών, αλλά θα πρέπει να λογίζεται ως μία συνεχόμενη διαδικασία η οποία αυξάνεται σταδιακά όσο ελαττώνονται τα επίπεδα των πρωτεϊνών αυτών και είναι παρούσα ακόμα και σε οριακά ελαττωμένες τιμές των επιπέδων της αντιθρομβίνης και της πρωτεΐνης S (449). Νεότερα, επιπρόσθετα δεδομένα που να υποστηρίζουν το ρόλο ακόμα και της ήπιας έλλειψης αντιθρομβίνης, παρασχέθηκαν από την προοπτική μελέτη του Di Minno και συνεργατών στην οποία συμμετείχαν 823 ασθενείς με μέση παρακολούθηση για 8.7 έτη (450). Μετά από στάθμιση για μείζονες παράγοντες φλεβοθρόμβωσης και τη διάρκεια λήψης αντιπηκτικής αγωγής, ο κίνδυνος υποτροπής της θρόμβωσης ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με επίπεδα αντιθρομβίνης <70% (hazard ratio 3.48, 95% CI 2.16–5.61) και στους ασθενείς με επίπεδα αντιθρομβίνης μεταξύ 70% και 80% (HR 2.40, 95% CI 1.51–3.80) εν συγκρίσει με τους ασθενείς που είχαν επίπεδα >80%.

Παρομοίως, σε μία μελέτη κοόρτης στο γενικό πληθυσμό 2357 ασθενών με πρώτο επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης και μέση παρακολούθηση 7.4 ετών, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υποτροπής της θρόμβωσης στους ασθενείς με επίπεδα αντιθρομβίνης <87% σε σύγκριση με αυτούς που εμφάνιζαν επίπεδα >92%, με προσαρμοσμένο σχετικό στιγμιαίο κίνδυνο (adjusted hazard ratio) 1.5 (95% CI 1.0-2.3) (451).

1. 2. 11. Ιστικός Παράγοντας (Tissue factor-TF)

Ο ανθρώπινος TF (Mr 44000) είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται στους αρχικούς ινοβλάστες. Όταν το αίμα έρχεται σε επαφή με το υπενδοθήλιο μετά από αγγειακό τραυματισμό, ο παράγοντας VII δεσμεύεται στον TF για να σχηματίσει ένα διμοριακό σύμπλοκο υπό την παρουσία ιόντων ασβεστίου, που ενεργοποιεί την πήξη (452). Ο TF είναι μία πρωτεΐνη μονής αλύσου που περιέχει 263 αμινοξέα και συντίθεται με ένα πεπτίδιο-σήμα 32 αμινοξέων. Η κυτταρική επιφάνεια του TF είναι 219 αμινοξέα και περιέχει τρεις επαναλαμβανόμενες ακολουθίες Trp-Lys-Ser. Επίσης περιέχει δύο δισουλφιδικούς δεσμούς που συνδέουν την Cys 49 με Cys 57 και

την Cys 186 με Cys 209. Η περιοχή μεμβράνης του TF είναι 23 αμινοξέα (κατάλοιπα 220 έως 242), ενώ το κυτταροπλασματικό μέρος της πρωτεΐνης στο καρβοξυλικό άκρο του μορίου είναι 21 κατάλοιπα σε μήκος (Εικόνα 23). Το κυτταροπλασματικό τμήμα περιέχει επίσης ένα κατάλοιπο μισής-Cys (Cys 245) που ακυλιώνεται από παλμιτικό ή στεατικό οξύ. Τρεις πιθανές θέσεις γλυκοζυλίωσης με αλληλουχία Asn-X-Thr/Ser (Asn 11, Asn 124 και Asn 137) είναι επίσης παρούσες στο μόριο (453).



Εικόνα 23. Αλληλουχία αμινοξέων ιστικού παράγοντα

(Η εικόνα προέρχεται από: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, Gilbert C. White II. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins. 2012)

1. 2. 12. Παράγοντας von Willebrand (Von Willebrand factor-VWF)

Ο παράγοντας von Willebrand (VWF) είναι μια πολυμερής πρωτεΐνη η οποία κωδικοποιείται από το χρωμόσωμα 12 (454–456). Η μονομερής πρωτεΐνη VWF έχει μοριακό βάρος 250-kDa ενώ το τελικό μόριο αποτελείται από 50 έως 100 μονομερή. Κάθε υπομονάδα του VWF έχει σημεία πρόσδεσης για τον παράγοντα VIII, τον platelet glycoprotein Ib (GPIb), GPIIb/IIIa, την ηπαρίνη και το κολλαγόνο. Ο VWF παράγεται και απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ η παραγωγή του αυξάνεται από διάφορα ερεθίσματα όπως υποξία, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, θρομβίνη, λευκοκυτταρική ελαστάση, ενδοτοξίνη, άσκηση, αδρεναλίνη και ιδιαίτερα βασοπρεσίνη. Τόσο ο VWF που βρίσκεται προσκολλημένος στο ενδοθήλιο, όσο και το ελεύθερο κλάσμα του στον

ορό παίζουν από κοινού σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση μέσω της σύνδεσης και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, της σύνδεσης με τις ίνες κολλαγόνου στο τοίχωμα των αγγείων, καθώς και μέσω της αύξησης του χρόνου ημίσειας ζωής του παράγοντα VIII (457). Στην μεγάλη μελέτη “Atherosclerosis Risk in Communities Study”, η οποία στρατολόγησε 14477 ενήλικες ηλικίας 45 έως 64 ετών, τα επίπεδα ινωδογόνου (σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος-άνδρες: 1.76, γυναίκες 1.54), παράγοντα VIII (γυναίκες: 1.25) και τα επίπεδα του VWF (άνδρες: 1.20, γυναίκες: 1.18) βρέθηκε να σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο. Παρόλο αυτά, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, τα επίπεδα του VWF δεν σχετίζονταν πλέον σημαντικά με τη στεφανιαία νόσο (128,458). Σε αντίθεση με την οριακή συχέτιση του VWF με τη στεφανιαία νόσου στο γενικό πληθυσμό, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση του VWF με την πρόκληση επανεφράγματος σε ασθενείς με προηγούμενο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Αυτό αναδείχθηκε στη μελέτη “Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP)”, στην οποία από τους 1.212 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος, 86 ασθενείς είχαν νέο έμφραγμα στη διάρκεια της μελέτης. Ο κίνδυνος (odds ratio) επανεφράγματος για όσους είχαν επίπεδα VWF $>75^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση ήταν 2.3 (1.3-4.0) (459). Παρόμοια σημαντική συσχέτιση του VWF και του κινδύνου επανεμφράγματος σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο αναδείχθηκε και σε άλλες μελέτες (460–462).

1. 2. 13. Δ-διμερή (D-dimers)

Τα δ-διμερή είναι τα τελικά προϊόντα της διάσπασης του ινώδους από την πλασμίνη. Αποτελούν δείκτη υπερπηκτικότητας και ανιχνεύονται σε ύπαρξη θρομβωτικών γεγονότων (463). Σε μελέτη των Zhang και συν. τα δ-διμερή (μg/L) [1799 (1205-2196) έναντι 433 (369-456), $p < 0.001$] και το ινωδογόνο (297 ± 34.3 έναντι 271 ± 66.8 , $p < 0.001$), αντίστοιχα, ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με ΧΑΠ εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου (464). Παρομοίως οι Elsalam και συν. ανέδειξαν ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα D-dimers (444 ± 225 έναντι 371 ± 72.7 ng/mL, $p = 0.001$) και ινωδογόνου (338.6 ± 45 έναντι 151.6 ± 4.5 ng/mL, $p = 0.001$) (105). Επίσης οι Silva και συν. βρήκαν ότι τα επίπεδα των δ-διμερών ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με ΧΑΠ [0.24 μg/mL (IQR: 0.21–0.36) έναντι της ομάδας ελέγχου 0.17 (IQR: 0.12–0.24)] χωρίς, εντούτοις στατιστική σημαντικότητα ($p = 0.102$) (465).

Ο ρόλος των δ-διμερών αναδείχθηκε περαιτέρω σε μία υποανάλυση της μελέτης LIPID, όπου με βάση την αρχική τιμή των δ-διμερών έγινε διαχωρισμός των 7863 ασθενών σε 4 κατηγορίες

(τεταρτημόρια) (≤ 112 , 112–173, 173–273, >273 ng/mL). Κατά την παρακολούθηση στα πρώτα 6 χρόνια, μετά από στάθμιση για 30 επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, οι υψηλές τιμές δ-διμερών εμφάνισαν συσχέτιση με τον αυξημένο κίνδυνο μείζονος στεφανιαίου συμβάματος (τεταρτημόριο 4 έναντι 1: HR 1.45, 95% CI 1.21–1.74), καρδιαγγειακής νόσου (HR 1.45, 95% CI 1.23–1.71) και θρομβοεμβολικής νόσου (HR 4.03, 95% confidence interval 2.31–7.03, $P < 0.001$ για κάθε μία από τις ανωτέρω αναλύσεις). Στην ίδια μελέτη, στα 16 συνολικά έτη παρακολούθησης, τα υψηλά δ-διμερή αποτελούσαν έναν ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας ανεξαρτήτως αιτιολογίας (HR, 1.59), θνητότητας λόγω καρδιαγγειακής νόσου (HR, 1.61), θνητότητας λόγω καρκίνου (HR, 1.54) και θνητότητας από αίτιο άλλο από καρδιαγγειακή νόσο ή καρκίνο (HR, 1.57 $P < 0.001$ για κάθε μία από τις ανωτέρω αναλύσεις) (466). Επίσης τα υψηλά επίπεδα δ-διμερών έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικών συμβαμάτων αρτηριακού σκέλους (467), κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου και υποτροπής θρομβοεμβολικής νόσου (468).

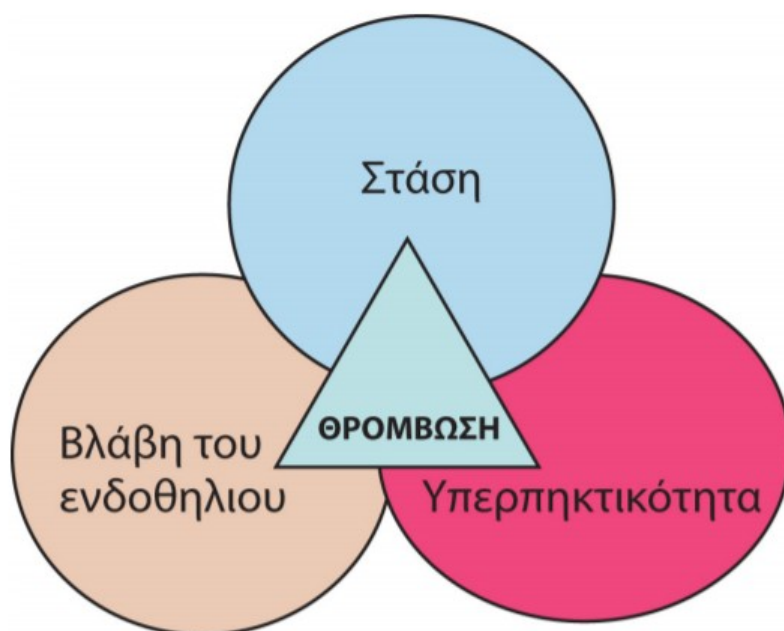
Σε μία προοπτική μελέτη στο γενικό πληθυσμό στην οποία 923 άτομα με μέση παρακολούθηση 8 ετών, τα αυξημένα επίπεδα δ-διμερών σχετίστηκαν ισχυρά με τον κίνδυνο εμφάνισης μελλοντικού επεισοδίου φλεβοθρόμβωσης. Κατά την σύγκριση των πεμπτημορίων των υψηλότερων με τις χαμηλότερες τιμές δ-διμερών ο κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης ήταν 3.9 φορές αυξημένος και μετά την στάθμιση για τους υπόλοιπους παράγοντες πήξης ο κίνδυνος ήταν αυξημένος κατά 3 φορές. Είναι αρκετά ενδιαφέρον ότι, στην μελέτη αυτή, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στα δ-διμερή και την εμφάνιση θρόμβωσης σχετιζόμενης με την ύπαρξη κακοήθειας (469).

Τα αυξημένα επίπεδα δ-διμερών μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής ύστερα από αρχικό επεισόδιο ιδιοπαθούς φλεβικής θρόμβωσης, έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης (470). Το ίδιο εύρημα επιβεβαιώθηκε και σε μία συστηματική ανασκόπηση 7 μελετών οι οποίες συμπεριέλαβαν 1888 ασθενείς με πρώτο επεισόδιο ιδιοπαθούς φλεβικής θρόμβωσης, με μέση παρακολούθηση για 2 έτη μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, όπου φάνηκε ότι οι ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα δ-διμερών είχαν 3.5% ετήσιο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής της θρόμβωσης, ενώ οι ασθενείς με αυξημένα δ-διμερή είχαν ετήσιο κίνδυνο 8.9% (471).

1. 3. Πηκτικός μηχανισμός και διαταραχές πήξης

1. 3. 1. Εισαγωγή

Η αιμόσταση είναι ένας θεμελιώδης αμυντικός μηχανισμός για τον άνθρωπο ο οποίος περιλαμβάνει ένα σύνολο πολύπλοκων βιοχημικών μηχανισμών και μηχανισμών αλληλεπίδρασης μεταξύ «παραγόντων της πήξης», κυττάρων του αίματος (κυρίως των αιμοπεταλίων) και του ενδοθηλίου του αγγείου με σκοπό την προστασία του οργανισμού από την αιμορραγία, όταν υπάρχει τραυματισμός και ταυτόχρονα, τη διατήρηση του αίματος στα αγγεία σε ρευστή κατάσταση, ώστε να εμποδίζεται η θρόμβωση (472). Σύμφωνα με τη θεωρία του Virchow (περιγράφηκε το 19ο αιώνα), η παθογένεια της θρόμβωσης οφείλεται σε διαταραχή της ροής του αίματος ή σε βλάβη στο ενδοθήλιο ή σε υπερπηκτικότητα (473) (**Εικόνα 24**). Καθάρια για περιγραφικούς λόγους η αιμόσταση μπορεί να συνοψισθεί στα ακόλουθα τρία στάδια (474): 1. Πρωτογενής αιμόσταση, που περιλαμβάνει τη σύσπαση του τραυματισμένου αγγείου και τη δημιουργία ενός «πρωτογενούς αιμοπεταλιακού θρόμβου» (λευκού θρόμβου), 2. Δευτερογενής αιμόσταση, που περιλαμβάνει τη δημιουργία ενός πλέγματος ινώδους που σταθεροποιεί τον θρόμβο (σε αυτή τη διαδικασία συμμετέχουν οι παράγοντες πήξης, αναστολείς και κύτταρα), 3. Ινωδόλυση – διαδικασία, που αποτρέπει την υπερβολική αύξηση του θρόμβου και μεσολαβεί στη διάλυσή του.



Εικόνα 24. Η τριάδα του Virchow

(Η εικόνα προέρχεται από: Μαθήματα Αιματολογίας. Δημήτρης Λουκόπουλος, Μαριάνα Πολίτου. 2015)

1. 3. 2. Αιμόσταση

1. 3. 2. 1. Πρωτογενής αιμόσταση

1. 3. 2. 1. 1. Ο Αγγειακός μηχανισμός

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η ενδοαυλική επιφάνεια του αγγείου είναι κατ' εξοχήν «αντιθρομβωτική». Έτσι, το άθικτο ενδοθήλιο αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων, ευοδώνει την αγγειοδιαστολή και προλαμβάνει τη θρόμβωση (475). Ο τραυματισμός ενός αγγείου προκαλεί την άμεση συστολή του, η οποία περιορίζει αφενός την απώλεια του αίματος και αφετέρου επιταχύνει την έναρξη της αιμοστατικής διαδικασίας. Ο αγγειακός μηχανισμός κινητοποιείται από τη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο μυϊκό ιστό των αγγείων με τη διαμεσολάβηση διαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη, η επινεφρίνη και

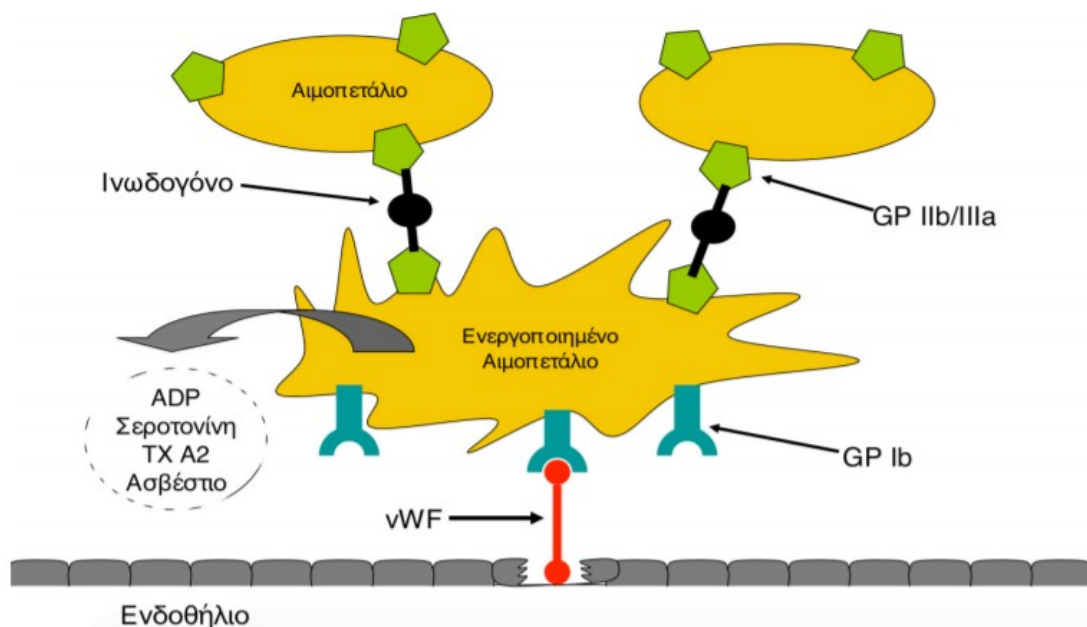
η νοραδρεναλίνη. Ο μηχανισμός της συστολής του αγγείου είναι πολύ γρήγορος και στα πολύ μικρά αγγεία αρκεί από μόνος του, για να σταματήσει την αιμορραγία (476). Δεν είναι όμως επαρκής, όταν ο τραυματισμός είναι εκτεταμένος και το αγγείο μεγάλο. Οι κυριότερες ουσίες που συντίθενται και εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και ρυθμίζουν την αιμόσταση είναι (477):

- Το κολλαγόνο, ουσία που εκκρίνεται από το υπενδοθήλιο.
- Ο αναστολέας της εξωγενούς οδού της πήξης (extrinsic pathway inhibitor-EPI) που εκκρίνεται από το ενδοθήλιο.
- Ο EDRF (endothelium derived releasing factor) ή οξείδιο του αζώτου (nitrous oxide, NO), ουσία που προκαλεί αγγειοδιαστολή.
- Η προστακυκλίνη (PGI₂) που παρεμποδίζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και προκαλεί αγγειοδιαστολή.
- Οι μιμητές της ηπαρίνης (heparin sulfates), που βρίσκονται στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων και προσδίδοντας τους αρνητικό φορτίο, εμποδίζουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, ενώ παράλληλα σε συνεργασία με το μόρια της αντιθρομβίνης αναστέλλουν την ενδογενή οδό της πήξεως.
- Η θρομβομοντουλίνη (thrombomodulin) που βρίσκεται στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων και σε συνεργασία με τη θρομβίνη ενεργοποιεί τον αναστολέα της πήξεως, πρωτεΐνη C.
- Ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου t-PA (tissue plasminogen activator). Το πλασμινογόνο ενεργοποιεί την αποδόμηση του ινώδους.
- Ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI (Plasminogen activator inhibitor), που αναστέλλει τη δράση του t-PA.
- Ο παράγοντας Von Willebrand (vWF) που συμμετέχει στο μηχανισμό συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και επιπλέον είναι πρωτεΐνη μεταφοράς του παράγοντα FVIII.

1. 3. 2. 1. 2. Η λειτουργία των αιμοπεταλίων

Η πρωτογενής αιμόσταση περιλαμβάνει τους μηχανισμούς που καταλήγουν στη δημιουργία ενός διαλυτού (εύθρυπτου) αιμοπεταλιακού θρόμβου μέσα σε λίγα λεπτά από τη στιγμή του τραυματισμού. Ο θρόμβος αυτός σταματά προς στιγμήν την απώλεια του αίματος, όμως δεν είναι

αρκετά σταθερός για να αποτρέψει την αιμορραγία (478). Η ανεπιθύμητη αύξηση του μεγέθους του θρόμβου ελέγχεται από το γειτονικό ενδοθήλιο με την παραγωγή του NO και της προστακυκλίνης που αναστέλλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και προκαλούν αγγειοδιαστολή. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει αρχικά: α) Την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο (adhesion), β) την αντίδραση απελευθέρωσης κοκκίων από το αιμοπετάλιο (release reaction) και γ) τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων για τη δημιουργία θρόμβου (aggregation) (479) (Εικόνα 25). Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο του τραυματισμένου αγγείου επιτυγχάνεται μέσω του παράγοντα Von Willebrand (vWF) (480). Το μόριο αυτό συνδέεται με το κολλαγόνο του υπενδοθηλίου και στη συνέχεια με τον υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης Ib (GP1b) που βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων (481). Αμέσως μετά την προσκόλληση, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είναι υπεύθυνη για την αλλαγή του σχήματος τους και την απελευθέρωση των κοκκίων τους (αντίδραση απελευθέρωσης). Το περιεχόμενο των κοκκίων (που προαναφέρθηκε) έχει ιδιότητες ενεργοποιητή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Παράλληλα, στο κυτταρόπλασμα ενισχύεται η μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε A2 θρομβοξάνη που επιτείνει την αγγειοσυστολή (482).



Εικόνα 25. Ενεργοποίηση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων

(Η εικόνα προέρχεται από: Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93:327-58)

Η έκκριση του ADP και της A2 θρομβοξάνης (TxA2), προκαλεί την ενεργοποίηση και άλλων αιμοπεταλίων και ενισχύει τη διαδικασία της συσώρευσης. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ενώνονται μεταξύ τους μέσω μορίων, όπως το ινωδογόνο, η φιβρονεκτίνη και η βιτρονεκτίνη. Η γλυκοπρωτεΐνη GPIIb/IIIa και η γλυκοπρωτεΐνη GPIb των αιμοπεταλίων, παίζουν το ρόλο της «γέφυρας» και συμμετέχουν στη δημιουργία ενός πρωτογενούς αιμοστατικού θρόμβου (483). Ο θρόμβος αυτός ονομάζεται και «λευκός θρόμβος», γιατί στο εσωτερικό του δεν «παγιδεύονται» ερυθρά αιμοσφαίρια.

1. 3. 2. 2. Δευτερογενής αιμόσταση

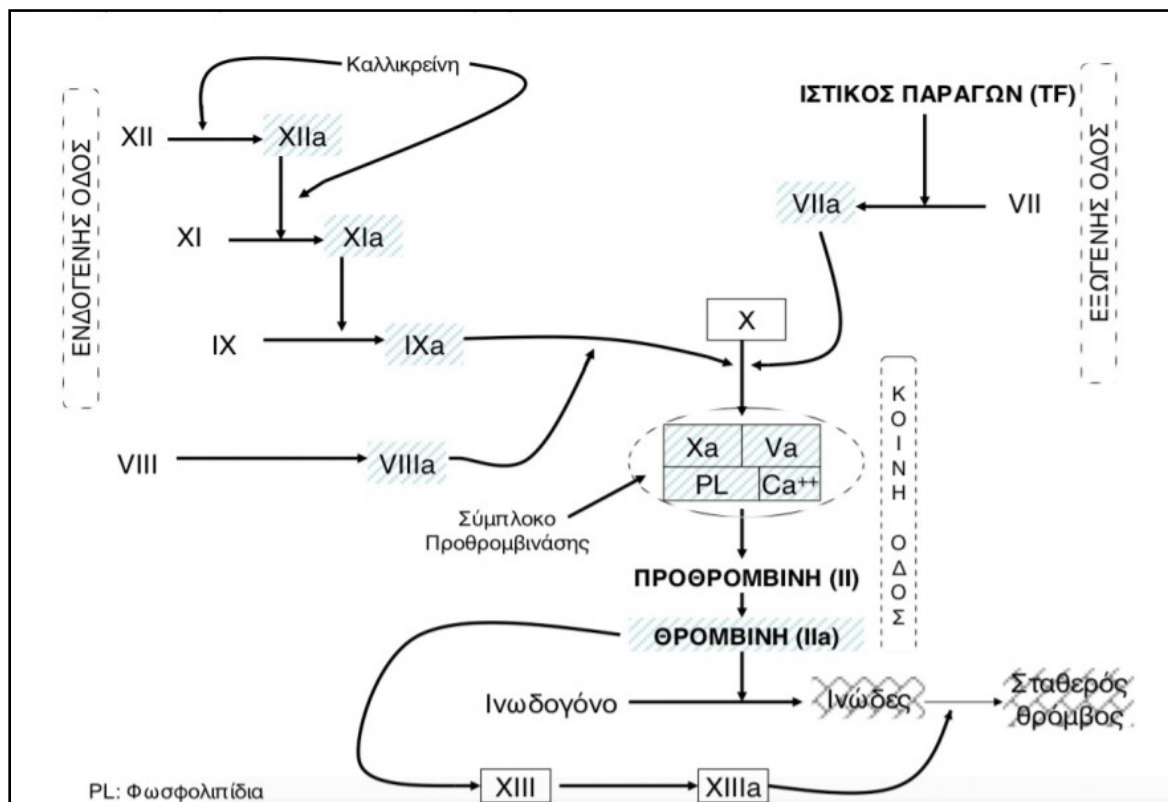
1. 3. 2. 2. 1. Η Πήξη του αίματος

Το σύστημα της πήξης αποτελείται από πρωτεΐνες του πλάσματος (παράγοντες πήξης και φυσικούς ανασταλτές της πήξης), κυτταρικά στοιχεία (αιμοπετάλια, λευκά αιμοσφαίρια) και συστατικά του αγγειακού ενδοθηλίου. Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι περισσότεροι παράγοντες του συστήματος, είτε δεν είναι εκτεθειμένοι στην κυκλοφορία, είτε κυκλοφορούν σε ανενεργό μορφή. Η εμφάνιση αγγειακής βλάβης έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και τη μετατροπή των παραγόντων αυτών σε βιολογικά δραστικούς. Το κλασικό μοντέλο της πήξης περιγράφει έναν «καταρράκτη» από αντιδράσεις, που αποτελούν διαδοχική ενεργοποίηση των διαφόρων παραγόντων της πήξης μέσω δύο ξεχωριστών οδών.

1. 3. 2. 2. 2. Ο καταρράκτης της πήξης

Ο μηχανισμός της πήξης αποτελείται από ένα σύνολο διαδοχικών αντιδράσεων (καταρράκτης), οι οποίες ενεργοποιούνται με καταλυτικό μηχανισμό και έχουν ως τελικό στόχο, τη μετατροπή του διαλυτού ινωδογόνου σε αδιάλυτο ινώδες και στη συνέχεια σε πλέγμα ινικής (484). Οι καταλυτικές αυτές αντιδράσεις αλληλορυθμίζονται με μηχανισμούς θετικής ή αρνητικής ανάδρασης. Για λόγους διδακτικούς η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης περιγράφεται μέσω δύο διαφορετικών οδών της ενδογενούς και της εξωγενούς. Η ενεργοποίηση της «ενδογενούς» οδού, γίνεται μέσω του συστήματος «επαφής», και της «εξωγενούς», μέσω του ιστικού παράγοντα.

Το κλασικό μοντέλο του «καταρράκτη» της πήξης μέσω δύο διαφορετικών οδών της εξωγενούς οδού (extrinsic pathway), με ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα και της ενδογενούς οδού (intrinsic pathway) με ενεργοποίηση του συστήματος επαφής (**Εικόνα 26**).



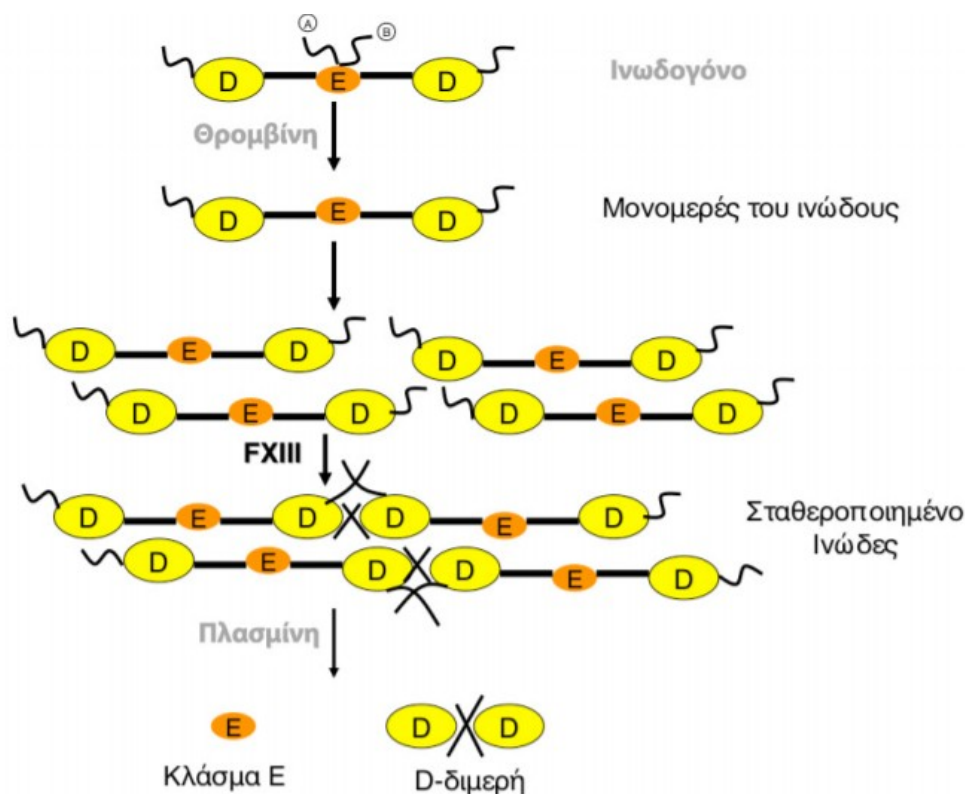
Εικόνα 26. Ο καταρράκτης της πήξης

(Η εικόνα προέρχεται από: Μαθήματα Αιματολογίας. Δημήτρης Λουκόπουλος, Μαριάννα Πολίτου. 2015)

Η **ενδογενής οδός** της πήξης πυροδοτείται με ενεργοποίηση του παράγοντα XII, επάνω στην αλλοιωμένη αγγειακή επιφάνεια (στο ενδοθήλιο και στην υπενδοθηλιακή στιβάδα) (485). Η ενεργοποίηση του παράγοντα XII, προάγεται από την προκαλλικρεΐνη, από το μεγάλο μοριακού βάρους κινογόνο (KMMB) και από τον παράγοντα XI. Σχηματίζεται ένα σύμπλεγμα, που εντοπίζεται στην αλλοιωμένη επιφάνεια, το οποίο ενεργοποιεί τον παράγοντα XII (486). Στη συνέχεια ο ενεργοποιημένος παράγων (XIIa) δρώντας σαν ένζυμο, καταλύει την ενεργοποίηση του παράγοντα XI, ο οποίος ακολούθως ενεργοποιεί τον παράγοντα IX. Η ενεργοποίηση του παράγοντα IX από τον XI απαιτεί την παρουσία ιόντων ασβεστίου («παράγων IV'' / Ca⁺⁺) (487). Ο ενεργοποιημένος παράγων IX συνδέεται με τον παράγοντα VIII (αντιαιμοροφιλικό παράγοντα). Με

τη μεσολάβηση ιόντων ασβεστίου και ενός φωσφολιπιδίου, ο ενεργοποιημένος παράγων IX ενεργοποιεί τον παράγοντα X σε Xa (488). Η ενεργοποίηση αυτή πραγματοποιείται συνήθως, στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των αιμοπεταλίων που έχουν ενεργοποιηθεί, μπορεί όμως να γίνει και πάνω στο αγγειακό ενδοθήλιο. Η **εξωγενής οδός** ενεργοποιείται (489), όταν ο ιστικός παράγοντας (tissue factor-TF) εκτίθεται στην κυκλοφορία (490). Ο TF είναι μία γλυκοπρωτεΐνη, η οποία εκφράζεται σε διάφορα είδη κυττάρων, και κυρίως τα ενδοθηλιακά (491). Μετά από αγγειακή βλάβη ή φλεγμονώδη διέγερση, ο εκτεθειμένος στην επιφάνεια των κυττάρων TF, έρχεται σε επαφή με τον παράγοντα VII (FVII), με τον οποίο εμφανίζει υψηλή συγγένεια και σχηματίζει πάνω στην επιφάνεια του κυττάρου ισχυρό σύμπλεγμα με την ενεργοποιημένη μορφή του (σύμπλεγμα TF/ FVIIa) (492). Το σύμπλεγμα TF/FVIIa έχει δύο στόχους: α) την ενεργοποίηση του παράγοντα X σε Xa και β) την ενεργοποίηση του παράγοντα IX σε IXa (493).

Στην **κοινή οδό** ο FXa σχηματίζει σύμπλεγμα με τον FVa, πάνω στην επιφάνεια του αιμοπεταλίου, (σύμπλεγμα προθρομβινάσης: Va.,Xa, Ca⁺⁺, φωσφολιπίδια) το οποίο καταλύει τη μετατροπή μεγάλων ποσοτήτων προθρομβίνης, σε θρομβίνη (494). Αυτή η «εκρηκτική» παραγωγή θρομβίνης, είναι ικανή να αποσπάσει από το ινωδογόνο τα ινωδοπεπτίδια A και B και να ενεργοποιήσει τον παράγοντα FXIII (έχει ιδιότητες τρανσγλουταμινάσης). Τα παραγόμενα μονομερή του ινώδους, πολυμερίζονται, δημιουργούν έναν ασταθή θρόμβο, ο οποίος υπό την επίδραση του παράγοντα XIIIa, μετατρέπεται σε αδιάλυτο θρόμβο ινώδους (495) (**Εικόνα 27**). Ο θρόμβος αυτός προστατεύεται από την ινωδólυση, από τον ενεργοποιημένο από τη θρομβίνη αναστολέα της ινωδólυσης (Thrombin Activatable, Fibrinolysis Inhibitor-TAFI), ο οποίος δραστηριοποιείται σε υψηλές συγκεντρώσεις θρομβίνης (496).



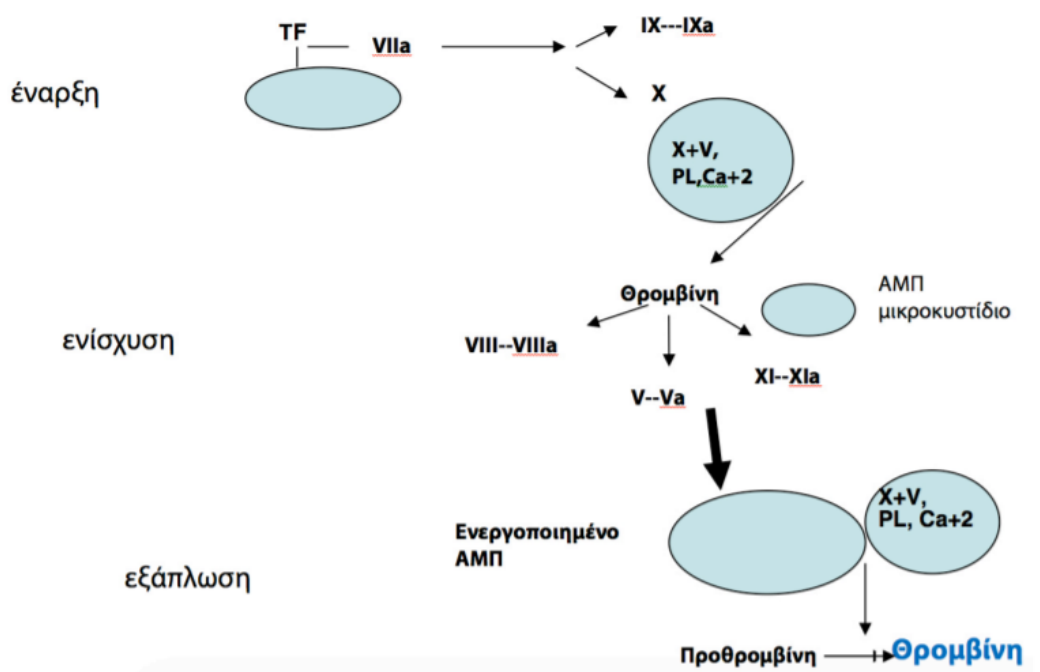
Εικόνα 27. Ο πολυμερισμός του ινωδογόνου και τα προϊόντα λύσεως του ινώδους

(Η εικόνα προέρχεται από: Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93:327-58)

1. 3. 2. 2. 3. Το κυτταρικό μοντέλο της πήξης

Το μοντέλο αυτό της πήξης άφηνε ανεξήγητες πολλές παρατηρήσεις στη διαδικασία αιμόστασης *in vivo*. Τα τελευταία χρόνια, ένα νέο μοντέλο πήξης έχει περιγραφεί και είναι αποδεκτό από τους περισσότερους ερευνητές, σύμφωνα με το οποίο η διαδικασία της πήξης συντελείται σε τρεις αλληλοεπικαλυπτόμενες φάσεις, (έναρξη- ενίσχυση-εξάπλωση) που συμβαίνουν στην κυτταρική μεμβράνη διαφόρων κυττάρων (497), τα οποία παρέχουν ως υπόστρωμα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια και στα οποία συνδέονται τα προπηκτικά συμπλέγματα των πρωτεϊνών της πήξης (**κυτταρικό μοντέλο της πήξης**) (498). Το ερέθισμα έναρξης της πήξης είναι ο ιστικός παράγοντας (499) ο οποίος, μαζί με τον VIIa (500), ενεργοποιούν τόσο τον παράγοντα IX, όσο και το σύμπλοκο προθρομβινάσης πάνω στα ΑΜΠ, και καταλύει τη μετατροπή μικρών ποσοτήτων προθρομβίνης σε θρομβίνη. Η προαγωγή της πήξης ενισχύεται περαιτέρω από μηχανισμούς θετικής ανάδρασης. Συγκεκριμένα, οι μικρές αυτές ποσότητες θρομβίνης είναι ικανές να ενεργοποιήσουν

αναδραστικά: α) τα αιμοπετάλια, β) τον FVIII με αποτέλεσμα αυτός να αποσυνδέεται από τον παράγοντα von Willebrand (vWF) με τον οποίο κυκλοφορεί ως σύμπλεγμα, γ) τον παράγοντα V, οποίος εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια) και δ) τον παράγοντα XI. Επιπλέον, τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια, στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, προσφέρουν το έδαφος για τον ενεργοποιημένο από τη θρομβίνη FIXa να σχηματίσει σύμπλεγμα με το συμπαράγοντά του FVIIIa (σύμπλεγμα τενάσης). Το σύμπλεγμα αυτό έχει τη δυνατότητα να μετατρέπει μεγαλύτερες ποσότητες FX σε FXa να ενεργοποιεί το σύμπλοκο προθρομβινάσης, και άρα να προωθεί τη δημιουργία μεγαλύτερων ποσοτήτων θρομβίνης (**Εικόνα 28**).



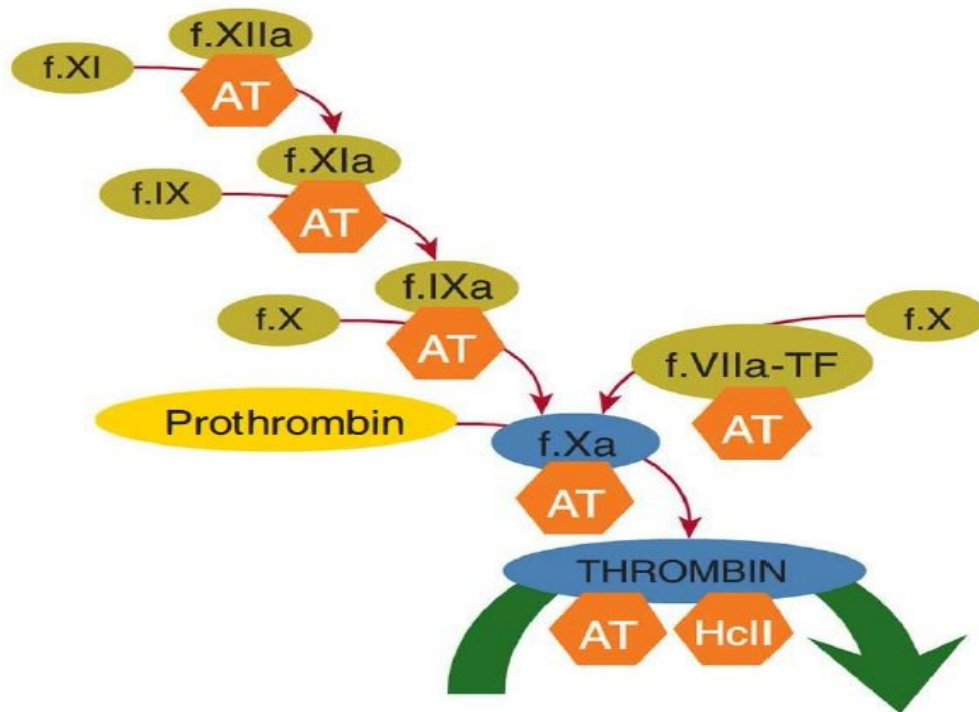
Εικόνα 28. Το κυτταρικό μοντέλο της πήξης

(Η εικόνα προέρχεται από: Μαθήματα Αιματολογίας. Δημήτρης Λουκόπουλος, Μαριάννα Πολίτου. 2015)

1. 3. 2. 3. Αναστολείς του μηχανισμού πήξης

Ο αποτελεσματικός έλεγχος της διαδικασίας του σχηματισμού του θρόμβου είναι αναγκαίος, έτσι ώστε ο θρόμβος, αφενός να περιορίζεται στο σημείο της βλάβης και αφετέρου να λύεται

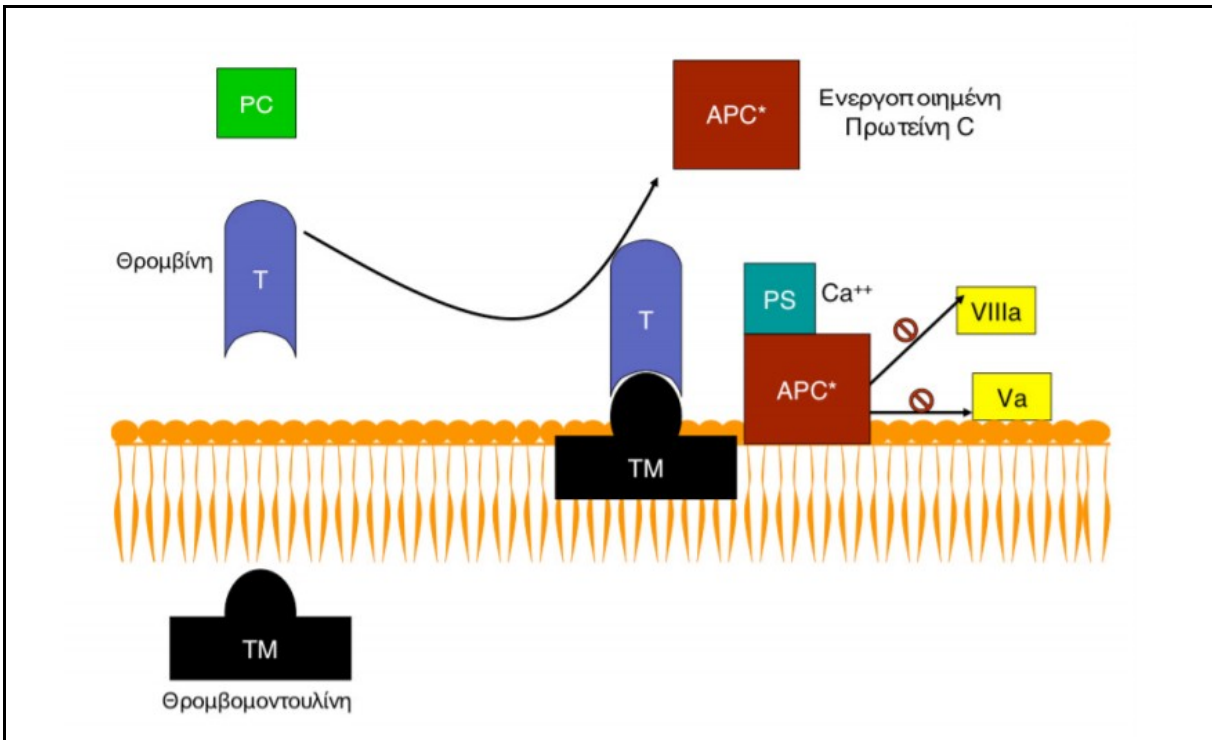
ικανοποιητικά, όταν αυτό απαιτείται. Η ρύθμιση επιτυγχάνεται με 2 κύριους μηχανισμούς, με τους οποίους ρυθμίζεται η δράση της θρομβίνης: α) Ένα άμεσο σύστημα αναστολέων των πρωτεασών της σερίνης, που περιλαμβάνουν την αντιθρομβίνη (AT) (501) και τον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor-TFPI) (502). Η AT απενεργοποιεί κυρίως τη θρομβίνη, και τους παράγοντες IXa, Xa, XIa, δημιουργώντας συμπλέγματα 1:1, ενώ ο TFPI αναστέλλει τον ιστικό παράγοντα (εξωγενής οδός) (**Εικόνα 29**).



Εικόνα 29. Η οδός της αντιθρομβίνης

(Η εικόνα προέρχεται από: Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93:327-58)

β) ένα έμμεσο σύστημα που αποτελείται από την πρωτεΐνη C (PC) (503) και τον συμπαράγοντά της, την πρωτεΐνη S (PS) (είναι Κ-βιταμινοεξαρτώμενες πρωτεΐνες). Η οδός της PC ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα θρομβίνης/ θρομβομοντουλίνης (TM) που βρίσκεται στο ενδοθήλιο (504). Η ενεργοποιημένη PC (APC) με την παρουσία του συμπαράγοντά της PS, είναι ικανή να απενεργοποιήσει τους Va (505) και VIIIa (506) αναστέλλοντας αποτελεσματικά το σύμπλεγμα της προθρομβινάσης και το σύμπλεγμα της τενάσης (**Εικόνα 30**).



Εικόνα 30. Η οδός της πρωτεΐνης C

(Η εικόνα προέρχεται από: Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93:327-58)

1. 3. 3. Μηχανισμός ινωδόλυσης

Τελικό στάδιο της διαδικασίας της πήξης είναι η ινωδόλυση (διάλυση του θρόμβου). Παράλληλα με τη δημιουργία του θρόμβου, δραστηριοποιείται το ινωδολυτικό σύστημα (507). Πρόκειται για ένα σύνολο ενζύμων και αναστολέων που αποτελούν τον κύριο αμυντικό μηχανισμό, ο οποίος προστατεύει από τη θρόμβωση. Περιλαμβάνει ένα ανενεργό προένζυμο, το πλασμινογόνο, το οποίο, αφού μετατραπεί σε ενεργό ένζυμο (πλασμίνη), διασπά την ινική σε διαλυτά προϊόντα (508). Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου γίνεται από διάφορες ουσίες, τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου προκειμένου να σχηματιστεί η πλασμίνη. Ενεργοποιητές του πλασμινογόνου είναι:

(α) Ο ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου (tPA), που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων.

(β) Ο ενεργοποιητής τύπου ουροκινάσης (uPA), που παράγεται στα νεφρικά κύτταρα.

(γ) Πλασματικοί ενεργοποιητές, όπως οι παράγοντες XI, XII, το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο (HMWK) και η καλλικρεΐνη. Η δραστηριότητα των ιστικών παραγόντων ενεργοποίησης του πλασμινογόνου επαυξάνεται από τη σύνδεση τους με το ινώδες και έτσι η παραγωγή της πλασμίνης εντοπίζεται στο θρόμβο. Η πλασμίνη δρα προκαλώντας: (α) Αδρανοποίηση των παραγόντων V, VIII, XIII,

(β) διάσπαση ινωδογόνου (ινωδογονόλυση) παράγοντας μονομερή D και E, και

(γ) διάσπαση ινώδους (ινωδόλυση), παράγοντας μονομερή E και D διμερή.

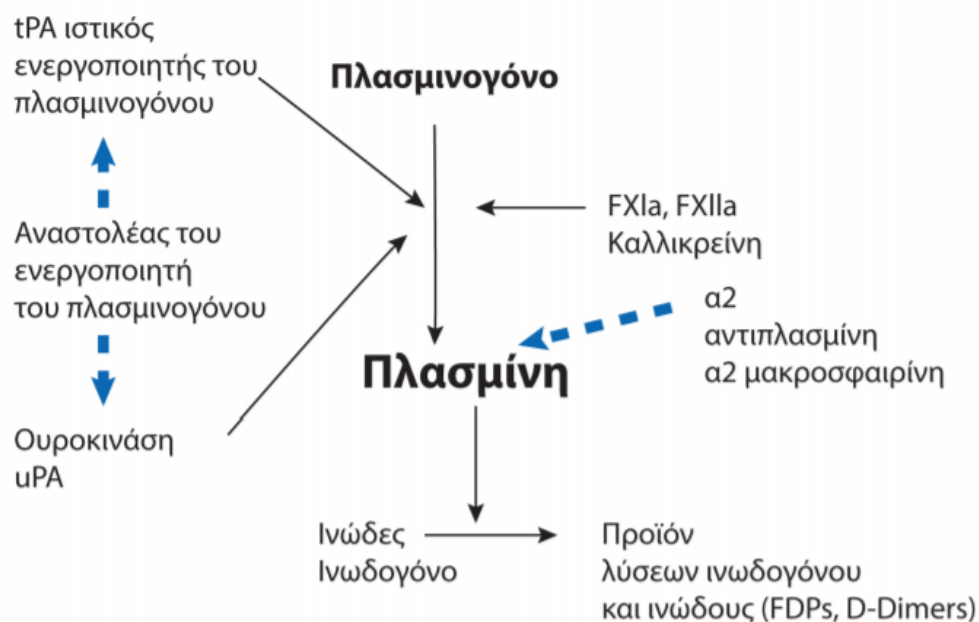
Το μόριο του ινωδογόνου εμφανίζει τρεις «οζώδεις» περιοχές, μία στο μέσον του μορίου που φέρεται ως περιοχή E, και δύο στα άκρα του μορίου εκατέρωθεν της περιοχής E, που φέρονται ως περιοχές D. Η δράση της πλασμίνης επί του ινωδογόνου (ινωδογονόλυση) προκαλεί αρχικά διάσπαση του τριμερούς D-E-D και σχηματισμό του διμερούς E-D και του μονομερούς D. Στη συνέχεια, γίνεται διάσπαση του διμερούς D-E με αποτέλεσμα τα τελικά προϊόντα της διάσπασης του ινωδογόνου από την πλασμίνη να είναι τα μονομερή D και E. Τα προϊόντα αποδομής του ινωδογόνου (FDP) ανιχνεύονται με ανοσοενζυμικές δοκιμασίες (ELISA). Για την ανίχνευση των D-διμερών χρησιμοποιούνται ειδικά αντιγόνα τα οποία δεν ανιχνεύουν θραύσματα ινωδογόνου. Από τη διάσπαση του ινώδους με τη δράση της πλασμίνης (ινωδόλυση) προκύπτουν διάφορα κλάσματα, από τα οποία, με τη συνεχιζόμενη δράση της πλασμίνης, σχηματίζονται τα τελικά προϊόντα αποδόμησης του ινώδους που είναι τα E μονομερή και τα δ-διμερή, τα οποία ανιχνεύονται με εργαστηριακές δοκιμασίες.

1. 3. 3. 1. Αναστολείς του ινωδολυτικού μηχανισμού

Οι αναστολείς του ινωδολυτικού μηχανισμού ταξινομούνται σε δύο ομάδες (509): τους αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου και τους αδρανοποιητές της ενεργοποιημένης μορφής του ενζύμου, της πλασμίνης (**Εικόνα 31**). Στους αναστολείς της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου

υπάγονται: α) Ο αναστολέας-1 του πλασμινογόνου (PAI-1), που παράγεται στο ενδοθήλιο των αγγείων και στο ήπαρ, αδρανοποιεί τον tPA.

β) Ο αναστολέας-2 του πλασμινογόνου (PAI-2), που παράγεται στον πλακούντα, αδρανοποιεί κυρίως την ουροκινάση και δευτερευόντως τον tPA. Κύριος αναστολέας της πλασμίνης θεωρείται η α2 αντιπλασμίνη. Ως φαρμακευτικός αναστολέας της ινωδολύσης χρησιμοποιείται το ε-αμινοκαπροϊκό οξύ και το τρανεξαμικό οξύ.



Εικόνα 31. Ρύθμιση του ινωδολυτικού μηχανισμού

(Η εικόνα προέρχεται από: Μαθήματα Αιματολογίας. Δημήτρης Λουκόπουλος, Μαριάννα Πολίτου. 2015)

1. 3. 4. Εργαστηριακή διερεύνηση της αιμόστασης

Η εργαστηριακή διερεύνηση της αιμόστασης περιλαμβάνει τον ποσοτικό ή/και λειτουργικό έλεγχο όλων των συστημάτων που συμμετέχουν στο μηχανισμό αυτό δηλαδή (510): α) Το αγγειακό σύστημα,

β) τα αιμοπετάλια,

γ) τους παράγοντες της πήξης (ενδογενούς και εξωγενούς),

δ) το ινωδολυτικό σύστημα,

ε) τους φυσικούς αναστολείς της πήξης. Η διάγνωση μιας ενδεχόμενης διαταραχής του αιμοστατικού μηχανισμού πρέπει να γίνεται με προσεκτική κλινική εξέταση του ασθενούς, λήψη λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και μια σειρά εργαστηριακών δοκιμασιών που μπορούν να μας καθοδηγήσουν στη διερεύνηση της.

1. 3. 4. 1. Έλεγχος του αγγειακού συστήματος και των αιμοπεταλίων

1. 3. 4. 1. 1. Η αρίθμηση των αιμοπεταλίων

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων σήμερα, δίνεται από τους αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές. Όμως, επειδή τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να αλλοιωθούν από την παρουσία άλλων κυτταρικών στοιχείων στο αίμα του ασθενούς ή τη δημιουργία σωρών αιμοπεταλίων, είναι απαραίτητη η εκτίμηση του αριθμού μικροσκοπικά σε επίστρωμα περιφερικού αίματος. Το επίχρισμα μπορεί να μας προσφέρει πρόσθετες πληροφορίες για την αιτία της θρομβοπενίας, όπως κατακερματισμένα ερυθρά στη TTP ή βλάστες σε λευχαιμία.

1. 3. 4. 1. 2. Ο έλεγχος λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων (aggregation)

Ο φυσιολογικός αριθμός αιμοπεταλίων δεν εξασφαλίζει ότι λειτουργούν σωστά. Ενδεχόμενες ελλείψεις γλυκοπρωτεϊνών στην επιφάνειά τους ή στο πλάσμα προκαλούν λειτουργικές διαταραχές στη διαδικασία της προσκόλλησης (adhesion) [έλλειψη της GpIb (Bernard Soulier), έλλειψη του παράγοντα von Willebrand], και της συσσώρευσης τους (aggregation) [έλλειψη της γλυκοπρωτεΐνης GpIIb/IIIa (Θρομβασθένεια Glanzmann)], νόσος των δεξαμενών (storage pool disease). Ο λειτουργικός έλεγχος των αιμοπεταλίων γίνεται σε ειδικούς αναλυτές που παρακολουθούν φωτομετρικά τη δημιουργία συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων, μετά από την προσθήκη παραγόντων που προκαλούν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τέτοιοι παράγοντες είναι το ADP, το κολλαγόνο, η επινεφρίνη, το αραχιδονικό οξύ, η θρομβίνη και τα ιόντα ασβεστίου. Για τον έλεγχο της λειτουργικότητας των μορίων που συμμετέχουν στη διαδικασία της

προσκόλλησης, χρησιμοποιείται η ριστοσετίνη μια ουσία που συνδέει τα αιμοπετάλια μεταξύ τους μέσω του παράγοντα VWF. Πρόκειται για ένα σπουδαίο εργαστηριακό εργαλείο για τη διάγνωση της νόσου von Willebrand. Σε περίπτωση απουσίας ή δυσλειτουργίας του παράγοντα VWF ή των υποδοχέων της GpIb, δεν έχουμε συσσώρευση.

1. 3. 4. 1. 3. Ο χρόνος ροής (Μέθοδος του Ivy)

Πραγματοποιείται ως εξής: Εφαρμόζεται μανόμετρο στο βραχίονα του ασθενούς και ασκείται πίεση 40mmHg, στη συνέχεια γίνονται 3 τομές με ειδικό σκαρφιστήρα βάθους περίπου 1mm (διατομή μικρών τριχοειδών και όχι μεγάλων αγγείων) στο εσωτερικό μέρος του βραχίονα και το αίμα αναρροφάται με διηθητικό χαρτί κατά διαστήματα, μέχρι να σταματήσει η αιμορραγία. Ο χρόνος ροής ισούται με το μέσο όρο των 3 χρόνων (ένας για κάθε τομή) που απαιτείται για να σταματήσει η αιμορραγία. Η αιμορραγία φυσιολογικά σταματάει μετά από 3-8 λεπτά. Παράταση του χρόνου ροής μπορεί να οφείλεται σε: α) Ανωμαλίες του αγγείου (Henoch-Schönlein, Ehlers-Danlos),

β) ποσοτική ή λειτουργική διαταραχή των αιμοπεταλίων ή λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων,

γ) νόσο Von Willebrand.

1. 3. 4. 2. Ο έλεγχος της ενδογενούς και εξωγενούς οδού της πήξης

1. 3. 4. 2. 1. Ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT)

Πρόκειται για ενεργοποίηση της ενδογενούς οδού της πήξης με προσθήκη στο πλάσμα του ασθενούς καολίνης (ενεργοποιητή των παραγόντων XII και XI), ασβεστίου και φωσφολιπιδίων και μέτρηση του χρόνου που απαιτείται για να δημιουργηθεί πήγμα. Η απάντηση δίνεται σε δευτερόλεπτα. Με τη δοκιμασία αυτή ελέγχονται οι παράγοντες VIII, IX, XI, XII και οι παράγοντες της κοινής οδού II, V, X με την προϋπόθεση ότι η συγκέντρωση του ινωδογόνου είναι φυσιολογική. Παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης μπορεί να οφείλεται:

α) Σε έλλειψη των παραγόντων της ενδογενούς οδού:

-Έλλειψη παράγοντα VIII (Αιμορροφιλία Α ή νόσος von Willebrand) -Έλλειψη παράγοντα IX (Αιμορροφιλία Β)

-Έλλειψη παράγοντα XI (Αιμορροφιλία C)

β) Σε μεγάλη έλλειψη παραγόντων της κοινής οδού (II, V X,) (διάχυτη ενδαγγειακή πήξη)

γ) Σε ύπαρξη αυτοαντισωμάτων έναντι του παράγοντα VIII

δ) Σε λήψη ηπαρίνης

ε) Σε ύπαρξη αυτοαντισωμάτων αντιπηκτικών του λύκου

στ) Σε έλλειψη καλλικρεΐνης

1. 3. 4. 2. 2. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT)

Η δοκιμασία αυτή ελέγχει την εξωγενή οδό της πήξης και την κοινή οδό και συγκεκριμένα τους παράγοντες VII, X, V και II. Πρόκειται για τον χρόνο που απαιτείται, για να δημιουργηθεί πήγμα από το πλάσμα μετά από προσθήκη σε αυτό ιστικής θρομβοπλαστίνης και ιόντων ασβεστίου. Και στη δοκιμασία αυτή η συγκέντρωση του ινωδογόνου πρέπει να είναι μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα, για να αξιολογηθεί το αποτέλεσμα. Λόγω των μεγάλων διαφορών στη δραστηριότητα που παρουσιάζουν οι θρομβοπλαστίνες που κυκλοφορούν στο εμπόριο, καθιερώθηκε η χρήση του INR (International Normalised Ratio) το οποίο καθορίζεται από το δείκτη ευαισθησίας του χρησιμοποιούμενου αντιδραστηρίου ISI (International Sensitivity Index), ώστε τα αποτελέσματα των διαφόρων εργαστηρίων να είναι συγκρίσιμα.

INR = (PT ασθενούς/PT μάρτυρα) ISI

Ενδεχόμενη παράταση του χρόνου προθρομβίνης μπορεί να οφείλεται σε:

α) Λήψη κουμαρινικών σκευασμάτων. Η ρύθμιση της δόσης των αντιπηκτικών από του στόματος γίνεται πάντα με μέτρηση του INR.

β) Έλλειψη παράγοντα της κοινής οδού (II, V, X) (Θα υπάρχει και παράταση του aPTT).

γ) Έλλειψη Βιταμίνης Κ (κακή απορρόφηση).

δ) Ύπαρξη αυτοαντισωμάτων έναντι αντιπηκτικού του λύκου.

ε) Ηπατική ανεπάρκεια, αποφρακτικό ίκτερο, παρεντερική σίτιση.

στ) Έλλειψη του παράγοντα VII ή ύπαρξη αναστολέα του.

1. 3. 4. 2. 3. Η μέτρηση του Ινωδογόνου κατά Clauss

Είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τον προσδιορισμό της βιοχημικής δραστηριότητας του ινωδογόνου. Πραγματοποιείται μετά από αραίωση του πλάσματος του ασθενούς και στη συνέχεια προσθήκη πυκνού διαλύματος θρομβίνης. Αν και το ινωδογόνο είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης και τα επίπεδα του μπορεί να κυμαίνονται κατά την εξέλιξη μιας λοίμωξης, υψηλά επίπεδα ινωδογόνου χωρίς αιτιολογία θεωρούνται σήμερα παράγων κινδύνου για θρομβωτικά επεισόδια.

1. 3. 4. 2. 4. Ο χρόνος θρομβίνης (ΤΤ)

Ελέγχει και αυτή την τελική φάση της πήξης, δηλαδή τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες μετά από προσθήκη θρομβίνης στο πλάσμα του ασθενούς. Είναι δοκιμασία ευαίσθητη, αλλά όχι ειδική στη χορήγηση ηπαρίνης.

1. 3. 4. 3. Έλεγχος του μηχανισμού της ινωδόλυσης

1. 3. 4. 3. 1. Προσδιορισμός δ-διμερών (d-dimers)

Τα δ-διμερή είναι τα τελικά προϊόντα της διάσπασης του ινώδους από την πλασμίνη (σχήμα 17.4). Παθολογική αύξησή τους παρατηρείται σε περιπτώσεις αυξημένης ινωδολυτικής δραστηριότητας, η οποία προκαλείται από αυξημένη ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης. Αυξημένα επίπεδα δ-διμερών παρατηρούνται σε περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ). Όμως μπορούμε να συναντήσουμε υψηλά επίπεδα δ-διμερών και σε μετεγχειρητικούς ασθενείς και καρκινοπαθείς, χωρίς το αποτέλεσμα αυτό να έχει κάποια διαγνωστική αξία. Χρήσιμη είναι η μέτρηση των δ-διμερών κατά την

παρακολούθηση της αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη ή κουμαρινικά, αφού τα επίπεδα των δ-διμερών μπορούν να καθορίσουν τη διάρκεια ή την ένταση της αντιπηκτικής αγωγής και πιθανόν να προβλέψουν υποτροπή της θρόμβωσης.

1. 3. 4. 3. 2. Προσδιορισμός του πλασμινογόνου

Το πλασμινογόνο είναι ένα ένζυμο που κυκλοφορεί στο πλάσμα σε ανενεργό μορφή και μετατρέπεται σε πλασμίνη (ενεργός μορφή) με την παρέμβαση του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA). Στον προσδιορισμό του περιλαμβάνεται ο έλεγχος της δραστηριότητας και της συγκέντρωσης στο πλάσμα. Χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας του πλασμινογόνου μπορεί να οφείλονται σε ποσοτική έλλειψη ή ποιοτική διαταραχή του μορίου και αποτελούν παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση θρόμβωσης.

Οι διαταραχές και η ερμηνεία των βασικών εργαστηριακών εξετάσεων της αιμόστασης συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**.

Πίνακας 6. Σύνοψη των διαταραχών και της ερμηνείας των βασικών εργαστηριακών εξετάσεων της αιμόστασης.

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ	ΠΙΘΑΝΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ
Παρατεταμένος χρόνος ροής και φυσιολογικός αριθμός αιμοπεταλίων	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων ▪ Λειτουργικές ανωμαλίες αγγείου ▪ Νόσος von Willebrand
Παρατεταμένος χρόνος ροής και χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων	Θρομβοπενία ή και λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων
Παρατεταμένος χρόνος ροής και παρατεταμένο aPTT	Νόσος von Willebrand
Παρατεταμένο aPTT και φυσιολογικό PT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Λήψη ηπαρίνης ▪ Ανεπάρκεια παράγοντα VIII (Αιμορροφιλία Α ή Νόσος von Willebrand) ▪ Ανεπάρκεια παράγοντα IX (Αιμορροφιλία Β) ▪ Ανεπάρκεια παράγοντα XI (Αιμορροφιλία C) ▪ Αντιπηκτικό του λύκου ▪ Ανεπάρκεια παράγοντα XII ▪ Επίπεδα προκαλλικρείνης ▪ Επίπεδα κινινογόνου ▪ Επίκτητοι ανασταλτές του VII, IX
Παρατεταμένο PT και φυσιολογικό aPTT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ανεπάρκεια παράγοντα VII (ασύνηθες) ▪ Λήψη κουμαρινικών
Παρατεταμένα PT και aPTT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ανεπάρκεια παράγοντα II (προθρομβίνη) ▪ Ανεπάρκεια παράγοντα V ▪ Ανεπάρκεια παράγοντα X ▪ Ανεπάρκεια παράγοντα I (ινωδογόνο) ▪ Ανεπάρκεια Βιταμίνης K ▪ Ηπατική νόσος ▪ Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ▪ Λήψη κουμαρινικών ▪ Θεραπευτική Ινωδόλυση ▪ Αντιπηκτικό του λύκου
Παρατεταμένος χρόνος θρομβίνης	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ανεπάρκεια παράγοντα I ▪ Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ▪ Θεραπευτική Ινωδόλυση ▪ Ηπατική νόσος ▪ Λήψη ηπαρίνης
Αιμορραγία χωρίς παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ανεπάρκεια παράγοντα XIII ▪ Ανεπάρκεια α2 αντιπλασμίνης

1. 4. Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας

Στόχοι	Καταληκτικά σημεία
Πρωταρχικοί στόχοι	
Υπολογισμός των επιπέδων παραγόντων πήξης σε ασθενείς με ΧΑΠ και σύγκρισή τους με υγιείς ίδιας ηλικίας και σωματικού βάρους. Επιπλέον, συσχέτιση δεικτών βαρύτητας ΧΑΠ με τα επίπεδα παραγόντων πήξης.	Μέτρηση παραγόντων I (ινωδογόνο), II (προθρομβίνη), V, VII, VIII, IX, X, πρωτεΐνης C και S, αντιθρομβίνης και d-dimers.
Δευτερογενείς στόχοι	
Μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ, συσχέτιση των παραγόντων πήξης και των δεικτών φλεγμονής και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου με: βαρύτητα ΧΑΠ, καπνιστική συνήθεια, BMI, αριθμό παροξύνσεων της νόσου, αριθμό νοσηλειών, επίπεδα οξυγόνου και διοξειδίου στο αρτηριακό αίμα.	Διενέργεια σπιρομέτρησης, μέτρηση διαχυτικής ικανότητας και στατικών πνευμονικών όγκων, δεικτών ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών με μέτρηση της ολικής IgE και του αριθμού των ηωσινόφιλων στο περιφερικό αίμα και λήψη αερίων αρτηριακού αίματος.

1. 4. 1. Υπερπηκτικότητα στη ΧΑΠ

Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο διάγνωσης με καρδιαγγειακή νόσο εν συγκρίσει με άτομα χωρίς ΧΑΠ, παρουσιάζοντας 2.5 φορές αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου συνολικά και 2 έως πέντε φορές αυξημένο κίνδυνο μείζονος καρδιαγγειακής νόσου (ισχαιμική καρδιακή νόσο, καρδιακή αρρυθμία, καρδιακή ανεπάρκεια, παθήσεις πνευμονικής κυκλοφορίας και αρτηριακής νόσου) (85).

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών (χρόνια βρογχίτιδα) καθώς και από καταστροφή της αρχιτεκτονικής των κυψελίδων (εμφύσημα), ως αποτελέσματα της έκθεσης σε βλαπτικούς παράγοντες με κυριότερο αυτόν του καπνίσματος (27). Η απόφραξη των αεραγωγών με τη συνακόλουθη παγίδευση αέρα και τις διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης οδηγούν σε σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα (23). Η ΧΑΠ είναι μια κοινή νόσος η οποία αποτελεί την 3^η αιτία θανάτου παγκοσμίως το 2021 και ευθύνεται για το 6% των συνολικών θανάτων, με περίπου 3.3 εκατομμύρια θανάτους ετησίως ανά τον κόσμο (2).

Αρκετοί από τους ασθενείς με ΧΑΠ πεθαίνουν εξαιτίας αναπνευστικής ανεπάρκειας ή λοιμώξεων του αναπνευστικού, αλλά η πλειονότητα των ασθενών με ΧΑΠ πεθαίνουν εξαιτίας καρδιαγγειακής νόσου (109). Ένα ποσοστό αυτών των θανάτων οφείλεται σε ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας (πνευμονική καρδία) αλλά το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων οφείλεται σε αθηρωθρομβωτική νόσο (110). Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί οι οποίοι σχετίζονται με την αυξημένη επίπτωση αθηρωθρομβωτικής νόσου σε ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν τη συστηματική φλεγμονή, το αυξημένο προθρομβωτικό φορτίο, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, το οξειδωτικό stress και την υποξυγοναιμία είτε συνεχή σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, είτε διαλείπουσα κατά την άσκηση και κατά τον ύπνο (111).

Παρότι η συσχέτιση μεταξύ ΧΑΠ, καρδιαγγειακής νόσου και φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την ύπαρξη συννοσηροτήτων και κοινών παραγόντων κινδύνου, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η ΧΑΠ αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και το ιστορικό καπνίσματος (513,514).

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει την αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν το σημαντικό ρόλο του αυξημένου θρομβωτικού φορτίου, του αυξημένου φλεγμονώδους φορτίου και της

δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου στην ανάπτυξη αθηρωθρομβωτικής νόσου στη ΧΑΠ. Άλλες μελέτες έχουν αναδείξει ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν προθρομβωτικό φαινότυπο, που αντικατοπτρίζεται από τα αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα (103), συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης (104–106), ινωδοπεπτιδίου-A (104) και αναστολέα ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (107,108).

Παρόλα αυτά, οι μελέτες αυτές εξέτασαν ξεχωριστά και αποσπασματικά κάθε ένα από τους παραπάνω παράγοντες. Επίσης δεν εξέτασαν την συσχέτιση των παραγόντων πήξης, σε ασθενείς με ΧΑΠ, με παραμέτρους βαρύτητας της ΧΑΠ και τις υπάρχουσες συννοσηρότητες. Με τις προηγούμενες μελέτες και τα υπάρχοντα δεδομένα, δεν έχει καθοριστεί σαφώς εάν οι αλλαγές στα επίπεδα των παραγόντων πήξης καθοδηγούνται από την ίδια τη ΧΑΠ ή άλλους παράγοντες.

Ως εκ τούτου, η παρούσα μελέτη εξέτασε το εάν οι παράγοντες πήξης και οι αναστολείς πήξης διαφέρουν ανάμεσα στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και καπνιστές χωρίς ΧΑΠ. Επίσης εξέτασε και συσχέτισε στον ίδιο πληθυσμό ασθενών με ΧΑΠ, έναν ευρύ αριθμό μεταβλητών, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων πήξης, δεικτών συστηματικής φλεγμονής και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και θα διερευνήσει την πιθανή σχέση των παραγόντων και αναστολέων πήξης με παραμέτρους βαρύτητας της ΧΑΠ, το ιστορικό παροξύνσεων, την συστηματική φλεγμονή και το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Τελικός στόχος είναι η ανάδειξη εκείνων των δεικτών που σχετίζονται άμεσα με την αυξημένη επίπτωση αθηρωθρομβωτικής νόσου σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η ΧΑΠ δεν αυξάνει υπέρμετρα μόνο τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (85), αλλά έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται ισχυρά με την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦΘ) και την πνευμονική εμβολή (ΠΕ) (86). Η ΧΑΠ αποτελεί συχνή συννοσηρότητα, αλλά ταυτόχρονα και παράγοντα κινδύνου για τη θρομβοεμβολική νόσο (ΘΕΝ). Τόσο εργαστηριακές, όσο και κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει την συσχέτιση του καπνίσματος και της ΧΑΠ με διαταραχές πήξης, ινωδόλυσης και με ΘΕΝ (87). Σε μελέτη καταγραφής 5451 ασθενών με ΕΒΦΘ, στους 668 (12.3%) συνυπήρχε η ΧΑΠ σαν συννοσηρότητα (88). Στη μελέτη RIETE εντάχθηκαν 36949 ασθενείς άνω των 18 ετών με οξεία, συμπτωματική ΠΕ. Από αυτούς οι 4036 (10.9%) είχαν ΧΑΠ, οι 2693 (66.7%) ήταν άρρενες και οι 1343 (33.3%) θήλεις. Οι 888 (22%) από τους ασθενείς με ΧΑΠ εμφάνιζαν ταυτόχρονα και καρκίνο. Από τους 4036 ασθενείς με ΧΑΠ, που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη, οι 2452 (61%) εμφάνισαν αρχικά ΠΕ και οι 1584 (39%) ΕΒΦΘ (89).

Η πνευμονική εμβολή ευθύνεται για το 10% περίπου των θανάτων σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ που βρίσκονται υπό οξυγονοθεραπεία κατ οίκον (long term oxygen therapy-LTOT) (90). Οι Kim και

συνεργάτες ανέδειξαν ότι ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index-BMI), η ικανότητα για άσκηση και οι συννοσηρότητες εμφάνιζαν ισχυρή συσχέτιση με τη θρομβοεμβολική νόσο στους ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ και πρότειναν ότι οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να υποπτεύονται τη θρομβοεμβολική νόσο στους ασθενείς με ΧΑΠ που εμφανίζουν δύσπνοια, ενώ θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν και άλλα αίτια παρόξυνσης ΧΑΠ, εκτός από τις λοιμώξεις αναπνευστικού (91). Σε μία άλλη μελέτη επιβεβαιώθηκε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών κατά τον ύπνο εμφάνιζαν μεγαλύτερο ποσοστό πνευμονικής εμβολής εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου (άτομα χωρίς ΧΑΠ και χωρίς σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών κατά τον ύπνο), με την στατιστική σημαντικότητα να παραμένει μετά την στάθμιση για τους άλλους παράγοντες που οδηγούν σε υπερπηκτικότητα (OR 5.66, 95%CI 1.80-16.18, $p=0.004$). Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών κατά τον ύπνο είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν μόνο σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών κατά τον ύπνο (OR 3.89, 95%CI 1.27-10.68, $p=0.019$) (92).

Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, λόγω περιορισμένης κινητικότητας, συστηματικής φλεγμονής, καπνίσματος, δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και φλεβικής στάσης (93). Οι ασθενείς με ΧΑΠ και κυρίως κατά την παρόξυνση της νόσου εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης. Αυτό αναδείχθηκε σε μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, που συμπεριέλαβε 880 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ για την οποία δεν βρέθηκε σαφές αίτιο. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι ο επιπολασμός της πνευμονικής εμβολής ήταν 16.1%, (95% CI 8.3-25.8%), οπότε οι θεράποντες θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν την πιθανότητα ΠΕ στους ασθενείς με ΧΑΠ και δύσπνοια νέας ενάρξεως (94).

Οι πιθανοί μηχανισμοί που προάγουν τη σχέση μεταξύ ΧΑΠ και θρομβοεμβολικής νόσου, δεν είναι σαφώς καθορισμένοι. Με βάση προηγούμενες μελέτες υπάρχουν πέντε πιθανοί μηχανισμοί: η συστηματική φλεγμονή, η προθρομβωτική κατάσταση, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, το οξειδωτικό στρες και η υποξία (95–99). Η ύπαρξη παρατεταμένης φλεγμονής στη ΧΑΠ αναδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα, στον ορό αίματος, δεικτών φλεγμονής όπως το ινωδογόνο, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η ιντερλευκίνη 6, η ιντερλευκίνη 8 και ο TNF- α (100). Διάφοροι ερευνητές έχουν ότι η ύπαρξη χαμηλού βαθμού, παρατεταμένης φλεγμονής συμβάλλει σημαντικά στη δημιουργία προθρομβωτικής κατάστασης (101).

Η χρόνια φλεγμονή των πνευμόνων σε ασθενείς με ΧΑΠ, οδηγεί σε συστηματική φλεγμονή με αύξηση των επιπέδων πλάσματος προ-αθηρωγενετικών κυτταροκινών (TNF- α , IL-6 και IL-8) καθώς και αύξηση των επιπέδων της CRP, συμβάλλοντας κατά αυτόν τον τρόπο στην αθηρωγένεση (100,116–118). Επιπρόσθετα, η αύξηση των προ-αθηρωγενετικών κυτταροκινών συνδυάζεται με την υποξαιμία με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (119,120). Σε φυσιολογικές συνθήκες το αγγειακό ενδοθήλιο δεν υποστηρίζει την προσκόλληση λευκοκυττάρων. Ωστόσο, σε περιπτώσεις χρόνιας φλεγμονής (όπως ΧΑΠ, σακχαρώδης διαβήτης και παχυσαρκία) το ενδοθήλιο εκφράζει στην επιφάνειά του μόρια σύνδεσης, όπως το VCAM-1, που επιτρέπουν στα λευκοκύτταρα να προσκολλώνται στο ενδοθήλιο και να ευοδώνουν τη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας (121,122). Μεταξύ των μορίων που συμμετέχουν στις φλεγμονώδεις διεργασίες της αθηρωματικής πλάκας είναι η CRP, η οποία αυξάνει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, ενεργοποιεί το σύστημα του συμπληρώματος, ευοδώνει την πρόσληψη LDL λιποπρωτεΐνης από τα μακροφάγα, προάγει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, μέσω αύξησης της έκφρασης μορίων προσκόλλησης από το αγγειακό ενδοθήλιο, ενώ προάγει την έκκριση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της χημειοτακτικής για τα μακροφάγα πρωτεΐνης MCP-1, της IL-6 και της αγγειοσυσπαστικής ενδοθηλίνης-1 (123–126).

Η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου φαίνεται να σχετίζεται με το βαθμό της βαρύτητας της ΧΑΠ. Αυτό αναδείχθηκε στις μελέτες “Atherosclerosis Risk in Communities Study” (ARIC) (127,128) και “Cardiovascular Health Study” (CHS) (129,130), οι οποίες έγιναν στις ΗΠΑ με στρατολόγηση 20296 συνολικά ατόμων ηλικίας ≥ 45 ετών. Οι 530 συνολικά ασθενείς των δύο μελετών οι οποίοι έπασχαν από ΧΑΠ σταδίου III (σοβαρή) και σταδίου IV (πολύ σοβαρή) ήταν 2.4 φορές πίο πιθανό (OR 2.4, 95% CI 1.9–3.0) να πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο σε σύγκριση με άτομα τα οποία είχαν φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία, έπειτα από “logistic regression analysis” η οποία αφαίρεσε την όποια επίδραση άλλων παραγόντων όπως του καπνίσματος, της ηλικίας και του σωματικού βάρους στην παραπάνω συσχέτιση (131). Εξάλλου, σε προοπτική μελέτη 1664 ασθενών με ΧΑΠ σταδίων I έως IV, 30.2% των ασθενών έπασχαν από στεφανιαία νόσο και 15.7% από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (132). Σε άλλη προοπτική μελέτη στην οποία 5648 ασθενείς με ΧΑΠ παρακολουθήθηκαν για 7 έτη, η πρώτη αιτία θανάτου ήταν από καρδιαγγειακά συμβάματα σε ποσοστό 37.6% (133). Έχει προταθεί πως για κάθε μείωση κατά 10% της FEV₁, η θνητότητα από το καρδιαγγειακό αυξάνεται κατά 28% ενώ η πιθανότητα για μη θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο αυξάνεται κατά περίπου 20% (134).

Σε ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις CRP, ινωδογόνου (135) και αμυλοειδούς Α ορού (136,137). Επιπρόσθετα, παρατηρείται αύξηση των λευκοκυττάρων, των ουδετερόφιλων, των μακροφάγων και των Τ-λεμφοκυττάρων (138). Παράλληλα, παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση κυτταροκινών, όπως του λευκοτριενίου B₄, της ιντερλευκίνης 8, του TNF-α (91,92) και των νιτρωδών (139). Κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της νόσου επιτείνεται η συστηματική φλεγμονή με περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης των μετρούμενων βιολογικών δεικτών. Παρατηρείται, επίσης αύξηση των συγκεντρώσεων της ιντερλευκίνης 6 και της CRP (140), οι οποίες στη συνέχεια μειώνονται με την αποδρομή της παρόξυνσης (141).

Επίσης έχει αναδειχθεί ότι το κάπνισμα ενέχεται στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος προκαλώντας μείωση των επιπέδων του. Ταυτόχρονα προκαλεί αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης (515,516). Η αυξημένη τιμή ομοκυστεΐνης αποτελεί έναν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικών επεισοδίων, νόσου Alzheimer, αθηρωμάτωσης αρτηριών και αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η υπερομοκυστεϊναιμία προκαλεί την εμφάνιση ή την επιδείνωση της αθηρωμάτωσης των αρτηριών και την θρόμβωση των αγγείων είναι (517):

- άμεση τοξική δράση στο ενδοθήλιο των αρτηριών, αυξημένο οξειδωτικό stress και φλεγμονή των ενδοθηλιακών κυττάρων, ελάττωση παραγωγής νιτρικού οξέος
- προαγωγή ανάπτυξης των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων
- αναστολή ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C και αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων
- αύξηση της δραστηριότητας της HMG Co A αναγωγάσης με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής της χοληστερόλης (518).

Συνοπτικά οι προθρομβωτικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με το κάπνισμα, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΧΑΠ, είναι οι κάτωθι (87):

- Αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου λόγω :

-Αυξημένης IL-6

-Αυξημένης έκκρισης κατεχολαμινών

-Αυξημένης παραγωγής ελεύθερων λιπαρών οξέων (Free fatty acids)

- Αυξημένων επιπέδων παραγόντων πήξης II , V, VIII, IX, X και XIII
- Αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway)
- Ελαττωμένα επίπεδα αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor Pathway Inhibitor)
- Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης
- Ελαττωμένη δραστηριότητα αντιθρομβίνης III
- Διαταραχή ινωδόλυσης λόγω:

-Ελαττωμένα επίπεδα ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (Tissue Plasminogen Activator)

-Διαταραχή δράσης ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου

-Αυξημένα επίπεδα αναστολέα ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor)

- Αυξημένη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

Οι ανωτέρω μηχανισμοί εμφανίζουν αλληλεξάρτηση. Είναι δύσκολο να αποσαφηνισθεί πλήρως ποιες διαταραχές οφείλονται στο κάπνισμα και ταυτόχρονα αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου (87).

1. 4. 2. Υπερπηκτικότητα σε σταθερή ΧΑΠ

Η βιβλιογραφία παρέχει ικανές ενδείξεις πως ασθενείς με ΧΑΠ σε σταθερή φάση (χωρίς να βρίσκονται σε παρόξυνση της νόσου) έχουν αυξημένο προθρομβωτικό φορτίο συγκριτικά με υγιείς (119). Η φλεβο-θρομβοεμβολική νόσος έχει αυξημένη επίπτωση μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και η επίπτωσή της σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου όπως αναδείχθηκε σε μια σειρά μελετών. Μεταξύ 215 ασθενών με ΧΑΠ και χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια οι οποίοι παρακολουθήθηκαν μέχρι το θάνατό τους, 10% των θανάτων οφείλονταν σε πνευμονική εμβολή (519). Σε άλλη μελέτη μεταξύ 196 ασθενών με σοβαρού βαθμού ΧΑΠ οι οποίοι εισήχθησαν στη ΜΕΘ με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, 10.8% των ασθενών βρέθηκε να έχουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στα κάτω άκρα (82). 38 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, βρέθηκε να έχουν σημαντική αύξηση των παραγώγων προθρομβίνης 1 και 2 (F1+2), του ινωδογόνου και των δ-διμερών σε σύγκριση με 30

υγιείς της ίδιας ηλικίας, με την πολυπαραγοντική ανάλυση στην παραπάνω μελέτη να δείχνει ότι η αύξηση των παραγόντων αυτών ήταν ανεξάρτητη από το κάπνισμα (96).

Στη μελέτη third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), που συμπεριέλαβε 15697 ενήλικες, από τους οποίους οι 2366 έπασχαν από ΧΑΠ, τα επίπεδα του ινωδογόνου ήταν αυξημένα στους ασθενείς με ΧΑΠ εν συγκρίσει με τους υγιείς-μάρτυρες και εμφάνισαν συσχέτιση με τα σπυρομετρικά στάδια της ΧΑΠ κατά GOLD και ήταν 292 ± 51 , 316 ± 58 , 340 ± 67 αντίστοιχα στα σπυρομετρικά στάδια I-III και 281 ± 47 mg/dL στην ομάδα ελέγχου (520). Η αυξημένη δημιουργία θρομβίνης (104), που αντανακλάται στην αυξημένη παραγωγή συμπλεγμάτων θρομβίνης-αντιθρομβίνης (521), ενεργότητα ιστικού παράγοντα (522) και αυξημένα επίπεδα ενεργοποιημένου ιστικού παράγοντα (523), αυξημένα επίπεδα δ-διμερών (464), αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου (524) τα οποία ανιχνεύονται στον ορό αίματος ασθενών με σταθερή ΧΑΠ, ενισχύουν τη θεωρία ότι στους ασθενείς αυτούς υπάρχει αυξημένο προθρομβωτικό φορτίο, το οποίο συμβάλλει στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θρομβοεμβολικής νόσου.

Στη μελέτη των Agale και συνεργατών, που συμπεριέλαβε 50 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και τους συνέκρινε με 50 υγιείς-μάρτυρες, τα επίπεδα του ινωδογόνου ήταν αυξημένα στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ (455.38 ± 159.71 έναντι 255.50 ± 7.98 mg/dL), ενώ εμφάνισαν συσχέτιση με τα στάδια της ΧΑΠ κατά GOLD (306). Οι Arregui και συνεργάτες διερεύνησαν τα επίπεδα των παραγόντων σε 51 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και τα συνέκριναν με αυτά 30 υγιών-μαρτύρων παρατηρώντας ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου (469.7 έναντι 334.7 mg/dL), δ-διμερών (339.3 έναντι 244.7 μg/L), παράγοντα VIII (113.7% έναντι 105.1%), Von Willebrand factor Ag (113.8% έναντι 110.9%) και VWF Ac (105.9% έναντι 98.8%) (525). Στη μελέτη των Ashitani και συνεργατών, σε 105 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ εν συγκρίσει με 58 υγιείς-μάρτυρες παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης (Thrombin-antithrombin complex-TAT) (2.9 ± 1.6 έναντι 1.8 ± 0.8 ng/mL, $p<0.05$), ινωδοπεπτιδίου-A (fibrinopeptide-A) (2.7 ± 0.9 έναντι 1.2 ± 0.6 ng/mL, $p<0.05$), αναστολέα ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator inhibitor) (20.2 ± 9.3 έναντι 13.8 ± 2.1 ng/mL, $p<0.05$) και της 3-θρομβοσφαιρίνης (3-thromboglobulin) που αποτελεί δείκτη ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (120.0 ± 61.1 έναντι 46.3 ± 8.5 ng/mL, $p<0.05$) (104). Οι Cella και συνεργάτες συνέκριναν τα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου, που αποτελεί ισχυρό αγγειοδιασταλτικό

παράγοντα και αναστολέα συσσώρευσης των αιμοπεταλίων), της θρομβομοδουλίνης (thrombomodulin) και του αναστολέα του ιστικού παράγοντα-πλασμινογόνου (TFPI) ανάμεσα σε 14 ασθενείς με ΧΑΠ σε σταθερή κατάσταση και 20 υγιείς-μάρτυρες, για να εκτιμήσουν τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου (23.42 ± 1.67 έναντι 40.0 ± 3.38 $\mu\text{g/mL}$) και θρομβομοδουλίνης (5.46 ± 1.32 έναντι 12.9 ± 0.51 ng/mL) και υψηλότερα επίπεδα TFPI (112.28 ± 6.45 έναντι 77.68 ± 0.28 ng/mL), συγκριτικά με τους υγιείς-μάρτυρες (108).

Στη μελέτη των Eickhoff και συνεργατών, τα επίπεδα του ινωδογόνου ήταν σημαντικά υψηλότερα στους 60 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ συγκριτικά με τους 20 καπνιστές χωρίς ΧΑΠ που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου [426 ($354-472$) έναντι 382 ($317-428$) mg/dL] (526). Παρομοίως, οι Garcia-Rio και συνεργάτες ανέδειξαν ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου ήταν σημαντικά υψηλότερα στους 324 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ εν συγκρίσει με τους 110 υγιείς-μάρτυρες [370 ($310-410$) έναντι 300 ($250-350$) mg/dL], ωστόσο δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση των επιπέδων του ινωδογόνου με τη βαρύτητα της ΧΑΠ (σπιρομετρικά groups κατά GOLD ή το δείκτη BODE) (527). Σε μία άλλη μελέτη τα επίπεδα του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους 413 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ συγκριτικά με τους 49 υγιείς-μάρτυρες [1.03 ($0.76-1.44$)] έναντι [1.28 ($1.04-1.49$) ng/mL]. Στην ίδια μελέτη τα υψηλότερα επίπεδα δ-διμερών σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας [HR: 1.60 ($1.24-2.05$), $p < 0.001$] (106). Σε άλλη μελέτη 60 ασθενών με ΧΑΠ, ανευρέθη ο ενεργοποιημένος παράγοντας XIa σε 9 (15%) και η ενεργότητα ιστικού παράγοντα σε 7 (11.7%) ασθενείς με ΧΑΠ. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν σε υψηλότερες τιμές θραύσμα προθρομβίνης 1,2 [διάμεση τιμή (IQR), 398 (216) έναντι 192 (42), $P < 0.0001$], ινωδογόνο [5.58 (2.01) έναντι 3.97 (2.47) g/L , $p = 0.0007$], IL-6 [8.14 (4.74) έναντι 2.45 (2.24) pg/mL , $P = 0.002$] και CRP [14.75 (1.20) έναντι 1.88 (2.95) mg/L , $P < 0.0001$], συσχετίζοντας έτσι τη ΧΑΠ με την υπερπηκτικότητα και την συστηματική φλεγμονή (523). Οι Maclay και συνεργάτες διερεύνησαν τα επίπεδα του ινωδογόνου, του συμπλέγματος αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων (υψηλής ευαισθησίας δείκτης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων που αυξάνεται σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα) και των δ-διμερών, ανάμεσα σε 18 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και 16 υγιείς-μάρτυρες και εντόπισαν σημαντικά αυξημένες τιμές ινωδογόνου [2.8 (0.5) έναντι 2.7 (0.5) g/L] και συμπλέγματος αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων [25.3 (8.3)% έναντι 19.5 (4.0)%] στους ασθενείς με ΧΑΠ, ενώ τα δ-διμερή δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις 2 ομάδες [373 (137) έναντι 341 (202) ng/mL] (528).

Οι Polatli και συνεργάτες διερεύνησαν τα επίπεδα του ινωδογόνου, του παράγοντα von Willebrand και της μικροαλβουμινουρίας ανάμεσα σε 33 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και 16 υγιείς-μάρτυρες. Τα επίπεδα του ινωδογόνου ήταν αυξημένα στους ασθενείς με ΧΑΠ (346.88 ± 92.3 έναντι 289.99 ± 39.9 mg/dL), ενώ ο παράγοντας von Willebrand και η μικροαλβουμινουρία δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις 2 ομάδες (529). Οι Samareh και συνεργάτες βρήκαν ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου ήταν υψηλότερα στους 31 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ σε σύγκριση με τους 29 υγιείς εθελοντές, χωρίς όμως να στατιστική σημαντικότητα (3.81 ± 0.93 έναντι 3.72 ± 0.9 g/L, $p=0.82$) και χωρίς να αναδεικνύεται συσχέτιση ανάμεσα στο ινωδογόνο και τη βαρύτητα της ΧΑΠ ($p=0.58$) (530). Οι Szczygiorska και συνεργάτες ανέδειξαν ότι σε 53 ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρήθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ιστικού παράγοντα [118.3 ($27.2-373.2$) έναντι 83.1 ($18.3-264.1$), $p=0.03$] και αναστολέα ιστικού παράγοντα (tissue factor pathway inhibitor) [120.2 ($52.2-323.6$) έναντι 96.1 ($41.2-150.2$), $p=0.004$], σε σύγκριση με 35 υγιείς-μάρτυρες (107). Στην ίδια μελέτη τα επίπεδα ινωδογόνου ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με την ομάδα υγιών [423 ($323-523$) έναντι 359 ($259-459$) mg/dL, $p=0.002$]. Αντίστοιχα, ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) ήταν μικρότερος στους ασθενείς με ΧΑΠ έναντι των υγιών-μαρτύρων [36.0 ($33-39$) έναντι 39.8 ($35-45$), $p=0.0001$] (107). Οι Thomas και Yunaarajan, εξέτασαν τα επίπεδα του ινωδογόνου ανάμεσα σε 20 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, 20 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και 20 υγιείς-μάρτυρες. Οι ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου συγκριτικά με τους υγιείς-μάρτυρες (226.2 έναντι 162.7 mg/dL). Ανάμεσα στους ασθενείς με ΧΑΠ τα επίπεδα ινωδογόνου εμφάνισαν συσχέτιση με το βαθμό της σπυρομετρικής απόφραξης (512).

Σε άλλη μελέτη συγκρίθηκαν τα επίπεδα παραγόντων πήξης 60 ασθενών με ΧΑΠ οι οποίοι βρίσκονταν σε σταθερή φάση της νόσου με 43 καπνιστές χωρίς ΧΑΠ. Οι ασθενείς με ΧΑΠ είχαν υψηλότερα επίπεδα του παράγοντα II (115 ± 16 έναντι $102 \pm 10\%$, $p<0.0001$), του παράγοντα V (114 ± 19 έναντι $102 \pm 12\%$, $p=0.0002$), του παράγοντα VII (111 ± 15 έναντι $102 \pm 17\%$, $p=0.002$), του παράγοντα VIII (170 ± 34 έναντι $115 \pm 27\%$, $p<0.0001$), του παράγοντα IX (119 ± 21 έναντι $107 \pm 17\%$, $p=0.003$), ολικών επιπέδων θρομβίνης (404 ± 76 έναντι 317 ± 62) καθώς και μικρότερες τιμές του ελεύθερου ιστικού παράγοντα (17.7 ± 3.2 έναντι 18.9 ± 3.2 ng/mL, $p=0.047$), συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές, ενώ τα επίπεδα των παραγόντων X, αντιθρομβίνης και πρωτεΐνης C ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (511). Παρόμοια ευρήματα αναδείχθηκαν στη μελέτη του Vaidyula και συνεργατών όπου οι 11 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα (52.3 ± 5.6 έναντι 20.7 ± 1.5 , $p<0.0001$) και συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης

(2.99 ± 0.65 έναντι 1.31 ± 0.13 ng/mL, $p < 0.0001$), σε σύγκριση με 10 υγιείς-μάρτυρες, παρέχοντας ενδείξεις ότι στους ασθενείς με ΧΑΠ υπάρχει αυξημένη παραγωγή θρομβίνης (103). Παρομοίως, στη μελέτη των Valirou και συνεργατών τα επίπεδα του ινωδογόνου 30 ασθενών με σταθερή ΧΑΠ ήταν σημαντικά υψηλότερα συγκριτικά 30 υγιείς-μάρτυρες [424 (358–459) έναντι 360 (326–393) mg/dL] (531). Οι Waschki και συνεργάτες μελέτησαν 74 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και 18 καπνιστές χωρίς ΧΑΠ, αναδεικνύοντας ότι ο αναστολέας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor) ήταν σημαντικά αυξημένος στους ασθενείς με ΧΑΠ [13 (10-17) έναντι 11 (8-13) ng/mL], με τα υψηλότερα επίπεδα να παρατηρούνται στα σπυρομετρικά στάδια II και III κατά GOLD (532). Σε μία άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε 43 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και 43 υγιείς εθελοντές, βρέθηκε ότι τα επίπεδα των δ-διμερών [1799 (1205-2196) έναντι 433 (369-456) μg/L] και του ινωδογόνου (297 ± 34.3 έναντι 271 ± 66.8 mg/dL) ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΧΑΠ (464).

1. 4. 3. Υπερπηκτικότητα σε παρόξυνση ΧΑΠ

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου αυξάνει περαιτέρω κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ και σε ορισμένες μελέτες υπέρμετρα (533). Στη μελέτη του Pang και συνεργατών, στους 1144 ασθενείς με ΧΑΠ που εισήχθησαν για νοσηλεία λόγω παρόξυνσης το ποσοστό ασθενών που διαγνώστηκαν με θρομβοεμβολική νόσο ήταν 6.8% (78 ασθενείς) (534). Στην ανωτέρω μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με προηγούμενο επεισόδιο θρομβοεμβολικής νόσου, υποκείμενη κακοήθεια ή καρδιακή ανεπάρκεια, υποδηλώνοντας ότι η ίδια η παρόξυνση ΧΑΠ ή/και η συνυπάρχουσα περιορισμένη κινητικότητα ενέχουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Το ποσοστό αυτών πιθανά να είναι υποεκτιμημένο, καθώς η ευαισθησία του υπερήχου φλεβών κάτω άκρων στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση είναι μικρότερη σε σχέση με τους συμπτωματικούς ασθενείς, καθώς η ευαισθησία του υπερήχου φλεβών κάτω άκρων στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση είναι μικρό (81).

Εξάλλου, σε μετα-ανάλυση 5 μελετών (συνολικός αριθμός ασθενών 550) η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής μεταξύ ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ βρέθηκε να είναι 24.7% μεταξύ ασθενών με σοβαρή παρόξυνση που χρειάστηκε να εισαχθούν στο νοσοκομείο και 3.3% μεταξύ

όλων των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ οι οποίοι εκτιμήθηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) (84). Μεταξύ 211 ασθενών με σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο η επίπτωση πνευμονικής εμβολής ήταν 25% (83). Σε άλλη μελέτη, τα επίπεδα του ινωδογόνου, των παραγώγων θρομβίνης F1+2, του παράγοντα Von Willebrand και των δ-διμερών ήταν αυξημένα σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση της ΧΑΠ σε σύγκριση με τα επίπεδα των ίδιων παραγόντων στους ίδιους ασθενείς 4 εβδομάδες μετά την έξοδό τους από το Νοσοκομείο (535).

Σε άλλες μελέτες που διερεύνησαν την πιθανότητα υπερπηκτικότητας μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ φάνηκε ότι κατά τη διάρκεια παροξύνσεων ΧΑΠ υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση του ιστικού παράγοντα (536), του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης (96,537), του ινωδογόνου (105), των δ-διμερών (537,538) και της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (537). Επιπρόσθετα, έχει διαπιστωθεί πως οι αυξημένες συγκεντρώσεις τόσο της CRP, όσο και του ινωδογόνου, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης παρόξυνσης ΧΑΠ (272). Παρομοίως οι Kim και συνεργάτες ανέδειξαν ότι οι αυξημένες ινωδογόνου (>350 mg/dL) σχετίζονται με συχνότερες παροξύνσεις και τη βαρύτητα της ΧΑΠ (307).

Οι Daga και συνεργάτες μελέτησαν τα επίπεδα του ινωδογόνου, του VWF Ag, του PT και του aPTT ανάμεσα σε 30 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και 30 με σταθερή νόσο. Τα επίπεδα του ινωδογόνου [491.09 (406.86-575.31) έναντι 426.86 (373.08-480.63) mg/dL] και του VWF Ag [147.58 (141.90-153.25)% έναντι 128.95 (117.07-140.83)%] ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με παρόξυνση, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά για τον PT και τον aPTT (539). Σε μία άλλη μελέτη 38 ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ και 25 υγιών-μαρτύρων, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα διαλυτού συμπλέγματος ινικής (soluble fibrin complex) (179.4 ± 73 έναντι 3.1 ± 0.34 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.001$), δ-διμερών (444 ± 225 έναντι 371 ± 72.7 ng/mL, $p < 0.001$), συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT) (14.3 ± 4.0 έναντι 3.6 ± 0.4 ng/mL, $p < 0.001$) και ινωδογόνου (338.6 ± 45 έναντι 151.6 ± 4.5 mg/dL, $p < 0.001$). Στην περαιτέρω ανάλυση που έγινε, μεταξύ των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ φάνηκε ότι οι 15 ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΧΑΠ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα διαλυτού συμπλέγματος ινικής (231.3 ± 5 έναντι 101.7 ± 34 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.001$), δ-διμερών (307.2 ± 85.9 έναντι 198 ± 70 ng/mL, $p < 0.001$), TAT (17.3 ± 2.6 έναντι 9.2 ± 1 , $p < 0.001$) και ινωδογόνου (361.5 ± 41 έναντι 297.7 ± 37 ng/mL, $p = 0.001$), σε σύγκριση με τους 10 ασθενείς με μέτρια ΧΑΠ. Εν τούτοις, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στους

ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και τους υγιείς-μάρτυρες ως προς τα επίπεδα αντιθρομβίνης, της πρωτεΐνης C και της πρωτεΐνης S (105).

Οι Husebø και συνεργάτες μελέτησαν τα επίπεδα του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT), του συμπλέγματος πρωτεΐνης C-αναστολέα πρωτεΐνης C (activated protein C –protein C inhibitor) και των δ-διμερών σε 148 ασθενείς κατά τη διάρκεια παρόξυνσης ΧΑΠ, σε σύγκριση με τις τιμές των ίδιων ασθενών εκτός παρόξυνσης και ανέδειξαν ότι τα επίπεδα του συμπλέγματος TAT (2.56 έναντι 1.43 ng/mL), του συμπλέγματος πρωτεΐνης C-αναστολέα πρωτεΐνης C (489.3 έναντι 416.4) και των δ-διμερών (763.5 έναντι 479.7 ng/mL) ήταν αυξημένα κατά τη διάρκεια της παρόξυνσης ($p < 0.001$ για όλα). Οι υψηλότερες τιμές TAT εμφάνισαν συσχέτιση τόσο με τον αυξημένο κίνδυνο μελλοντικών παροξύνσεων, με τον ετήσιο λόγο των ρυθμών επίπτωσης να είναι 1.19 (1.04-1.37), όσο και με τον ταχύτερο χρόνο μέχρι την εμφάνιση της πρώτης παρόξυνσης [HR: 1.25 (1.10-1.42)] ($p = 0.001$, άμφω μετά την στάθμιση για τους άλλους παράγοντες κινδύνου) (106).

Στη μελέτη της Κουτσοκέρα και συνεργατών τα επίπεδα του ινωδογόνου 30 ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ συγκρίθηκαν με τις τιμές των ίδιων ασθενών εκτός παρόξυνσης, 40 ημέρες μετά το πέρας αυτής και βρέθηκαν να είναι σημαντικά αυξημένα κατά την παρόξυνση (545.1 ± 35.9 έναντι 455.4 ± 30.0 mg/dL) (141). Οι Maclay και συνεργάτες διερεύνησαν τα επίπεδα του ινωδογόνου, του συμπλέγματος αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων (υψηλής ευαισθησίας δείκτης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων που αυξάνεται σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα) και των D-dimers, ανάμεσα σε 18 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και 16 υγιείς-μάρτυρες και εντόπισαν σημαντικά αυξημένες τιμές ινωδογόνου [2.8 (0.5) έναντι 2.7 (0.5) g/L] και συμπλέγματος αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων [25.3 (8.3)% έναντι 19.5 (4.0)%] στους ασθενείς με ΧΑΠ, ενώ τα δ-διμερή δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις 2 ομάδες [373 (137) έναντι 341 (202) ng/mL]. Ακολούθως τα επίπεδα του συμπλέγματος αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων, 12 ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ, συγκρίθηκαν με τις τιμές των ίδιων ασθενών 2 εβδομάδες μετά το πέρας της παρόξυνσης και βρέθηκαν αυξημένα κατά τη διάρκεια της παρόξυνσης [32.0 (11.0)% έναντι 25.5 (6.4)%] (528). Οι Polatli και συνεργάτες διερεύνησαν τα επίπεδα του ινωδογόνου, του παράγοντα Von Willebrand και της μικροαλβουμινουρίας ανάμεσα σε 33 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, 26 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και 16 υγιείς-μάρτυρες. Τα επίπεδα του ινωδογόνου ήταν αυξημένα στους ασθενείς με ΧΑΠ (346.88 ± 92.3 έναντι 289.99 ± 39.9 mg/dL), ενώ ο παράγοντας Von Willebrand και η μικροαλβουμινουρία δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις 2 ομάδες. Στην ανάλυση που έγινε

ακολούθως βρέθηκε ότι οι 26 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ είχαν περαιτέρω αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου (447.67 ± 128 έναντι 346.88 ± 92.3 mg/dL) και VWF ($257.39 \pm 157\%$ έναντι $178.26 \pm 118.3\%$) συγκριτικά με τους 33 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, ενώ η μικροαλβουμινουρία δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις 2 ομάδες (529).

Στη μελέτη των Roland και συνεργατών όπου αναλύθηκαν τα επίπεδα του ιστικού παράγοντα (TF) 30 ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ συγκριτικά με τις τιμές των ίδιων ασθενών 4-6 εβδομάδες μετά το τέλος της παρόξυνσης, βρέθηκε ότι τα επίπεδα του TF ήταν σημαντικά υψηλότερα κατά την παρόξυνση [65.09 (0.00-153.80) έναντι 5.92 (0.00-121.30)], ενώ δεν υπήρχε συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του TF και τα συμπτώματα της λοίμωξης ή τον κορεσμό οξυγόνου κατά την παρόξυνση ($p > 0.40$ και για τις 2 συγκρίσεις), καθώς και ανάμεσα στην αντιμετώπιση με αντιβιοτικά ή κορτικοστεροειδή και τα επίπεδα του TF κατά τη διάρκεια της παρόξυνσης και μετά από αυτήν ($p > 0.23$ και για τις 2 συγκρίσεις) (536). Οι Saldias και συνεργάτες εξέτασαν τα επίπεδα ινωδογόνου 85 ασθενών με ΧΑΠ σε σταθερή φάση και κατά τη διάρκεια παρόξυνσης και βρήκαν ότι ήταν σημαντικά αυξημένα κατά την παρόξυνση (395.2 ± 104.1 έναντι 319.9 ± 57.1 mg/dL). Είναι αρκετά ενδιαφέρον ότι τα επίπεδα ινωδογόνου υποχώρησαν στις 15 και 30 ημέρες μετά την παρόξυνση, αλλά παρέμειναν υψηλότερα συγκριτικά με την σταθερή φάση (540). Οι Song και συνεργάτες μελέτησαν 60 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, οι 30 από τους οποίους εμφάνιζαν οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II (OAA II) και οι 30 δεν εμφάνιζαν αναπνευστική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς με ΧΑΠ που εμφάνιζαν OAA II είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα δ-διμερών (0.36 ± 0.26 έναντι 0.11 ± 0.08 mg/L) και ινωδογόνου (4.40 ± 0.64 έναντι 3.20 ± 0.64 g/L). Επιπροσθέτως, στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ που εμφάνιζαν OAA II, τα επίπεδα των δ-διμερών και του ινωδογόνου παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά θετική συσχέτιση με την PaCO₂ και αρνητική με την PO₂, αναδεικνύοντας την συμβολή της υποξαιμίας και της υπερκαπνίας στην υπερπηκτικότητα (538).

Οι Thomas και Yunaarajan, εξέτασαν τα επίπεδα του ινωδογόνου ανάμεσα σε 20 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, 20 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και 20 υγιείς-μάρτυρες. Οι ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου συγκριτικά με τους υγιείς-μάρτυρες (226.2 έναντι 162.7 mg/dL). Επιπροσθέτως οι ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ εμφάνισαν περαιτέρω αύξηση των επιπέδων ινωδογόνου συγκριτικά με τους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ (275.55 έναντι 226.2 mg/dL). Ανάμεσα στους ασθενείς με ΧΑΠ τα επίπεδα ινωδογόνου εμφάνισαν συσχέτιση με το βαθμό της

σπιρομετρικής απόφραξης (512). Παρομοίως, στη μελέτη των Valirou και συνεργατών τα επίπεδα του ινωδογόνου 30 ασθενών με σταθερή ΧΑΠ ήταν σημαντικά υψηλότερα συγκριτικά 30 υγιείς-μάρτυρες [424 (358–459) έναντι 360 (326–393) mg/dL]. Εν συνεχεία τα επίπεδα 30 ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ συγκρίθηκαν με τις τιμές των ίδιων ασθενών εκτός παρόξυνσης, 6 εβδομάδες μετά το πέρας αυτής και ήταν σημαντικά υψηλότερα [419 (329–470) έναντι 311 (249–401) mg/dL] όσο και συγκριτικά με τα επίπεδα των υγιών-μαρτύρων [419 (329–470) έναντι 360 (326–393) mg/dL] (531). Η μελέτη των Van der Vorm και συνεργατών ανέδειξε ότι οι 52 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ είχαν σημαντικά υψηλότερα τα επίπεδα ινωδογόνου (4.8 ± 1.5 έναντι 4.2 ± 1.3 g/L), FVIII [185 (91)% έναντι 153 (84)%], μέγιστης ποσότητας θρομβίνης (1.503 ± 335 έναντι 1.400 ± 360 nM/min), VWF Ag [218 (113)% έναντι 182 (110)%] και VWF Ac [157 (89)% έναντι 135 (71)%], συγκριτικά με τις τιμές των ίδιων ασθενών εκτός παρόξυνσης (8 εβδομάδες μετά το πέρας της παρόξυνσης) (541). Επίσης, στη μελέτη των Wedzicha και συνεργατών βρέθηκε ότι τα επίπεδα ινωδογόνου ήταν σημαντικά υψηλότερα σε 67 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ συγκριτικά με τις τιμές των ίδιων ασθενών εκτός παρόξυνσης (4.26 ± 1.41 έναντι 3.9 ± 0.67 g/L, $p < 0.001$) (101). Σε μία άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε 43 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και 43 υγιείς εθελοντές, βρέθηκε ότι τα επίπεδα των δ-διμερών [1799 (1205–2196) έναντι 433 (369–456) μg/L] και του ινωδογόνου (297 ± 34.3 έναντι 271 ± 66.8 mg/dL) ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΧΑΠ. Εν συνεχεία, οι 43 ασθενείς με ΧΑΠ επανελέγχθηκαν κατά τη διάρκεια παρόξυνσης και βρέθηκε ότι τα επίπεδα των δ-διμερών [2839 (2078–4389) έναντι 1799 (1205–2196) μg/L] και του ινωδογόνου (352 ± 81.3 έναντι 297 ± 34.3 mg/dL) ήταν περαιτέρω σημαντικά αυξημένα συγκριτικά με την σταθερή φάση της νόσου (464).

Τα ευρήματα των μελετών αυτών που αφορούν στις μεταβολές των παραγόντων και των αναστολέων πήξης, τόσο σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ όσο και κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων, συνοψίζονται στον **Πίνακα 7**.

Πίνακας 7. Επίπεδα παραγόντων και αναστολέων πήξης σε ασθενείς με ΧΑΠ, σε σταθερή νόσο και κατά τη διάρκεια παρόξυνσης, καθώς επίσης και σε υγιείς μάρτυρες

Συγγραφέας, έτος	Συμμετέχοντες στη μελέτη	Κατάσταση νόσου	Αποτελέσματα
Agale, 2018	50 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 50 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (mg/dl) (455.38±159.71 vs. 255.50±7.98)
Arregui, 2010	51 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 30 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (mg/dl) (469.7 vs. 334.7) • Δ-διμερή (μg/l) (339.3 vs. 244.7) • Παράγοντας VIII (%) (113.7 vs. 105.1) • VWF Ag (%) (113.8 vs. 110.9) • VWF Ac (%) (105.9 vs. 98.8)
Ashitani, 2002	40 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 20 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • TAT (ng/ml) (2.9±1.6 vs. 1.8±0.8) • FPA (ng/ml) (2.7±0.9 vs. 1.2±0.6) • tPA-PAI (ng/ml) (20.2±9.3 vs. 13.8±2.1) • β-thromboglobulin (ng/ml) (120.0±61.1 vs. 46.3±8.5)
Cella, 2001	14 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 20 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Nitric oxide (μg/ml) (23.42±1.67 vs. 40.0±3.38) • Thrombomodulin (ng/ml) (5.46±1.32 vs. 12.9±0.51) • TFPI (ng/mL) (112.28±6.45 vs. 77.68±0.28)
Daga, 2020	30 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 30 υγιών-μαρτύρων	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (mg/dl) [491.09 (406.86-575.31) vs. 426.86 (373.08-480.63)] • VWF Ag [147.58 (141.90-153.25) vs. 128.95 (117.07-140.83)] • PT [1.13 (1.09-1.18) vs. 1.09 (1.00-1.18)][§] • aPTT [1.14 (1.06-1.22) vs. 1.14 (1.07-1.20)][§]
Eickhoff, 2008	60 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 20 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (mg/dl) [426 (354–472) vs. 382 (317–428)]
Elsalam, 2013	38 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ έναντι 25 υγιών-μαρτύρων	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Soluble fibrin complex (μg/ml) (179.4±73 vs. 3.1±0.34) • Δ-διμερή (ng/ml) (444±225 vs. 371±72.7) • TAT (ng/ml) (14.3±4.0 vs. 3.6±0.4) • Ινωδογόνο (mg/dl) (338.6±45 vs. 151.6±4.5)
	15 ασθενείς με βαριά ΧΑΠ έναντι 10 ασθενών με μέτρια ΧΑΠ	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Soluble fibrin complex (μg/ml) (231.3±5 vs. 101.7±34) • Δ-διμερή (ng/ml) (307.2±85.9 vs. 198±70) • TAT (ng/ml) (17.3±2.6 vs. 9.2±1) • Ινωδογόνο (mg/dl) (361.5±41 vs. 297.7±37)
Garcia-Rio, 2010	324 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 110 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (mg/dl) [370 (310-410) vs. 300 (250-350)]

Husebø, 2021	413 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 49 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> TAT (ng/ml) [1.03 (0.76-1.44)] vs. [1.28 (1.04-1.49)]
	148 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ εν συγκρίσει με επίπεδα εκτός παρόξυνσης	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> TAT (ng/ml) [2.56 (1.74-3.95)] vs. 1.43 (0.97-1.88)] APC-PCI (ng/ml) [489.3 (340.5-770.3)] vs. 416.4 (295.5-564.3)] Δ-διμερή (ng/ml) [763.5 (491-1192)] vs. 479.7 (273-742)]
Jankowski, 2011	60 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> Ο FXIa ανιχνεύθηκε σε 9 ασθενείς (15%) και η ενεργότητα TF σε 7 (11.7%) ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί είχαν υψηλότερα: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Θραυσμα προθρομβίνης 1+2 [398 (216) vs. 192 (42)] ✓ ινωδογόνο (g/l) [5.58 (2.01) vs. 3.97 (2.47)]
Koutsokera, 2009	30 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ εν συγκρίσει με επίπεδα εκτός παρόξυνσης (40 ημέρες μετά την παρόξυνση)	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> Ινωδογόνο (mg/dl) (545.1±35.9 vs. 455.4±30.0)
Maclay, 2011	18 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 16 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> Ινωδογόνο (g/l) [2.8 (0.5) vs. 2.7 (0.5)] Platelet-monocyte aggregates (%) [25.3 (8.3) vs. 19.5 (4.0)] Δ-διμερή (ng/ml) [373 (137) vs. 341 (202)][§]
	12 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ εν συγκρίσει με επίπεδα εκτός παρόξυνσης (2 εβδομάδες μετά την παρόξυνση)	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> Platelet-monocyte aggregates (%) [32.0 (11.0) vs. 25.5 (6.4)]
Polatli, 2008	33 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 16 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> Ινωδογόνο (mg/dl) (346.88±92.3 vs. 289.99±39.9) VWF (%) (178.26±118.3 vs. 142.85±57.16)[§] MAB (20.98±28.74 vs. 10.47±8.08)[§]
	26 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ έναντι 33 ασθενών με σταθερή ΧΑΠ	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> Ινωδογόνο (mg/dl) (447.67±128 vs. 346.88±92.3) VWF (%) (257.39±157 vs. 178.26±118.3) MAB (34.99±46.35 vs. 20.98±28.74)[§]
Roland, 1999	30 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ εν συγκρίσει με επίπεδα εκτός παρόξυνσης (4-6 εβδομάδες μετά την παρόξυνση)	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> TF [65.09 (0.00-153.80) vs. 5.92 (0.00-121.30)]

Saldias, 2012	85 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ εν συγκρίσει με επίπεδα εκτός παρόξυνσης	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (mg/dl) (395.2±104.1 vs. 319.9±57.1)
Samareh, 2000	31 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 29 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (g/l) (3.81±0.93 vs. 3.72±0.9)[§]
Silva, 2012	58 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 30 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Δ-διμερή (μg/ml) [0.24 (0.2-0.36) vs. 0.17 (0.12-0.24)][§]
Song, 2013	30 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και ΟΑΑII έναντι 30 ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ χωρίς ΟΑΑII	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Δ-διμερή (mg/l) (0.36±0.26 vs. 0.11±0.08) • Ινωδογόνο (g/l) (4.40±0.64 vs. 3.20±0.64)
Szczypiorska, 2015	66 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 25 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • TF [118.3 (27.2-373.2) vs. 83.1 (18.3-264.1)] • TFPI [120.2 (52.2-323.6) vs. 96.1 (41.2-150.2)] • Ινωδογόνο (mg/dl) [423 (323-523) vs. 359 (259-459)] • aPTT [36.0 (33-39) vs. 39.8 (35-45)]
Thomas, 2016	20 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 20 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (mg/dl) (226.2 vs. 162.7)
	20 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ έναντι 20 ασθενών με σταθερή ΧΑΠ	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (mg/dl) (275.55 vs. 226.2)
Undas, 2011	60 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 43 καπνιστών χωρίς ΧΑΠ	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (mg/dl) (414±160 vs. 285±55) • FII (%) (115±16 vs. 102±10) • FV (%) (114±19 vs. 102±12) • FVII (%) (111±15 vs. 102±17) • FVIII (%) (170±34 vs. 115±27) • FIX (119±21 vs. 107±17) • FX (%) (117±21 vs. 110±19)[§] • Free TFPI (ng/ml) (17.7±3.2 vs. 18.9±3.2) • Maximum thrombin levels (404±76 vs. 317±62) • Total thrombin (92.7±23.0 vs. 81.0±16.5)
Vaidyula, 2009	11 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 10 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • TF procoagulant activity (52.3±5.6 vs. 20.7±1.5) • TAT (ng/ml) (2.99±0.65 vs. 1.31±0.13)
Valipour, 2008	30 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 30 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (mg/dl) [424 (358-459) vs. 360 (326-393)]
	30 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ εν συγκρίσει με επίπεδα εκτός παρόξυνσης (6 εβδομάδες μετά την	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (mg/dl) [419 (329-470) vs. 311 (249-401)]

	παρόξυνση)		
	30 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ έναντι 30 υγιών-μαρτύρων	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (mg/dl) [419 (329–470) vs. 360 (326–393)]
Van der Vorm, 2020	52 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ εν συγκρίσει με επίπεδα εκτός παρόξυνσης * (8 εβδομάδες μετά την παρόξυνση)	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (g/l) (4.8±1.5 vs. 4.2±1.3) • FVIII (%) [185 (91) vs. 153 (84)] • Maximum amount of thrombin (nM/min) (1.503±335 vs. 1.400±360) • VWF Ag (%) [218 (113) vs. 182 (110)] • VWF Ac (%) [157 (89) vs. 135 (71)]
Waschki, 2017	74 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 18 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Plasminogen activator inhibitor (ng/ml) [13 (10-17) vs. 11 (8-13)]
Wedzicha, 2000	67 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ εν συγκρίσει με επίπεδα εκτός παρόξυνσης	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Ινωδογόνο (g/l) (4.26±1.41 vs. 3.9±0.67)
Zhang, 2016	43 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έναντι 43 υγιών-μαρτύρων	Σταθερή ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Δ-διμερή (μg/l) [1.799 (1.205-2.196) vs. 433 (369-456)] • Ινωδογόνο (mg/dl) (297±34.3 vs. 271±66.8)
	43 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ εν συγκρίσει με επίπεδα εκτός παρόξυνσης	Παρόξυνση ΧΑΠ	<ul style="list-style-type: none"> • Δ-διμερή (μg/l) [2.839 (2.078-4.389) vs. 1.799 (1.205-2.196)] • Ινωδογόνο (mg/dl) (352±81.3 vs. 297±34.3)

Οι τιμές αναφέρονται ως μέση τιμή±τυπική απόκλιση για δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή και διάμεση τιμή (25η-75η εκατοστιαία θέση) για δεδομένα που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή. [§]Χωρίς στατιστική σημαντικότητα. *Επίπεδα εκτός παρόξυνσης διαθέσιμα για 32 ασθενείς.

Συνομογραφίες πίνακα 7: APC-PCI: activated protein C –protein C inhibitor; FPA: fibrinopeptide A; TAT: thrombin-antithrombin complex; TF: tissue factor; TFPI: tissue factor pathway inhibitor; tPA-PAI: tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor; VWF: Von Willebrand factor; MAB: μικροαλβουμινουρία; OAAII: οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II

1. 4. 4. Λόγοι διενέργειας της μελέτης

Μέχρι σήμερα έχουν διενεργηθεί 27 μελέτες οι οποίες διερεύνησαν την επίδραση της ΧΑΠ στο προθρομβωτικό φορτίο (Πίνακας 7). Από αυτές 13 διεξήχθησαν σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, 8 σε ασθενείς κατά τη διάρκεια παρόξυνσης και 6 συμπεριέλαβαν ασθενείς τόσο σε σταθερή κατάσταση όσο και σε παρόξυνση ΧΑΠ. Η παρούσα μελέτη διενεργήθηκε καθώς οι προηγούμενες μελέτες διερεύνησαν αποσπασματικά τους παράγοντες πήξης, χρησιμοποίησαν ομάδα ελέγχου στην οποία δεν ήταν γνωστές οι συννοσηρότητες που μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά τα επίπεδα παραγόντων πήξης και δεν μελέτησαν το προθρομβωτικό φορτίο σε υποομάδες της ΧΑΠ.

Οι διαφορές της παρούσας μελέτης με προηγούμενες στη βιβλιογραφία περιγράφονται αναλυτικά πιο κάτω:

- Ταυτόχρονη ανάλυση των παραγόντων πήξης: ινωδογόνο (F1), FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, D-dimers, των φυσικών αναστολέων πήξης: πρωτεΐνη S, πρωτεΐνη C και αντιθρομβίνη, καθώς και των INR, PT και aPTT ανάμεσα σε 103 ασθενείς με ΧΑΠ και 42 καπνιστές χωρίς ΧΑΠ. Στις προηγούμενες μελέτες η διερεύνηση των παραγόντων πήξης ήταν αποσπασματική.
- Ομάδα ελέγχου με παρόμοιο ποσοστό ενεργούς καπνισματικής συνήθειας με τους ασθενείς. Σε όλες τις προηγούμενες μελέτες σε σταθερή ΧΑΠ, εκτός από τη μελέτη των Undas και συνεργατών (511), η ομάδα ελέγχου περιλάμβανε υγιείς, μη καπνιστές.
- Ομάδα ελέγχου με παρόμοιο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Cardiovascular Risk index) και αριθμό συννοσηροτήτων (Charlson Comorbidity index) καθώς επίσης και ίδιας ηλικίας και φύλου συγκριτικά με την ομάδα της ΧΑΠ. Στις προηγούμενες μελέτες, αν και η ομάδα ελέγχου ήταν παρόμοιας ηλικίας, δεν διερευνήθηκε η παρουσία συννοσηροτήτων στην υπερπηκτικότητα ούτε συμπεριλήφθησαν στην ομάδα ελέγχου άτομα με παρόμοιο ποσοστό καρδιομεταβολικών συννοσηροτήτων σε σχέση με την ομάδα της ΧΑΠ.
- Συσχέτιση παραγόντων και αναστολέων πήξης με κλινικές (συμπτώματα, παροξύνσεις) και λειτουργικές αναπνευστικές (FEV1, DLCO) παραμέτρους βαρύτητας της ΧΑΠ. Από τις 27 μελέτες που έχουν διενεργηθεί μόνο οι Agale και συν. (306) και οι Thomas και συν. (512) διερεύνησαν και συσχέτισαν τα επίπεδα του ινωδογόνου με τα σπυρομετρικά στάδια της ΧΑΠ σε ασθενείς με σταθερή νόσο, ενώ οι Elsalam και συν. (105) τα επίπεδα του ινωδογόνου, των δ-διμερών, του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης και του

διαλυτού συμπλέγματος ινικής, με τα στάδια βαρύτητας της ΧΑΠ κατά GOLD σε ασθενείς με παρόξυνση της νόσου.

- Αποκλεισμός μεγάλου αριθμού ασθενών και ατόμων, από την ομάδα της ΧΑΠ και την ομάδα ελέγχου, με συννοσηρότητες που επηρεάζουν τα επίπεδα των παραγόντων πήξης όπως στεφανιαία νόσο, χρόνια ηπατικά νοσήματα, νοσήματα του θυρεοειδούς, σακχαρώδη διαβήτη, ρευματολογικά νοσήματα, οξεία νόσο τους προηγούμενους 3 μήνες, καρδιακή ανεπάρκεια, υποκείμενη νεοπλασία, χρόνια νεφρική νόσο, λήψη αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου. Στις προηγούμενες μελέτες, αποκλείστηκαν μόνο ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ ή λοίμωξη αναπνευστικού τις προηγούμενες 4-8 εβδομάδες πριν την ένταξη στη μελέτη.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. 1. Έγκριση πρωτοκόλλου

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (αριθμός απόφασης 30180/15-11-2016) και το διοικητικό συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (αριθμός απόφασης 28/23-11-2016).

Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν προφορική και έγγραφη συγκατάθεση.

2. 2. Υλικό και μεθοδολογία

2. 2. 1. Κριτήρια επιλογής ασθενών

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν εκατόν τρεις ασθενείς με ΧΑΠ σταδίων I-IV κατά GOLD, που βρίσκονταν υπό παρακολούθηση στο ιατρείο ΧΑΠ της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Για την επιλογή των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια:

1) Διάγνωση ΧΑΠ με βάση το ιστορικό καπνίσματος και παρουσίας απόφραξης στη σπιρομέτρηση με πηλίκο $FEV_1/FVC < 70\%$ μετά από τη λήψη βρογχοδιαστολής (542). Παρακολούθηση και θεραπεία της νόσου βάσει των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών της GOLD (1).

2) Ασθενείς με σταθερή νόσο για τουλάχιστον τρεις μήνες, πριν την εισαγωγή στη μελέτη.

Σε προηγηθείσες μελέτες, στις οποίες μελετήθηκαν παράγοντες πήξης και διαταραχές πηκτικού μηχανισμού σε ΧΑΠ, θεωρήθηκε επαρκής για την επιλογή ασθενών με σταθερή νόσο η πάροδος 4 εβδομάδων από την τελευταία παρόξυνση (96,511).

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα ακόλουθα: άσθμα, διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα και ενεργό φυματίωση στεφανιαία νόσος, χρόνια ηπατικά νοσήματα, νοσήματα του θυρεοειδούς, σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, ρευματολογικά νοσήματα, οξεία νόσος τις προηγούμενες 12 εβδομάδες,

καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ κατηγορία III ή IV), κλάσμα εξώθησης (AP) κοιλίας <40%, υποκείμενη νεοπλασία, χρόνια νεφρική νόσος, λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων, λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου και ιστορικό οξέος στεφανιαίου επεισοδίου.

2. 2. 2. Κλινικοεργαστηριακός έλεγχος συμμετεχόντων στη μελέτη

Κατά την αρχική επίσκεψη, από όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη συμπληρώθηκε δομημένο ερωτηματολόγιο που περιελάμβανε δημογραφικά στοιχεία, καταγράφηκε λεπτομερώς το ιατρικό ιστορικό και η φαρμακευτική αγωγή, ενώ δόθηκε έμφαση στον συνολικό αριθμό παροξύνσεων ΧΑΠ, των παροξύνσεων κατά το προηγούμενο έτος και των παροξύνσεων που οδήγησαν σε νοσηλεία του ασθενούς.

Κατόπιν, οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε συστηματική κλινική εξέταση, στην οποία συμπεριλήφθησαν η μέτρηση του ύψους σε cm του βάρους σε kgf και η μέτρηση αρτηριακής πίεσης.

Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος (Pulmonary Function Tests, PFTs), σύμφωνα με τις οδηγίες της American Thoracic Society (ATS), από τον ίδιο εξειδικευμένο τεχνικό (543). Ο λειτουργικός έλεγχος περιελάμβανε δυναμική σπιρομέτρηση, πριν και 20 λεπτά της ώρας μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου, μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας και των στατικών όγκων. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της συσκευής (Master Screen, PFT system 2005, Erich Jaeger GmbH, Würzburg, Germany).

Επίσης, από κάθε ασθενή λήφθηκε δείγμα φλεβικού αίματος για τη μέτρηση βιοχημικών και βιολογικών δεικτών. Κάθε δείγμα αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά της ώρας προκειμένου να διαχωριστούν τα έμμορφα συστατικά από τον ορό. Στη συνέχεια τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν σε ψυχόμενη φυγόκεντρο σε 1500g για 15 λεπτά της ώρας, σε θερμοκρασία 4°C. Κατόπιν, συλλέχθηκε ο ορός και διαμοιράστηκε σε φιαλίδια, τα οποία αποθηκεύτηκαν στους -80°C, μέχρι να πραγματοποιηθούν οι επιθυμητές αναλύσεις. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν στον ακόλουθο εργαστηριακό έλεγχο (νήστεις): γενική αίματος, ΤΚΕ, γλυκόζη, ΗΒΑ1c, ινσουλίνη, κρεατινίνη, ουρία, AST, ALT, ολική χοληστερίνη, HDL, LDL, τριγλυκερίδια, ουρικό

οξύ, TSH, CRP, φερριτίνη, ουρικό οξύ, καθώς και πρωινό δείγμα ούρων για υπολογισμό του ηλικίου αλβουμίνη/κρεατινίνη. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τον εμπορικά διαθέσιμο αναλυτή Olympus 2700 AU, Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Hamburg, Deutschland.

Έγινε επίσης μέτρηση των παραγόντων πήξης: παράγοντα I (ινωδογόνο), παράγοντα II (προθρομβίνη), V, VII, VIII, IX, X, επιπέδων αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης C και S, των επιπέδων δ-διμερών καθώς και του χρόνου προθρομβίνης, του INR και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) καθορίστηκε μέσω της μεθόδου clotting assay (STA-Neoplastine R, Diagnostica Stago, France) και το INR υπολογίστηκε μέσω της μέσης τιμής του PT και του διεθνή δείκτη ευαισθησίας (international sensitivity index- ISI) του κατασκευαστή. Αντίστοιχα ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μετρήθηκε μέσω της μεθόδου clotting assay (STA-Cephascreen, Diagnostica Stago, France). Η μέθοδος Clauss χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση του ινωδογόνου (STA-Liquid Fib, Diagnostica Stago, France). Η μέτρηση των δ-διμερών πραγματοποιήθηκε μέσω της μεθόδου θολερότητας (turbidity method) (STA-Liatest D-DI Plus, Diagnostica Stago, France). Η μέτρηση της ενεργότητας των παραγόντων πήξης FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX διενεργήθηκε μέσω της μεθόδου clotting assay και με τη χρήση πλάσματος με ένδεια παράγοντα (coagulation factor deficient plasma) (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany). Η πρωτεΐνη C και η αντιθρομβίνη μετρήθηκαν μέσω μελέτης χρωμογενούς δραστηριότητας (chromogenic activity assay) (Berichrom, Siemens Healthcare Diagnostics, Germany). Το αντιγόνο της ελεύθερης πρωτεΐνης S (Free Protein S Ag) υπολογίστηκε μέσω νεφελομετρίας (Innovance, Siemens Healthcare Diagnostics, Germany).

Από κάθε ασθενή λήφθηκε δείγμα αρτηριακού αίματος, μετά από τοποθέτησή του σε καθιστή θέση και σε συνθήκες περιβάλλοντος, προκειμένου να μετρηθεί η μερική πίεση του O₂ (arterial partial pressure of O₂, PaO₂) και η μερική πίεση του CO₂ (arterial partial pressure of CO₂, PaCO₂). Για τη μέτρηση χρησιμοποιήθηκε ο εμπορικά διαθέσιμος αναλυτής αερίων αίματος (Model 1630; Instrumentation Laboratories, Milan, Italy).

Για την αξιολόγηση της δύσπνοιας χρησιμοποιήθηκε η τροποποιημένη κλίμακα Medical Research Council (mMRC) (**Πίνακας 1**) (544) και το ερωτηματολόγιο εκτίμησης ΧΑΠ COPD ASSESSMENT TEST (CAT) (**Πίνακας 2**) (545).

Ακολούθως, οι ασθενείς με ΧΑΠ ταξινομήθηκαν με βάση τα στάδια της νόσου, όπως αυτά αναφέρονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD (Πίνακας 3).

Με βάση την σπιρομέτρηση, τον αριθμό παροξύνσεων, το CAT score και την mMRC έγινε ταξινόμηση των ασθενών σε ομάδες, όπως αυτά αναφέρονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD (Πίνακας 4).

Από τα αποτελέσματα των μετρήσεων της αρχικής επίσκεψης υπολογίστηκε ο BMI (kg/m²). Επίσης με βάση την ηλικία, το φύλο και την τιμή κρεατινίνης υπολογίστηκε ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR), με τη χρήση της εξίσωσης MDRD (546).

Με βάση την τιμή γλυκόζης και ινσουλίνης υπολογίστηκε ο HOMA-IR (547).

Με βάση το φύλο, την ηλικία, την συστολική αρτηριακή πίεση, την ολική χοληστερόλη ορού και την καπνισματική συνήθεια υπολογίστηκε το Heart score και ο κίνδυνος εμφάνισης θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος τα επόμενα 10 έτη (CVD risk) (548).

Με βάση την ηλικία, το ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, την ύπαρξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, περιφερικής αγγειακής νόσου, αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, άνοιας, χρόνιας αναπνευστικής νόσου, ρευματολογικής νόσου, πεπτικού έλκους, ηπατικής νόσου, σακχαρώδη διαβήτη, ημιπληγίας ή παραπληγίας, χρόνιας νεφρικής νόσου, κακοήθειας, λευχαιμίας, λεμφώματος και AIDS υπολογίστηκε ο δείκτης συννοσηροτήτων Charlson comorbidity index (549,550).

Στη μελέτη συμμετείχαν επίσης σαράντα δύο υγιείς μάρτυρες, οι οποίοι πραγματοποίησαν μόνο τον έλεγχο της αρχικής επίσκεψης. Επρόκειτο για καπνιστές παρόμοιας ηλικιακής κατανομής και φύλου με την ομάδα των ασθενών, χωρίς ανάδειξη ΧΑΠ κατά το λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού. Τα κριτήρια αποκλεισμού ως προς τις συνυπάρχουσες παθήσεις ήταν ίδια με την ομάδα ασθενών.

2. 2. 3. Επανεκτίμηση ασθενών

Έξι και δώδεκα μήνες μετά την αρχική επίσκεψη, πραγματοποιήθηκαν δύο επαναληπτικές εκτιμήσεις κατά τις οποίες οι ασθενείς υποβλήθηκαν στις ίδιες δοκιμασίες με την αρχική επίσκεψη. Καταγράφηκαν οι παροξύνσεις και τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι παροξύνσεις διαχωρίστηκαν σε ήπιας/μέτριας βαρύτητας, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν κατ' οίκον, και σοβαρές, για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτήθηκε νοσηλεία.

2. 2. 4. Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές των μεταβλητών που ελέγχθηκαν καταχωρήθηκαν σε φύλλα εργασίας των υπολογιστικών προγραμμάτων και αναλύθηκαν με τη χρήση διαφορετικών στατιστικών δοκιμών. Οι τιμές των μεταβλητών ελέγχθηκαν ως προς το είδος της κατανομής που ακολουθούν μέσω της δοκιμασίας Pearson και των Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk τεστ. Τα δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση [mean \pm standard deviation (SD)]. Τα δεδομένα που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (25η -75η εκατοστιαία θέση).

Η συσχέτιση των επιπέδων των παραγόντων πήξης με παραμέτρους της ΧΑΠ εκτιμήθηκε με το συντελεστή συσχέτισης διατάξεων Pearson για δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή και Spearman για δεδομένα που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή.

Για τη σύγκριση των μέσων τιμών των παραμέτρων μεταξύ δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα που ακολουθούν την κανονική κατανομή. Για τη σύγκριση των διάμεσων τιμών των μεταβλητών μεταξύ δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμή Mann-Whitney U test για δύο ανεξάρτητα δείγματα που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή. Για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ μιας συνεχούς μεταβλητής με μια κατηγορική, η οποία έχει περισσότερες από δύο κατηγορίες με ίσο ή διαφορετικό πλήθος ατόμων ανά κατηγορία για δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η μονόπλευρη ανάλυση της διακύμανσης (one-way analysis of variance, ANOVA) για δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή ή η δοκιμασία Kruskal-Wallis για τον έλεγχο συσχέτισης μεταξύ μιας συνεχούς μεταβλητής με μια κατηγορική, η οποία έχει περισσότερες από δύο κατηγορίες με ίσο ή διαφορετικό πλήθος ατόμων ανά κατηγορία για δεδομένα που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή.

Παράμετροι και δείκτες βαρύτητας της ΧΑΠ οι οποίοι σχετίζονταν σημαντικά με παράγοντες ή αναστολείς της πήξης στην μονοπαραγοντική ανάλυση, συμπεριλήφθηκαν σε μοντέλο γραμμικής πολυπαραγοντικής ανάλυσης (multiple linear regression model), μαζί με 7 παράγοντες οι οποίοι τεκμηριωμένα από ισχυρά προηγούμενα βιβλιογραφικά δεδομένα επηρεάζουν την πηκτικότητα: CRP, αριθμός ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα, ηλικία, BMI, καπνιστική συνήθεια (pack-years και τωρινή καπνιστική συνήθεια: ενεργοί ή πρώην καπνιστές) και επίπεδα LDL. Οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95% και διαφορές με συντελεστή p value <0.05 θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές.

Για τη στατιστική ανάλυση των στοιχείων και τη δημιουργία των θηκογραμμάτων χρησιμοποιήθηκαν το πρόγραμμα για ηλεκτρονικό υπολογιστή SPSS 26.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

2. 2. 5. Αρχές μεθόδων υπολογισμού παραγόντων πήξης

INNOVANCE® Free PS Ag (Innovance, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany)

Χρήση για την οποία προορίζεται

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ελεύθερης πρωτεΐνης S σε ανθρώπινο πλάσμα με κιτρικό, σε αυτοματοποιημένους αναλυτές πήξης. Προορίζεται για in vitro διαγνωστική χρήση.

Αρχή της Διαδικασίας

Σωματίδια πολυστυρενίου επικαλύφθηκαν με δύο διαφορετικά μονοκλωνικά αντισώματα και τα δύο ειδικά για την ελεύθερη πρωτεΐνη S. Το αντιδραστήριο λάτεξ που προέκυψε συσσωματώνεται όταν αναμειχθεί με δείγματα τα οποία περιέχουν ελεύθερη πρωτεΐνη S. Ο βαθμός συσσωμάτωσης είναι ευθέως ανάλογος της συγκέντρωσης της ελεύθερης πρωτεΐνης S στο δείγμα εξέτασης και ανιχνεύεται θολωσιμετρικά μέσω της αύξησης της θολερότητας.

Berichrom® Protein C (Berichrom, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany)

Χρήση για την οποία προορίζεται

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της λειτουργικά δραστικής πρωτεΐνης C χρησιμοποιώντας ένα χρωμογονικό υπόστρωμα ως βοήθημα στη διάγνωση κληρονομικών και επίκτητων ανεπαρκειών.

Βασική αρχή της μεθόδου

Η πρωτεΐνη C στο δείγμα του ασθενούς ενεργοποιείται από έναν ειδικό ενεργοποιητή δηλητηρίου φιδιού. Η πρωτεΐνη Ca που προκύπτει προσδιορίζεται σε εξέταση κινητικής μέσω της μέτρησης της αύξησης της απορρόφησης στα 405 nm. Ο προσδιορισμός βασίζεται στις ακόλουθες αντιδράσεις:

Πρωτεΐνη C_{Δείγματος} Ενεργοποιητής πρωτεΐνης C → Πρωτεΐνη C_a

p-Glu-Pro-Arg-MNA Πρωτεΐνη C_a → p-Glu-Pro-Arg-OH + MNA

Berichrom® Antithrombin (Berichrom, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany)

Χρήση για την οποία προορίζεται

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της λειτουργικής δραστηριότητας της AT στο πλάσμα με χρήση αυτοματοποιημένων αναλυτών για τη διάγνωση μειωμένης σύνθεσης AT ή αυξημένης κατανάλωσης και για την παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης.

Αρχή της Μεθόδου

Η AT στο δείγμα μετατρέπεται από την ηπαρίνη σε έναν άμεσο αναστολέα και αδρανοποιεί την υπάρχουσα θρομβίνη. Η περιεχόμενη υπολειπόμενη θρομβίνη προσδιορίζεται με εξέταση κινητικής που μετρά την αύξηση της απορροφητικότητας στα 405 nm σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα αντίδρασης:

AT δείγματος + Θρομβίνη περίσσεια Ηπαρίνη → [AT-Θρομβίνη] + Θρομβίνη υπολειπόμενη

Tos-Gly-Pro-Arg-ANBA-IPA Υπολειπόμενη θρομβίνη → Tos-Gly-Pro-Arg-OH + ANBA-IPA

Η μεταβολή στην απορρόφηση είναι αντιστρόφως ανάλογη προς την ενεργότητα της AT στο δείγμα.

Coagulation Factor VIII, IX, XI και XII Deficient Plasma (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany)

Χρήση για την οποία προορίζεται

In vitro διαγνωστικά αντιδραστήρια για τον προσδιορισμό με θρομβομετρικές μεθόδους της ενεργότητας των παραγόντων πήξης VIII, IX, XI και XII σε ανθρώπινο πλάσμα.

Αρχή της Μεθόδου

Η ανεπάρκεια οποιουδήποτε παράγοντα στο πλάσμα ο οποίος συμμετέχει στο ενδογενές μονοπάτι, μπορεί να συντελέσει σε παράταση του μερικού χρόνου της θρομβοπλαστικής (aPTT). Γενικά, το πλάσμα με ανεπάρκεια στον παράγοντα πήξης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιβεβαίωση της ανεπάρκειας καθώς και στην αναγνώριση και ποσοτικοποίηση της ανεπάρκειας του παράγοντα πήξης στο πλάσμα του ασθενούς. Στην δοκιμασία aPTT εξετάζεται ένα μίγμα πλάσματος με ανεπάρκεια του αντίστοιχου παράγοντα και το πλάσμα του ασθενούς, και το αποτέλεσμα ερμηνεύεται με τη χρήση μιας καμπύλης αναφοράς που έχει προκύψει από αραιώσεις του υλικού βαθμονόμησης ανθρώπινου πλάσματος ή ένα μίγμα φυσιολογικού πλάσματος αναμεμιγμένο με πλάσμα με ανεπάρκεια. Το πλάσμα του ασθενούς με ανεπάρκεια σε έναν συγκεκριμένο παράγοντα δεν είναι σε θέση να αντισταθμίσει την απουσία του παράγοντα στο πλάσμα με ανεπάρκεια στον αντίστοιχο παράγοντα πήξης, με συνέπεια τον παρατεταμένο aPTT.

Coagulation Factor II, VII, X Deficient Plasma (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany)

Χρήση για την οποία προορίζεται

In vitro διαγνωστικά αντιδραστήρια για τον προσδιορισμό της δραστηριότητας του παράγοντα πήξης II (προθρομβίνη), του παράγοντα πήξης VII και του παράγοντα πήξης X σε ανθρώπινο πλάσμα με θρομβομετρικές μεθόδους.

Αρχή της Μεθόδου

Πλάσμα ανεπαρκές σε οποιονδήποτε από τους παράγοντες που συμμετέχει στην εξωγενή οδό θα έχει ως αποτέλεσμα παρατεταμένο χρόνο θρομβοπλαστίνης (PT). Πλάσμα με ανεπάρκεια παράγοντα πήξης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επιβεβαίωση ανεπάρκειας κάποιου παράγοντα, σε γενικές γραμμές, και να αναγνωρίσει και να ποσοτικοποιήσει την ανεπάρκεια παράγοντα σε πλάσμα ασθενών. Μίγμα πλάσματος με ανεπάρκεια του αντίστοιχου παράγοντα πήξης και πλάσμα ασθενούς εξετάζεται κατά τη δοκιμασία PT, και το αποτέλεσμα ερμηνεύεται χρησιμοποιώντας μια καμπύλη αναφοράς που λαμβάνεται με αραιώσεις του υλικού βαθμονόμησης ανθρώπινου πλάσματος ή απόθεμα φυσιολογικού πλάσματος αναμιγμένο με το πλάσμα με ανεπάρκεια. Πλάσμα ασθενούς ανεπαρκές για συγκεκριμένο παράγοντα δεν είναι εφικτό να αντισταθμίσει την έλλειψη του παράγοντα στο πλάσμα με ανεπάρκεια του αντίστοιχου παράγοντα πήξης και επομένως έχει ως αποτέλεσμα παρατεταμένο PT.

Coagulation Factor V Deficient Plasma (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany)

Προτιθέμενη Χρήση

Διαγνωστικό αντιδραστήριο in vitro για τον προσδιορισμό της ενεργότητας του παράγοντα πήξεως V και για την ανίχνευση του παράγοντα V Leiden στο ανθρώπινο πλάσμα.

Αρχή της Μεθόδου

Η επώαση του FACTOR V DEFICIENT με αραιωμένο πλάσμα ασθενούς, παρουσία μιας θρομβοπλαστίνης, προκαλεί την ενεργοποίηση των παραγόντων της οδού της εξωγενούς πήξεως. Μετράται ο χρόνος από την προσθήκη θρομβοπλαστίνης έως το σχηματισμό του ινώδους.

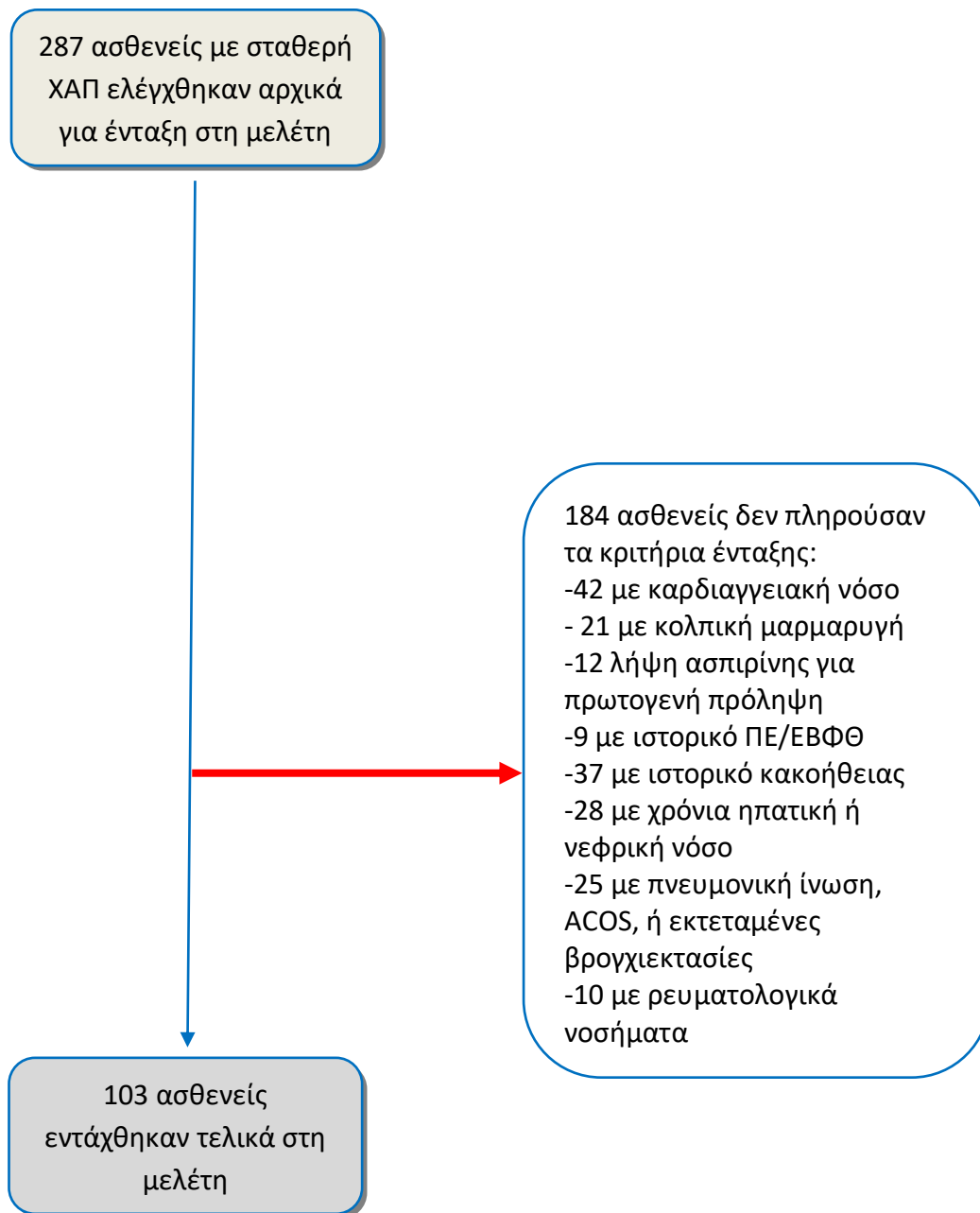
2. 2. 6. Ανάλυση παραγόντων πήξης

Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) καθορίστηκε μέσω της μεθόδου clotting assay (STA-Neoplastine R, Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, France) και το INR υπολογίστηκε μέσω της μέσης τιμής του PT και του διεθνή δείκτη ευαισθησίας (international sensitivity index- ISI) του κατασκευαστή. Αντίστοιχα ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μετρήθηκε μέσω της μεθόδου clotting assay

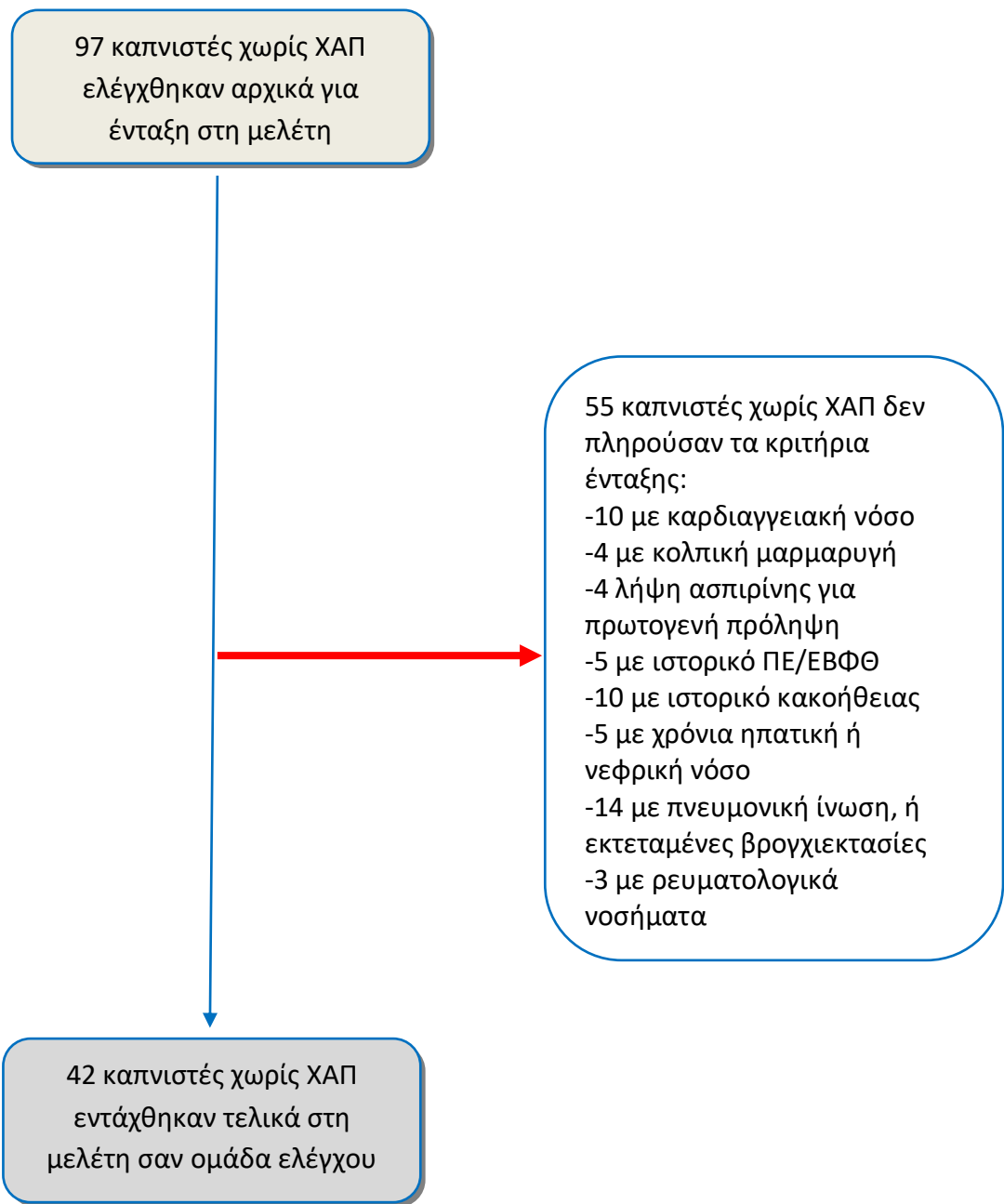
(STA-Cephascreen, Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, France). Η μέθοδος Clauss χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση του ινωδογόνου (STA-Liquid Fib, Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, France). Η μέτρηση των δ-διμερών πραγματοποιήθηκε μέσω της μεθόδου θολερότητας (turbidity method) (STA-Liatest D-DI Plus, Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, France). Η μέτρηση της ενεργότητας των παραγόντων πήξης FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX διενεργήθηκε μέσω της μεθόδου clotting assay και με τη χρήση πλάσματος με ένδεια παράγοντα (coagulation factor deficient plasma) (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany). Η πρωτεΐνη C και η αντιθρομβίνη μετρήθηκαν μέσω μελέτης χρωμογενούς δραστηριότητας (chromogenic activity assay) (Berichrom, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany). Το αντιγόνο της ελεύθερης πρωτεΐνης S (Free Protein S Ag) υπολογίσθηκε μέσω νεφελομετρίας (Innovance, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany). Οι τιμές των παραγόντων και αναστολέων πήξης αναφέρονται ως ποσοστό επί του φυσιολογικού. Όλες οι μετρήσεις των παραγόντων και αναστολέων πήξης πραγματοποιήθηκαν από την ίδια ιατρό η οποία δεν γνώριζε την ταυτότητα του ασθενούς από τον οποίο προερχόταν το δείγμα.

2. 3. Αποτελέσματα

Από το σύνολο των 287 ασθενών με ΧΑΠ που ελέγχθηκαν αρχικά, οι 103 (36%) πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, ενώ οι 184 (64%) αποκλείστηκαν (**εικόνα 32**). Από τα 97 άτομα της ομάδας ελέγχου, οι 42 (43%) πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, ενώ οι 55 (57%) αποκλείστηκαν (**εικόνα 33**).



Εικόνα 32. Διάγραμμα ροής μελέτης ασθενών με σταθερή ΧΑΠ



Εικόνα 33. Διάγραμμα ροής μελέτης ομάδας ελέγχου

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθησαν 103 ασθενείς με ΧΑΠ σπιρομετρικών σταδίων I-IV και σαράντα δύο υγιείς μάρτυρες. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη παρουσιάζονται στον **Πίνακα 8**. Συγκεκριμένα, συμπεριλήφθησαν 8 (7,8%) ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου I, 55 (53,4%) ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου II, 33 (32%) ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου III και 7 (6,8%) ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου IV. Ταξινομώντας τους ασθενείς σε Group A-D κατά GOLD 2020 εντάχθηκαν στη μελέτη 28 (27,2%) ασθενείς Group A, 27 (26,2%) ασθενείς γκρουπ B, 15 (14,6%) ασθενείς Group C και 33 (32,2%) ασθενείς Group D. Η μέση ηλικία για τους ασθενείς με ΧΑΠ ήταν 62.91 ± 7.27 έτη και το 97% ήταν άρρενες, ενώ στην ομάδα ελέγχου η μέση ηλικία ήταν 62.52 ± 8.76 έτη ($P=0.638$) και το 96 % ήταν άρρενες ($P=0.723$).

Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη αναπνευστική λειτουργία (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, TLC, DLCO_{SB}), παγίδευση αέρος (air trapping- αυξημένος RV), χαμηλότερο BMI και μεγαλύτερη καπνισματική συνήθεια (πακέτα-έτη).

Από τη στατιστική ανάλυση (**Πίνακας 8**) προκύπτει πως δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς το Heart score (5.50 ± 2.01 vs. 5.07 ± 2.18 , $P=0.061$) και τον Charlson comorbidity index (2.86 ± 0.88 vs. 2.60 ± 1.14 , $P=0.129$). Οι συχνότερες συννοσηρότητες και για τις δύο ομάδες ήταν η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η δυσλιπιδαιμία, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($P=0.270$, 0.993 , 0.197 αντίστοιχα). Επίσης δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς το φύλο, την ηλικία τις τιμές CRP, γλυκόζης, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, ινσουλίνης και HOMA-IR ορού μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και της ομάδας ελέγχου. Το ποσοστό των ενεργών καπνιστών δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων [n (%), 20 (47.6) έναντι 43 (41.7), $P=0.452$].

Το αυξημένο φλεγμονώδες φορτίο στους ασθενείς με ΧΑΠ, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, αποτυπώνεται στα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου [399 ± 82 έναντι 346 ± 65 , $P<0.001$], ΤΚΕ [19 (12-26) έναντι 15 (11-20), $P=0.010$], λευκών αιμοσφαιρίων [8030 (6530-9530) έναντι 6970 (5622-8317), $P=0.030$] και ουδετεροφίλων [5040 (4140-5940) έναντι 4300 (3277-5322), $P=0.018$]. Τα επίπεδα της CRP και της φερριτίνης ήταν επίσης αυξημένα, αλλά όχι στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (**Πίνακες 8 και 9**).

Πίνακας 8. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, συννοσηρότητες και εργαστηριακά δεδομένα ομάδας ελέγχου και ασθενών με σταθερή ΧΑΠ

	Ομάδα ελέγχου (n=42)	ΧΑΠ (n=103)	P^a
Δημογραφικά χαρακτηριστικά			
Ηλικία, έτη	62,52±8,76	62,91±7,27	.638
Άρρεν φύλο, n (%)	40 (96)	100 (97)	.723
Ενεργοί καπνιστές, n (%)	20 (47,6)	43 (41,7)	.452
Πακέτα-έτη	30 (20-48)	60 (50-70)	<.001
BMI	29,4 (26,2-32,5)	26,9 (24,7-29,7)	.015
Λειτουργικός έλεγχος αναπνευστικού			
FEV1 %	97,74±15,98	55,80±16,85	<.001
FEV1 lit.	3,26 (2,66-3,56)	1,56 (1,22-2,02)	<.001
FVC %	94,93±16,83	71,42±16,43	<.001
FVC lit.	3,81±0,87	2,74±0,74	<.001
FEV1/FVC %	83 (78-86)	61 (51-68)	<.001
RV	101±14	114±25	<.001
TLC	93±10	87±14	.007
DLCOSB	84±10	56±22	<.001
Συννοσηρότητες			
Heart score	5 (3-7)	5 (4-7)	.314
Cardiovascular risk	5 (4 -5)	5 (4-5)	.253
Charlson comorbidity index	3 (2-3)	3 (2-3)	.129
Αρτηριακή υπέρταση, n (%)	28 (66,7)	58 (56,3)	.270
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, n (%)	8 (19)	19 (18,4)	.993
Δυσλιπιδαιμία, n (%)	20 (47,6)	37 (35,9)	.197
Εργαστηριακά δεδομένα			
Ουδετερόφιλα /μL	4.300 (3.235-5.280)	5.040 (4.130-5.940)	.018
Λευκά αιμοσφαίρια /μL	6.970 (6.065-8.760)	8.030 (6.590-9.570)	.030
ΤΚΕ, mm/h	15 (11-20)	19 (13-27)	.010
CRP, mg/L	4 (2-5)	4 (3-8)	.128
Φερριτίνη, ng/mL	98 (38-159)	108 (59-156)	.323
Ουρικό οξύ, mg/dL	6 (5,1-7,2)	5,9 (5,2-6,8)	.752
LDL, mg/dL	115,1±31,5	129,9±38,4	.022
Γλυκόζη, mg/dL	98 (88-108)	100 (91-113)	.162
HbA1c %	5,9 (5,55-6,25)	5,8 (5,5-6,3)	.995
Ινσουλίνη, mIU/L	7,2 (4,7-10,7)	8 (4,7-12)	.515
HOMA-IR	1,6 (1,2-3,2)	1,9 (1-3)	.972

Οι τιμές αναφέρονται ως μέση τιμή±τυπική απόκλιση για δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή, διάμεση τιμή (25η-75η εκατοστιαία θέση) για δεδομένα που δεν ακολουθούν την κανονική

κατανομή ή n (%). Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές. ^aMann–Whitney U test. $N = 145$.

Συντομογραφίες: BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), FEV1: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο), FVC: Forced Vital Capacity (Δυναμική ζωτική χωρητικότητα), FEF25-75: Mid-expiratory Flow (μέση δυναμική εκπνευστική ροή κατά τη διάρκεια του μεσαίου μισού της FVC), DLCO: Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα), TLC: Total Lung Capacity (ολική πνευμονική χωρητικότητα), RV: Residual Volume (υπολειπόμενος όγκος), ΤΚΕ: Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDL = χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, HbA1c %: glycated haemoglobin (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη), HOMA-IR = homeostatic model assessment for insulin resistance.

2. 3. 1. Σύγκριση παραγόντων πήξης ανάμεσα σε ασθενείς με ΧΑΠ και ομάδας ελέγχου

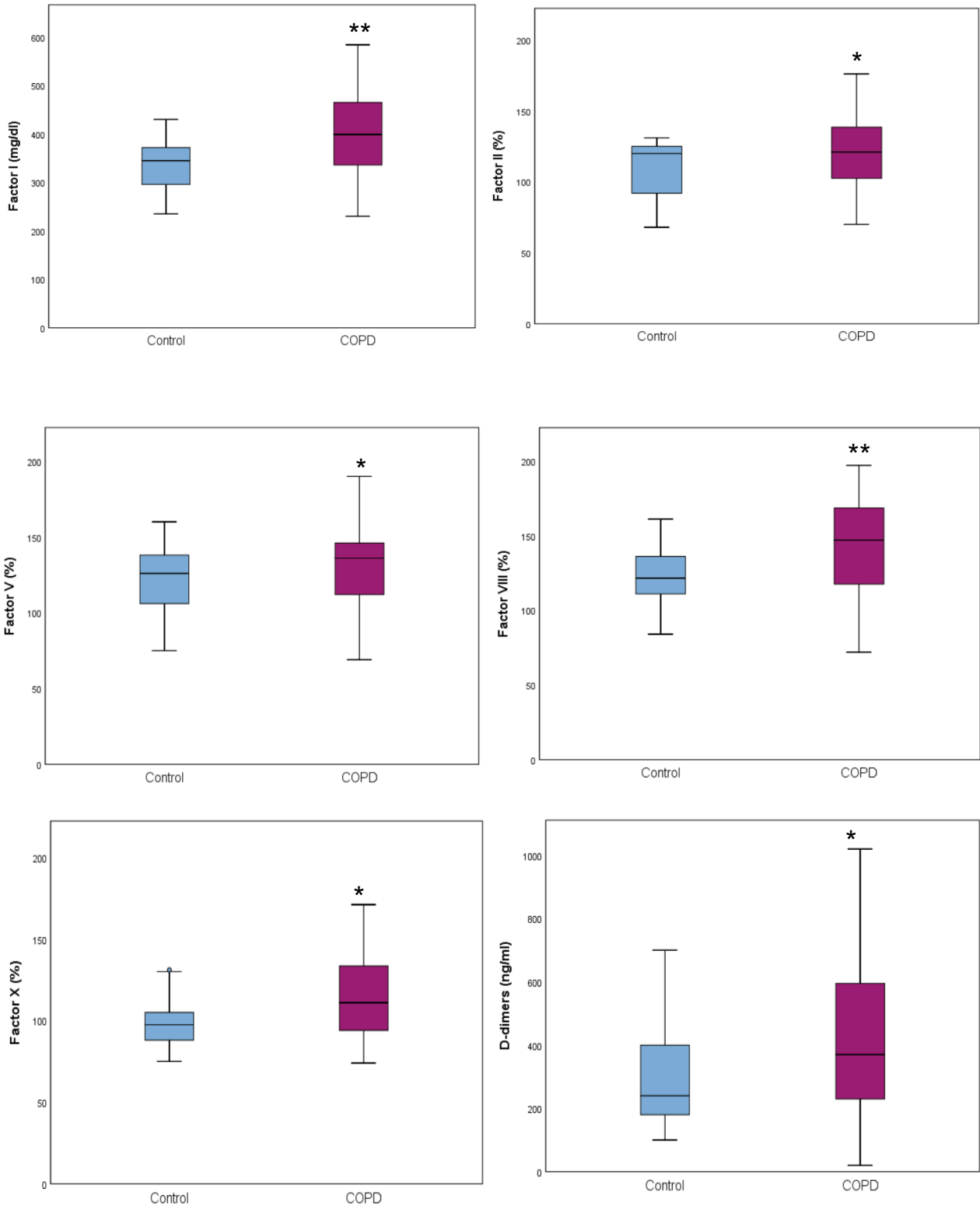
Οι ασθενείς με ΧΑΠ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου είχαν υψηλότερα επίπεδα: D-dimers (360 (230-600) ng/mL έναντι 240 (180-400) ng/mL, $P=0.001$), ινωδογόνου (399 ± 82 έναντι 346 ± 65 mg/dl, $P<0.001$), FII (122 ± 22 έναντι 109 ± 19 , $P=0.004$), FV (131 ± 25 έναντι 121 ± 19 , $P=0.015$), FVIII (143 ± 32 έναντι 122 ± 20 , $P<0.001$) και FX (114 ± 23 έναντι 100 ± 16 , $P=0.002$)

Οι ασθενείς με ΧΑΠ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου είχαν χαμηλότερα επίπεδα: πρωτεΐνης S: (95 (85-105) έναντι 116 (98-121), $P<0.001$) και αντιθρομβίνης (94.4 ± 11.5 έναντι 102.3 ± 13.2 , $P=0.001$) (Πίνακας 9, Εικόνες 34 και 35).

Πίνακας 9. Συσχέτιση παραγόντων πήξης ανάμεσα σε ομάδα ελέγχου και ασθενείς με ΧΑΠ

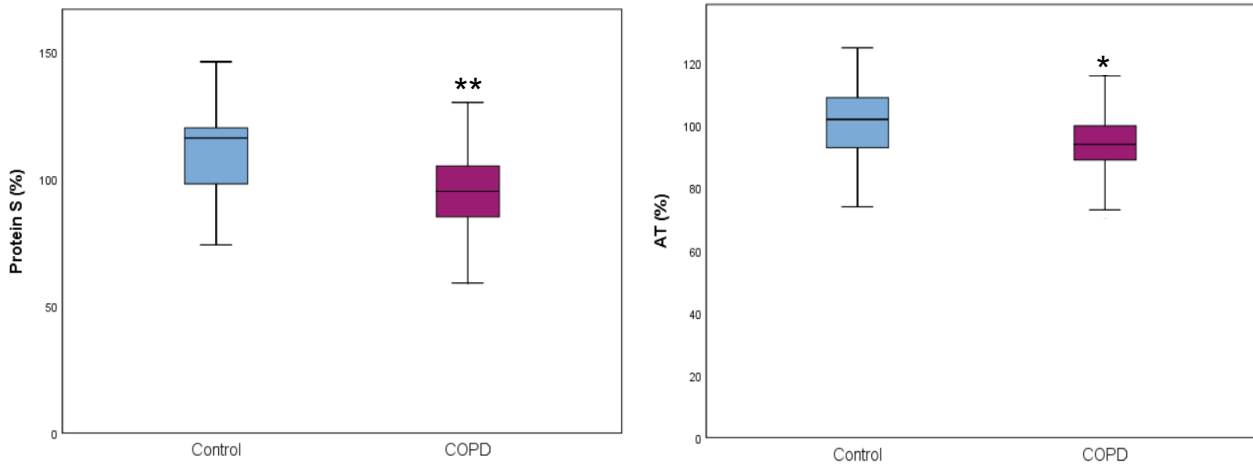
Παράγοντες πήξης	Ομάδα ελέγχου (n=42)	ΧΑΠ (n=103)	P ^a
Fibrinogen, mg/dL	346 ±65	399 ±82	<.001
FII, %	109 ±19	122 ±22	.004
FV, %	112 ±19	131 ±25	.015
FVII, %	108 ±19	115 ±23	.113
FVIII, %	122 ±20	143 ±32	<.001
FIX, %	111 (106-123)	116 (108-126)	.126
FX, %	98 (88-107)	111 (94-134)	.002
D-dimers, ng/mL	240 (180-400)	360 (230-600)	.001
INR	1.01 (0.95-1.05)	1.00 (0.93-1.05)	.853
PT, sec	14.1 (13.1-14.5)	13.7 (12.8-14.4)	.184
aPTT, sec	29.8 ±3.0	28.2 ±3.4	.515
Free Protein S Antigen, %	116 (98-121)	95 (85-105)	<.001
Protein C, %	116.2±17.1	112.6±18.1	.150
Antithrombin, %	102.3±13.2	94.4±11.5	.001

Οι τιμές αναφέρονται ως μέση τιμή ±τυπική απόκλιση για δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή, διάμεση τιμή (25η -75η εκατοστιαία θέση) για δεδομένα που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή ή n (%). Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές. ^aMann-Whitney *U* test



Εικόνα 34. Επίπεδα ινωδογόνου FII, FV, FVIII, FX και δ-διμερών στην ομάδα ελέγχου (n = 42) και στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ (n = 103)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε θηκογράμματα (boxplots) ως διάμεση τιμή (25η -75η εκατοστιαία θέση) (* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$, Mann-Whitney test).



Εικόνα 35. Επίπεδα των αναστολέων πήξης πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης (AT) στην ομάδα ελέγχου (n = 42) και στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ (n = 103)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε θηκογράμματα (boxplots) ως διάμεση τιμή (25_η-75_η εκατοστιαία θέση) (*P < 0.05, **P < 0.001, Mann-Whitney test).

2. 3. 2. Σύγκριση παραγόντων πήξης ανάμεσα σε ασθενείς με ΧΑΠ και ομάδα ελέγχου, μετά την εξαίρεση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη

Οι ασθενείς με ΧΑΠ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου είχαν υψηλότερα επίπεδα: D-dimers (375 (232-590) ng/mL έναντι 230 (175-395) ng/mL, P=0.001), ινωδογόνου (397 ±83 έναντι 337 ±57 mg/dl, P=0.001), FII (123 ±22 έναντι 110 ±19, P=0.008), FV (131 ±24 έναντι 121 ±21, P=0.044), FVIII (144 ±32 έναντι 122 ±19, P<0.001) και FX (114 (94-135) έναντι 98 (87-108), P=0.001)

Οι ασθενείς με ΧΑΠ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου είχαν χαμηλότερα επίπεδα: πρωτεΐνης S: (96 (87-106) έναντι 114 (97-124), P=0.007) και αντιθρομβίνης III (92.5±14.6 έναντι 104.5±14.7, P=0.001) (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Υποανάλυση παραγόντων πήξης ανάμεσα σε ομάδα ελέγχου και ασθενείς με ΧΑΠ μετά την εξαίρεση των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 και από τις 2 ομάδες

Παράγοντες πήξης	Ομάδα ελέγχου (n=34)	ΧΑΠ (n=84)	P ^a
Fibrinogen, mg/dL	337 ±57	397 ±83	.001
FII, %	110 ±19	123 ±22	.008
FV, %	121 ±21	131 ±24	.044
FVII, %	109 ±18	116 ±21	.081
FVIII, %	122 ±19	144 ±32	<.001
FIX, %	111 (103-123)	117 (108-126)	.096
FX, %	98 (87-108)	114 (94-135)	.001
D-dimers, ng/mL	230 (175-395)	375 (232-590)	.001
INR	1.01 (0.95-1.02)	1.00 (0.92-1.05)	.971
PT, sec	14.1 (13.2-14.2)	13.6 (12.8-14.4)	.278
aPTT, sec	29.8 ±2.7	29.0 ±3.5	.220
Free Protein S Antigen, %	114 (97-124)	96 (87-106)	.007
Protein C, %	115.1±16.2	110.5±16.4	.169
Antithrombin, %	104.5±14.7	92.5±14.6	.001

Οι τιμές αναφέρονται ως μέση τιμή ±τυπική απόκλιση για δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή, διάμεση τιμή (25η -75η εκατοστιαία θέση) για δεδομένα που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή ή n (%). Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.^aMann-Whitney *U* test

2. 3. 3. Συσχετίσεις παραγόντων πήξης με δημογραφικά στοιχεία, κλινικές παραμέτρους και δείκτες συστηματικής φλεγμονής στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ

Στην ανάλυση Pearson και Spearman correlation, για δεδομένα με κανονική και μη κανονική κατανομή, αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις: i) Το ινωδογόνο εμφάνισε θετική συσχέτιση με την ΤΚΕ ($r=.578$, $P<0.001$), την CRP ($r=.388$, $P<0.001$) και τον αριθμό ουδετεροφίλων ($r=.205$, $P<0.037$), ii) Ο FII θετική συσχέτιση με τον αριθμό παροξύνσεων ($r=.293$, $P=0.003$), το CAT score ($r=.247$, $P=0.012$), την LDL ($r=.220$, $P=0.020$) και τον αριθμό ουδετεροφίλων ($r=.213$, $P=0.031$) και αρνητική συσχέτιση με τον FEV1 ($r=-.352$, $P<0.001$) και την ηλικία ($r=-.301$, $P=0.002$), iii) Ο FV εμφάνισε θετική συσχέτιση με τον αριθμό παροξύνσεων

($r=-.221$, $P=0.025$) και αρνητική συσχέτιση με τον FEV1 ($r=-.311$, $P=0.001$), iv) Ο FVIII θετική συσχέτιση με την ΤΚΕ ($r=.219$, $P=0.027$), τον αριθμό ουδετεροφίλων ($r=.224$, $P=0.023$) και την LDL ($r=.211$, $P=0.033$), v) Ο FX θετική συσχέτιση με τον αριθμό παροξύνσεων ($r=.289$, $P=0.003$), την LDL ($r=.383$, $P<0.001$) και τον αριθμό ουδετεροφίλων ($r=.200$, $P=0.043$) και αρνητική συσχέτιση με τον FEV1 ($r=-.311$, $P=0.001$) και την ηλικία ($r=-.227$, $P=0.021$), vi) Τα D-dimers θετική συσχέτιση με τα πακέτα-έτη ($r=.219$, $P=0.026$) και την ΤΚΕ ($r=.233$, $P=0.018$) και αρνητική συσχέτιση με την DLCO ($r=-.199$, $P=0.044$), vii) Η πρωτεΐνη S θετική συσχέτιση με την CRP ($r=.219$, $P=0.026$) και αρνητική με το CAT σκορ ($r=-.229$, $P=0.020$) και την ηλικία ($r=-.375$, $P<0.001$), viii) Η αντιθρομβίνη αρνητική συσχέτιση με τον αριθμό ουδετεροφίλων ($r=-.472$, $P=0.006$), την CRP ($r=-.219$, $P=0.026$) και την ηλικία ($r=-.328$, $P=0.001$). Οι συσχετίσεις των παραγόντων πήξης σύμφωνα με την ανάλυση Pearson και Spearman correlation παρουσιάζονται στους **πίνακες 11** και **12** και την **εικόνα 36**.

Πίνακας 11. Συσχετίσεις FI, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX με δημογραφικά χαρακτηριστικά, αναπνευστικές και φλεγμονώδεις παραμέτρους σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ

Μεταβλη- τές	Factor I		Factor II		Factor V		Factor VII		Factor VIII		Factor IX		Factor X	
	r ^a	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Ηλικία	.002	.981	-.301	.002	-.140	.160	-.239	.015	.021	.834	-.155	.199	-.227	.021
BMI	-.027	.784	.047	.533	.047	.640	.162	.102	-.050	.613	.338	<.001	-.014	.889
PY	.051	.606	-.500	.613	.097	.332	.131	.186	-.003	.979	-.047	.741	.050	.613
FEV1	.038	.701	-.352	<.001	-.311	.001	-.286	.003	-.132	.182	-.283	.004	-.311	.001
CAT	-.055	.582	.247	.012	.187	.059	.154	.121	.077	.442	.120	.229	.172	.083
EXC	-.079	.429	.293	.003	.221	.025	.196	.095	.168	.090	.180	.069	.289	.003
TLC	-.059	.559	.066	.507	.027	.785	.098	.327	-.014	.891	.090	.368	.115	.119
DLCOSB	-.129	.192	-.142	.152	-.136	.172	.086	.388	-.155	.118	-.002	.982	-.023	.817
NEU	.205	.037	.213	.031	.042	.674	-.026	.791	.224	.023	.200	.042	.200	.043
TKE	.578	<.001	.003	.978	.054	.585	.272	.005	.219	.027	.001	.993	-.108	.276
CRP	.388	<.001	.133	.181	-.035	.728	-.040	.690	.062	.533	.235	.118	-.014	.887
LDL	.119	.231	.220	.020	.078	.436	-.014	.890	.211	.033	.252	.010	.383	<.001
HOMA-IR	-.007	.942	-.081	.418	.096	.334	-.104	.297	-.065	.512	-.050	.615	-.165	.096
HbA1c %	-.001	.991	-.111	.265	.087	.384	-.034	.732	.056	.573	-.074	.459	-.138	.165

r^a = Spearman correlation coefficient (συντελεστής συσχέτισης Spearman)

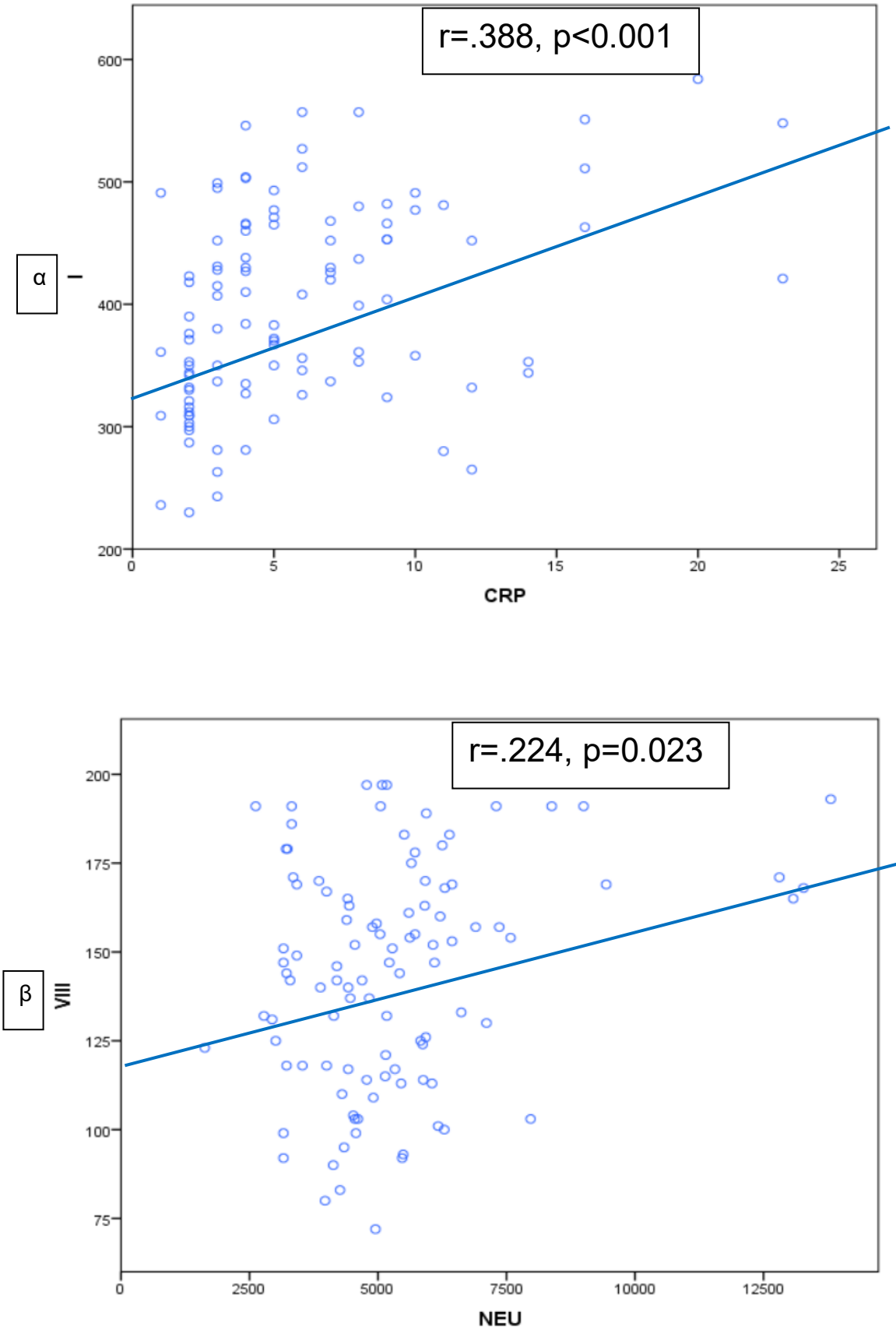
BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), PY = pack years (πακέτα έτη), FEV1: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο), DLCOSB: Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα), NEU: ουδετερόφιλα, TKE: Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDL = χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, HbA1c %: glycated haemoglobin (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη), HOMA-IR = homeostatic model assessment for insulin resistance. Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν τις στατιστικώς σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 12. Συσχετίσεις D-Dimers, INR, PT, APTT, Protein S, Protein C, AT FX με δημογραφικά χαρακτηριστικά, αναπνευστικές παραμέτρους και φλεγμονώδεις δείκτες σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ

Μεταβλη- τές	D-dimers		INR		PT		APTT		Protein S		Protein C		AT	
	r ^a	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Ηλικία	.183	.100	.319	.001	.303	.002	.210	.033	-.375	<.001	-.109	.271	-.328	.001
BMI	-.073	.461	-.027	.784	.009	.925	-.168	.090	.043	.666	-.041	.684	.106	.287
PY	.219	.026	-.089	.369	-.085	.393	.060	.550	.602	.052	.009	.929	-.023	.820
FEV1	-.076	.448	.255	.009	.245	.013	.242	.014	.079	.430	-.171	.084	-.031	.759
CAT	.159	.110	-.055	.582	-.022	.827	-.019	.846	-.229	.020	.121	.222	.015	.877
EXC	.056	.572	-.142	.152	-.244	.013	-.246	.017	-.018	.857	.018	.858	-.040	.685
TLC	-.113	.254	.016	.872	.020	.840	-.006	.952	.052	.559	-.123	.215	.097	.328
DLCOSB	-.199	.044	.026	.796	-.067	.500	-.079	.430	.154	.121	-.147	.137	-.019	.846
NEU	-.102	.307	.144	.146	.059	.557	-.175	.077	.078	.436	.205	.037	-.472	.006
TKE	.242	.014	-.061	.539	.152	.125	.139	.160	.078	.431	-.093	.352	-.054	.588
CRP	.052	.599	.164	.097	.149	.132	.054	.591	.219	.026	.072	.469	-.219	.026
LDL	.005	.960	-.102	.305	-.148	.137	-.266	.007	.180	.069	.086	.388	.138	.163
HOMA-IR	-.030	.767	.187	.059	.150	.130	.031	.752	-.152	.126	-.164	.098	-.045	.653
HbA1c %	-.077	.442	.096	.333	.071	.474	.010	.916	-.003	.973	-.030	.764	-.023	.816

r^a = Spearman correlation coefficient (συντελεστής συσχέτισης Spearman)

BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), PY = pack years (πακέτα έτη), FEV1: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο), DLCOSB: Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα), NEU: ουδετερόφιλα, TKE: Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDL = χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, HbA1c %: glycated haemoglobin (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη), HOMA-IR = homeostatic model assessment for insulin resistance. Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν τις στατιστικώς σημαντικές διαφορές.



Εικόνα 36. α) Συσχέτιση επιπέδων ινωδογόνου με την CRP και β) Συσχέτιση επιπέδων FVIII με τον αριθμό των ουδετεροφίλων αίματος

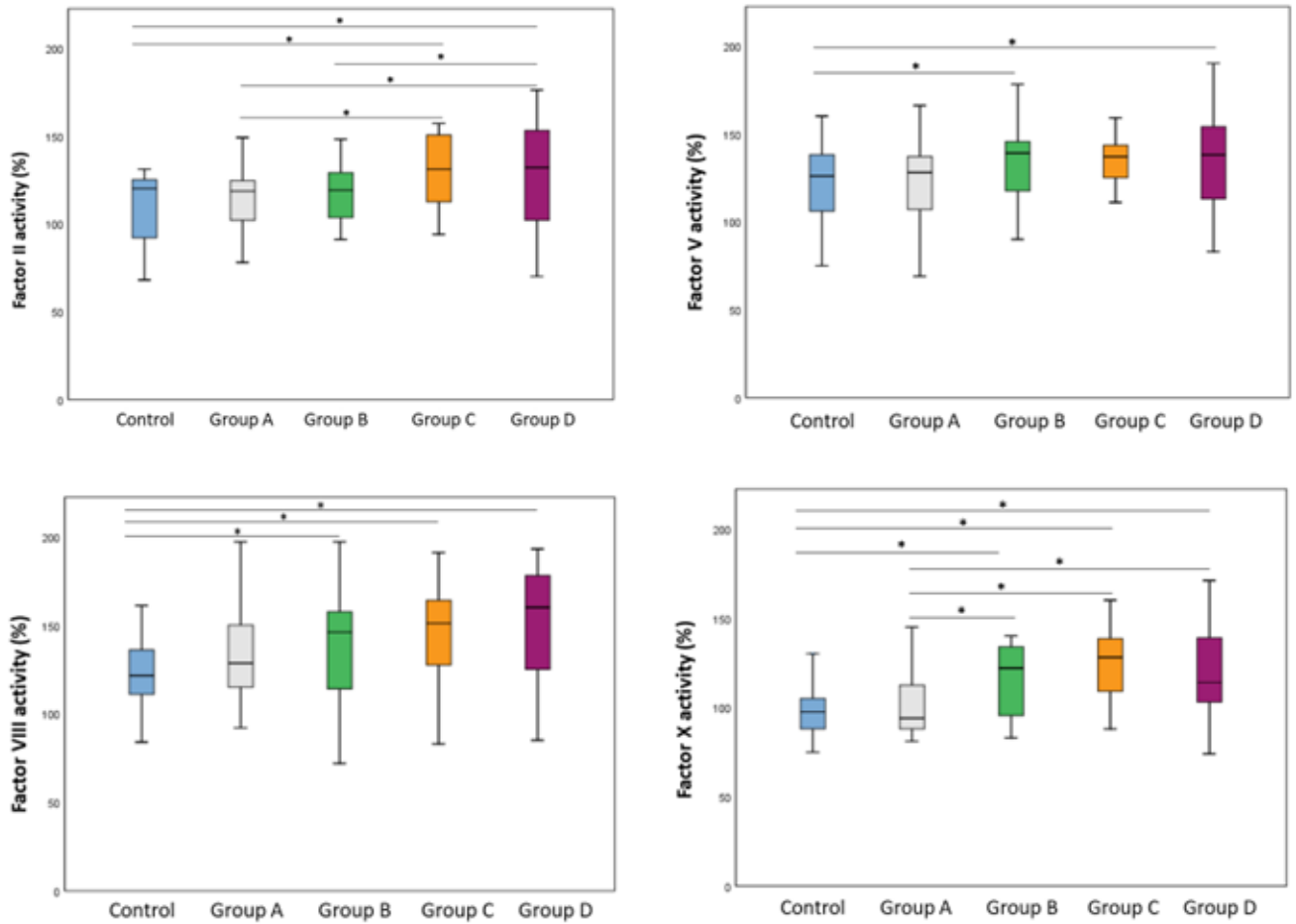
2. 3. 4. Επίπεδα παραγόντων και αναστολέων πήξης σε υποομάδες ασθενών με ΧΑΠ

Στην ομάδα των 103 ασθενών με ΧΑΠ έγινε περαιτέρω ανάλυση των παραγόντων και αναστολέων πήξης στις υπο-ομάδες των ασθενών καθοριζόμενες από το σπιρομετρικό στάδιο, το στάδιο της ΧΑΠ κατά GOLD, το CAT score και το ιστορικό παροξύνσεων. Παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις υποκατηγορίες των ασθενών με ΧΑΠ που ήταν πιο έκδηλες στους ασθενείς με βαρύτερη νόσο: i) Αυξημένα επίπεδα παράγοντα II στους ασθενείς με μεγαλύτερου σπιρομετρικού βαθμού απόφραξη αεραγωγών ($P=0.006$), προχωρημένο στάδιο ΧΑΠ κατά GOLD ($P=0.017$) και συχνές παροξύνσεις ($P=0.005$), ii) Υψηλότερα επίπεδα παράγοντα V στους ασθενείς με συχνές παροξύνσεις ($P=0.018$), iii) Αυξημένα επίπεδα παράγοντα X στους ασθενείς με μεγαλύτερου σπιρομετρικού βαθμού απόφραξη αεραγωγών ($P=0.015$), προχωρημένο στάδιο ΧΑΠ κατά GOLD ($P=0.002$), συχνές παροξύνσεις ($P=0.003$) και μεγαλύτερο βαθμό συμπτωμάτων, όπως αντικατοπτρίζεται από το CAT score ($P=0.034$), iv) Χαμηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης S στους ασθενείς με μεγαλύτερο βαθμό συμπτωμάτων, όπως αντικατοπτρίζεται από το CAT score ($P=0.033$) (Πίνακας 13, Εικόνες 37-41).

Πίνακας 13. Επίπεδα παραγόντων πήξης σε υποομάδες ασθενών με ΧΑΠ

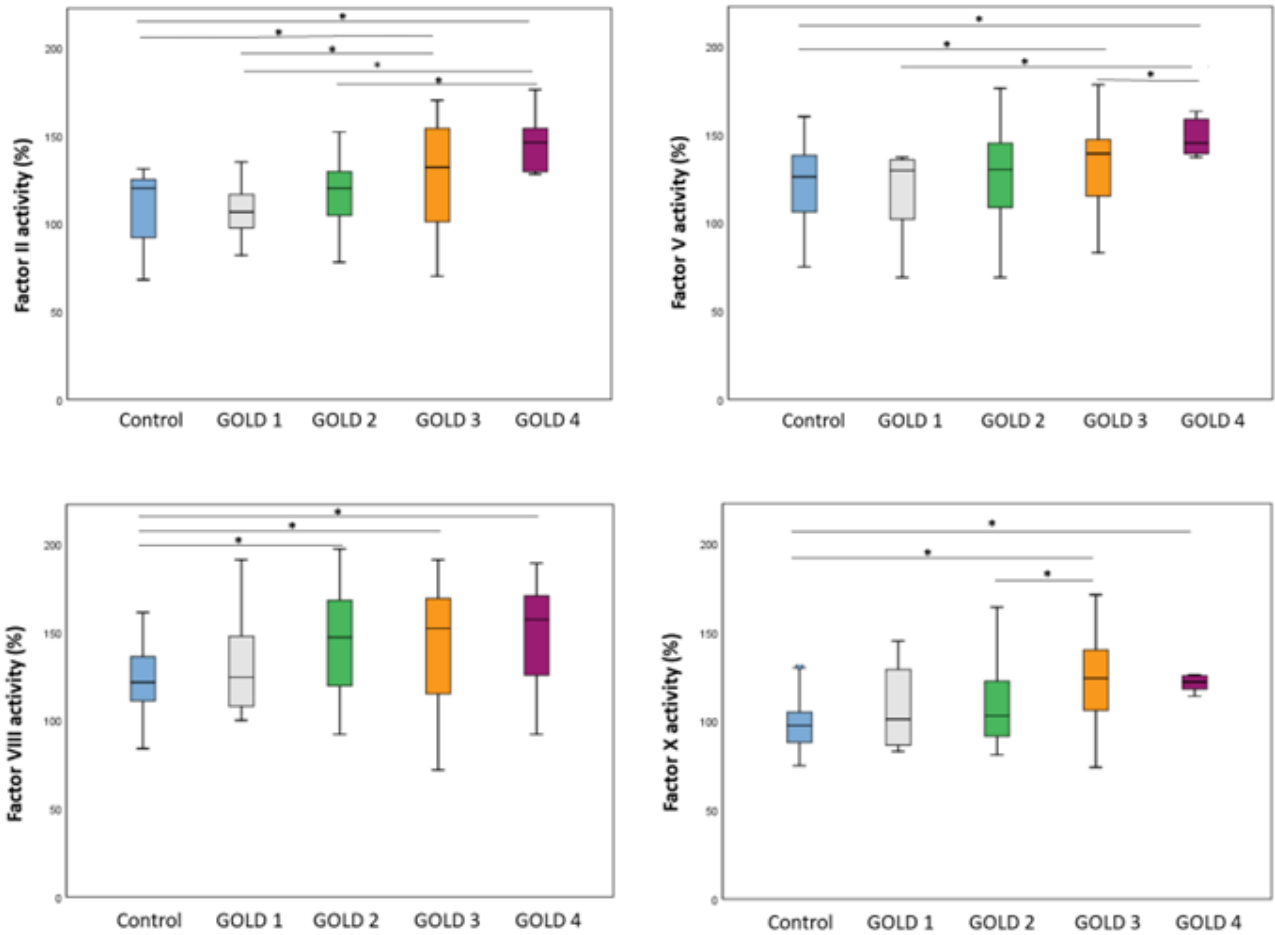
	N(%)	I	II	V	VIII	X	Protein S	AT	D-dimers
Σπιρομετρικά στάδια									
I	8 (7.8)	398±88	107±16	117±24	131±30	101 (86-129)	105 (92-118)	96 (91-109)	290 (200-373)
II	55 (53.4)	403±82	118±17	128±24	145±30	103 (92-123)	95 (80-104)	94 (87-98)	390 (270-610)
III	33 (32)	386±82	126±28	135±24	141±36	124 (106-140)	95 (86-107)	94 (87-97)	360 (225-690)
IV	7 (6.8)	422±82	145±18	148±25	147±35	122 (118-126)	94 (83-95)	103 (92-108)	450 (180-450)
p^a		0.762	0.006	0.064	0.632	0.015	0.237	0.487	0.209
Fev1 % pred.									
≥50%	62 (60.2)	403±82	117±17	127±24	138±30	102 (86-118)	95 (83-107)	94±11.7	375 (230-560)
<50%	41 (39.2)	391±81	130±27	138±24	144±35	124 (110-143)	95 (85-105)	95±11.3	350 (200-630)
p^b		0.574	0.003	0.018	0.729	0.001	0.656	0.813	0.696
GOLD COPD groups									
A	28 (27.2)	407±84	114±17	123±22	135±29	94 (88-113)	95 (88-112)	94 (89-100)	340 (252-470)
B	27 (26.2)	397±82	116±16	133±27	140±33	122 (95-137)	91 (76-104)	94 (89-97)	450 (240-750)
C	15 (14.6)	420±75	129±22	133±22	145±28	128 (108-140)	98 (95-109)	96 (94-101)	330 (220-780)
D	33 (32)	383±83	130±27	135±26	150±33	114 (102-139)	95 (80-105)	94 (85-103)	360 (225-630)
p^a		0.482	0.017	0.147	0.180	0.002	0.177	0.770	0.529
CAT score									
<10	43 (41.7)	389±82	120±20	127±22	140 (117-159)	101 (90-128)	96 (92-109)	94 (89-101)	330 (250-530)
≥10	60 (58.3)	411±80	124±24	134±26	153(117-170)	118 (100-138)	94.5 (77-104)	94 (87-100)	420 (230-655)
p^b		0.199	0.418	0.066	0.167	0.034	0.033	0.608	0.304
Παροξύνσεις									
<2	78 (75.7)	399±81	114±16	124±23	144 (117-167)	99 (89-123)	95±19	94±12	380 (248-618)
≥2	25 (24.3)	397±85	127±24	136±25	158 (120-170)	121 (101-139)	94±17	96±11	340 (225-535)
p^b		0.866	0.005	0.018	0.368	0.003	0.714	0.512	0.593

N=103. ^aKruskal–Wallis test. ^bMann–Whitney U test Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.



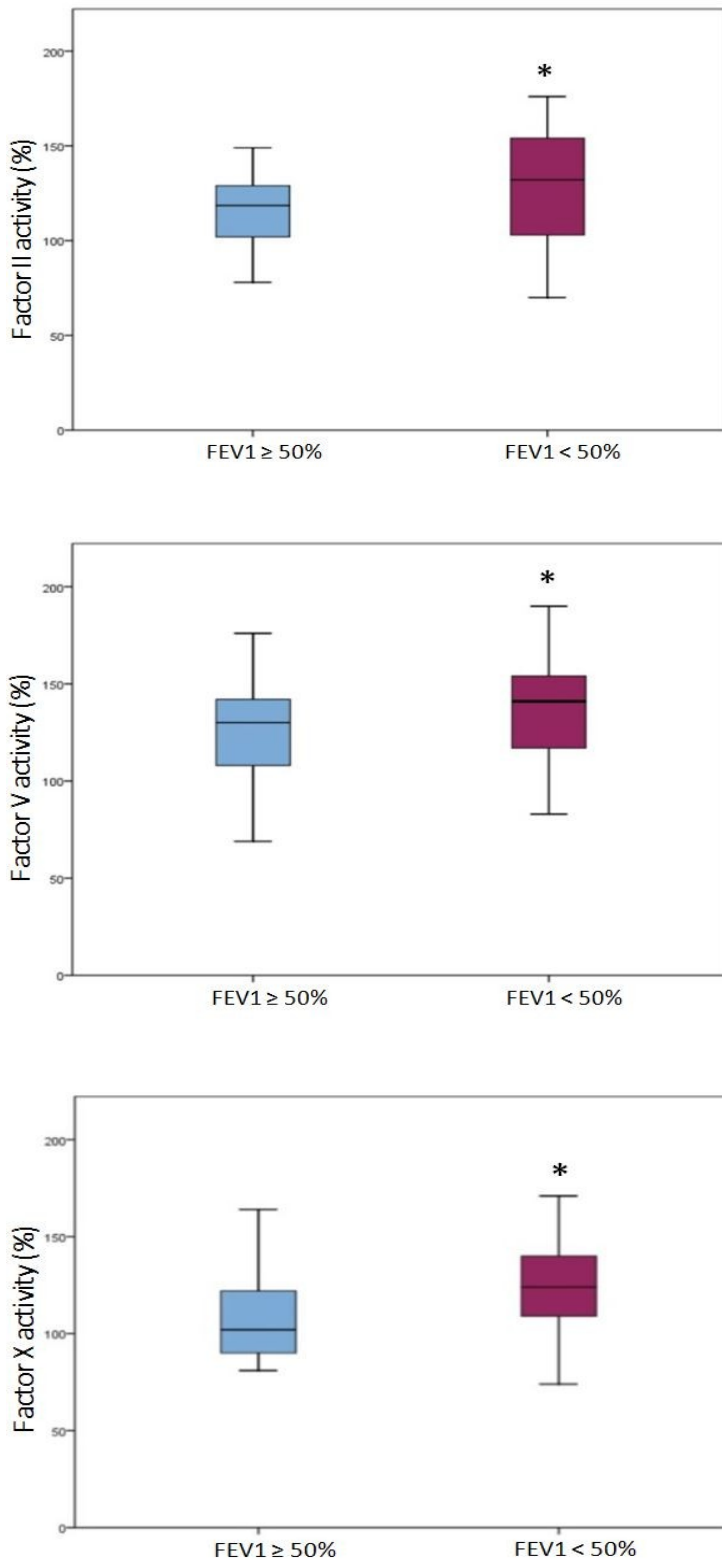
Εικόνα 37. Επίπεδα παραγόντων πήξης II, V, VIII και X στην ομάδα ελέγχου (n = 42) και στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ ταξινομημένους σε σπιρομετρικά στάδια κατά GOLD 1-4, σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD του 2021

Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε θηκογράμματα (boxplots) ως διάμεση τιμή (25^η-75^η εκατοστιαία θέση) (**P* < 0.05, Kruskal-Wallis test). GOLD 1, n = 8; GOLD 2, n = 55; GOLD 3, n = 33; GOLD 4, n = 7.



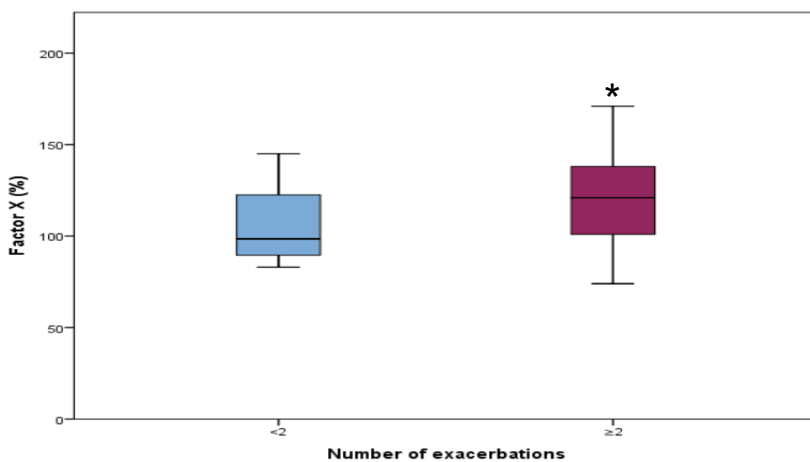
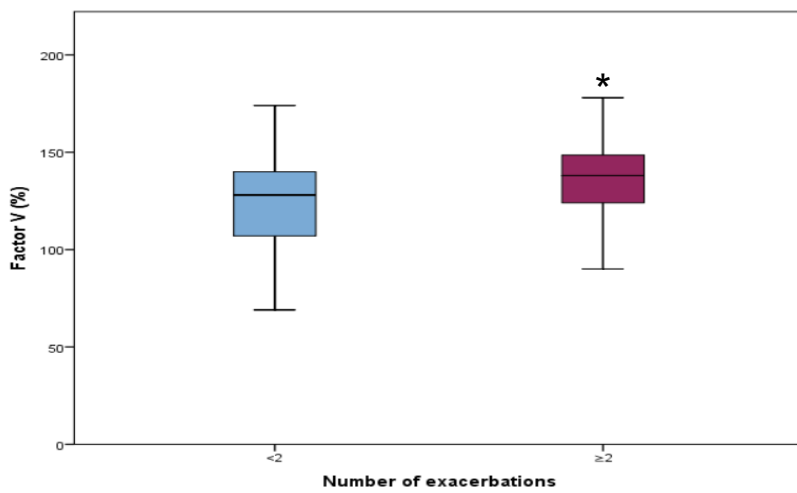
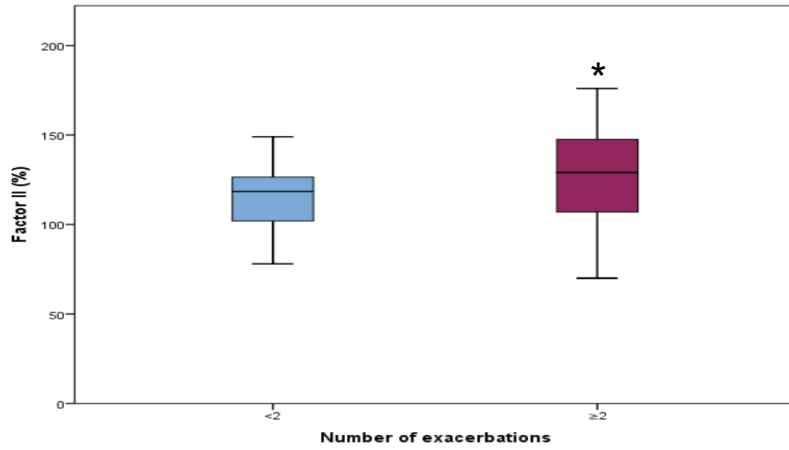
Εικόνα 38. Επίπεδα παραγόντων πήξης II, V, VIII και X στην ομάδα ελέγχου ($n = 42$) και τους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ ταξινομημένους σε ομάδες A-D, σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD του 2021

Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε θηκογράμματα (boxplots) ως διάμεση τιμή (25_n - 75_n εκατοστιαία θέση) ($*P < 0.05$, Kruskal-Wallis test). Group A, $n = 28$; Group B, $n = 27$; Group C, $n = 15$; Group D, $n = 33$.



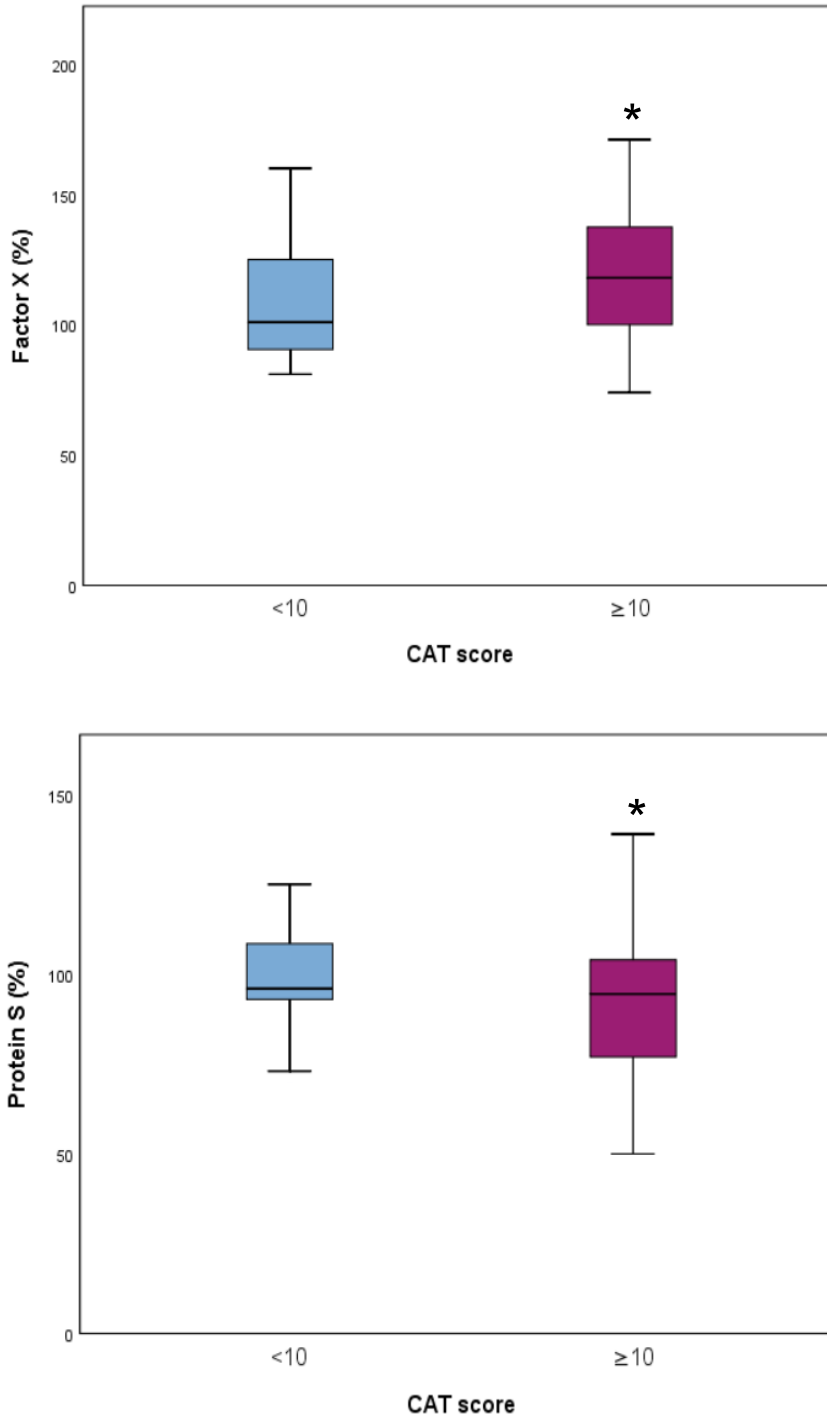
Εικόνα 39. Επίπεδα παραγόντων πήξης II, V και X στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, σύμφωνα με την προβλεπόμενη τιμή FEV1%

Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε θηκογράμματα (boxplots) ως διάμεση τιμή (25_η-75_η εκατοστιαία θέση) (* $P < 0.05$, Mann-Whitney test). FEV1 ≥ 50%, n = 62; FEV1 < 50%, n = 41.



Εικόνα 40. Επίπεδα παραγόντων πήξης II, V και X στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, σύμφωνα με το ιστορικό παροξύνσεων

Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε θηκογράμματα (boxplots) ως διάμεση τιμή (25^η-75^η εκατοστιαία θέση) (* $P < 0.05$, Mann-Whitney test). Παροξύνσεις <2, $n = 78$; Παροξύνσεις ≥ 2 , $n = 25$.



Εικόνα 41. Επίπεδα παράγοντα πήξης X και πρωτεΐνης S στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ σύμφωνα με το COPD Assessment Test (CAT) σκορ

Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε θηκογράμματα (boxplots) ως διάμεση τιμή (25^η-75^η εκατοστιαία θέση) (* $P < 0.05$, Mann-Whitney test). CAT < 10, n = 43; CAT ≥ 10, n = 60.

2. 3. 5. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση παραγόντων πήξης στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ με δημογραφικά στοιχεία, κλινικές παραμέτρους και δείκτες συστηματικής φλεγμονής

Στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ ακολούθησε μονοπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων και αναστολέων πήξης που εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ και την ομάδα ελέγχου. Εν συνεχεία, οι παράμετροι και δείκτες βαρύτητας της ΧΑΠ οι οποίοι σχετίζονταν σημαντικά με παράγοντες ή αναστολείς της πήξης στην μονοπαραγοντική ανάλυση, συμπεριλήφθηκαν σε μοντέλο γραμμικής πολυπαραγοντικής ανάλυσης (multiple linear regression model), το οποίο περιλάμβανε επιπλέον και 7 παράγοντες οι οποίοι τεκμηριωμένα από ισχυρά προηγούμενα βιβλιογραφικά δεδομένα επηρεάζουν την πηκτικότητα: CRP, αριθμός ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα, ηλικία, BMI, καπνιστική συνήθεια (pack-years και τωρινή καπνιστική συνήθεια: ενεργοί ή πρώην καπνιστές) και επίπεδα LDL. Από τους 7 παραπάνω παράγοντες, κάποιοι είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με αντίστοιχους παράγοντες και αναστολείς πήξης και στην μονοπαραγοντική ανάλυση. Στόχος της πολυπαραγοντικής ανάλυσης ήταν να εκτιμηθεί αν η αρχική συσχέτιση στην μονοπαραγοντική ανάλυση μεταβάλλεται όταν στο μοντέλο περιλαμβάνονται και παράγοντες οι οποίοι τεκμηριωμένα επηρεάζουν την πηκτικότητα.

Στην μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων και αναστολέων πήξης στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ, αναδείχθηκαν τα κατωτέρω στατιστικά σημαντικά ευρήματα:

i) Ινωδογόνο (F1) (**Πίνακας 14**).

Μονοπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική συσχέτιση με την CRP ($P < 0.001$) και τον αριθμό ουδετεροφίλων ($P < 0.037$).

Πολυπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική θετική συσχέτιση με την CRP ($P < 0.001$).

ii) FII (προθρομβίνη) (**Πίνακας 15**).

Μονοπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό παροξύνσεων ($P=0.003$), το CAT σκορ ($P=0.012$), την LDL ($P=0.020$), τον αριθμό ουδετεροφίλων ($P=0.031$), τον FEV1 ($P<0.001$) και την ηλικία ($P=0.002$).

Πολυπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική αρνητική συσχέτιση με τον FEV1 ($P=0.048$) και την ηλικία ($P=0.007$) και θετική συσχέτιση με την LDL ($P=0.045$).

iii) FV (**Πίνακας 16**).

Μονοπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό παροξύνσεων ($P=0.025$) και τον FEV1 ($P=0.001$).

Πολυπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική αρνητική συσχέτιση με τον FEV1 ($P=0.025$).

iv) FVIII (**Πίνακας 17**).

Μονοπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική συσχέτιση με την ΤΚΕ ($P=0.027$), τον αριθμό ουδετεροφίλων ($P=0.023$) και την LDL ($P=0.033$).

Πολυπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική θετική συσχέτιση με τον αριθμό ουδετερόφιλων αίματος ($P=0.044$).

v) FX (**Πίνακας 18**).

Μονοπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό παροξύνσεων ($P=0.003$), την LDL ($P<0.001$), τον αριθμό ουδετεροφίλων ($P=0.043$), τον FEV1 ($P=0.001$) και την ηλικία ($P=0.021$).

Πολυπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική αρνητική συσχέτιση με τον FEV1 ($P=0.023$) και θετική συσχέτιση με την LDL ($P=0.001$).

vi) Δ-διμερή (**Πίνακας 19**).

Μονοπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική συσχέτιση με τα πακέτα-έτη ($P=0.026$) και την DLCO ($P=0.044$).

Πολυπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική θετική συσχέτιση με τα πακέτα-έτη ($P=0.015$) και αρνητική με τη DLCO ($P=0.030$).

vii) Πρωτεΐνη S (**Πίνακας 20**).

Μονοπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική συσχέτιση με την CRP ($P=0.026$), την ηλικία ($P<0.001$) και το CAT σκορ ($P=0.020$).

Πολυπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική θετική συσχέτιση με την CRP ($P=0.005$) και αρνητική με την ηλικία ($P=0.001$) και το CAT score ($P=0.009$).

viii) Αντιθρομβίνη (**Πίνακας 21**).

Μονοπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό ουδετεροφίλων ($P=0.006$), την CRP ($P=0.026$) και την ηλικία ($P=0.001$).

Πολυπαραγοντική ανάλυση:

Σημαντική αρνητική συσχέτιση με τον αριθμό ουδετερόφιλων αίματος ($P=0.001$), την CRP ($P=0.045$) και την ηλικία ($P=0.002$).

Η μονοπαραγοντική και η πολυπαραγοντική ανάλυση του κάθε παράγοντα πήξης απεικονίζεται στους **Πίνακες 14-21**.

Η στατιστικά σημαντική συσχέτιση, στην μονοπαραγοντική ανάλυση, i) του ινωδογόνου με τον αριθμό ουδετεροφίλων, ii) του FII με τον αριθμό ουδετεροφίλων, iii) του FVIII με την LDL και iv) του FX με τον αριθμό ουδετεροφίλων και την ηλικία, έπαψε να ισχύει στην πολυπαραγοντική ανάλυση, οδηγώντας στο συμπέρασμα της μη ανεξάρτητης επιρροής των παραγόντων αυτών ως προς τα επίπεδα των πηκτικών παραγόντων.

Πίνακας 14. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα του ινωδογόνου στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ

Μεταβλητές	Univariable			Multivariable		
	β	95% CI	<i>P</i>	β	95% CI	<i>P</i>
Ηλικία	0.027	-2.195, 2.249	0.981	0.036	-2.159, 2.232	0.974
BMI	-0.487	-4.007, 3.032	0.784	-0.026	-3.668, 3.615	0.989
PY	0.248	-0.651, 1.148	0.585	-0.099	-1.006, 0.809	0.134
Ενεργό κάπνισμα	-6.909	-39.505, 25.687	0.675	-12.675	-43.953, 18.604	0.423
FEV1	0.186	-0.773, 1.144	0.701	0.063	-1.305, 1.431	0.927
CAT	-1.210	-4.265, 1.145	0.582	-1.856	-5.222, 1.509	0.276
EXC	-4.480	-11.230, 8.270	0.597	-7.264	-17.560, 7.032	0.479
DLCOSB	-0.528	-1.281, 0.225	0.167	-0.722	-1.636, 0.191	0.120
NEU	0.008	0.000, 0.015	0.037	0.004	-0.004, 0.012	0.352
CRP	6.982	3.705, 10.259	<0.001	6.798	3.328, 10.268	<0.001
LDL	0.253	-0.164, 0.671	0.231	0.184	-0.231, 0.599	0.380

BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), PY = pack years (πακέτα έτη), FEV1: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο), DLCOSB: Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα), CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDL = χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 15. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα του παράγοντα II στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ

Μεταβλητές	Univariable			Multivariable		
	β	95% CI	<i>P</i>	β	95% CI	<i>P</i>
Ηλικία	-0.929	-1.510, -0.348	0.002	-0.795	-1.366, -0.225	0.007
BMI	0.304	-0.660, 1.267	0.533	0.632	-0.314, 1.578	0.188
PY	-0.040	-0.287, 0.207	0.748	-0.159	-0.394, 0.077	0.185
Ενεργό κάπνισμα	-4.448	-13.346, 4.449	0.324	-4.344	-12.384, 3.697	0.286
FEV1	-0.469	-0.715, -0.233	<0.001	-0.361	-0.716, -0.005	0.048
CAT	4.880	1.155, 8.915	0.012	3.035	-0.839, 7.910	0.936
EXC	6.497	2.082, 10.911	0.004	2.943	-2.332, 8.217	0.271
DLCOSB	-0.144	-0.351, 0.062	0.169	-0.038	-0.276, 0.199	0.749
NEU	0.002	0.001, 0.004	0.031	0.000	-0.002, 0.002	0.822
CRP	0.656	-0.309, 1.622	0.181	0.614	-0.288, 1.516	0.180
LDL	0.134	0.021, 0.246	0.020	0.113	0.005, 0.220	0.045

BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), PY = pack years (πακέτα έτη), FEV1: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο), DLCOSB: Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα), CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDL = χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 16. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα του παράγοντα V στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ

Μεταβλητές	Univariable			Multivariable		
	β	95% CI	<i>P</i>	β	95% CI	<i>P</i>
Ηλικία	-0.477	-1.145, 0.191	0.160	-0.452	-1.151, 0.246	0.202
BMI	0.252	-0.816, 1.320	0.640	0.696	-0.462, 1.854	0.235
PY	0.146	-0.126, 0.418	0.290	0.068	-0.220, 0.357	0.640
Ενεργό κάπνισμα	1.962	-7.936, 11.860	0.695	2.552	-0.493, 1.612	0.608
FEV1	-0.459	-0.736, -0.182	0.001	-0.482	-0.917, -0.047	0.025
CAT	2.593	-1.429, 6.243	0.059	0.593	-2.435, 3.435	0.916
EXC	3.880	-1.155, 8.915	0.129	-1.109	-7.564, 5.345	0.734
DLCOSB	-0.162	-0.390, 0.067	0.164	-0.109	-0.400, 0.182	0.458
NEU	0.001	-0.002, 0.003	0.674	-0.001	-0.003, 0.002	0.526
CRP	-0.190	-1.268, 0.889	0.728	-0.242	-1.346, 0.862	0.664
LDL	0.050	-0.077, 0.177	0.436	0.036	-0.096, 0.168	0.587

BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), PY = pack years (πακέτα έτη), FEV1: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο), DLCOSB: Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα), CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDL = χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 17. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα του παράγοντα VIII στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ

Μεταβλητές	Univariable			Multivariable		
	β	95% CI	<i>P</i>	β	95% CI	<i>P</i>
Ηλικία	0.052	-0.804, 0.909	0.904	0.391	-0.503, 1.285	0.387
BMI	-0.315	-1.671, 1.042	0.646	-0.033	-1.515, 1.449	0.965
PY	0.110	-0.237, 0.457	0.531	-0.010	-0.379, 0.360	0.959
Ενεργό κάπνισμα	-5.053	-17.593, 7.487	0.426	-3.760	-16.287, 8.768	0.553
FEV1	-0.289	-0.655, 0.176	0.119	-0.280	-0.838, 0.279	0.322
CAT	2.537	-2.443, 4.518	0.280	2.435	-1.839, 4.510	0.911
EXC	4.510	-1.896, 10.916	0.166	1.155	-7.107, 9.416	0.782
DLCOSB	-0.255	-0.544, 0.034	0.083	-0.079	-0.409, 0.335	0.673
NEU	0.004	0.001, 0.007	0.008	0.003	0.000, 0.007	0.044
CRP	0.390	-0.979, 1.758	0.573	-0.108	-1.804, 1.126	0.879
LDL	0.172	0.014, 0.331	0.033	0.155	-0.017, 0.328	0.071

BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), PY = pack years (πακέτα έτη), FEV1: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο), DLCOSB: Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα), CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDL = χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 18. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα του παράγοντα X στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ

Μεταβλητές	Univariable			Multivariable		
	β	95% CI	<i>P</i>	β	95% CI	<i>P</i>
Ηλικία	-0.708	-1.307, -0.110	0.021	-0.395	-0.899, 0.249	0.263
BMI	-0.069	-1.043, 0.905	0.889	-0.077	-1.028, 0.875	0.873
PY	0.102	-0.147, 0.350	0.418	-0.007	-0.244, 0.230	0.953
Ενεργό κάπνισμα	1.987	-7.032, 11.005	0.663	3.271	-4.923, 11.465	0.430
FEV1	-0.418	-0.670, -0.165	0.001	-0.431	-0.789, -0.074	0.023
CAT	4.038	-0.480, 6.627	0.083	2.038	-1.520, 4.357	0.919
EXC	5.034	0.500, 9.567	0.030	1.904	-3.397, 7.206	0.477
DLCOSB	-0.016	-0.226, 0.195	0.882	0.212	-0.027, 0.450	0.089
NEU	0.002	0.000, 0.004	0.043	0.001	-0.001, 0.003	0.186
CRP	-0.071	-1.054, 0.913	0.887	-0.319	-1.225, 0.588	0.487
LDL	0.226	0.118, 0.333	<0.001	0.210	0.101, 0.318	0.001

BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), PY = pack years (πακέτα έτη), FEV1: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο), DLCOSB: Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα), CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDL = χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 19. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα των δ-διμερών^a στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ

Μεταβλητές	Univariable			Multivariable		
	β	95% CI	<i>P</i>	β	95% CI	<i>P</i>
Ηλικία	0.006	-0.003, 0.015	0.198	0.003	-0.006, 0.013	0.476
BMI	-0.006	-0.021, 0.008	0.377	0.002	-0.013, 0.018	0.764
PY	0.006	0.002, 0.009	0.002	0.005	0.001, 0.009	0.015
Ενεργό κάπνισμα	0.023	-0.112, 0.157	0.739	0.018	-0.116, 0.153	0.786
FEV1	-0.001	-0.005, 0.003	0.514	-0.001	-0.007, 0.005	0.749
CAT	0.003	-0.008, 0.013	0.639	-0.002	-0.017, 0.012	0.741
EXC	-0.006	-0.075, 0.063	0.864	-0.051	-0.138, 0.035	0.241
DLCOSB	-0.004	-0.007, -0.001	0.019	-0.004	-0.008, 0.000	0.030
NEU	-0.001	0.000, 0.000	0.497	-0.001	0.000, 0.000	0.275
CRP	0.004	-0.011, 0.019	0.598	0.002	-0.012, 0.017	0.756
LDL	0.001	-0.002, 0.002	0.928	0.000	-0.002, 0.002	0.815

^aΤα δ-διμερή εισήχθησαν σαν log10 στην μονοπαραγοντική και την πολυπαραγοντική ανάλυση
 BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), PY = pack years (πακέτα έτη), FEV1: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο), DLCOSB: Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα), CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDL = χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 20. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα της πρωτεΐνης S στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ

Μεταβλητές	Univariable			Multivariable		
	β	95% CI	<i>P</i>	β	95% CI	<i>P</i>
Ηλικία	-0.965	-1.437, -0.494	<0.001	-0.967	-1.440, -0.494	0.001
BMI	0.176	-0.629, 0.981	0.666	-0.081	-0.866, 0.703	0.837
PY	0.060	-0.145, 0.266	0.562	0.070	-0.125, 0.266	0.477
Ενεργό κάπνισμα	2.688	-4.758, 10.133	0.476	3.464	-3.499, 10.426	0.326
FEV1	0.087	-0.131, 0.306	0.430	-0.067	-0.362, 0.228	0.654
CAT	-1.893	-3.257, -1.532	0.020	-1.785	-3.057, -1.442	0.009
EXC	-0.593	-4.429, 3.243	0.760	2.736	-1.637, 7.109	0.217
DLCOSB	0.134	-0.036, 0.303	0.121	0.105	-0.092, 0.302	0.292
NEU	0.001	-0.001, 0.002	0.436	0.000	-0.002, 0.002	0.977
CRP	0.902	0.108, 1.695	0.026	1.120	0.372, 1.868	0.005
LDL	0.088	-0.007, 0.182	0.069	0.037	-0.052, 0.127	0.411

BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), PY = pack years (πακέτα έτη), FEV1: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο), DLCOSB: Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα), CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDL = χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 21. Συσχέτιση δημογραφικών δεδομένων και κλινικών μεταβλητών με τα επίπεδα της αντιθρομβίνης στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ

Μεταβλητές	Univariable			Multivariable		
	β	95% CI	<i>P</i>	β	95% CI	<i>P</i>
Ηλικία	-0.522	-0.818, -0.225	0.001	-0.499	-0.800, -0.197	0.002
BMI	0.267	-0.228, 0.761	0.287	0.275	-0.225, 0.776	0.277
PY	-0.058	-0.193, 0.777	0.398	-0.051	-0.176, 0.074	0.419
Ενεργό κάπνισμα	0.098	-4.800, 4.997	0.968	1.639	-2.561, 5.840	0.440
FEV1	-0.021	-0.156, 0.114	0.759	0.014	-0.174, 0.202	0.882
CAT	0.328	-2.789, 4.375	0.877	-0.962	-4.562, 3.259	0.913
EXC	0.468	-1.899, 2.835	0.696	0.536	-2.253, 3.325	0.704
DLCOSB	-0.010	-0.116, 0.095	0.846	-0.014	-0.139, 0.112	0.829
NEU	-0.001	-0.003, 0.000	0.006	-0.002	-0.003, -0.001	0.001
CRP	-0.593	-1.114, -0.072	0.026	-0.450	-0.929, -0.030	0.045
LDL	0.042	-0.017, 0.100	0.163	0.014	-0.043, 0.071	0.622

BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), PY = pack years (πακέτα έτη), FEV1: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο), DLCOSB: Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα), CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDL = χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

2. 4. Συζήτηση

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από οξέα καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως πνευμονική εμβολή, στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κάτω άκρων, και συννοσηρότητες όπως σακχαρώδης διαβήτης και οστεοπόρωση. Η παρουσία συννοσηροτήτων τροποποιεί την πορεία της νόσου και συνδέεται με την παρουσία χρόνιας συστηματικής φλεγμονής (238). Οι ασθενείς με ΧΑΠ και συννοσηρότητες έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου, συγκριτικά με τους ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς συνυπάρχουσες παθήσεις (77).

2. 4. 1. Βασικά ευρήματα της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ είχαν υπερπηκτικότητα, συγκρινόμενοι με καπνιστές παρόμοιας ηλικίας, φύλου, καρδιαγγειακού κινδύνου και βαθμού συννοσηροτήτων παρουσιάζοντας στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα παραγόντων πήξης: ινωδογόνου, FII, FV, FVIII, FX, αυξημένων δ-διμερών και στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αναστολέων πήξης: πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης. Επιπλέον ισχυρή απόδειξη υπερπηκτικότητας στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ αποτελούν τα στατιστικώς σημαντικά αυξημένα επίπεδα των παραγόντων FII, FV, FX και δ-διμερών και στατιστικώς σημαντικά μειωμένα επίπεδα S σε ασθενείς με σοβαρότερη νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς με ηπιότερη νόσο. Ειδικότερα ο FII εμφάνισε συσχέτιση με τα σπυρομετρικά στάδια κατά GOLD, τα επίπεδα της σπυρομετρικής απόφραξης (FEV1), τα groups της ΧΑΠ κατά GOLD και τον αριθμό των παροξύνσεων, ο FV με τα επίπεδα της σπυρομετρικής απόφραξης (FEV1) και τον αριθμό των παροξύνσεων, ο FX με τα σπυρομετρικά στάδια κατά GOLD, τα επίπεδα της σπυρομετρικής απόφραξης (FEV1), τα groups της ΧΑΠ κατά GOLD, το βαθμό συμπτωμάτων (CAT score) και τον αριθμό των παροξύνσεων, και η πρωτεΐνη S με το βαθμό συμπτωμάτων (CAT score).

Επιπλέον, δείκτες συστηματικής φλεγμονής (αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων και CRP) σχετίστηκαν με αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου, του FVIII και ελάττωση των επιπέδων της πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης. Επιπρόσθετα, αυξημένα επίπεδα LDL ορού, σχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα FII και FX. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που ανέδειξε μεταξύ των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ, σημαντική συσχέτιση των επιπέδων των παραγόντων πήξης με τη βαρύτητα της ΧΑΠ. Επίσης είναι η πρώτη μελέτη που ανέδειξε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης S και

αντιθρομβίνης σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ εν συγκρίσει με καπνιστές χωρίς ΧΑΠ, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Τα ευρήματα της μελέτης μας είναι σε συμφωνία με προηγούμενη έρευνα η οποία διενεργήθηκε σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και ανέδειξε ότι οι ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα FII, FV, FVII, FVIII και FIX και ελαττωμένα επίπεδα αναστολέα ελεύθερου ιστικού παράγοντα έναντι υγιών-μαρτύρων (511). Τα επίπεδα του παράγοντα FVIII στους ασθενείς με ΧΑΠ έναντι υγιών ήταν: 170 ± 34 έναντι $115 \pm 27\%$, $P < 0.0001$. Στην παραπάνω μελέτη οι μεταβολές των παραγόντων FII (115 ± 16 έναντι $102 \pm 10\%$) και FV (114 ± 19 έναντι $102 \pm 12\%$) ήταν συγκρίσιμες με αυτές της δικιάς μας μελέτης (FII: 122 ± 22 έναντι $109 \pm 19\%$ και FV: 131 ± 25 έναντι $112 \pm 19\%$). Τα επίπεδα του παράγοντα FVIII στους ασθενείς με ΧΑΠ έναντι υγιών στην παραπάνω μελέτη ήταν υψηλότερα: 170 ± 34 έναντι $115 \pm 27\%$, $P < 0.0001$ συγκριτικά με τη δική μας μελέτη (143 ± 32 έναντι $122 \pm 20\%$). Αυτό μπορεί να οφείλεται στην ύπαρξη περισσότερων συνοσηροτήτων στους ασθενείς με ΧΑΠ της μελέτης του Undas και συνεργατών σε σχέση με τη δική μας (511).

Τα αυξημένα επίπεδα των παραγόντων πήξης II, VIII, IX και XI έχουν συσχετισθεί με τον σημαντικό κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου (380,551), ενώ τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου, V και FVII έχουν σχετισθεί με τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (347,552). Με τα υπάρχοντα δεδομένα η μελέτη μας είναι η πρώτη που ανέδειξε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικά χαμηλότερων επιπέδων των αναστολέων πήξης πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης, μεταξύ των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ. Ακόμη και τα οριακά χαμηλά επίπεδα αντιθρομβίνης έχει φανεί ότι οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου, με λόγο αναλογιών (OR) 1.94 όταν τα επίπεδα αντιθρομβίνης είναι μεταξύ 76 και 85 IU/dL και OR 1.24 για επίπεδα αντιθρομβίνης μεταξύ 86 και 100 IU/dL (553).

Η βαρύτητα της ΧΑΠ έχει συσχετισθεί σε προηγούμενες μελέτες με την αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας (134) και θρομβοεμβολικών συμβαμάτων (554). Η συσχέτιση ανάμεσα στη βαρύτητα της ΧΑΠ και των αυξημένων επιπέδων παραγόντων πήξης καθώς και των ελαττωμένων επιπέδων αναστολέων πήξης, στην παρούσα μελέτη, θα μπορούσαν να οφείλονται στην ύπαρξη υποξυγοναιμίας και συστηματικής φλεγμονής που παρατηρείται στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΑΠ (555). Η υποξία είτε συνεχής, είτε διαλείπουσα κατά την άσκηση ή κατά τη διάρκεια του ύπνου, μπορεί να προάγει τη φλεγμονή και να ενεργοποιεί τη διαδικασία της πήξης. Στη μελέτη του Sabit και συνεργατών (96) αναδείχθηκε ότι η πρόκληση υποξίας για 2 ώρες

στους ασθενείς με ΧΑΠ οδηγούσε σε σημαντική αύξηση του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης (thrombin-antithrombin complex), των θραυσμάτων ενεργοποίησης προθρομβίνης 1+2 (prothrombin activation fragments 1+2) και της IL-6 (96). Ο διακεκριμένος ρόλος της υποξίας και της φλεγμονής στην παθογένεια της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, στους ασθενείς με ΧΑΠ, είναι ακόμη εμφανέστερος στις μελέτες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και ανέδειξαν ότι ο επιπολασμός της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου κατά τη διάρκεια παρόξυνσης ΧΑΠ κυμαίνεται από 5%-29% (534,556,557).

Η συστηματική φλεγμονή μπορεί να επηρεάσει τη διαδικασία της πήξης με συγκεκριμένους μηχανισμούς. Πρώτον, όπως έχουν αναδείξει προηγούμενες μελέτες, τα ουδετερόφιλα παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη θρόμβωση, μέσω της ικανότητας που έχουν να εκκρίνουν δομές που προσομοιάζουν με δίκτυο και αποτελούνται από τμήματα DNA επικαλυμμένα από ιστόνες και κοκκία πρωτεΐνης και τα οποία ονομάζονται στη βιβλιογραφία “εξωκυττάρια παγίδες ουδετεροφίλων” (558,559). Οι εξωκυττάρια παγίδες ουδετεροφίλων (neutrophil extracellular traps-NETs) απελευθερώνονται εντός του αγγειακού δικτύου κατά τη διάρκεια της σήψης και της φλεγμονώδους διεργασίας, όπου συμβάλλουν στην άμυνα του οργανισμού, ταυτόχρονα όμως προκαλούν ιστική βλάβη και δυσλειτουργία των οργάνων (560). Η ανοσοθρόμβωση ορίζεται ως η διαδικασία κατά την οποία οι εξωκυττάρια παγίδες ουδετεροφίλων διαδραματίζουν ευεργετικό ρόλο στην άμυνα του ξενιστή, παγιδεύοντας και εξοντώνοντας τους παθογόνους μικροοργανισμούς, προάγοντας όμως ταυτόχρονα τη θρόμβωση (561). Η δράση των εξωκυττάρια παγιδών ουδετεροφίλων είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει τα ερυθρά αιμοσφαίρια, διαλυτά συστατικά του πλάσματος, το αγγειακό τοίχωμα και διαταραχές στη ροή του αίματος (562). Πράγματι, η εξωκυττάρια χρωματίνη που περιέχει κιτρολινωμένες ιστόνες έχει ανιχνευθεί σε περιπτώσεις αρτηριακών, φλεβικών και μικροαγγειακών θρομβώσεων στους ανθρώπους (559). Οι εξωκυττάρια παγίδες ουδετεροφίλων έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια της θρομβοεμβολικής νόσου (563), της στεφανιαίας νόσου και του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (564,565), καθώς και στα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια (566). Η ουδετεροφιλική φλεγμονή του πνεύμονα είναι ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της ΧΑΠ, καθώς τα ουδετερόφιλα είναι τα κυρίαρχα φλεγμονώδη κύτταρα που ανευρίσκονται στο βρογχικό επιθήλιο και στις κυψελίδες των ασθενών με ΧΑΠ (567). Επιπλέον σε μία βάση καταγραφής δεδομένων ασθενών με ΧΑΠ της ανατολικής Σκωτίας που συμπεριέλαβε 7220 ασθενείς, τα ουδετερόφιλα του αίματος εμφάνισαν ισχυρή συσχέτιση με τη θνητότητα σε μακροχρόνια βάση και την συχνότητα

παροξύνσεων και νοσηλειών, λόγω ΧΑΠ, τονίζοντας ακόμη περισσότερο την σημασία των ουδετεροφίλων του αίματος στην προαγωγή της φλεγμονής στη ΧΑΠ (568). Δεύτερον, η CRP έχει φανεί ότι αποτελεί ενεργοποιητή της πήξης, προάγοντας την *in vitro* έκφραση του ιστικού παράγοντα στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος (569) και αυξάνοντας τα επίπεδα της θρομβίνης και του αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου-1 (plasminogen activator inhibitor type-1) μετά από έγχυση αυτής σε υγιείς εθελοντές (570). Επιπλέον η CRP αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων (571), ενώ έχει συσχετισθεί με την διαδικασία της αθηρογένεσης (276,572).

Άλλο ένα σημαντικό εύρημα της μελέτης μας αποτελεί η ανεύρεση ανεξάρτητης θετικής συσχέτισης στην ομάδα των πασχόντων από ΧΑΠ, μέσω της πολυπαραγοντικής ανάλυσης η οποία συμπεριέλαβε παράγοντες που τεκμηριωμένα επηρεάζουν την πηκτικότητα, μεταξύ της LDL ορού και των παραγόντων FII και FX που υποδηλώνουν αυξημένη παρουσία των παραγόντων που συμμετέχουν στο εξωγενές μονοπάτι της πήξης (573), οδηγώντας σε υπερπηκτικότητα (574). Τα υψηλά επίπεδα λιπιδίων αίματος έχουν συσχετισθεί και σε άλλες μελέτες με τα αυξημένα επίπεδα παραγόντων πήξης, συμπεριλαμβανομένης της σχέσης των παραγόντων FII και FX με την ολική χοληστερόλη (575). Επιπροσθέτως η δυσλιπιδαιμία αποτελεί συχνή και σημαντική συννοσηρότητα της ΧΑΠ με επιπολασμό 24-50% μεταξύ των πασχόντων από ΧΑΠ (78,79,576).

Ένα σημαντικό ερώτημα που εγείρεται από την παρούσα μελέτη είναι το κατά πόσο η αύξηση των επιπέδων των παραγόντων πήξης και η ελάττωση των επιπέδων των αναστολέων πήξης μπορεί να προάγει την υπερπηκτικότητα και να προκαλέσει σοβαρά κλινικά συμβάματα. Δεδομένα από προηγούμενες μελέτες, παρέχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης που επάγεται μέσω των αυξημένων επιπέδων του παράγοντα VIII, του ινωδογόνου, των δ-διμερών και του παράγοντα V δεν καθορίζεται από συγκεκριμένα όρια τιμών (cut-off value), αλλά ο κίνδυνος θρόμβωσης είναι ανάλογος με την μεταβολή των επιπέδων τους (dose-dependent risk factors). Στη μελέτη Leiden Thrombophilia Study (LETS), ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αυξανόταν ακόμη και για μικρή αύξηση των επιπέδων του παράγοντα VIII. Έτσι, ο λόγος αναλογιών κινδύνου (odds ratio) για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ήταν 2.3 όταν τα επίπεδα του παράγοντα VIII ήταν μεταξύ 100-125 IU/dl, έναντι <100 IU/dl, 3.0 όταν τα επίπεδα ήταν μεταξύ 125-150 και 4.8 όταν τα επίπεδα ήταν >150 (380). Παρομοίως, σε μία μεγάλη μετα-ανάλυση μελετών που συμπεριέλαβε 154211 συμμετέχοντες, υπήρχε γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του ινωδογόνου και τον

κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ για κάθε αύξηση του ινωδογόνου κατά 1 g/L ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος (hazard ratio) ήταν 1.8 (577). Σε μία άλλη μελέτη 7863 ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο και μέση παρακολούθηση 6 ετών, ο κίνδυνος μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων αυξανόταν με την αύξηση των επιπέδων των δ-διμερών και ήταν 1.44, 1.45 και 4.03, αντίστοιχα, συγκρίνοντας την ομάδα των ασθενών στο υψηλότερο τεταρτημόριο τιμών των δ-διμερών με υπόλοιπα 3 τεταρτημόρια, ενώ είναι αξιοσημείωτο ότι οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνιζαν επίπεδα δ-διμερών κάτω από 500 ng/mL, που είναι το όριο που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση θρομβοεμβολικής νόσου (466). Επιπλέον, σε μία άλλη μελέτη υγιών-μαρτύρων που ανέλυσε τον σχετικό κίνδυνο οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου σε σχέση με τα αυξημένα επίπεδα παράγοντα V, τα άτομα στο ανώτερο τεταρτημόριο είχαν επίπεδα παράγοντα μόλις >106% και εμφάνιζαν 3.3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφράγματος εν συγκρίσει με τους ασθενείς του πρώτου τεταρτημορίου (επίπεδα παράγοντα V <86%) (347). Επίσης, σε άλλη μελέτη που διερεύνησε τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με έλλειψη αντιθρομβίνης (που καθορίζεται συνήθως από επίπεδα AT <70%) και πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης, οι ασθενείς που είχαν επίπεδα AT <87% εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης κατά 1.5 φορά, παρέχοντας ενδείξεις ότι ακόμα και μικρή ελάττωση της ενεργότητας της AT αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης (451).

Η παρούσα μελέτη επεκτείνει τα ευρήματα προηγούμενων μελετών σχετικά με την ύπαρξη προθρομβωτικής κατάστασης στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ. Τα αυξημένα επίπεδα παραγόντων πήξης και τα ελαττωμένα επίπεδα αναστολέων πήξης, φάνηκε ότι προκαλούνται από την σοβαρότητα της ΧΑΠ, την ύπαρξη συστηματικής φλεγμονής και τα αυξημένα επίπεδα LDL ορού. Η συστηματική φλεγμονή στη ΧΑΠ μπορεί να προάγεται τόσο από την ίδια την νόσο όσο και από την ύπαρξη συννοσηροτήτων (578).

Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν έναν μεγάλο αριθμό συννοσηροτήτων και τα δύο τρίτα εξ αυτών πεθαίνουν από μη πνευμονολογικές αιτίες (579,580). Στη μελέτη cohort BODE COPD που συμπεριέλαβε 1664 ασθενείς με ΧΑΠ COPD, περιγράφηκαν 79 συννοσηρότητες (576). Η παρουσία συννοσηροτήτων έχει σημαντική επίδραση στην εξέλιξη της ΧΑΠ, αφού επηρεάζει τη φυσική ιστορία της νόσου, την συχνότητα των νοσηλειών και εν τέλει τη θνητότητα (132).

Με βάση τα ευρήματα της μελέτης μας, προκρίνουμε το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ εμφανίζουν προθρομβωτική κατάσταση η οποία συνδέεται στενά με τη βαρύτητα της νόσου

και την παρουσία πολλαπλών συννοσηροτήτων (multimorbidity). Για αυτό ο αριθμός των παραγόντων πήξης που μεταβάλλονται και ο βαθμός μεταβολής, εμφανίζει διακύμανση ανάμεσα στους ασθενείς με ΧΑΠ, λόγω διαφορετικής βαρύτητας της νόσου και της ποικιλίας των συνυπαρχόντων συννοσηροτήτων.

Ένα αρκετά ενδιαφέρον και σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης αποτελεί η ανεύρεση αρνητικής συσχέτισης στην ομάδα των πασχόντων από ΧΑΠ, τόσο μέσω της συσχέτισης Pearson όσο και μέσω της πολυπαραγοντικής ανάλυσης, μεταξύ της ηλικίας και των παραγόντων II, V, VII, IX, και X και αρνητικής συσχέτισης μεταξύ της ηλικίας και του INR και aPTT. Αυτό το εύρημα αποτελεί μία ισχυρή ένδειξη, ότι οι νεότεροι ασθενείς με ΧΑΠ βρίσκονται σε αυξημένη προθρομβωτική κατάσταση. Φαίνεται, λοιπόν, ότι στους ασθενείς με ΧΑΠ ισχύει το αντίθετο από ότι στο γενικό πληθυσμό όπου η πρόοδος της ηλικίας σχετίζεται με αύξηση των παραγόντων πήξης, οδηγώντας σε υπερπηκτικότητα (581). Πολυάριθμες μελέτες έχουν αναδείξει ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου (582–584), της προθρομβίνης (585), του V (584,586,587), του VII (584,585,587), του VIII (584,587), του IX (584,587) και του X (585) αυξάνονται σταδιακά με την πάροδο της ηλικίας. Αντίθετα τα επίπεδα των παραγόντων με αντιπηκτική δράση, δηλαδή της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S και της AT III παραμένουν σταθερά ή αυξάνονται ελάχιστα με την γήρανση των ατόμων (588). Το γεγονός ότι η ηλικία δεν εμφάνιζε συσχέτιση με τον FEV1 στην ομάδα ασθενών ($r=0.040$, $p=0.690$), ενισχύει την σημασία της ανωτέρω διαπίστωσης. Η πιθανή εξήγηση είναι ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν αυξημένη φλεγμονώδη απόκριση κατά τα αρχικά στάδια της νόσου. Για τον ίδιο λόγο κατά την αρχική φάση της νόσου είναι αυξημένη η επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και αθηροθρόμβωσης (132), πολλές φορές πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σύστημα και την σπιρομετρική ανάδειξη της ΧΑΠ (12).

Το **ινωδογόνο (FI)** είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται στο ήπαρ, αλλά ταυτόχρονα αποτελεί και σημαντικό παράγοντα πήξης. Αποτελεί την πρόδρομη μορφή της ινικής και επηρεάζει την αιμόσταση, την ροή του αίματος, την συσσώρευση αιμοπεταλίων και την ενδοθηλιακή λειτουργία (297,298). Συντίθεται από τα ηπατοκύτταρα και εκκρίνεται σε μεγάλες ποσότητες στην συστηματική κυκλοφορία, κυρίως σαν απάντηση στην ιντερλευκίνη 6 (IL-6). Όπως και η CRP, που είναι επίσης πρωτεΐνη οξείας φάσης, η παραγωγή ινωδογόνου μπορεί να να 4-πλασιαστεί σε φλεγμονώδη ή λοιμώδη αίτια (299). Επιπρόσθετα, πρωτεΐνες οξείας φάσης που απελευθερώνονται από το ήπαρ, όπως το ινωδογόνο, συμμετέχουν σε οξεία καρδιαγγειακά

συμβάματα (300,301). Επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων ινωδογόνου και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Δύο μεταanalύσεις 18 και 22 αντίστοιχα μελετών, έδειξαν ότι αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου διπλασιάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος [risk ratio (RR) 1.8, 95% CI, 1.6-2.0 και odds ratio (OR) 1.99, 95% CI, 1.85-2.13, αντίστοιχα] (122,299).

Πέραν της φλεγμονής και άλλοι παράγοντες μπορεί να τροποποιήσουν τα επίπεδα του ινωδογόνου (302,303). Το κάπνισμα και η διακοπή του καπνίσματος σχετίζονται με αύξηση και μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου στο πλάσμα κατά περίπου 0.15 g/L (271). Επιπρόσθετα, τα επίπεδα του ινωδογόνου σχετίζονται άμεσα με τον αριθμό των τσιγάρων (304). Τα επίπεδα του ινωδογόνου είναι υψηλότερα σε διαβητικούς, υπέρτασικούς, παχύσαρκους και άτομα με καθιστική ζωή. Οι φιμπράτες και η νιασίνη μειώνουν τα επίπεδα του ινωδογόνου, ενώ οι στατίνες και η ασπιρίνη δεν τα επηρεάζουν (305).

Σε αρκετές προοπτικές μελέτες έχει αναδειχθεί η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων ινωδογόνου και της θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα, εγκεφαλικών επεισοδίων, περιφερικής αγγειοπάθειας και μη αγγειακής θνητότητας, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η υπερινωδογοναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αγγειακών συμβαμάτων (313–315).

Στη μελέτη Fibrinogen Collaboration, στην οποία συμπεριλήφθησαν 154211 ασθενείς από 31 προοπτικές μελέτες, το ινωδογόνο σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (θανατηφόρων και μη θανατηφόρων). Στη μελέτη αυτή ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος (Hazard ratio-HR), σταθμίζοντας το φύλο και την ηλικία, για αύξηση της τιμής του ινωδογόνου κατά 1-g/L ήταν 2.42 (95% confidence interval [CI], 2.24-2.60) για καρδιαγγειακά συμβάματα, 2.06 (95% CI, 1.83-2.33) για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, 2.76 (95% CI, 2.28-3.35) για αγγειακή θνητότητα και 2.03 (95% CI, 1.90-2.18) για μη αγγειακής αιτιολογίας θνητότητα. Ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν 1.8 κατόπιν περαιτέρω στάθμισης για γνωστούς παράγοντες αγγειακής νόσου (316).

Η μελέτη Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) στρατολόγησε 14477 ενήλικες ηλικίας από 45 μέχρι 64 ετών που κατά την ένταξη στη μελέτη δεν είχαν στεφανιαία νόσο και παρακολουθήθηκαν

κατά μέσο όρο για 5,2 έτη. Μετά από στάθμιση για την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα, η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου αυξανόταν σημαντικά με την αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου και ήταν 2.77 φορές στους άνδρες και 2.63 φορές στις γυναίκες (314).

Στη μελέτη Edinburgh Artery Study, μία προοπτική μελέτη κοόρτης (cohort study) στο γενικό πληθυσμό η οποία συμπεριέλαβε 1592 άνδρες και γυναίκες ηλικίας από 55 μέχρι 74 έτη με μέση παρακολούθηση για 17 έτη και η οποία είχε ως στόχο να συγκρίνει άμεσα τις συσχετίσεις πολυάριθμων βιοδεικτών με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος (hazard ratio) για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου μετά την στάθμιση για πολυάριθμους παράγοντες κινδύνου και συγκρίνοντας το μεγαλύτερο με το μικρότερο τεταρτημόριο των επιπέδων ινωδογόνου ήταν 1.76 (1.35 to 2.31) (313).

Στην μελέτη Cardiovascular Health Study, μία προοπτική μελέτη κοόρτης (cohort study) παρατήρησης των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο και τις επιπτώσεις αυτής, ενηλίκων ηλικίας άνω των 65 ετών και μετά από παρακολούθηση για 5 έτη και αφού έγινε στάθμιση για τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου, μετά από σύγκριση του 5ου με το 1ο πεμπτημόριο των επιπέδων ινωδογόνου, το ινωδογόνο εμφάνισε συσχέτιση με τον κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου στους άνδρες (RR=2.1) τον κίνδυνο παροδικού ή μόνιμου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (RR=1.3), όπως επίσης και με την θνητότητα στα 2,5 έτη παρακολούθησης (RR=5.8), αλλά και στα 5 έτη (RR=1.7) (317).

Στη μελέτη Framingham, 1449 μετέχοντες στη μελέτη παρακολουθήθηκαν για 10 έτη και μετρήθηκαν τα επίπεδα ινωδογόνου. Τόσο στους καπνιστές όσο και στους μη καπνιστές ο κίνδυνος για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου αυξανόταν γραμμικά όσο αυξανόταν τα επίπεδα του ινωδογόνου, όπως μετρήθηκαν στην αρχική εκτίμηση ένταξης στη μελέτη (318).

Τα δεδομένα για το ρόλο του ινωδογόνου στην πνευμονική εμβολή και την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση είναι περιορισμένα. Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη 77608 ατόμων από το γενικό πληθυσμό της Δανίας, από τους οποίους οι 1.119 διαγνώστηκαν μόνο με πνευμονική εμβολή και οι 272 με πνευμονική εμβολή και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ταυτόχρονα, έγινε σύγκριση ανάμεσα στους ασθενείς που είχαν επίπεδα ινωδογόνου μεγαλύτερα ή ίσα με 4.6 g/L (5ο πεμπτημόριο) έναντι αυτών που είχαν λιγότερα ή ίσα με 3.0 g/L (1ο πεμπτημόριο). Ο λόγος πιθανοτήτων ήταν 1.7 (95% CI, 1.3–2.3, P=0.0001) για την πιθανότητα εμφάνισης πνευμονικής

εμβολής και 1.9 (95% CI, 1.0–3.6, P=0.003) για την πιθανότητα εμφάνισης πνευμονικής εμβολής μαζί με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση χωρίς ωστόσο να διαπιστωθεί συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ινωδογόνου και τον κίνδυνο εμφάνισης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης μόνο (P=0.4) (319).

Τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα έχουν συσχετισθεί με ελαττωμένη αναπνευστική λειτουργία και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ (271). Οι Agale και συνεργάτες ανέδειξαν ότι τα επίπεδα ινωδογόνου είναι υψηλότερα στους ασθενείς με ΧΑΠ έναντι υγιών-μαρτύρων (455.38 ± 159.71 έναντι 255.50 ± 7.98 , $P < 0.001$) και ότι σχετίζονται ευθέως με τη βαρύτητα της ΧΑΠ (306). Επιπροσθέτως οι Kim και συνεργάτες απέδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου (>350 mg/dl) σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα των παροξύνσεων και με τα πιο προχωρημένα στάδια της ΧΑΠ (307). Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου αυξάνονται σε περιπτώσεις ΕΒΦΘ (308), ΘΕΝ (309) και σε ύπαρξη αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου (310). Άλλες μελέτες με περιορισμένα δεδομένα έχουν προτείνει ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου μπορούν να προβλέψουν τη μελλοντική θνητότητα ασθενών που επιβίωσαν από έμφραγμα του μυοκαρδίου (311) και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (312).

Η **προθρομβίνη (FII)** είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που περιέχει 8,2% υδατάνθρακες, συντίθεται στο ήπαρ και εκκρίνεται στο αίμα, όπου κυκλοφορεί ως πρόδρομη μορφή πρωτεάσης σερίνης σε συγκέντρωση πλάσματος $100 \mu\text{g/mL}$ (320). Η προθρομβίνη μετατρέπεται σε θρομβίνη μέσω αντίδρασης στην οποία συμμετέχει το σύμπλεγμα προθρομβινάσης. Η θρομβίνη αποτελεί θεμέλιο λίθο του καταρράκτη της πήξης αφού μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινική και ταυτόχρονα προάγει την συσσώρευση αιμοπεταλίων (321).

Στη μελέτη Leiden Thrombophilia Study (LETS), τα άτομα με επίπεδα παράγοντα II πάνω από 1.15 U/mL (το ανώτερο τεταρτημόριο κατανομής) είχαν 2.1 φορές υψηλότερο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης εν συγκρίσει με την ομάδα αναφοράς ($<0.95 \text{ U/mL}$). Στην ίδια μελέτη οι ετερόζυγοι φορείς του αλληλίου 20210A (G20210A) στο γονίδιο της προθρομβίνης είχαν αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης πλάσματος κατά 30% και τριπλάσιο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης (odds ratio: 2.8)(327).

Σε μία άλλη μελέτη ασθενών-υγιών μαρτύρων η παρουσία της μετάλλαξης G20210A polymorphism σχετίστηκε με 8.7 φορές αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, ενώ τα αυξημένα

επίπεδα προθρομβίνης (άνω τεταρτημόριο) ενείχαν υψηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης συγκρινόμενα με τα χαμηλότερα επίπεδα (OR: 1.9, 95% CI 1.1–3.2) (329). Σε μία προοπτική μελέτη 231 ασθενών με φλεβική θρόμβωση και 489 υγιείς-μάρτυρες, η μετάλλαξη G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης, ενείχε 1.87 φορές αυξημένο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης σε σχέση με τους φορείς της μετάλλαξης “άγριου τύπου” G20210G. Ωστόσο σε αυτή τη μελέτη η συγκέντρωση της προθρομβίνης στο πλάσμα δεν αναδείχθηκε σαν παράγοντας κινδύνου για φλεβική θρόμβωση με τους συγγραφείς, όμως να σημειώνουν ότι τα δείγματα αίματος παρέμειναν αποθηκευμένα για 12 έτη, κάτι που μπορεί να επηρέασε τις συγκεντρώσεις της προθρομβίνης στο πλάσμα (330). Έτσι, τα αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης έχουν σχετισθεί ισχυρά με τον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, εν τούτοις τα δεδομένα όσον αφορά την αρτηριακή θρομβοεμβολική νόσο είναι διφορούμενα (331).

Ο **παράγοντας V** διαδραματίζει έναν διπλό ρόλο στη διαδικασία της πήξης έχοντας ταυτόχρονα προθρομβωτική και αντιπηκτική λειτουργία. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας V συνδέεται με τον ενεργοποιημένο παράγοντα X για να σχηματίσει το σύμπλεγμα προθρομβινάσης V (prothrombinase complex V), το οποίο καταλύει την μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη, μία πρωτεΐνη με κομβικό ρυθμιστικό ρόλο στην πήξη (344). Επιπροσθέτως στην προθρομβωτική του δράση, ο παράγοντας V μαζί με την πρωτεΐνη S δρα σαν συνεργικός συμπαράγοντας της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C στην αποδόμηση του παράγοντα VIII (345). Η ανάλυση των επιπέδων του παράγοντα V σε 2377 ασθενείς με φλεβική θρόμβωση και 2943 υγιείς-μάρτυρες στην μελέτη MEGA ανέδειξε ότι τόσο τα χαμηλά επίπεδα όσο και τα υψηλά επίπεδα του παράγοντα V σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου. Συγκεκριμένα σε αυτή τη μελέτη φάνηκαν αυξημένοι λόγοι αναλογιών (ORs) τόσο για τα υψηλότερα επίπεδα παράγοντα V (>1.22 U/dL) (OR 1.86, 95% CI 1.46-2.37) όσο και για τα χαμηλότερα επίπεδα παράγοντα V (<0.57U/dL) (OR 1.46, 95% CI 0.87-2.43) εν συγκρίσει με την ομάδα αναφοράς (25η-50η εκατοστιαία αναλογία). Ωστόσο μετά από στάθμιση για τα επίπεδα του παράγοντα VIII ο λόγος αναλογιών (OR) για τα επίπεδα του παράγοντα V εμφάνισε μείωση (OR 1.14, 95% CI 0.88-1.48), με μικρή μεταβολή και συγκεκριμένα με αύξηση, όσον αφορά τα χαμηλά επίπεδα του παράγοντα V (OR 1.68, 95% CI 0.97-2.91), οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων παράγοντα V και φλεβικής θρόμβωσης μπορεί να μην είναι ο αιτιολογικός παράγοντας, αλλά να συνδέεται ταυτόχρονα με τα αυξημένα επίπεδα παράγοντα VIII (346). Σε μία μελέτη ασθενών-υγιών μαρτύρων 200 επιζώντων από έμφραγμα μυοκαρδίου και 100 υγιών μαρτύρων,

φάνηκε ότι οι ασθενείς του υψηλότερου τεταρτημορίου (επίπεδα παράγοντα V >109%) είχαν 3.3 φορές (95% CI 1.8-6.6) υψηλότερο κίνδυνο εν συγκρίσει με τους ασθενείς του πρώτου τεταρτημορίου (επίπεδα παράγοντα V \leq 96%). Η συσχέτιση αυτή ήταν παρούσα τόσο στους καπνιστές όσο και τους μη καπνιστές και παρέμενε σημαντική ακόμη και μετά την στάθμιση για λιπιδαιμικούς και άλλους παράγοντες κινδύνου (347).

Τα επίπεδα του **παράγοντα VIII** επηρεάζονται από πολλές καταστάσεις, όπως τα επίπεδα του VWF, την ομάδα αίματος ABO, την ηλικία, την εθνικότητα και από πολυμορφισμούς στο γονίδιο του FVIII (366–368). Η σημασία του ρόλου που διαδραματίζει ο παράγοντας VIII στην διαδικασία της πήξης αναδεικνύεται από την σημαντική αιμορραγική διαταραχή που ονομάζεται αιμορροφιλία A και προκαλείται από την έλλειψη ή/και τα χαμηλά επίπεδα του παράγοντα VIII στο πλάσμα.

Ταυτόχρονα, αρκετές μελέτες θρομβοφιλίας έχουν αποδείξει την συσχέτιση μεταξύ αυξημένου παράγοντα VIII και αυξημένου κινδύνου θρομβοφιλίας, οφειλόμενου εν μέρει στη μεσολαβούμενη, μέσω του παράγοντα VIII, αύξηση της παραγωγής θρομβίνης (369–372). Μέχρι σήμερα δεν έχουν αναγνωριστεί γενετικές παραλλαγές στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα VIII. Ο παράγοντας VIII φαίνεται να είναι υψηλότερος στους Αφροαμερικανούς και χαμηλότερος στην ομάδα αίματος O. Ο επιπολασμός των αυξημένων επιπέδων του παράγοντα VIII μεταξύ ασθενών με φλεβική θρόμβωση είναι 20-25% (369,372,373). Η αύξηση του παράγοντα VIII σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοεμβολική νόσο φαίνεται να είναι επίμονη και διαρκεί από μήνες έως χρόνια και είναι ανεξάρτητη από τη φάση οξείας απόκρισης. Δεν είναι ακόμη σαφές εάν η άνοδος των επιπέδων του παράγοντα VIII συμβάλλει άμεσα στην αύξηση του κινδύνου θρομβοφιλίας. Ωστόσο, μελέτες δείχνουν ότι η παραμονή των επιπέδων του παράγοντα VIII πάνω από 150%, ή πάνω από το 90ο εκατοστημόριο απουσία αντίδρασης οξείας φάσης, αυξημένων επιπέδων οιστρογόνων ή πρόσφατης άσκησης, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θρομβοφιλία (373–375).

Η δραστηριότητα του λειτουργικού παράγοντα VIII μπορεί να μετρηθεί με μεθόδους πήξης με βάση το aPTT ή χρωμογόνο μέθοδο, και ο ποσοτικός προσδιορισμός αντιγόνου μπορεί να πραγματοποιηθεί με χρήση μεθόδου ELISA. Τα επίπεδα του παράγοντα VIII μπορεί να αυξηθούν σε αντίδραση οξείας φάσης, αυξημένες τιμές οιστρογόνων, εγκυμοσύνη ή μετά από αερόβια άσκηση.

Η μέτρηση του παράγοντα VIII πρέπει να αναβληθεί για τουλάχιστον 6 μήνες μετά από ένα οξύ θρομβωτικό επεισόδιο και για 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό και πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά από 3-6 μήνες για να επιβεβαιωθεί η παραμονή αυξημένων τιμών αυτού (375,376).

Τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII έχουν συσχετισθεί όχι μόνο με υψηλό κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής, αλλά και με τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης σε πολλές μελέτες, με μεγαλύτερο αντίκτυπο στο φλεβικό παρά το αρτηριακό σύστημα. Ο Egeberg ήταν ο πρώτος που ανέφερε το 1962 την πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στα αυξημένα επίπεδα παράγοντα VIII και τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης (377). Άλλες πιο πρόσφατες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την συσχέτιση μεταξύ του παράγοντα VIII και της αρτηριακής θρόμβωσης (314,317,378,379). Στη μελέτη Leiden Thrombophilia Study τεκμηριώθηκε για πρώτη φορά η συσχέτιση μεταξύ των υψηλότερων επιπέδων παράγοντα VIII και της φλεβικής φλεβοθρόμβωσης και τα αποτελέσματά της καθόρισαν τον παράγοντα VIII σαν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρόμβωση, με λόγο αναλογιών κινδύνου (OR) 2.3 (95% CI 1.3–3.8) για επίπεδα FVIII μεταξύ 100-125 IU/dL συγκριτικά με τα επίπεδα <100 IU/dL, 3 (95% CI 1.6–5.7) για επίπεδα FVIII μεταξύ 125-150 και 4.8 (95% CI 2.3–10.0) για επίπεδα FVIII >150 IU/dL (380). Τα στοιχεία που προήλθαν από τη μελέτη Genetic Attributes and Thrombosis Epidemiology (GATE) ανέδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα παράγοντα VIII (>200 IU/dL) και VWF (>150 IU/dL) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στη μαύρη φυλή (OR 1.97, 95% CI 1.01-3.84) και (OR 3.39, 95% CI 1.58-7.27) αντίστοιχα, με τους ασθενείς που εμφανίζουν ταυτόχρονα αυξημένα επίπεδα και των δύο παραγόντων να ενέχουν ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης (OR 4.20, 95% CI 2.24-7.89). Στην ίδια μελέτη τα υψηλά επίπεδα παράγοντα VIII (>150 IU/dL) συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης και στους μετέχοντες λευκής φυλής (OR 2.35, 95% CI 1.16-4.75) (381). Άλλες μελέτες κοόρτης και ασθενών-υγιών μαρτύρων επιβεβαίωσαν, εκ νέου την παρουσία αυξημένων επιπέδων παράγοντα VIII στους ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (371,382,383).

Οι Koster και συνεργάτες συνέκριναν τις συγκεντρώσεις του παράγοντα VIII ανάμεσα σε 301 ασθενείς, ηλικίας 70 ετών ή λιγότερο με πρώτο επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης με 301 υγιείς-μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας, φύλου, εθνικότητας και βαθμού συννοσηροτήτων. Η μελέτη ανέδειξε ότι συγκριτικά με τους υγιείς-μάρτυρες, οι ασθενείς με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και επίπεδα παράγοντα VIII μεταξύ 100%-124% είχαν λόγο αναλογιών (OR) 2.3, για επίπεδα

παράγοντα VIII μεταξύ 125%-149% 3.0 και για επίπεδα παράγοντα VIII >150% 4.8 (384). Παρομοίως οι Anker και συνεργάτες έδειξαν ότι για κάθε αύξηση στα επίπεδα του παράγοντα VIII κατά 10 IU/dl, ο κίνδυνος πρώτου επεισοδίου θρομβοεμβολικής νόσου αυξανόταν κατά 10%. Επιπλέον για κάθε αύξηση στα επίπεδα του παράγοντα VIII κατά 10 IU/dl, ο κίνδυνος επεισοδίου υποτροπής θρομβοεμβολικής νόσου αυξανόταν κατά 24% (373).

Πιο πρόσφατα, η συσχέτιση των επιπέδων του παράγοντα VIII και του αυξημένου κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής αναδείχθηκε σε μία μελέτη ασθενών-υγιών μαρτύρων όπου συμμετείχαν 2377 ασθενείς με πρώτο επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης και 2940 υγιείς-μάρτυρες. Σε αυτή τη μελέτη, ο λόγος αναλογιών κινδύνου (OR) για τον παράγοντα VIII, μετά την στάθμιση για τους όλους τους άλλους παράγοντες κινδύνου για υπερπηκτικότητα, ήταν 1.7 (95% CI, 1.4–2.1) για συγκριση του 2ου τεταρτημορίου (FVIII=87-108 mg/dL) με το πρώτο (FVIII <86 mg/dL), 3.1 (95% CI, 2.5–3.9) για συγκριση του 3ου τεταρτημορίου (FVIII=109-138 mg/dL) με το πρώτο, 6.0 (95% CI, 4.8–7.5) για συγκριση του 75ου-90ου εκατοστημορίου (FVIII=139-173 mg/dL) με το πρώτο τεταρτημόριο και έφτανε στο 16 (95% CI, 9.7-26.3) για συγκριση του >99ου εκατοστημορίου (FVIII >267 mg/dL) με το πρώτο τεταρτημόριο. Το αξιοσημείωτο της μελέτης ήταν ότι η λήψη του αίματος πραγματοποιήθηκε κατά μέσο όρο 10 μήνες μετά το θρομβωτικό γεγονός (385).

Τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII έχουν συσχετισθεί, επίσης με τον κίνδυνο ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και στεφανιαίας νόσου. Στη μελέτη REGARDS, η οποία συμπεριέλαβε 30239 μετέχοντες στις ΗΠΑ, ηλικίας άνω των 45 ετών, ο παράγοντας VIII μετρήθηκε σε 646 ασθενείς με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, 654 με στεφανιαία νόσο και 1104 υγιείς-μάρτυρες με μέση παρακολούθηση 4,5 ετών. Στη μελέτη αυτή, η αύξηση των επιπέδων του παράγοντα VIII κατά μία standard απόκλιση (44 IU/dL), ύστερα από την στάθμιση για όλους τους παράγοντες κινδύνου για υπερπηκτικότητα, σχετίσθηκαν με αυξημένο κίνδυνο τόσο ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 1.26, 95% CI 1.08-1.46) όσο και στεφανιαίας νόσου (HR 1.52, 95% CI 1.29-1.79) (386). Στη μελέτη Cardiovascular Health Study, μετά από στάθμιση για τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση, ο παράγοντας VIII (διαθέσιμος σε 5121 μετέχοντες) εμφάνισε σημαντική συσχέτιση στους άρρενες με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (σχετικός κίνδυνος-RR=1.5) και τη θνητότητα (RR=1.8), ενώ μεταξύ των γυναικών σχετίσθηκε με τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου (RR=1.4) (317). Στη μελέτη ARIC Study

ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αυξανόταν κατά 10% έως 25% για κάθε αύξηση της τιμής των επιπέδων του παράγοντα VIII κατά ένα τεταρτημόριο (314).

Ο **παράγοντας πήξης X** διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της πήξης μετατρέποντας την προθρομβίνη σε θρομβίνη η οποία εν συνεχεία συντελεί στον σχηματισμό της ινικής (403). Εκτός από την πήξη ο FX συμμετέχει στη διαδικασία της φλεγμονής, την ιστική ίνωση και την αναδιαμόρφωση των αγγείων (vascular remodeling), μέσω της αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς ενεργοποιημένης πρωτεάσης (589,590). Ο πιθανός ρόλος των αυξημένων επιπέδων του παράγοντα X στην πρόκληση φλεβικής θρόμβωσης, διερευνήθηκε σε μία μελέτη ασθενών-υγιών που διενεργήθηκε στο γενικό πληθυσμό (Leiden Thrombophilia Study, LETS) και συμπεριέλαβε 474 ασθενείς και 474 υγιείς-μάρτυρες, παρόμοιας ηλικίας και φύλου (404). Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα παράγοντα X (πάνω από την 90η εκατοστιαία αναλογία, ≥ 126 U/dl) είχαν 1.6 φορές αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης. Εν τούτοις, όταν οι εξαρτώμενοι από την βιταμίνη-K παράγοντες πήξης II, VII, IX και X εισήχθησαν ταυτόχρονα στο ίδιο μοντέλο, μόνο τα υψηλά επίπεδα παράγοντα IX παρέμειναν ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για φλεβοθρόμβωση, αναδεικνύοντας την πιθανότητα ότι η παρατηρούμενη συσχέτιση του παράγοντα X με τον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, οφειλόταν εν τέλει στα αυξημένα επίπεδα παράγοντα IX. Ο καίριος ρόλος και η σημασία του FX στη διαδικασία της φλεβοθρόμβωσης, αναδεικνύεται και από την ανάπτυξη φαρμάκων με δράση έναντι του παράγοντα X, που χορηγούνται υποδοριώς είτε από του στόματος και έχουν αντιπηκτική δράση (591,592).

Ο ρόλος του παράγοντα X στις αρτηριακές θρομβώσεις αναδείχθηκε σε μία Ιταλική μελέτη κοόρτης στην οποία συμπεριλήφθησαν 1791 ασθενείς που εμφάνισαν έμφραγμα μυοκαρδίου σε νεαρή ηλικία (κάτω των 45 ετών) και 1750 υγιείς-μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας, φύλου και εθνικότητας. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση όλου του γονιδιώματος και ανιχνεύθηκαν 34 μεταλλάξεις που σχετιζόντουσαν με χαμηλότερα επίπεδα παράγοντα X. Οι υγιείς-μάρτυρες φάνηκε ότι εμφάνιζαν περισσότερες από αυτές τις μεταλλάξεις. Το 1.48% των υγιών εμφάνιζε τουλάχιστον μία μετάλλαξη εν συγκρίσει με 0.78% στους ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου (OR=0.51, 95% CI: 0.26-0.99, P=0.046), υποδηλώνοντας ότι η ύπαρξη αυτών των μεταλλάξεων που οδηγούν σε χαμηλότερα επίπεδα παράγοντα X, σχετιζόταν με χαμηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (405). Επίσης, σε άλλες μελέτες περιγράφηκε η ελαττωμένη επίπτωση αρτηριακών και

φλεβικών θρομβώσεων σε ασθενείς με έλλειψη παράγοντα X (593), όπως και η αιμορραγική διάθεση σε ασθενείς με ανεπάρκεια παράγοντα X (594).

Η **πρωτεΐνη S** είναι μία πρωτεΐνη εξαρτώμενη από τη βιταμίνη K που δρα σαν συμπαράγοντας της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C για την απενεργοποίηση των παραγόντων Va και VIIIa (436). Η πρωτεΐνη S ελαττώνει την απόσταση μεταξύ του δραστικού σημείου της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C και της μεμβράνης φωσφολιπιδίων, επιτρέποντας την σωστή τοποθέτηση της πρωτεΐνης C ως προς τα σημεία δέσμευσης των παραγόντων Va και VIIIa (437).

Η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S είναι σπάνια στον γενικό πληθυσμό με επιπολασμό μικρότερο του 0.5% (436). Συχνότερα η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S προκαλείται από ετερόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο κωδικοποίησης, οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου φλεβικής θρόμβωσης κατά 5 έως 10 φορές και ανιχνεύεται σε επίπεδα 35–60% στο πλάσμα (436,438).

Η ανεπάρκεια **αντιθρομβίνης (AT)** απαντάται στη συγγενή (κληρονομική) μορφή και στην επίκτητη (445). Η κληρονομική μορφή ανεπάρκειας AT εμφανίζει αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και ο επιπολασμός της ετεροζυγωτίας κυμαίνεται από 1:2000 – 1:5000. Η δραστηριότητα της αντιθρομβίνης κυμαίνεται μεταξύ 40% - 60%. Η ομόζυγη μορφή κληρονομικής ανεπάρκειας AT σπάνια είναι θανατηφόρα. Ανευρίσκεται σε ποσοστό 20% των ατόμων με φλεβική θρόμβωση κυρίως των κάτω άκρων. Γενικότερα άτομα με συγγενή έλλειψη AT εμφανίζουν αυξημένο ποσοστό φλεβικών θρομβώσεων κάτω άκρων. Σπάνια στα άτομα αυτά εμφανίζεται και αρτηριακή θρόμβωση. Η ανεπάρκεια AT στατιστικά εμφανίζεται στο 40% στα άτομα με θρομβοφιλία και 0,16% στον φυσιολογικό πληθυσμό.

Η επίκτητη ανεπάρκεια AT μπορεί να οφείλεται σε: 1. Μειωμένη σύνθεση AT, όπως συμβαίνει σε ηπατική νόσο, εγκαύματα και φλεγμονώδεις νόσους εντέρου και 2. αυξημένη κατανάλωση AT, όπως στη Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ), σε νεοπλασίες, σε θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (448).

Η κληρονομούμενη ανεπάρκεια AT συνήθως παρουσιάζεται με επίπεδα στο πλάσμα 40%-70% (445). Ο κίνδυνος φλεβοθρόμβωσης έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με ανεπάρκεια πρωτεΐνης S και AT. Η συμβολή της μέτριας έλλειψης της πρωτεΐνης S και της AT στην πρόκληση θρομβοεμβολικής νόσου διερευνήθηκε σε μία μελέτη ασθενών- υγιών μαρτύρων, αποτελούμενης από 1.057

μετέχοντες [47% από τους οποίους εμφάνισαν κληρονομούμενη έλλειψη AT, πρωτεΐνης S ή πρωτεΐνης S (το 6% και για τους 3 παράγοντες), παράγοντα V Leiden, προθρομβίνης G20210A, αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ή υπερομοκυστεϊναιμίας] με πρώτο επεισόδιο απρόκλητης φλεβοθρόμβωσης ή φλεβοθρόμβωσης απότοκης παροδικών παραγόντων κινδύνου και 1.651 υγιείς-μάρτυρες (14% από τους οποίους βρέθηκε να έχουν παράγοντες θρομβοφιλίας παρόμοιους με την ομάδα ασθενών). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι και για τις τρεις πρωτεΐνες που αποτελούν φυσικούς αναστολείς της πήξης, η μείωση των επιπέδων τους στο πλάσμα κάτω από 100 IU/dL, οδηγεί σε γραμμική αύξηση του κινδύνου φλεβοθρόμβωσης. Για κάθε ελάττωση των επιπέδων πλάσματος κατά 20 IU/dL ο κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης αυξανόταν κατά 40% για την αντιθρομβίνη (OR 1.43, 95% CI 1.23–1.68) και κατά 13% για την πρωτεΐνη S (OR 1.13, 95% CI 1.09–1.17). Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι ακόμα και τα οριακά ελαττωμένα επίπεδα στο πλάσμα αντιθρομβίνης πρωτεΐνης C και πρωτεΐνης S σχετίζονται με διπλάσιο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης και για αυτό θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν κατά την αξιολόγηση του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου ενός ασθενούς. Η ίδια μελέτη έδειξε επίσης ότι ο κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης δεν προσδιορίζεται από καθορισμένα όρια τιμών πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης, στους ασθενείς με έλλειψη αυτών, αλλά θα πρέπει να λογίζεται ως μία γραμμική συσχέτιση η οποία αυξάνεται σταδιακά όσο ελαττώνονται τα επίπεδα των πρωτεϊνών αυτών και είναι παρούσα ακόμα και σε οριακά ελαττωμένες τιμές των επιπέδων της αντιθρομβίνης και της πρωτεΐνης S (449).

Επιπρόσθετα δεδομένα που υποστηρίζουν το ρόλο της ήπιας έλλειψης αντιθρομβίνης, προέκυψαν από την προοπτική μελέτη του Di Minno και συνεργατών στην οποία συμμετείχαν 823 ασθενείς με μέση παρακολούθηση για 8.7 έτη (450). Μετά από στάθμιση για μείζονες παράγοντες φλεβοθρόμβωσης και τη διάρκεια λήψης αντιπηκτικής αγωγής, ο κίνδυνος υποτροπής της θρόμβωσης ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με επίπεδα αντιθρομβίνης <70% (hazard ratio 3.48, 95% CI 2.16–5.61) και στους ασθενείς με επίπεδα αντιθρομβίνης μεταξύ 70% και 80% (HR 2.40, 95% CI 1.51–3.80) εν συγκρίσει με τους ασθενείς που είχαν επίπεδα >80%.

Επιπλέον, σε προοπτική μελέτη κοόρτης 2357 ασθενών με πρώτο επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης και μέση παρακολούθηση 7.4 ετών, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υποτροπής της θρόμβωσης στους ασθενείς με επίπεδα αντιθρομβίνης <87% σε σύγκριση με αυτούς που εμφάνιζαν επίπεδα

>92%, με προσαρμοσμένο σχετικό στιγμιαίο κίνδυνο (adjusted hazard ratio) 1.5 (95% CI 1.0-2.3) (451).

Τα **δ-διμερή** είναι τα τελικά προϊόντα της διάσπασης του ινώδους από την πλασμίνη. Αποτελούν δείκτη υπερπηκτικότητας και ανιχνεύονται σε ύπαρξη θρομβωτικών συμβαμάτων (463). Στη μελέτη των Silva και συν. τα επίπεδα των δ-διμερών ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με ΧΑΠ [0.24 (IQR: 0.21–0.36) έναντι 0.17 (IQR: 0.12–0.24) $\mu\text{g}/\text{mL}$] χωρίς, εντούτοις στατιστική σημαντικότητα ($p = 0.102$) (465).

Στη μελέτη των Zhang και συν. τα δ-διμερή [1799 (1205-2196) έναντι 433 (369-456) $\mu\text{g}/\text{L}$, $p < 0.001$] και το ινωδογόνο (297 ± 34.3 έναντι 271 ± 66.8 mg/dL , $p < 0.001$), αντίστοιχα, ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου (464). Στη μελέτη των Arregui και συν. οι 51 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα δ-διμερών (339.3 έναντι 244.7 $\mu\text{g}/\text{L}$) και ινωδογόνου (469.7 έναντι 334.7 mg/dL) συγκριτικά με 30 μη καπνιστές υγιείς-μάρτυρες (525). Τα ευρήματα των δύο παραπάνω εργασιών είναι σε απόλυτη συμφωνία με τα ευρήματα της παρούσας διατριβής στην οποία τα επίπεδα των δ-διμερών και του ινωδογόνου ήταν αυξημένα σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ εν συγκρίσει με καπνιστές χωρίς ΧΑΠ που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Παρομοίως οι Elsalam και συν. ανέδειξαν ότι οι ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα δ-διμερών (444 ± 225 έναντι 371 ± 72.7 , $p = 0.001$) και ινωδογόνου (338.6 ± 45 έναντι 151.6 ± 4.5 , $p = 0.001$) σε σύγκριση με μη καπνιστές υγιείς-μάρτυρες (105). Παρά ταύτα στη μελέτη των Elsalam και συν. δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με ΧΑΠ και την ομάδα ελέγχου ως προς τα επίπεδα της αντιθρομβίνης, της πρωτεΐνης C και της πρωτεΐνης S (105).

Ο προγνωστικός ρόλος των δ-διμερών αναδείχθηκε περαιτέρω σε μία υποανάλυση της μελέτης LIPID, όπου με βάση την αρχική τιμή των δ-διμερών έγινε διαχωρισμός των 7863 ασθενών σε 4 κατηγορίες (τεταρτημόρια) (≤ 112 , 112–173, 173–273, > 273 ng/mL). Κατά την παρακολούθηση στα πρώτα 6 χρόνια, μετά από στάθμιση για 30 επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, οι υψηλές τιμές δ-διμερών εμφάνισαν συσχέτιση με τον αυξημένο κίνδυνο μείζονος στεφανιαίου συμβάματος (τεταρτημόριο 4 έναντι 1: HR 1.45, 95% CI 1.21–1.74, $P < 0.001$), καρδιαγγειακής νόσου (HR 1.45, 95% CI 1.23–1.71, $P < 0.001$) και θρομβοεμβολικής νόσου (HR 4.03, 95% CI 2.31–7.03, $P < 0.001$). Στην

ίδια μελέτη, στα 16 συνολικά έτη παρακολούθησης, τα υψηλά δ-διμερή αποτελούσαν έναν ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας ανεξαρτήτως αιτιολογίας (HR, 1.59), θνητότητας λόγω καρδιαγγειακής νόσου (HR, 1.61), θνητότητας λόγω καρκίνου (HR, 1.54) και θνητότητας από αίτιο άλλο από καρδιαγγειακή νόσο ή καρκίνο (HR, 1.57 $P < 0.001$ για κάθε μία από τις ανωτέρω αναλύσεις) (466). Επίσης τα υψηλά επίπεδα δ-διμερών έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικών συμβαμάτων αρτηριακού σκέλους (467), κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου και υποτροπής θρομβοεμβολικής νόσου (468).

Σε μία προοπτική μελέτη στο γενικό πληθυσμό στην οποία 923 άτομα με μέση παρακολούθηση 8 ετών, τα αυξημένα επίπεδα δ-διμερών σχετίσθηκαν ισχυρά με τον κίνδυνο εμφάνισης μελλοντικού επεισοδίου φλεβοθρόμβωσης. Κατά την σύγκριση των πεμπτημορίων των υψηλότερων με τις χαμηλότερες τιμές δ-διμερών ο κίνδυνος φλεβικής θρόμβωσης ήταν 3.9 φορές αυξημένος και μετά την στάθμιση για τους υπόλοιπους παράγοντες πήξης ο κίνδυνος ήταν αυξημένος κατά 3 φορές. Είναι αρκετά ενδιαφέρον ότι, στην μελέτη αυτή, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στα δ-διμερή και την εμφάνιση θρόμβωσης σχετιζόμενης με την ύπαρξη κακοήθειας (469).

Τα αυξημένα επίπεδα δ-διμερών μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής ύστερα από αρχικό επεισόδιο μη προκλητής φλεβικής θρόμβωσης, έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης (470). Το ίδιο εύρημα επιβεβαιώθηκε και σε μία συστηματική ανασκόπηση 7 μελετών οι οποίες συμπεριέλαβαν 1888 ασθενείς με πρώτο επεισόδιο μη προκλητής φλεβικής θρόμβωσης, με μέση παρακολούθηση για 2 έτη μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, όπου φάνηκε ότι οι ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα δ-διμερών είχαν 3.5% ετήσιο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής της θρόμβωσης, ενώ οι ασθενείς με αυξημένα δ-διμερή είχαν ετήσιο κίνδυνο 8.9% (471).

2. 4. 2. Κύριοι περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μελέτη εμφανίζει περιορισμούς. Πρώτον, για να αποκλείσουμε την επίδραση συννοσηροτήτων στα επίπεδα των παραγόντων πήξης, συμπεριλάβαμε έναν μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων σε σχέση με αυτόν που αρχικά στρατολογήθηκε, περιορίζοντας έτσι την γενίκευση των ευρημάτων μας. Συγκεκριμένα, από τον αρχικό αριθμό των 287 ασθενών με ΧΑΠ και των 97

μαρτύρων που ήταν αρχικά υπό ένταξη στη μελέτη, μετά από αποκλεισμό εξαιτίας συννοσηροτήτων, συμμετείχαν τελικά 103 ασθενείς με ΧΑΠ και 42 μάρτυρες.

Αυτό επιπλέον οδήγησε στον αποκλεισμό ασθενών με σημαντικές συννοσηρότητες, οι οποίες συναντώνται αρκετά συχνά στους ασθενείς με ΧΑΠ, όπως στεφανιαία νόσο, περιφερική αγγειοπάθεια, κολπική μαρμαρυγή, κακοήθειες και νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, μπορούμε να υποθέσουμε βάσιμα ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και άλλες συννοσηρότητες παρουσιάζουν ακόμη μεγαλύτερες μεταβολές στους παράγοντες και αναστολείς πήξης. Δεύτερον, δεν μπορέσαμε να εντάξουμε καπνιστές παρόμοιας καπνισματικής συνήθειας χωρίς ΧΑΠ στην ομάδα των καπνιστών-μαρτύρων (control group) ήταν παρόμοιας ηλικίας, φύλου και ποσοστού ενεργούς καπνιστικής συνήθειας καθώς επίσης και παρόμοιου βαθμού συννοσηροτήτων (όπως υπολογίστηκε με το Charlson comorbidity index) και παρόμοιου βαθμού καρδιαγγειακό κίνδυνο (όπως υπολογίστηκε με το Heart score και το cardiovascular risk). Αυτό είχε ως αποτέλεσμα η ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ να έχει σημαντικά υψηλότερα πακέτα-έτη εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου (60 πακέτα-έτη έναντι 30 πακέτα-έτη). Το κάπνισμα προάγει την υπερπηκτικότητα μέσω αύξησης του ινωδογόνου (552), των κυκλοφορούντων επιπέδων ιστικού παράγοντα (522), του παράγοντα XIII, ο οποίος σταθεροποιεί τον σχηματισμένο θρόμβο (595) και ελάττωσης του αναστολέα ιστικού παράγοντα (596). Εν τούτοις στην πολυπαραγοντική ανάλυση των ασθενών της μελέτης μας τα πακέτα-έτη καπνίσματος αποτέλεσαν ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης των επιπέδων δ-διμερών μόνο. Παρόλα αυτά, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα ότι η ανισοκατανομή της συνολικής καπνισματικής συνήθειας ανάμεσα στις δύο ομάδες θα μπορούσε να έχει διαδραματίσει κάποιον ρόλο στη μεταβολή των επιπέδων και των παραγόντων πήξης. Τρίτον, η παρούσα μελέτη δεν διερεύνησε την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής επί των παραγόντων πήξης, ιδίως μέσω της χορήγησης κορτικοστεροειδών. Παρά ταύτα, κανείς από τους μετέχοντες στην μελέτη δεν λάμβανε συστηματικά κορτικοστεροειδή τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την διαδικασία της πήξης, μέσω αύξησης της ενεργότητας των παραγόντων VII, VIII και XI και μέσω επιδείνωσης της διαδικασίας ινωδόλυσης αυξάνοντας τα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor-1), όπως φάνηκε σε μία συστηματική ανασκόπηση 36 μελετών (597). Τέταρτον, με την συμμετοχή περισσότερων ανδρών με παρόμοιο ποσοστό και στις 2 ομάδες της μελέτης, δεν μπορέσαμε να εκτιμήσουμε την επίδραση του φύλου στους παράγοντες πήξης. Πέμπτο, υπάρχουν και άλλοι συμπαράγοντες οι οποίοι μπορούν δυνητικά να επηρεάσουν τη διαδικασία της θρόμβωσης και για τους οποίους δεν

έγινε στάθμιση στη μελέτη μας, όπως ο τρόπος ζωής, η φυσική δραστηριότητα, η διατροφή και η κατανάλωση αλκοόλ (598).

Ένας επιπρόσθετος περιορισμός της παρούσας μελέτης ήταν η μη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των παραμέτρων της ΧΑΠ και άλλων συστηματικών φλεγμονωδών δεικτών, πέραν της CRP, του ινωδογόνου, των ουδετεροφίλων, των λευκών αιμοσφαιρίων, της ΤΚΕ, του ουρικού οξέος και της φερριτίνης ορού (π.χ. TNF- α , IL-6) ή μεταξύ της ΧΑΠ και καρδιολογικών βιολογικών δεικτών (π.χ. pro-BNP, high sensitive troponin). Η εκτίμηση βιολογικών δεικτών στον ορό, με εξαίρεση τη CRP, το ινωδογόνο, την ΤΚΕ, το ουρικό οξύ και τη φερριτίνη, υπερέβαινε το στόχο της παρούσας μελέτης. Ωστόσο, πιστεύουμε πως η μέτρηση της CRP, των ουδετεροφίλων, των λευκών αιμοσφαιρίων, του ινωδογόνου, της ΤΚΕ, του ουρικού οξέος και της φερριτίνης ορού ως αντιπροσωπευτικών δείκτη της συστηματικής φλεγμονής και του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΧΑΠ και η ανάδειξη στατιστικά σημαντικά υψηλότερων επιπέδων ουδετεροφίλων, λευκών αιμοσφαιρίων, ινωδογόνου και ΤΚΕ και μη στατιστικά σημαντικά υψηλότερων επιπέδων CRP και φερριτίνης ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ και της ομάδας ελέγχου, αντικατοπτρίζει τη φλεγμονώδη διεργασία που διέπει την πολυσυστηματική νόσο της ΧΑΠ.

2. 4. 3. Κλινικός αντίκτυπος, αναπάντητα ερωτήματα και μελλοντική έρευνα

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης παρέχουν δεδομένα τα οποία τεκμηριώνουν την παρουσία υπερπηκτικότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ. Συγκεκριμένα, η μελέτη μας ανέδειξε με σαφήνεια τα εξής:

1. Ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έχουν υπερπηκτικότητα συγκριτικά με καπνιστές (ενεργείς και πρώην) οι οποίοι δεν πάσχουν από ΧΑΠ. Η σύγκριση των δύο ομάδων στη μελέτη μας περιέλαβε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα κάτωθι: ηλικία, φύλο, αριθμό συννοσηροτήτων και καρδιαγγειακό κίνδυνο.

2. Η υπερπηκτικότητα των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ αποτυπώνεται στα στατιστικώς σημαντικά αυξημένα επίπεδα δ-διμερών, ινωδογόνου, FII, FV, FVIII και FX, και στα στατιστικώς μειωμένα επίπεδα των αναστολέων πήξης πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης, στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ. Η ανάδειξη στατιστικώς μειωμένων επιπέδων των αναστολέων πήξης πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, περιγράφεται για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία.

3. Η υπερπηκτικότητα είναι περισσότερο σοβαρή μεταξύ των ασθενών που βρίσκονται σε πιο προχωρημένο στάδιο ΧΑΠ. Αυτό συνάγεται από τα στατιστικώς σημαντικά αυξημένα επίπεδα του FII (προθρομβίνη), του FV και του FX σε ασθενείς με πιο σοβαρή απόφραξη αεραγωγών και πιο συχνές παροξύνσεις ΧΑΠ, καθώς επίσης και από τα στατιστικώς αυξημένα επίπεδα του FX και τα στατιστικώς μειωμένα επίπεδα της πρωτεΐνης S σε ασθενείς με υψηλότερο CAT score (αυξημένη συμπτωματολογία).

Η μελέτη μας διενεργήθηκε σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, ως εκ τούτου, απαιτούνται μελλοντικές μελέτες για να διερευνηθούν σε ποιο βαθμό οι παροξύνσεις ΧΑΠ προάγουν την μεταβολή των παραγόντων πήξης, συμβάλλοντας στη δημιουργία προθρομβωτικού φαινότυπου και θέτουν το ερώτημα για ενδεχόμενη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής όχι μόνο κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων, αλλά και σε σταθερή νόσο σε επιλεγμένους ασθενείς με βαριά ΧΑΠ και καρδιαγγειακές συννοσηρότητες. Για την επιβεβαίωση των ευρημάτων αυτών απαιτούνται επιπλέον μεγαλύτερες, προοπτικές μελέτες κοόρτης, ώστε να επιβεβαιωθεί ότι η ύπαρξη αυξημένων επιπέδων παραγόντων πήξης και μειωμένων αντιθρομβωτικών παραγόντων σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, οδηγεί σε πιθανή αύξηση των μελλοντικών καρδιαγγειακών και θρομβοεμβολικών συμβαμάτων.

2. 4. 4. Συμπέρασμα μελέτης

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε ότι οι ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ εμφανίζουν υπερπηκτικότητα συγκριτικά με καπνιστές οι οποίοι δεν πάσχουν από ΧΑΠ, η οποία αποτυπώνεται τόσο στα στατιστικώς σημαντικά αυξημένα επίπεδα δ-διμερών, ινωδογόνου, FII, FV, FVIII και FX, όσο και στα στατιστικώς μειωμένα επίπεδα των αναστολέων πήξης πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης, στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ. Ανέδειξε επίσης πως η υπερπηκτικότητα είναι πλέον έκδηλη στους ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια της ΧΑΠ. Η αιτιοπαθογένεια της προθρομβωτικής κατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι πολυπαραγοντική με κύριους παράγοντες τη βαρύτητα της ΧΑΠ, τη συστηματική φλεγμονή και το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Τα ευρήματα αυτά παρέχουν νέες πληροφορίες σχετικά με την αιτιοπαθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου και της θρομβοεμβολικής νόσου στη ΧΑΠ και θα πρέπει να επιβεβαιωθούν περαιτέρω με μεγαλύτερες, προοπτικές μελέτες κοόρτης.

3. Βιβλιογραφία

1. Gold Reports for Personal Use - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. 2021. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
2. The top 10 causes of death, WHO. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. World Health Organization. The World Health Report 2000: Health Systems : Improving Performance. World Health Organization; 2000.
4. OECD (2018), "COPD mortality, 2015", in Health status, OECD Publishing, Paris. 2018. doi:10.1787/health_glance_eur-2018-graph35-en
5. Lopez-Campos JL. Phenotyping of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current Approaches and Future Directions. Current Respiratory Medicine Reviews. 2011;118: 138–143. doi:10.2174/157339811794927798
6. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. Respirology. 2016;23: 14–23. doi:10.1111/resp.12660
7. Adeloje D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. Journal of Global Health. 2015;5: 020415.
8. Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. Global Health, Epidemiology and Genomics. 2018;15: 12-18. doi:10.1017/gheg.2018.1
9. Τούντας Γ. Η υγεία του ελληνικού πληθυσμού 1986-2006. Publishers Papazisis. 2015;3:18-23.
10. OECD, European Observatory on Health Systems and Policies. Ελλάδα: Προφίλ Υγείας 2019. OECD Publishing; 2019.
11. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009; 78: 863–868. doi:10.1136/thx.2009.115725
12. Leidy NK, Kim K, Bacci ED, Yawn BP, Mannino DM, Thomashow BM, et al. Identifying cases of undiagnosed, clinically significant COPD in primary care: qualitative insight from patients in the target population. NPJ Primary Care Respiratory Medicine. 2015;25: 15024.

13. Ford ES, Mannino DM, Wheaton AG, Giles WH, Presley-Cantrell L, Croft JB. Trends in the prevalence of obstructive and restrictive lung function among adults in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination surveys from 1988-1994 to 2007-2010. *Chest*. 2013;143: 1395–1406.
14. Stoller JK, Aboussouan LS. Myths and Misconceptions About α 1-Antitrypsin Deficiency. *Archives of Internal Medicine*. 2009;122: 546. doi:10.1001/archinternmed.2009.25
15. Morita H, Nagai R. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *The New England journal of medicine*. 2010;372: 1241
16. Maurer JR. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited: An Analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Yearbook of Pulmonary Disease*. 2010; 25: 80–82. doi:10.1016/s8756-3452(09)79330-2
17. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, Irani J, Abou Jaoude P, Honeine R, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2011;139: 764–774.
18. Jayet P-Y, Schindler C, Schwartz J, Künzli N, Zellweger J-P, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure among adults and the dynamics of respiratory symptoms in a prospective multicenter cohort study. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2005;72: 465–473. doi:10.5271/sjweh.951
19. Pickett K. Fluctuations of maternal smoking during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;52: 140–147. doi:10.1016/s0029-7844(02)02370-0
20. Chattrapiban T, Smit HA, Wijga AH, Brunekreef B, Vonk JM, Gehring U, et al. The joint effect of maternal smoking during pregnancy and maternal pre-pregnancy overweight on infants' term birth weight. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20: 132.
21. Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, Carsin AE, Antó JM, Bentouhami H, Weyler J, Heinrich J, Nowak D, Urrutia I, Martínez-Moratalla J, Gullón JA. Occupational exposures and incidence of chronic bronchitis and related symptoms over two decades: the European Community Respiratory Health Survey. *Occupational and Environmental Medicine*. 2019;76: 222-229.
22. Ezzati M. Indoor Air Pollution: Developing Countries. *International Encyclopedia of Public Health*. 2017;23: 201–206. doi:10.1016/b978-0-12-803678-5.00226-5
23. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *Respiratory Care*. 2002;47: 1184–1199.
24. Miller MR, Jordan RE, Adab P. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2011;78: 921-922.

25. Khanna M, Saxena L, Gupta S, Gaur SN. A Focus on Respiratory Tract Infection as an Important Risk Factor in COPD. *Insights in Allergy Asthma & Bronchitis*. 2016;64: 129-132. doi:10.21767/2471-304x.100008
26. Barnes PJ, Drazen JM, Rennard SI, Thomson NC. *Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management*. Elsevier; 2009;92: 134-142.
27. Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF. Molecular pathogenesis of emphysema. *Journal of Clinical Investigation*. 2008;28: 394–402. doi:10.1172/jci31811
28. Barnes PJ. Inflammatory Mechanisms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Inflammation - From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic*. 2017;21: 1173–1198. doi:10.1002/9783527692156.ch45
29. Rodríguez-Roisin R. Faculty of 1000 evaluation for Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. 2009; 12: 179-182. doi:10.3410/f.1162691.624269
30. Opitz B, van Laak V, Eitel J, Suttorp N. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181: 1294–1309.
31. Barnes PJ. Oxidative Stress in COPD. *Recent Advances in the Pathophysiology of COPD*. 2004;14: 762-764. 61–74. doi:10.1007/978-3-0348-7939-2_5
32. Gutmann C, Siow R, Gwozdz AM, Saha P, Smith A. Reactive Oxygen Species in Venous Thrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21: 342-345. doi:10.3390/ijms21061918
33. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16: 231–241.
34. Mohanty JG, Nagababu E, Rifkind JM. Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. *Frontiers in Physiology*. 2014;5: 84.
35. Darbousset R, Thomas GM, Mezouar S, Frère C, Bonier R, Mackman N, et al. Tissue factor–positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus formation. *Blood*. 2012; 118: 2133–2143. doi:10.1182/blood-2012-06-437772
36. Studnicka M, Horner A, Sator L, Buist AS, Lamprecht B, BOLD Collaborative Research Group. COPD: Should Diagnosis Match Physiology? *Chest*. 2020;157: 473–475.
37. Retraction: Decline in NRF2-regulated Antioxidants in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Lungs Due to Loss of Its Positive Regulator, DJ-1; Heightened Endoplasmic Reticulum Stress in the Lungs of

Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Role of Nrf2-Regulated Proteasomal Activity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016; 132: 344–344. doi:10.1164/rccm.1933retraction

38. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *Journal of Applied Physiology*. 2009;38: 1902–1908. doi:10.1152/jappphysiol.00085.2009
39. Burgel P-R. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax*. 2004;72: 992–996. doi:10.1136/thx.2003.018879
40. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary Vascular Involvement in COPD. *Chest*. 2008; 75: 808–814. doi:10.1378/chest.08-0820
41. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD*. 2008;5: 235–256.
42. Nersesyan Z, Ovcharenko S, Morozova T. Correction of endothelial dysfunction in patients with COPD and concomitant arterial hypertension. *Clinical Problems - COPD*. 2015; 25: 112-115. doi:10.1183/13993003.congress-2015.pa409
43. Natali D, Cloatre G, Hovette P, Cochrane B. Screening for comorbidities in COPD. *Breathe*. 2020;16: 190315.
44. Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;55: 531–545. doi:10.1016/j.jaci.2015.05.052
45. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antó JM, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax*. 2008;63: 1040–1045.
46. Hansen J, Porszasz J, Casaburi R, Stringer W. Re-Defining Lower Limit of Normal for FEV1/FEV6, FEV1/FVC, FEV3/FEV6 and FEV3/FVC to Improve Detection of Airway Obstruction. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2014;52: 94–102. doi:10.15326/jcopdf.2.2.2014.014447.
47. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005;26: 948–968.
48. Altalag A, Road J, Wilcox P, Aboulhosn K. *Pulmonary Function Tests in Clinical Practice*. Springer. 2018; 18: 18-24.

49. Rebelo P, Oliveira A, Paixão C, Valente C, Andrade L, Marques A. Minimal Clinically Important Differences for Patient-Reported Outcome Measures of Cough and Sputum in Patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020;15: 201–212.
50. Hanania NA, Sharafkhaneh A. *COPD: A Guide to Diagnosis and Clinical Management*. Springer Science & Business Media. 2010; 24: 76-83.
51. Çiftçi F, Şen E, Akkoca Yıldız Ö, Saryal S. Does exercise capacity, dyspnea level, or quality of life actually predict mortality in patients with COPD? 8-year follow-up. *Tüberküloz ve Toraks*. 2019;67: 83–91.
52. Nishimura K, Nakamura S, Kusunose M, Tsuji Y, Oga T. Comparison between electronic and paper versions of the Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS) and the COPD Assessment Test (CAT). *Clinical Problems COPD*. 2017; 28: 234-236. doi:10.1183/1393003.congress-2017.pa3630
53. Miravittles M, Huerta A. Faculty of 1000 evaluation for Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. 2010; 42: 122-124. doi:10.3410/f.5519956.5491057
54. Bollmeier SG, Hartmann AP. Management of chronic obstructive pulmonary disease: A review focusing on exacerbations. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2020;77: 259–268.
55. Siafakas N, Anthonisen NR, Georgopoulos D. *Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. CRC Press; 2003;5: 82-82.
56. Sethi S, Murphy TF. Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2008; 373: 2355–2365. doi:10.1056/nejmra0800353
57. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010. pp. 1128–1138. doi:10.1056/nejmoa0909883
58. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, Beiko T, Washburn RG, Yu Z, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Sputum Purulence to Predict Bacterial Infection in COPD Exacerbations. *COPD*. 2020;12: 1–7.
59. Braeken DCW. *Respiratory infections, exacerbations and the microbiome in COPD*. Maastricht: Datawyse. 2018;15: 186. <https://doi.org/10.26481/dis.20180518db>
60. Parameswaran GI, Sethi S, Murphy TF. Effects Of Bacterial Infection On Airway Antimicrobial Peptides And Proteins In Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *INNATE IMMUNITY*. 2011; 13: 144-146. doi:10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_meetingabstracts.a4525

61. Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;152: 1316–1320.
62. Lee K-H, Woo J, Kim J, Lee C-H, Yoo C-G. Cigarette smoke extract decreased basal and lipopolysaccharide-induced expression of MARCO via degradation of p300. *Respirology*. 2020;42: 154-157. doi:10.1111/resp.13867
63. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173: 1114–1121.
64. Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, Marston L, Seemungal TA, Strachan DP, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax*. 2011;66: 591–596.
65. DeVries R, Kriebel D, Sama S. Outdoor Air Pollution and COPD-Related Emergency Department Visits, Hospital Admissions, and Mortality: A Meta-Analysis. *COPD*. 2017;14: 113–121.
66. Oshagbemi OA, Franssen FME, van Kraaij S, Braeken DCW, Wouters EFM, Maitland-van der Zee AH, et al. Blood Eosinophil Counts, Withdrawal of Inhaled Corticosteroids and Risk of COPD Exacerbations and Mortality in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *COPD*. 2019;16: 152–159.
67. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161: 1608–1613.
68. Das N, Verstraete K, Stanojevic S, Topalovic M, Aerts J-M, Janssens W. Deep learning algorithm helps to standardise ATS/ERS spirometric acceptability and usability criteria. *European Respiratory Journal*. 2020; 46: 204-206. doi:10.1183/13993003.00603-2020
69. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerin L, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61: 1037–1042.
70. Stolz D, Bernasconi M, Tamm M. Role of Biomarkers in Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2011;84: 101–108. doi:10.1097/cpm.0b013e31821750fa
71. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TMA, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of Plasma Biomarkers at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;112: 867–874. doi:10.1164/rccm.200604-506oc

72. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respiratory Medicine*. 2006;72: 115–122. doi:10.1016/j.rmed.2005.03.035
73. Maurer JR. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Yearbook of Pulmonary Disease*. 2007;15: 79–80. doi:10.1016/s8756-3452(08)70328-1
74. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, Schragin JG, Fuhrman CR, Fisher SN, et al. Association of Radiographic Emphysema and Airflow Obstruction with Lung Cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;122: 738–744. doi:10.1164/rccm.200803-435oc
75. Wilson PWF. Smoking, smoking cessation, and risk of cardiovascular disease. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2006;32: 276–281. doi:10.1007/s11936-006-0048-0
76. Carriço AFF, Fernandes F, Gomes R, Luís F. Smoking risk in cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Tobacco, Smoking Control and Health Education*. 2016;1: 4326. doi:10.1183/13993003.congress-2016.pa4326
77. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;126: 155–161. doi:10.1164/rccm.201201-0034oc
78. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;9: 154-157. doi:10.2147/COPD.S49621
79. Martinez CH, Mannino DM, Divo MJ. Defining COPD-Related Comorbidities, 2004-2014. *Chronic obstructive pulmonary diseases*. 2014;1: 12-16. doi:10.15326/jcopdf.1.1.2014.0119
80. Calverley PMA, Scott S. Is Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) a Risk Factor for Cardiovascular Events? *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2006;52: 233–242. doi:10.1080/15412550600977544
81. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 1997;52: 43–47.
82. Schönhofer B, Köhler D. Prevalence of Deep-Vein Thrombosis of the Leg in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 1998;22: 173–177. doi:10.1159/000029254

83. Tillie-Leblond I, Marquette C-H, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel A-B, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Annals of Internal Medicine*. 2006;144: 390–396.
84. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009;135: 786–793.
85. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3: 631–639.
86. Bertoletti L, Quenet S, Mismetti P, Hernández L, Martín-Villasclaras JJ, Tolosa C, et al. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *Annals of Internal Medicine*. 2012;39: 862–868.
87. Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2: 71–77.
88. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *The American Journal of Cardiology*. 2004;53: 259–262.
doi:10.1016/j.amjcard.2003.09.057
89. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, Sahuquillo JC, Conget F, Pedrajas JM, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respiratory Research*. 2013;14: 18-23.
doi:10.1186/1465-9921-14-75
90. Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M, Remond A, Sevestre-Pietri MA, Jounieaux V. [Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations]. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2002;19: 415–423.
91. Kim V, Goel N, Gangar J, Zhao H, Ciccolella D, Silverman E, et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2014;16: 239–249. doi:10.15326/jcopdf.1.2.2014.0133
92. Xie J, Li F, Wu X, Hou W. Prevalence of pulmonary embolism in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: The overlap syndrome. *Heart & Lung*. 2019;128: 261–265. doi:10.1016/j.hrtlng.2018.11.001
93. Ambrosetti M, Ageno W, Spanevello A, Salerno M, Pedretti RFE. Prevalence and prevention of venous thromboembolism in patients with acute exacerbations of COPD. *Thrombosis Research*. 2003;152: 203–207. doi:10.1016/j.thromres.2003.12.003

94. Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, de Mast Q, van der Ven AJAM, Heijdra YF. Prevalence and Localization of Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2017;151: 544–554.
95. Bärtzsch P. How thrombogenic is hypoxia? *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2006;352: 2297–2299.
96. Sabit R, Thomas P, Shale DJ, Collins P, Linnane SJ. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD. *Chest*. 2010;138: 47–51.
97. Fimognari FL, Scarlata S, Antonelli-Incalzi R. Why are people with “poor lung function” at increased atherothrombotic risk? A critical review with potential therapeutic indications. *Current Vascular Pharmacology*. 2010;8: 573–586.
98. Malerba M, Nardin M, Radaeli A, Montuschi P, Carpagnano GE, Clini E. The potential role of endothelial dysfunction and platelet activation in the development of thrombotic risk in COPD patients. *Expert Review of Hematology*. 2017;10: 821–832.
99. Amariei DE, Reed RM. The role of statins in chronic obstructive pulmonary disease: is cardiovascular disease the common denominator? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2019;25: 173–178.
100. Gan WQ. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;78: 574–580. doi:10.1136/thx.2003.019588
101. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2000;84: 210–215.
102. Udrescu L, Sbarcea L, Mihaicuta S. Cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clinical Problems COPD*. 2017;31: 129-132. doi:10.1183/1393003.congress-2017.pa3607
103. Vaidyula VR, Criner GJ, Grabianowski C, Rao AK. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thrombosis Research*. 2009;124: 259–261.
104. Ashitani J-I, Mukae H, Arimura Y, Matsukura S. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Internal Medicine*. 2002;41: 181–185.
105. Elsalam HMA, Mohamed MA, El Gammal MS, El-Shabrawy M. Hypercoagulability in different respiratory diseases. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013;7: 331–341. doi:10.1016/j.ejcdt.2013.06.002

106. Husebø GR, Gabazza EC, D'Alessandro Gabazza C, Yasuma T, Toda M, Aanerud M, et al. Coagulation markers as predictors for clinical events in COPD. *Respirology*. 2021;26: 342–351.
107. Szczypiorska A, Czajkowska-Malinowska M, Góralczyk B, Bielis L, Drela E, Góralczyk K, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Research Journal*. 2015;3: 32–37.
108. Cella G, Sbarai A, Mazzaro G, Vanzo B, Romano S, Hoppensteadt T, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2001;7: 205–208.
109. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *European Respiratory Journal*. 2003;22: 809–814.
110. Fimognari FL, Scarlata S, Conte ME, Incalzi RA. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2008;3: 89–96.
111. Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *ACC Current Journal Review*. 2003;13: 15–16. doi:10.1016/s1062-1458(03)00263-0
112. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;13: 12-18. doi:10.2147/COPD.S176122
113. Voynow JA, Shinbashi M. Neutrophil Elastase and Chronic Lung Disease. *Biomolecules*. 2021;11. doi:10.3390/biom11081065
114. Zuo L, Wijegunawardana D. Redox Role of ROS and Inflammation in Pulmonary Diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1304. doi:10.1007/978-3-030-68748-9_11
115. Mills NL, Miller JJ, Anand A, Robinson SD, Frazer GA, Anderson D, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*. 2008;63: 306–311.
116. Maclay JD, McAllister DA, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007;12: 634–641.
117. Hunninghake DB. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2: 44–49.

118. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez FJ. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation*. 2007;116: 2992–3005.
119. Alessandri C, Basili S, Violi F, Ferroni P, Gazzaniga PP, Cordova C. Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstructive Bronchitis and Haemostasis Group. Thrombosis and Haemostasis*. 1994;72: 343–346.
120. Wedzicha JA, Syndercombe-Court D, Tan KC. Increased platelet aggregate formation in patients with chronic airflow obstruction and hypoxaemia. *Thorax*. 1991;46: 504–507.
121. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*. 1999;365: 115–126. doi:10.1056/nejm199901143400207
122. Danesh J. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;154: 199–204. doi:10.1136/bmj.321.7255.199
123. Verma S, Yeh ETH. C-reactive protein and atherothrombosis—Beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003;5: 1253–1256. doi:10.1152/ajpregu.00170.2003
124. Blake GJ, Ridker PM. Response to S. Verma and E. T. H. Yeh: C-reactive protein and atherothrombosis—Beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003;5: 1258–1258. doi:10.1152/ajpregu.00483.2003
125. Yeh ETH, Vernon Anderson H, Pasceri V, Willerson JT. C-Reactive Protein. *Circulation*. 2001;118: 974–975. doi:10.1161/01.cir.104.9.974
126. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, Yeh ETH. Modulation of C-Reactive Protein–Mediated Monocyte Chemoattractant Protein-1 Induction in Human Endothelial Cells by Anti-Atherosclerosis Drugs. *Circulation*. 2001;118: 2531–2534. doi:10.1161/01.cir.103.21.2531
127. National heart, lung and blood institute. 2017. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/research/resources/obesity/population/aric.htm>.
128. Folsom AR, Basu S, Hong C-P, Heckbert SR, Lutsey PL, Rosamond WD, et al. Reasons for Differences in the Incidence of Venous Thromboembolism in Black Versus White Americans. *The American Journal of Medicine*. 2019;132: 970–976.
129. Schulz R. Cardiovascular Health Study. *Encyclopedia of Health & Aging*. 2018;52: 37-48. doi:10.4135/9781412956208.n43
130. The Cardiovascular Health Study. 2019. Available from: <https://chs-nhlbi.org/>

131. "Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons?" Klaus F. Rabe, John R. Hurst and Samy Suissa. *European Respiratory Review*. 2018;27: 57. doi:10.1183/16000617.5057-2018
132. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008;43: 962–969. doi:10.1183/09031936.00012408
133. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128: 2640–2646.
134. Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005;2: 8–11.
135. Maurer JR. Association Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Systemic Inflammation: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Yearbook of Pulmonary Disease*. 2006;14: 62–63. doi:10.1016/s8756-3452(08)70055-0
136. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164: 1618–1623.
137. Seemungal TAR, Wedzicha JA. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2014. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;78: 1036–1044. doi:10.1164/rccm.201503-0534up
138. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;372: 2445–2454. doi:10.1056/nejmra0804752
139. Hansel TT, Barnes PJ. *Recent Advances in the Pathophysiology of COPD*. Springer. 2012;24: 56-59.
140. Papaioannou AI, Mazioti A, Kiropoulos T, Tsilioni I, Koutsokera A, Tanou K, et al. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. *Respiratory Medicine*. 2010;15: 275–282. doi:10.1016/j.rmed.2009.09.016
141. Koutsokera A, Kiropoulos TS, Nikoulis DJ, Daniil ZD, Tsolaki V, Tanou K, et al. Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations. *Respiratory Medicine*. 2009;14: 919–926.
142. Kinsey CM, Washko GR, Christiani DC. Association Of Lung Adenocarcinoma And Radiographic Emphysema. C43. LUNG CANCER: DIAGNOSIS, STAGING, TREATMENT AND OUTCOMES. 2012; 76-79. doi:10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_meetingabstracts.a4404

143. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low Lung Function and Incident Lung Cancer in the United States. *Archives of Internal Medicine*. 2003;15: 1475. doi:10.1001/archinte.163.12.1475
144. Dingemans A-MC, Reck M, Westeel V. Lung Cancer. European Respiratory Society; 2015.
145. Rivera GA, Wakelee H. Lung Cancer in Never Smokers. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;23: 893. doi:10.1007/978-3-319-24223-1_3
146. Spira A, Beane J, Shah V, Liu G, Schembri F, Yang X, et al. Effects of cigarette smoke on the human airway epithelial cell transcriptome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101: 10143–10148.
147. Szymura S. Glutamine: fructose-6-phosphate aminotransferase 2 (GFPT2) is a novel NF- κ B target that links cancer metabolism with metastatic phenotypes in non-small cell lung cancer. 2018;23: 12-24. doi:10.18130/v30p4q
148. Dai M, Hu S, Liu C-F, Jiang L, Yu W, Li Z-L, et al. BPTF cooperates with p50 NF- κ B to promote COX-2 expression and tumor cell growth in lung cancer. *American Journal of Translational Research*. 2019;11: 7398–7409.
149. Koehler F, Doehner W, Anker SD, John M. Anorexia in chronic obstructive pulmonary disease — Association to cachexia and hormonal derangement. *International Journal of Cardiology*. 2009;27: 434. doi:10.1016/j.ijcard.2007.08.054
150. Ohbayashi H. Evaluation of the relationship between COPD and osteoporosis in Japanese patients. *Clinical Problems Others*. 2017;22:352-355. doi:10.1183/1393003.congress-2017.pa722
151. Jayasekera G, Lavelle L, Anderson D. Is COPD an independent predictor of osteoporosis? 1.12 *Clinical Problems - COPD*. 2015;20: 54-58. doi:10.1183/13993003.congress-2015.pa4799
152. Engelen MPKJ, Jonker R, Thaden JJ, Ten Have GAM, Jeon MS, Dasarathy S, et al. Comprehensive metabolic flux analysis to explain skeletal muscle weakness in COPD. *Clinical Nutrition*. 2020;15: 177-182. doi:10.1016/j.clnu.2020.01.010
153. Alexandre F, Héraud N, Tremey E, Oliver N, Bourgooin D, Varray A. Specific motor cortex hypoexcitability and hypoactivation in COPD patients with peripheral muscle weakness. *BMC Pulmonary Medicine*. 2020;20: 1.
154. Van Vliet M, Spruit MA, Verleden G, Kasran A, Van Herck E, Pitta F, et al. Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172: 1105–1111.
155. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166: 809–813.
156. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics.” *Clinical Nutrition*. 2010;19: 154–159. doi:10.1016/j.clnu.2009.12.004
 157. Cruthirds C, Thaden JJ, Ten Have GAM, Deutz NEP, M P K. Skeletal Muscle Weakness Is Associated with Specific Alterations in Amino Acid Metabolism in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A59. PULMONARY REHABILITATION: MUSCLE FUNCTION AND STRENGTH. 2019;11: 22-27. doi:10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_meetingabstracts.a2057
 158. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, van der Vusse GJ, Wouters EFM, Schols AMWJ. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2003;22: 280–285.
 159. Barker B, McKenna S, Mistry V, Pancholi M, Patel H, Haldar K, et al. Systemic and pulmonary inflammation is independent of skeletal muscle changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;7: 975. doi:10.2147/copd.s63568
 160. Celik T, Iyisoy A, Gundogdu F, Isik E. Chronic pulmonary cachexia syndrome: The role of anorexia. *International Journal of Cardiology*. 2009;75: 432–433. doi:10.1016/j.ijcard.2007.04.186
 161. Koehler F, Doehner W, Hoernig S, Witt C, Anker SD, John M. Anorexia in chronic obstructive pulmonary disease--association to cachexia and hormonal derangement. *Internal Journal of Cardiology*. 2007;119: 83–89.
 162. Kovchun A, Kmyta V, Prystupa L. Systemic inflammation in patients with COPD and anemia of chronic disease. *Monitoring airway disease*. 2019. doi:10.1183/13993003.congress-2019.pa2584
 163. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and Inflammation in COPD. *Chest*. 2005;69: 825–829. doi:10.1378/chest.127.3.825
 164. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2007;37: 923–929. doi:10.1183/09031936.00137106
 165. Boutou AK, Hopkinson NS, Polkey MI. Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease: an insight into its prevalence and pathophysiology. *Clinical Science*. 2015;5: 283–295. doi:10.1042/cs20140344

166. Coventry P, Panagioti M, Scott C, Blakemore A. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;7: 1289. doi:10.2147/copd.s72073
167. Singh DKB, Department of Microbiology, Index Medical College Hospital & Research Centre, Index City, Road N, NH-59A, et al. Prevalence and impact of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study. *Journal of Medical Science And clinical Research*. 2019;12:12-20. doi:10.18535/jmscr/v7i3.129
168. Barnett AH, Kumar S. *Obesity and Diabetes*. John Wiley & Sons. 2005; 14: 153-155.
169. Wells CE, Baker EH. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD. *COPD and Comorbidity*. 2013;14: 117–134. doi:10.1183/1025448x.10011912
170. Ndumele CE, Pradhan AD, Ridker PM. Interrelationships Between Inflammation, C-Reactive Protein, and Insulin Resistance. *Journal of the CardioMetabolic Syndrome*. 2006;28: 107–196. doi:10.1111/j.1559-4564.2006.05538.x
171. Budiyati R, Lukito W, Wijaya A. Correlation Between Visfatin, Insulin Resistance (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance), Inflammation (High Sensitivity C-Reactive Protein) and HDL Cholesterol Concentration in Individuals with Visceral Obesity. *The Indonesian Biomedical Journal*. 2010;7: 61. doi:10.18585/inabj.v2i1.111
172. Arslan S. The Relationship of Exercise Capacity with Fat-Free Mass and Body Mass Index in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Turkish Journal of Geriatrics*. 2019;14: 66–73. doi:10.31086/tjgeri.2019150574
173. Vestbo J. Body Mass, Fat-Free Body Mass, and Prognosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease from a Random Population Sample: Findings from the Copenhagen City Heart Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;117: 79–83. doi:10.1164/rccm.200505-969oc
174. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Müller K-C, Kretschmar G, Meyer T, et al. The Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Bronchitis and COPD. *Chest*. 2009;69: 1039–1046. doi:10.1378/chest.09-0393
175. Allison DB, Gallagher D, Heo M, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB. Body mass index and all-cause mortality among people age 70 and over: the Longitudinal Study of Aging. *Internal Journal of Obesity Related Metabolic Disorders*. 1997;21: 124-127. doi:10.1038/sj.ijo.0800423
176. Flegal KM. Body-mass index and all-cause mortality. *Lancet*. 2017;389: 672-675. doi:10.1016/S0140-6736(17)31437-X

177. Segal KR, Dunaif A, Gutin B, Albu J, Nyman A, Pi-Sunyer FX. Body composition, not body weight, is related to cardiovascular disease risk factors and sex hormone levels in men. *Journal of Clinical Investigation*. 1987;80: 1050–1055.
178. Chandalia M, Abate N. Metabolic complications of obesity: inflated or inflamed? *Journal of Diabetes Complications*. 2007;21: 129-134. doi:10.1016/j.jdiacomp.2006.10.004
179. Kendall DM, Sobel BE, Coulston AM, Al PH, McLean BK, Peragallo-Dittko V, et al. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coronary Artery Disease*. 2003;62: 14. doi:10.1097/01.mca.0000076512.29238.2a
180. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2003;138: 342-345. doi:10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00008
181. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *New England Journal of Medicine*. 1991;324: 285-289. doi:10.1056/NEJM199103143241106
182. John U, Hanke M, Rumpf HJ, Thyrian JR. Smoking status, cigarettes per day, and their relationship to overweight and obesity among former and current smokers in a national adult general population sample. *Internal Journal of Obesity* . 2005;29: 128-132. doi:10.1038/sj.ijo.0803028
183. Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C, Kiefe CI. Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *BMJ*. 2006;332: 107-109. doi:10.1136/bmj.38779.584028.55
184. Molarius A, Seidell JC, Kuulasmaa K, Dobson AJ, Sans S. Smoking and relative body weight: an international perspective from the WHO MONICA Project. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1997;51: 18-24. doi:10.1136/jech.51.3.252
185. Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, Mattson ME. Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. *American Journal of Public Health*. 1987;77: 125-129. doi:10.2105/ajph.77.4.439
186. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87: 92-96. doi:10.1093/ajcn/87.4.801
187. Hofstetter A, Schutz Y, Jéquier E, Wahren J. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *New England Journal of Medicine*. 1986;314: 152-156. doi:10.1056/NEJM198601093140204

188. Audrain JE, Klesges RC, Klesges LM. Relationship between obesity and the metabolic effects of smoking in women. *Health Psychology Journal*. 1995;14: 18-21. doi:10.1037//0278-6133.14.2.116
189. Moffatt RJ, Owens SG. Cessation from cigarette smoking: changes in body weight, body composition, resting metabolism, and energy consumption. *Metabolism*. 1991;40: 52-54. doi:10.1016/0026-0495(91)90225-l
190. Bamia C, Trichopoulou A, Lenas D, Trichopoulos D. Tobacco smoking in relation to body fat mass and distribution in a general population sample. *Internal Journal of Obesity Related Metabolic Disorders*. 2004;28: 39-41. doi:10.1038/sj.ijo.0802697
191. Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA*. 1989;261: 84-86.
192. Canoy D, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Day N, et al. Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obesity Research*. 2005;13: 72-73. doi:10.1038/oby.2005.177
193. Han TS, Sattar N, Lean M. ABC of obesity. Assessment of obesity and its clinical implications. *BMJ*. 2006;333: 185-187. doi:10.1136/bmj.333.7570.695
194. Friedman AJ, Ravnkar VA, Barbieri RL. Serum steroid hormone profiles in postmenopausal smokers and nonsmokers. *Fertil Steril*. 1987;47: 88-91.
195. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism*. 1991;40: 52-55. doi:10.1016/0026-0495(91)90037-w
196. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Megens JA, Gooren LJ. Long-term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997;82: 62-64. doi:10.1210/jcem.82.7.4078
197. Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1994;14: 1946–1950.
198. Rönnekaa T, Rönnekaa EM, Puukka P, Pyörälä K, Laakso M. Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care*. 1996;19: 76-79. doi:10.2337/diacare.19.11.1229
199. Eliasson B, Taskinen MR, Smith U. Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation*. 1996;94: 78-83. doi:10.1161/01.cir.94.5.878
200. Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *European Journal of Clinical Investigation*. 1997;27: 450–456.

201. Geslain-Biquez C, Vol S, Tichet J, Caradec A, D'Hour A, Balkau B. The metabolic syndrome in smokers. The D.E.S.I.R. study. *Diabetes & Metabolism*. 2003;29: 45-48. doi:10.1016/s1262-3636(07)70031-9
202. Weitzman M, Cook S, Auinger P, Florin TA, Daniels S, Nguyen M, et al. Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*. 2005;112: 96-102. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.520650
203. Henkin L, Zaccaro D, Haffner S, Karter A, Rewers M, Sholinsky P, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Annals of Epidemiology*. 1999;9: 8-12. doi:10.1016/s1047-2797(99)00003-4
204. Bernaards CM, Twisk JW, Snel J, van Mechelen W, Kemper HC. In a prospective study in young people, associations between changes in smoking behavior and risk factors for cardiovascular disease were complex. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2005;58: 104-106. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.02.019
205. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41: 98-101. doi:10.1016/s0735-1097(02)02982-0
206. Orr JE, Schmickl CN, Edwards BA, DeYoung PN, Brena R, Sun XS, et al. Pathogenesis of obstructive sleep apnea in individuals with the COPD + OSA Overlap syndrome versus OSA alone. *Physiological Reports*. 2020;8: e14371.
207. Jones SF. Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea: The Overlap Syndrome. *Yearbook of Pulmonary Disease*. 2011;11: 197–198. doi:10.1016/j.yypdi.2011.01.022
208. Patel SR. Obstructive Sleep Apnea. *Annals of Internal Medicine*. 2019;171: 152-154. doi:10.7326/AITC201912030
209. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31: 24-27.
210. Cacm N, Knuiman MW, Murray K, Divitini ML, Musk AWB, James AL. Childhood asthma increases respiratory morbidity, but not all-cause mortality in adulthood: The Busselton Health Study. *Respiratory Medicine*. 2020;171: 325-328. doi:10.1016/j.rmed.2020.106095
211. Kato M, Adachi T, Koshino Y, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation Journal*. 2009;73: 226-228. doi:10.1253/circj.cj-09-0364

212. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69:18-21. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069
213. Aurora RN, Crainiceanu C, Gottlieb DJ, Kim JS, Punjabi NM. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Cardiovascular Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;197: 152-156. doi:10.1164/rccm.201706-1112OC
214. Huang Z, Wang L, Liu Y, Li G, Chen J. Obstructive sleep apnea in coronary artery disease: the role of nocturnal hypoxic burden. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2021;17: 65-67. doi:10.5664/jcsm.9042
215. Liu X, Ma Y, Ouyang R, Zeng Z, Zhan Z, Lu H, et al. The relationship between inflammation and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Neuroinflammation*. 2020;17: 78-81. doi:10.1186/s12974-020-01905-2
216. Todea D, Todor I, Coman A. Relationship of arterial hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine*. 2013; 42: e100–e101. doi:10.1016/j.sleep.2013.11.216
217. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American Journal of Epidemiology*. 2013;177: 225-229. doi:10.1093/aje/kws342
218. Chua AP, Minai OA. Pulmonary Hypertension in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Advances in Pulmonary Hypertension*. 2009;65: 131–140. doi:10.21693/1933-088x-8.3.131
219. Young T, Javier Nieto F, Javaheri S. Systemic and Pulmonary Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 2011;67: 1381–1392. doi:10.1016/b978-1-4160-6645-3.00120-1
220. Selim B, Won C, Yaggi HK. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clinics in Chest Medicine*. 2010;31: 203–220.
221. Other cardiovascular consequences of sleep apnea. *Sleep Apnea*. 2016;34: 263–297. doi:10.3109/9781420020885-15
222. Teba C, Yaggi K. Sleep Apnea and Stroke. *Encyclopedia of Sleep*. 2013;67: 397–400. doi:10.1016/b978-0-12-378610-4.00339-9
223. Bertisch SM, Pollock BD, Mittleman MA, Buysse DJ, Bazzano LA, Gottlieb DJ, et al. Insomnia with objective short sleep duration and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2018;41: 73-75. doi:10.1093/sleep/zsy047

224. Grimm W, Becker HF. Obesity, sleep apnea syndrome, and rhythmogenic risk. *Herz*. 2006;31: 54-57. doi:10.1007/s00059-006-2800-3
225. Geovanini GR, Lorenzi-Filho G. Cardiac rhythm disorders in obstructive sleep apnea. *Journal of Thoracic Diseases*. 2018;10: 59-62. doi:10.21037/jtd.2018.12.63
226. Huang B, Liu H, Scherlag BJ, Sun L, Xing S, Xu J, et al. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: Neural mechanisms and emerging therapies. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021;31: 78-81. doi:10.1016/j.tcm.2020.01.006
227. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Lévy P, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA cardiology*. 2018;188: 3. doi:10.1001/jamacardio.2018.0095
228. Khattak HK, Hayat F, Pamboukian SV, Hahn HS, Schwartz BP, Stein PK. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Texas Heart Institute Journal*. 2018;45: 78-83. doi:10.14503/THIJ-15-5678
229. Coniglio AC, Mentz RJ. Sleep Breathing Disorders in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2020;16: 115-118. doi:10.1016/j.hfc.2019.08.009
230. Zhai AB, Yip A, Haddad H. Heart failure and sleep-disordered breathing. *Current Opinion in Cardiology*. 2016;31: 88-91. doi:10.1097/HCO.0000000000000263
231. Brown LK, Javaheri S. Adaptive servo-ventilation for the treatment of central sleep apnea in congestive heart failure: what have we learned? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2014;20: 25-28. doi:10.1097/MCP.0000000000000108
232. Meshram P, Shinde S, Iyer K, Dasgupta S, Hegde R, Ranraje N. Study of inflammatory markers and BODE index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 5.2 Monitoring Airway Disease. 2016. doi:10.1183/13993003.congress-2016.pa1008
233. Ong K-C, Earnest A, Lu S-J. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*. 2005;128: 3810–3816.
234. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, Martinez-Camblor P, Soriano JB, Agustí AGN, et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respiratory Medicine*. 2009;103: 373–378.
235. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *European Respiratory Journal*. 2005;26: 630–636.
236. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374: 704–711.

237. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;180: 1189–1195.
238. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138: 16–27.
239. Iheanacho I, Zhang S, King D, Rizzo M, Ismaila AS. Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Literature Review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020;52: 439–460. doi:10.2147/copd.s234942
240. Wickström K, Moseley J. Biomarkers and Surrogate Endpoints in Drug Development: A European Regulatory View. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;32: 27. doi:10.1167/iov.17-21778
241. Woodruff PG. Novel Outcomes and End Points: Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Trials. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011;62: 350–355. doi:10.1513/pats.201101-015rm
242. Stockley R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: confusing or useful? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;12: 163. doi:10.2147/copd.s42362
243. Sin DD, Vestbo J. Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009;39: 543–545. doi:10.1513/pats.200904-019ds
244. Nakamura H, Aoshiha K. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systemic Inflammatory Disease*. Springer. 2016;14: 73-77.
245. Kalhan R, Tran BT, Colangelo LA, Rosenberg SR, Liu K, Thyagarajan B, et al. Systemic inflammation in young adults is associated with abnormal lung function in middle age. *PLoS One*. 2010;5: e11431.
246. Man SFP, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61: 849–853.
247. He H, Wang B, Zhou M, Cao L, Qiu W, Mu G, et al. Systemic Inflammation Mediates the Associations Between Abdominal Obesity Indices and Lung Function Decline in a Chinese General Population. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020;14: 141–150. doi:10.2147/dms.229749
248. Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax*. 2007;75: 515–520. doi:10.1136/thx.2006.066969

249. Kleniewska A, Walusiak-Skorupa J, Piotrowski W, Nowakowska-Świrta E, Wiszniewska M. Comparison of biomarkers in serum and induced sputum of patients with occupational asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Occupational Health*. 2016;58: 333–339.
250. Daniels JMA, Schoorl M, Snijders D, Knol DL, Lutter R, Jansen HM, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2010;138: 1108–1115.
251. Agatha DD, Associate Professor of Microbiology, Thanjavur Medical College, Thanjavur. Sputum bacteriology, antibiotic sensitivity pattern and C reactive protein levels in patients of COPD with acute exacerbations. *Journal of Medical Science And clinical Research*. 2019;42:152-155. doi:10.18535/jmscr/v7i2.101
252. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, Macgregor L, Black J, Giannakis E, et al. Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177: 269–278.
253. Sethi S, Wrona C, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Murphy TF. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177: 491–497.
254. Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, Ferrari R, Di Lorenzo VAP, Marott JM, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2019;74: 365-367. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211855
255. Celli BR, Anderson JA, Brook R, Calverley P, Cowans NJ, Crim C, et al. Serum biomarkers and outcomes in patients with moderate COPD: a substudy of the randomised SUMMIT trial. *BMJ Open Respiratory Research*. 2019;6: 25-27. doi:10.1136/bmjresp-2019-000431
256. Milacić N, Milacić B, Milojković M, Ljubisavljević S, Vodopić S, Hasanbegović M, et al. CORRELATION OF C-REACTIVE PROTEIN AND COPD SEVERITY. *Acta Clinical Croatia*. 2016;55: 78-82.
257. Zhang Y, Bunjhoo H, Xiong W, Xu Y, Yang D. Association between C-reactive protein concentration and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2012;40: 82-86. doi:10.1177/030006051204000501
258. Karadag F, Kirdar S, Karul AB, Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2008;19: 55-59. doi:10.1016/j.ejim.2007.04.026
259. Bircan A, Gokirmak M, Kilic O, Ozturk O, Akkaya A. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. *Medical Principles and Practice*. 2008;17: 202–208.

260. Szmítko PE, Wang C-H, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation. *Circulation*. 2003;112: 1917–1923. doi:10.1161/01.cir.0000089190.95415.9f
261. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension*. 2004;44: 58-62. doi:10.1161/01.HYP.0000130484.20501.df
262. Antman EM. *Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Elsevier Health Sciences. 2007;18: 88-91.
263. Herrick S, Blanc-Brude O, Gray A, Laurent G. Fibrinogen. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1999;55: 741–746. doi:10.1016/s1357-2725(99)00032-1
264. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 1992;326: 242–250.
265. Lv H, Tan R, Liao J, Hao Z, Yang X, Liu Y, et al. Doxorubicin contributes to thrombus formation and vascular injury via enhancing platelet functions in vivo. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory*. 2020;62: 165-168. doi:10.1152/ajpheart.00456.2019
266. Ni R, Neves MAD, Wu C, Cerroni SE, Flick MJ, Ni H, et al. Activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) attenuates fibrin-dependent plasmin generation on thrombin-activated platelets. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;101: 255-259. doi:10.1111/jth.14950
267. Tabrez S, Jabir NR, Shakil S, Alama MN. Association of Plasma Fibrinogen Level with Insulin Resistance in Angiographically Confirmed Coronary Artery Disease Patients. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 2019;29: 277–285.
268. Wang Y, Li Y, Qiao L, Sun S. Comparison of a Comprehensive Set of Fibrinolytic Markers With C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *Journal of Arthroplasty*. 2020;56:128-132. doi:10.1016/j.arth.2020.04.096
269. Wang J, Jia L, Li X, Jin S, Li X, Liu F, et al. New Insights into the Association between Fibrinogen and Coronary Atherosclerotic Plaque Vulnerability: An Intravascular Optical Coherence Tomography Study. *Cardiovascular Therapy*. 2019;2019: 8563717.
270. Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TMA, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005;128: 1995–2004.
271. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164: 1008–1011.

272. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WCJ, Pascal L M, Schlösser NJJ, Wouters EFM. Increased Systemic Inflammation Is a Risk Factor for COPD Exacerbations. *Chest*. 2008;131: 350–357. doi:10.1378/chest.07-1342
273. Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2013;68: 670–676.
274. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM*. 2003;72: 96. doi:10.1093/qjmed/hcg129
275. Zhang Y, Zhu CG, Guo YL, Li S, Xu RX, Dong Q, et al. Fibrinogen and the Severity of Coronary Atherosclerosis among Adults with and without Statin Treatment: Lipid as a mediator. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25: 125-128. doi:10.1016/j.hlc.2016.01.001
276. Soeki T, Sata M. Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis. *Intal Heart Journal*. 2016;57: 225-229. doi:10.1536/ihj.15-346
277. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98: 785-789. doi:10.1161/01.cir.98.8.731
278. Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, Gilbert C. White II. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams & Wilkins. 2012;14: 75-78.
279. Medved L, Weisel JW, ON BEHALF OF FIBRINOGEN AND FACTOR XIII SUBCOMMITTEE OF THE SCIENTIFIC STANDARDIZATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS. Recommendations for nomenclature on fibrinogen and fibrin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;105: 355–359. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03242.x
280. Pan Y, Doolittle RF. cDNA sequence of a second fibrinogen alpha chain in lamprey: an archetypal version alignable with full-length beta and gamma chains. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;75: 2066–2070. doi:10.1073/pnas.89.6.2066
281. Chung DW, Harris JE, Davie EW. Nucleotide sequences of the three genes coding for human fibrinogen. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1990;281: 39–48.
282. Harris JE. Characterization of the 5'-Flanking Region of the Gene for the alpha Chain of Human Fibrinogen. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270: 28342–28349. doi:10.1074/jbc.270.47.28342
283. Ritchie DG, Fuller GM. Hepatocyte-stimulating factor: a monocyte-derived acute-phase regulatory protein. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1983;160: 490–502.
284. Liu Z, Fuller GM. Detection of a novel transcription factor for the A alpha fibrinogen gene in response to interleukin-6. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270: 7580–7586.

285. Mizuguchi J, Hu CH, Cao Z, Loeb KR, Chung DW, Davie EW. Characterization of the 5'-flanking region of the gene for the gamma chain of human fibrinogen. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270: 28350–28356.
286. Akira S, Isshiki H, Sugita T, Tanabe O, Kinoshita S, Nishio Y, et al. A nuclear factor for IL-6 expression (NF-IL6) is a member of a C/EBP family. *The EMBO Journal*. 1990;72: 1897–1906. doi:10.1002/j.1460-2075.1990.tb08316.x
287. Verschuur M, de Jong M, Felida L, de Maat MPM, Vos HL. A Hepatocyte Nuclear Factor-3 Site in the Fibrinogen β Promoter Is Important for Interleukin 6-induced Expression, and Its Activity Is Influenced by the Adjacent –148C/T Polymorphism. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280: 16763–16771. doi:10.1074/jbc.m501973200
288. Chauvet C, Bois-Joyeux B, Fontaine C, Gervois P, Bernard M-A, Staels B, et al. The Gene Encoding Fibrinogen- β Is a Target for Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor α . *Molecular Endocrinology*. 2005;65: 2517–2526. doi:10.1210/me.2005-0153
289. Behague I, Poirier O, Nicaud V, Evans A, Arveiler D, Luc G, et al. β Fibrinogen Gene Polymorphisms Are Associated With Plasma Fibrinogen and Coronary Artery Disease in Patients With Myocardial Infarction. *Circulation*. 1996;69: 440–449. doi:10.1161/01.cir.93.3.440
290. Folsom AR, Aleksic N, Ahn C, Boerwinkle E, Wu KK. Beta-fibrinogen gene -455G/A polymorphism and coronary heart disease incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Annals of Epidemiology*. 2001;11: 166–170.
291. Menegatti M, Asselta R, Duga S, Malcovati M, Bucciarelli P, Mannucci PM, et al. Identification of four novel polymorphisms in the Aalpha and gamma fibrinogen genes and analysis of association with plasma levels of the protein. *Thromb Res*. 2001;103: 299–307.
292. Yang Q, Tofler GH, Cupples LA, Larson MG, Feng D, Lindpaintner K, et al. A genome-wide search for genes affecting circulating fibrinogen levels in the Framingham Heart Study. *Thrombosis Research*. 2003;110: 57–64.
293. Soria JM, Almasy L, Souto JC, Buil A, Lathrop M, Blangero J, et al. A Genome Search for Genetic Determinants That Influence Plasma Fibrinogen Levels. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;105: 1287–1292. doi:10.1161/01.atv.0000161927.38739.6f
294. Somanath PR, Podrez EA, Chen J, Ma Y, Marchant K, Antoch M, et al. Deficiency in core circadian protein Bmal1 is associated with a prothrombotic and vascular phenotype. *Journal of Cellular Physiology*. 2011;226: 132–140.
295. Fort A, Borel C, Migliavacca E, Antonarakis SE, Fish RJ, Neerman-Arbez M. Regulation of fibrinogen production by microRNAs. *Blood*. 2010;302: 2608–2615. doi:10.1182/blood-2010-02-268011

296. Upchurch Jr, Ramdev N, Walsh MT, Loscalzo J. Prothrombotic Consequences of the Oxidation of Fibrinogen and their Inhibition by Aspirin. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 1998;5: 9–14.
297. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Annals of Internal Medicine*. 1993;118: 956–963.
298. Ding WY, Gupta D, Lip GYH. Atrial fibrillation and the prothrombotic state: revisiting Virchow's triad in 2020. *Heart*. 2020;106: 1205-1209. doi:10.1136/heartjnl-2020-316977
299. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279: 1477–1482.
300. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring Plasma Fibrinogen to Predict Stroke and Myocardial Infarction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;99: 1368–1377. doi:10.1161/01.atv.19.6.1368
301. Song J, Yu T, Sun Z, Li Z, He D, Sun Z. Comparison of prognostic significance between serum fibrinogen and Global Registry of Acute Coronary Events score for prognosis of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Coronary Artery Disease*. 2020;31: 124–129.
302. Tuut M. Smoking, Other Risk Factors and Fibrinogen Levels Evidence of Effect Modification. *Annals of Epidemiology*. 2001;181: 232–238. doi:10.1016/s1047-2797(00)00226-x
303. Liu L. Population based studies of fibrinogen in relation to other coronary heart disease risk factors, coronary heart disease and diabetes mellitus in Hong Kong. doi:10.5353/th_b3123744
304. Sinha RN, Hay C, MacFarlane IA. Changes in Fibrinogen and Prothrombin Fragment F1 2 following Cessation of Smoking. *Clinical Science*. 1996;72: 6. doi:10.1042/cs091006pb
305. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290: 932–940.
306. A AS, Agale SA, Dept of Pulmonary Medicine, Grant Govt Medical College, Mumbai, India. Serum Fibrinogen Level in COPD Patients- A Comparative Study. *Journal of Medical Science And clinical Research*. 2018;78: 82-84. doi:10.18535/jmscr/v6i6.116
307. Kim TH, Oh DK, Oh Y-M, Lee SW, Do Lee S, Lee JS. Fibrinogen as a potential biomarker for clinical phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Thoracici Disease*. 2018;10: 5260–5268.

308. Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briët E, Vandenbroucke JP. Factor VII and Fibrinogen Levels as Risk Factors for Venous Thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 1994;105: 719–722. doi:10.1055/s-0038-1642511
309. van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly. *Thrombosis and Haemostasis*. 2003;114: 2677–2678.
310. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1994;114: 54–59.
311. Cooper J, Douglas AS. Fibrinogen level as a predictor of mortality in survivors of myocardial infarction. *Fibrinolysis*. 1991;108: 105–108. doi:10.1016/0268-9499(91)90051-5
312. Resch KL. Fibrinogen and Viscosity as Risk Factors for Subsequent Cardiovascular Events in Stroke Survivors. *Annals of Internal Medicine*. 1992;291: 371. doi:10.7326/0003-4819-117-5-371
313. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: the Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 2007;115: 2119–2127.
314. Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS, Aleksic N, Nieto FJ, et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation*. 1999;100: 736–742.
315. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation*. 2000;102: 1634–1638.
316. Plasma Fibrinogen Level and the Risk of Major Cardiovascular Diseases and Nonvascular Mortality: An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA*. 2005;294: 2848. doi:10.1001/jama.294.22.2848-a
317. Tracy RP, Arnold AM, Ettinger W, Fried L, Meilahn E, Savage P. The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the cardiovascular health study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19: 1776–1783.
318. Kannel WB, D’Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. *American Heart Journal*. 1987;185: 1006–1010. doi:10.1016/0002-8703(87)90063-9
319. Klovaite J, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A, Benn M. Elevated Fibrinogen Levels Are Associated with Risk of Pulmonary Embolism, but Not with Deep Venous Thrombosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;115: 286–293. doi:10.1164/rccm.201207-1232oc

320. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry*. 1991;162: 10363–10370. doi:10.1021/bi00107a001
321. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*. 2000;407: 258–264.
322. Degen SJF, Friezner Degen SJ, Davie EW. Nucleotide sequence of the gene for human prothrombin. *Biochemistry*. 1987;158: 6165–6177. doi:10.1021/bi00393a033
323. Walz DA, Hewett-Emmett D, Seegers WH. Amino acid sequence of human prothrombin fragments 1 and 2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1977;142: 1969–1972. doi:10.1073/pnas.74.5.1969
324. Degen SJ, MacGillivray RT, Davie EW. Characterization of the complementary deoxyribonucleic acid and gene coding for human prothrombin. *Biochemistry*. 1983;22: 2087–2097.
325. Krishnaswamy S, Church WR, Nesheim ME, Mann KG. Activation of human prothrombin by human prothrombinase. Influence of factor Va on the reaction mechanism. *Journal of Biology and Chemistry*. 1987;262: 3291–3299.
326. Rabiet MJ, Furie BC, Furie B. Molecular defect of prothrombin Barcelona. Substitution of cysteine for arginine at residue 273. *Journal of Biology and Chemistry*. 1986;261: 15045–15048.
327. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;118: 3698–3703. doi:10.1182/blood.v88.10.3698.bloodjournal88103698
328. Degen SJF, Friezner Degen SJ, Rajput B, Reich E, Davie EW. Coagulation and Fibrinolysis: Characterization of the Human Prothrombin and Human Tissue-Plasminogen Activator Genes. *Protides of the Biological Fluids*. 1985;78: 47–50. doi:10.1016/b978-0-08-033215-4.50014-5
329. Cattaneo M, Chantarangkul V, Taioli E, Santos JH, Tagliabue L. The G20210A mutation of the prothrombin gene in patients with previous first episodes of deep-vein thrombosis: prevalence and association with factor V G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and plasma prothrombin levels. *Thrombosis Research*. 1999;93: 1–8.
330. Folsom AR, Cushman M, Tsai MY, Heckbert SR, Aleksic N. Prospective study of the G20210A polymorphism in the prothrombin gene, plasma prothrombin concentration, and incidence of venous thromboembolism. *American Journal of Hematology*. 2002;71: 285–290.
331. McGlennen RC, Key NS. Clinical and laboratory management of the prothrombin G20210A mutation. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2002;126: 1319–1325.

332. Gewirtz AM, Keefer M, Doshi K, Annamalai AE, Chiu HC, Colman RW. Biology of human megakaryocyte factor V. *Blood*. 1986;67: 1639–1648.
333. Camire RM, Pollak ES, Kaushansky K, Tracy PB. Secretable Human Platelet-Derived Factor V Originates From the Plasma Pool. *Blood*. 1998;119: 3035–3041. doi:10.1182/blood.v92.9.3035.421k54_3035_3041
334. Kane WH, Ichinose A, Hagen FS, Davie EW. Cloning of cDNAs coding for the heavy chain region and connecting region of human factor V, a blood coagulation factor with four types of internal repeats. *Biochemistry*. 1987;158: 6508–6514. doi:10.1021/bi00394a033
335. Pittman DD, Marquette KA, Kaufman RJ. Role of the B domain for factor VIII and factor V expression and function. *Blood*. 1994;115: 4214–4225. doi:10.1182/blood.v84.12.4214.bloodjournal84124214
336. Pipe SW, Morris JA, Shah J, Kaufman RJ. Differential Interaction of Coagulation Factor VIII and Factor V with Protein Chaperones Calnexin and Calreticulin. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273: 8537–8544. doi:10.1074/jbc.273.14.8537
337. Kane WH, Davie EW. Blood coagulation factors V and VIII: structural and functional similarities and their relationship to hemorrhagic and thrombotic disorders. *Blood*. 1988;71: 539–555.
338. Orfeo T, Brufatto N, Nesheim ME, Xu H, Butenas S, Mann KG. The factor V activation paradox. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279: 19580–19591.
339. Srivastava A, Quinn-Allen MA, Kim SW, Kane WH, Lentz BR. Soluble Phosphatidylserine Binds to a Single Identified Site in the C2 Domain of Human Factor Va†. *Biochemistry*. 2001;172: 8246–8255. doi:10.1021/bi010449k
340. Wang H, Riddell DC, Guinto ER, MacGillivray RTA, Hamerton JL. Localization of the gene encoding human Factor V to chromosome 1q21–25. *Genomics*. 1988;78: 324–328. doi:10.1016/0888-7543(88)90021-3
341. Cripe LD, Moore KD, Kane WH. Structure of the gene for human coagulation factor V. *Biochemistry*. 1992;163: 3777–3785. doi:10.1021/bi00130a007
342. Delahousse B, Lochmann S, Pouplard C, Fimbel B, Charbonnier B, Gruel Y. Pseudo-homozygous activated protein C resistance due to coinheritance of heterozygous factor V Leiden mutation and type I factor V deficiency. Variable expression when analyzed by different activated protein C resistance functional assays. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 1997;104: 503–510. doi:10.1097/00001721-199711000-00004
343. Dahlbäck B. Procoagulant and anticoagulant properties of coagulation factor V: Factor V Leiden (APC resistance) causes hypercoagulability by dual mechanisms. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1999;99: 415–422. doi:10.1016/s0022-2143(99)90018-5

344. Camire RM, Bos MHA. The molecular basis of factor V and VIII procofactor activation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;105: 1951–1961. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03622.x
345. Shen L, Dahlbäck B. Factor V and protein S as synergistic cofactors to activated protein C in degradation of factor VIIIa. *Journal of Biological Chemistry*. 1994;269: 18735–18738.
346. Rietveld IM, Bos MHA, Lijfering WM, Li-Gao R, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. Factor V levels and risk of venous thrombosis: The MEGA case-control study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2018;2: 320–326.
347. Redondo M, Watzke HH, Stucki B, Sulzer I, Demarmels Biasiutti F, Binder BR, et al. Coagulation Factors II, V, VII, and X, Prothrombin Gene 20210G→A Transition, and Factor V Leiden in Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;102: 1020–1025. doi:10.1161/01.atv.19.4.1020
348. Masys DR, Bajaj SP, Rapaport SI. Activation Of Human Factor VII By Activated Factors IX And X In Purified Systems. *Oral Presentations*. 1981;75: 82-84. doi:10.1055/s-0038-1652219
349. Iwanaga S, Nishimura H, Kawabata S-I, Kisiel W, Hase S, Ikenaka T. A New Trisaccharide Sugar Chain Linked to a Serine Residue in the First EGF-Like Domain of Clotting Factors VII and IX and Protein Z. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1990;75: 121–131. doi:10.1007/978-1-4615-3806-6_12
350. Sabharwal AK, Birktoft JJ, Gorka J, Wildgoose P, Petersen LC, Paul Bajaj S. High Affinity Ca²⁺-binding Site in the Serine Protease Domain of Human Factor VIIa and Its Role in Tissue Factor Binding and Development of Catalytic Activity. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;274: 15523–15530. doi:10.1074/jbc.270.26.15523
351. Scipio RGD, Di Scipio RG, Hermodson MA, Yates SG, Davie EW. A comparison of human prothrombin, factor IX (Christmas factor), factor X (Stuart factor), and protein S. *Biochemistry*. 1977;26: 698–706. doi:10.1021/bi00623a022
352. Pike ACW, Brzozowski AM, Roberts SM, Olsen OH, Persson E. STRUCTURE OF HUMAN FACTOR VIIIA AND ITS IMPLICATIONS FOR THE TRIGGERING OF BLOOD COAGULATION. 1999. doi:10.2210/pdb1qfk/pdb
353. Tuddenham EGD, Cooper DN. *The Molecular Genetics of Haemostasis and Its Inherited Disorders*. Oxford University Press, USA. 1994;24:55-57.
354. Sudhakar K, Fay PJ. Effects of copper on the structure and function of factor VIII subunits: evidence for an auxiliary role for copper ions in cofactor activity. *Biochemistry*. 1998;37: 6874–6882.
355. Tuddenham EGD, Lane RS, Rotblat F, Johnson AJ, Snape TJ, Middleton S, et al. Response to infusions of polyelectrolyte fractionated human factor VIII concentrate in human haemophilia A and von

- Willebrand's disease. *British Journal of Haematology*. 1982;104: 259–267. doi:10.1111/j.1365-2141.1982.tb03888.x
356. Hsu T-C, Pratt KP, Thompson AR. The factor VIII C1 domain contributes to platelet binding. *Blood*. 2008;224: 200–208. doi:10.1182/blood-2007-01-068957
357. Wang Q, Dong B, Firman J, Wu W, Roberts S, Moore AR, et al. Evaluation of the biological differences of canine and human factor VIII in gene delivery: implications in human hemophilia treatment. *Gene Therapy*. 2016;23: 597–605.
358. Toole JJ, Knopf JL, Wozney JM, Sultzman LA, Buecker JL, Pittman DD, et al. Molecular cloning of a cDNA encoding human antihemophilic factor. 1984. *Biotechnology*. 1992;24: 310–315.
359. Wood WI, Capon DJ, Simonsen CC, Eaton DL, Gitschier J, Keyt B, et al. Expression of active human factor VIII from recombinant DNA clones. *Nature*. 1984;312: 330–337.
360. Levinson B, Kenwick S, Lakich D, Hammonds G, Gitschier J. A transcribed gene in an intron of the human factor VIII gene. *Genomics*. 1990;92: 1–11. doi:10.1016/0888-7543(90)90512-s
361. Figueiredo MS, Brownlee GG. cis-acting elements and transcription factors involved in the promoter activity of the human factor VIII gene. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270: 11828–11838.
362. McGlynn LK, Mueller CR, Begbie M, Notley CR, Lillicrap D. Role of the liver-enriched transcription factor hepatocyte nuclear factor 1 in transcriptional regulation of the factor V111 gene. *Molecular and Cellular Biology*. 1996;102: 1936–1945. doi:10.1128/mcb.16.5.1936
363. Eriksson RK, Fenge C, Lindner-Olsson E, Ljungqvist C, Rosenquist J, Smeds AL, et al. The manufacturing process for B-domain deleted recombinant factor VIII. *Seminars in Hematology*. 2001;38: 24–31.
364. Fay PJ. Activation of factor VIII and mechanisms of cofactor action. *Blood Reviews*. 2004;18: 1–15.
365. Brummel-Ziedins KE, Pouliot RL, Mann KG. Thrombin generation: phenotypic quantitation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2: 281–288.
366. Lenting PJ, Van Schooten CJM, Denis CV. Clearance mechanisms of von Willebrand factor and factor VIII. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;302: 1353–1360. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02572.x
367. Lenting PJ, Christophe OD, Guéguen P. The disappearing act of factor VIII. *Haemophilia*. 2008;105: 6–15. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01864.x
368. Lillicrap D. Extending half-life in coagulation factors: where do we stand? *Thrombosis Research*. 2008;105: S2–S8. doi:10.1016/s0049-3848(08)70027-6

369. O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan MA. Marked elevation of thrombin generation in patients with elevated FVIII:C and venous thromboembolism. *British Journal of Haematology*. 2001;108: 687–691. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.03146.x
370. Oger E, Lacut K, Van Dreden P, Bressollette L, Abgrall J-F, Blouch M-T, et al. High plasma concentration of factor VIII coagulant is also a risk factor for venous thromboembolism in the elderly. *Haematologica*. 2003;88: 465–469.
371. Ota S, Yamada N, Ogihara Y, Tsuji A, Ishikura K, Nakamura M, et al. High plasma level of factor VIII: an important risk factor for venous thromboembolism. *Circulation Journal*. 2011;75: 1472–1475.
372. Jenkins PV, Vince Jenkins P, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *British Journal of Haematology*. 2012;119: 653–663. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09134.x
373. Anker P in 't, Koopman M, Reitsma P, Prins M, van den Ende A, Büller H, et al. High Plasma Concentration of Factor VIIIc Is a Major Risk Factor for Venous Thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2000;208: 5–9. doi:10.1055/s-0037-1613747
374. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2000;343: 457–462.
375. Benjaber K, Constans J, Coughard A, Salmi L-R. High levels of factor VIIIc and risk of venous thrombosis: critical analysis of case-control studies. *La Revue de Médecine Interne*. 2003;24: 366–371.
376. Margetic S. Diagnostic algorithm for thrombophilia screening. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2010;48: 27–39.
377. Egeberg O. Clotting factor levels in patients with coronary atherosclerosis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1962;14: 253–258.
378. Rice GI, Grant PJ. FVIII coagulant activity and antigen in subjects with ischaemic heart disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998;80: 757–762.
379. Rumley A, Lowe GDO, Sweetnam PM, Yarnell JWG, Ford RP. Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Heart Study. *British Journal of Haematology*. 1999;162: 110–116. doi:10.1111/j.1365-2141.1999.01317.x
380. van der Meer FJ, Koster T, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thrombosis and Haemostasis*. 1997;78: 631–635.

381. Payne AB, Miller CH, Hooper WC, Lally C, Austin HD. High factor VIII, von Willebrand factor, and fibrinogen levels and risk of venous thromboembolism in blacks and whites. *Ethnic Diseases*. 2014;24: 169–174.
382. Ryland JK, Lawrie AS, Mackie IJ, Machin SJ. Persistent high factor VIII activity leading to increased thrombin generation - a prospective cohort study. *Thrombosis Research*. 2012;129: 447–452.
383. Mello TBT, Machado TFG, Montavão SAL, Ozello MC, Annichino-Bizzacchi JM. Assessing the Coagulation Factor Levels, Inherited Thrombophilia, and ABO Blood Group on the Risk for Venous Thrombosis Among Brazilians. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2009;25: 408–414. doi:10.1177/1076029607311777
384. Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR, Briët E, Rosendaal FR, Blann AD. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *The Lancet*. 1995;325: 152–155. doi:10.1016/s0140-6736(95)90166-3
385. Rietveld IM, Lijfering WM, le Cessie S, Bos MHA, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17: 99–109.
386. Zakai NA, Judd SE, Kissela B, Howard G, Safford MM, Cushman M. Factor VIII, Protein C and Cardiovascular Disease Risk: The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study (REGARDS). *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;118: 1305–1315.
387. Jagadeeswaran P, Lavelle DE, Kaul R, Mohandas T, Warren ST. Isolation and characterization of human factor IX cDNA: identification of Taq I polymorphism and regional assignment. *Somatic Cell and Molecular Genetics*. 1984;10: 465–473.
388. Atlas of Protein Sequence and Structure: Supplement. 1978.
389. Doolittle RF, Feng DF, Johnson MS. Computer-based characterization of epidermal growth factor precursor. *Nature*. 1984;307: 558–560.
390. Scipio RGD, Di Scipio RG, Kurachi K, Davie EW. Activation of human factor IX (Christmas factor). *Journal of Clinical Investigation*. 1978;72: 1528–1538. doi:10.1172/jci109073
391. Briët E, Bertina RM, van Tilburg NH, Veltkamp JJ. Hemophilia B Leyden. *New England Journal of Medicine*. 1982;305: 788–790. doi:10.1056/nejm198204013061306
392. Picketts DJ, D'Souza C, Bridge PJ, Lillicrap D. An A to T transversion at position –5 of the Factor IX promoter results in hemophilia B. *Genomics*. 1992;62: 161–163. doi:10.1016/0888-7543(92)90421-n

393. Camerino G, Mattei MG, Mattei JF, Jaye M, Mandel JL. Close linkage of fragile X-mental retardation syndrome to haemophilia B and transmission through a normal male. *Nature*. 1983;306: 701–704.
394. Noyes CM, Griffith MJ, Roberts HR, Lundblad RL. Identification of the molecular defect in factor IX Chapel Hill: substitution of histidine for arginine at position 145. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1983;80: 4200–4202.
395. McMullen BA, Fujikawa K, Kisiel W, Sasagawa T, Howald WN, Kwa EY, et al. Complete amino acid sequence of the light chain of human blood coagulation factor X: evidence for identification of residue 63 as .beta.-hydroxyaspartic acid. *Biochemistry*. 1983;85: 2875–2884.
doi:10.1021/bi00281a016
396. Fung MR, Hay CW, MacGillivray RT. Characterization of an almost full-length cDNA coding for human blood coagulation factor X. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1985;105: 3591–3595. doi:10.1073/pnas.82.11.3591
397. Scipio RGD, Di Scipio RG, Hermodson MA, Davie EW. Activation of human factor X (Stuart factor) by a protease from Russell's viper venom. *Biochemistry*. 1977;79: 5253–5260.
doi:10.1021/bi00643a015
398. Padmanabhan K, Padmanabhan KP, Tulinsky A, Park CH, Bode W, Huber R, et al. Structure of Human Des(1-45) Factor Xa at 2.2 Å Resolution. *Journal of Molecular Biology*. 1993;54: 947–966.
doi:10.1006/jmbi.1993.1441
399. Leytus SP, Foster DC, Kurachi K, Davie EW. Gene for human factor X: a blood coagulation factor whose gene organization is essentially identical with that of factor IX and protein C. *Biochemistry*. 1986;88: 5098–5102. doi:10.1021/bi00366a018
400. Lewis JH, Fresh JW, Ferguson JH. Congenital Hypoproconvertinemia. *Experimental Biology and Medicine*. 1953;22: 651–654. doi:10.3181/00379727-84-20741
401. Watzke HH, Wallmark A, Hamaguchi N, Giardina P, Stafford DW, High KA. Factor X Santo Domingo. Evidence that the severe clinical phenotype arises from a mutation blocking secretion. *Journal of Clinical Investigation*. 1991;88: 1685–1689.
402. Wieland K, Millar DS, Grundy CB, Mibashan RS, Kakkar VV, Cooper DN. Molecular genetic analysis of factor X deficiency: gene deletion and germline mosaicism. *Human Genetics*. 1991;86: 273–278.
403. Rasche H. Haemostasis and thrombosis: an overview. *European Heart Journal Supplements*. 2001;56: 3–7. doi:10.1016/s1520-765x(01)90034-3
404. de Visser MC, Poort SR, Vos HL, Rosendaal FR, Bertina RM. Factor X levels, polymorphisms in the promoter region of factor X, and the risk of venous thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;85: 1011–1017.

405. Paraboschi EM, Khera AV, Merlini PA, Gigante L, Peyvandi F, Chaffin M, et al. Rare variants lowering the levels of coagulation factor X are protective against ischemic heart disease. *Haematologica*. 2020;105: e365–e369.
406. Marlar RA, Kleiss AJ, Griffin JH. Mechanism of action of human activated protein C, a thrombin-dependent anticoagulant enzyme. *Blood*. 1982;59: 1067–1072.
407. Kisiel W. Human plasma protein C: isolation, characterization, and mechanism of activation by alpha-thrombin. *Journal of Clinical Investigations*. 1979;64: 761–769.
408. Plutzky J, Hoskins JA, Long GL, Crabtree GR. Evolution and organization of the human protein C gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986;83: 546–550.
409. Drakenberg T, Fernlund P, Roepstorff P, Stenflo J. beta-Hydroxyaspartic acid in vitamin K-dependent protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1983;80: 1802–1806.
410. Owen WG, Esmon CT. Functional properties of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *Journal of Biological Chemistry*. 1981;256: 5532–5535.
411. Fay PJ, Walker FJ. Inactivation of human factor VIII by activated protein C: evidence that the factor VIII light chain contains the activated protein C binding site. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*. 1989;32: 142–148. doi:10.1016/0167-4838(89)90153-2
412. Walker FJ. Regulation of activated protein C by protein S. The role of phospholipid in factor Va inactivation. *J Biol Chem*. 1981;256: 11128–11131.
413. Kato A, Miura O, Sumi Y, Aoki N. Assignment of the human protein C gene (PROC) to chromosome region 2q14→q21 by in situ hybridization. *Cytogenetic and Genome Research*. 1988;21: 46–47. doi:10.1159/000132503
414. Miao CH, Ho W-T, Greenberg DL, Davie EW. Transcriptional Regulation of the Gene Coding for Human Protein C. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;106: 9587–9594. doi:10.1074/jbc.271.16.9587
415. Matsuda M, Sugo T, Sakata Y, Murayama H, Mimuro J, Tanabe S, et al. A Thrombotic State Due to an Abnormal Protein C. *New England Journal of Medicine*. 1988;384: 1265–1268. doi:10.1056/nejm198811103191907
416. Romeo G, Hassan HJ, Staempfli S, Roncuzzi L, Cianetti L, Leonardi A, et al. Hereditary thrombophilia: identification of nonsense and missense mutations in the protein C gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987;84: 2829–2832.

417. Emmerich J, Alhenc-Gelas M, Aiach M, Fiessinger JN. Resistance to activated protein C: role in venous and arterial thrombosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1996;50: 56-61. doi:10.1016/0753-3322(96)84822-0
418. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thrombosis and Haemostasis*. 1997;77: 155-162.
419. Limperger V, Klostermeier UC, Kenet G, Holzhauser S, Alhenc GM, Finckh U, et al. Clinical and laboratory characteristics of children with venous thromboembolism and protein C-deficiency: an observational Israeli-German cohort study. *British Journal of Haematology*. 2014;167: 325-328. doi:10.1111/bjh.13039
420. Turan O, Üндar B, Günay T, Akkoçlu A. Investigation of inherited thrombophilias in patients with pulmonary embolism. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2013;24: 168-172. doi:10.1097/MBC.0b013e328359db0e
421. Martos L, Oto J, Fernández-Pardo Á, Plana E, Solmoirago MJ, Cana F, et al. Increase of Neutrophil Activation Markers in Venous Thrombosis-Contribution of Circulating Activated Protein C. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21: 235-239. doi:10.3390/ijms21165651
422. Altinisik J, Ates O, Ulutin T, Cengiz M, Buyru N. Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and protein C mutation frequency in Turkish venous thrombosis patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2008;14: 453-457. doi:10.1177/1076029607306404
423. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Veeger NJ, van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation*. 2008;118: 587-593. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.780759
424. Majid Z, Tahir F, Ahmed J, Arif TB, Haq A. Protein C Deficiency as a Risk Factor for Stroke in Young Adults: A Review. *Cureus*. 2020;12: 78-85. doi:10.7759/cureus.7472
425. Fair DS, Marlar RA. Biosynthesis and secretion of factor VII, protein C, protein S, and the Protein C inhibitor from a human hepatoma cell line. *Blood*. 1986;67: 64-70.
426. Koedam JA, Meijers JC, Sixma JJ, Bouma BN. Inactivation of human factor VIII by activated protein C. Cofactor activity of protein S and protective effect of von Willebrand factor. *Journal of Clinical Investigation*. 1988;82: 1236-1243.
427. Walker FJ, Chavin SI, Fay PJ. Inactivation of factor VIII by activated protein C and protein S. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1987;252: 322-328.

428. Reitter-Pfoertner S, Waldhoer T, Mayerhofer M, Eigenbauer E, Ay C, Mannhalter C, et al. The influence of thrombophilia on the long-term survival of patients with a history of venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013;109: 79–84.
429. Fair DS, Revak DJ. Quantitation of human protein S in the plasma of normal and warfarin-treated individuals by radioimmunoassay. *Thrombosis Research*. 1984;36: 527–535.
430. Dahlbäck B, Hildebrand B. Degradation of human complement component C4b in the presence of the C4b-binding protein-protein S complex. *Biochemical Journal*. 1983;75: 857–863.
doi:10.1042/bj2090857
431. Watkins PC, Eddy R, Fukushima Y, Byers MG, Cohen EH, Dackowski WR, et al. The gene for protein S maps near the centromere of human chromosome 3. *Blood*. 1988;74: 238–241.
doi:10.1182/blood.v71.1.238.bloodjournal711238
432. Gershagen S, Lundwall A, Fernlund P. Characterization of the human sex hormone binding globulin (SHBG) gene and demonstration of two transcripts in both liver and testis. *Nucleic Acids Research*. 1989;17: 9245–9258.
433. Ploos van Amstel HK, Reitsma PH, Bertina RM. The human protein S locus: identification of the PS alpha gene as a site of liver protein S messenger RNA synthesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1988;157: 1033–1038.
434. van Amstel HKP, Huisman MV, Reitsma PH, ten Cate JW, Bertina RM. Partial protein S gene deletion in a family with hereditary thrombophilia. *Blood*. 1989;75: 479–483.
doi:10.1182/blood.v73.2.479.bloodjournal732479
435. Bertina RM, Ploos van Amstel HK, van Wijngaarden A, Coenen J, Leemhuis MP, Deutz-Terlouw PP, et al. Heerlen polymorphism of protein S, an immunologic polymorphism due to dimorphism of residue 460. *Blood*. 1990;76: 538–548.
436. Castoldi E, Hackeng TM. Regulation of coagulation by protein S. *Current Opinion in Hematology*. 2008;70: 529–536. doi:10.1097/moh.0b013e328309ec97
437. Dahlbäck B, Villoutreix BO. The anticoagulant protein C pathway. *FEBS Letters*. 2005;579: 3310–3316.
438. Marlar RA, Gausman JN. Protein S abnormalities: a diagnostic nightmare. *American Journal of Hematology*. 2011;86: 418–421.
439. Gjonbrataj E, Kim JN, Gjonbrataj J, Jung HI, Kim HJ, Choi WI. Risk factors associated with provoked pulmonary embolism. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2017;32: 325–328.
doi:10.3904/kjim.2015.118

440. Kinoshita S, Iida H, Inoue S, Watanabe K, Kurihara M, Wada Y, et al. Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. *Clinical Biochemistry*. 2005;38: 188-194. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.05.006
441. Peterson CB, Blackburn MN. Isolation and characterization of an antithrombin III variant with reduced carbohydrate content and enhanced heparin binding. *Journal of Biological Chemistry*. 1985;260: 585-591.
442. Petersen TE, Dudek-Wojciechowska G, Sottrup-Jensen L, Magnusson S. The Primary Structure of Antithrombin-III. VIth International Congress on Thrombosis and Haemostasis. 1977. doi:10.1055/s-0039-1680621
443. Bock SC, Wion KL, Vehar GA, Lawn RM. Cloning and expression of the cDNA for human antithrombin III. *Nucleic Acids Research*. 1982;10: 8113–8125.
444. Johnson DJ, Huntington JA. Crystal structure of antithrombin in a heparin-bound intermediate state. *Biochemistry*. 2003;42: 58-64. doi:10.1021/bi034524y
445. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008;14: 1229–1239.
446. Rezaie AR. Calcium enhances heparin catalysis of the antithrombin-factor Xa reaction by a template mechanism. Evidence that calcium alleviates Gla domain antagonism of heparin binding to factor Xa. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273: 472-479. doi:10.1074/jbc.273.27.16824
447. Baglin TP, Carrell RW, Church FC, Esmon CT, Huntington JA. Crystal structures of native and thrombin-complexed heparin cofactor II reveal a multistep allosteric mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99: 11079–11084.
448. Quinsey NS, Greedy AL, Bottomley SP, Whisstock JC, Pike RN. Antithrombin: in control of coagulation. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2004;36. doi:10.1016/s1357-2725(03)00244-9
449. Margaglione M, Brancaccio V, De Lucia D, Martinelli I, Ciampa A, Grandone E, et al. Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism: distinct role in peripheral deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Chest*. 2000;118: 187-192. doi:10.1378/chest.118.5.1405
450. Di Minno MND, Dentali F, Lupoli R, Ageno W. Mild antithrombin deficiency and risk of recurrent venous thromboembolism: a prospective cohort study. *Circulation*. 2014;129: 497–503.
451. Sokol J, Timp JF, le Cessie S, van Hylckama-Vlieg A, Rosendaal FR, Kubisz P, et al. Mild antithrombin deficiency and risk of recurrent venous thromboembolism: results from the MEGA follow-up study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16: 680–688.

452. Nemerson Y, Repke D. Tissue factor accelerates the activation of coagulation factor VII: The role of a bifunctional coagulation cofactor. *Thrombosis Research*. 1985;86: 351–358. doi:10.1016/0049-3848(85)90270-1
453. Scarpati EM, Wen D, Broze GJ Jr, Miletich JP, Flandermeyer RR, Siegel NR, et al. Human tissue factor: cDNA sequence and chromosome localization of the gene. *Biochemistry*. 1987;26: 5234–5238.
454. Montgomery RR, Haberichter SL. Von Willebrand Factor Structure and Function. *Von Willebrand Disease*. 2011;7: 30–48. doi:10.1002/9781444329926.ch3
455. Shin Y. Structure and function of von Willebrand factor: The role of C-terminal cystine knot and von Willebrand factor C domains. *Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2017;323: 64–69. doi:10.2491/jjsth.28.64
456. Zhou YF, Springer TA. Crystal structure of human von Willebrand factor CTCK domain. *Protein data bank*. 2014. doi:10.2210/pdb4nt5/pdb
457. Spiel AO, Gilbert JC, Jilma B. von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2008;117: 1449–1459.
458. Lutsey PL, Windham BG, Misialek JR, Cushman M, Kucharska-Newton A, Basu S, et al. Long-Term Association of Venous Thromboembolism With Frailty, Physical Functioning, and Quality of Life: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of the American Heart Association*. 2020;25 e015656.
459. Leander K, Hallqvist J, Reuterwall C, Ahlbom A, de Faire AU. Family History of Coronary Heart Disease, a Strong Risk Factor for Myocardial Infarction Interacting with Other Cardiovascular Risk Factors: Results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Epidemiology*. 2001;189: 215–221. doi:10.1097/00001648-200103000-00014
460. Wang X, Zhao J, Zhang Y, Xue X, Yin J, Liao L, et al. Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8: 90371–90379.
461. Sakai H, Goto S, Kim JY, Aoki N, Abe S, Ichikawa N, et al. Plasma concentration of von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *Thrombosis and Haemostasis*. 2000;84: 204–209.
462. Ray KK, Morrow DA, Gibson CM, Murphy S, Antman EM, Braunwald E. Predictors of the rise in vWF after ST elevation myocardial infarction: implications for treatment strategies and clinical outcome: An ENTIRE-TIMI 23 substudy. *European Heart Journal*. 2005;26: 440–446.
463. Kyrle PA, Eichinger S. D-Dimer for Long-Term Risk Prediction in Patients After Acute Coronary Syndrome: Jack of All Trades, or Master of None? *Circulation*. 2018;102: 724–726.

464. Zhang M, Zhang J, Zhang Q, Yang X, Shan H, Ming Z, et al. D-dimer as a potential biomarker for the progression of COPD. *International Journal of Clinical Chemistry*. 2016;65: 55–59. doi:10.1016/j.cca.2016.01.024
465. Silva DR, Coelho AC, Gazzana MB, Menna Barreto SS, Knorst MM. D-dimer levels in stable COPD patients: a case-control study. *COPD*. 2012;9: 426–431.
466. Simes J, Robledo KP, White HD, Espinoza D, Stewart RA, Sullivan DR, et al. D-Dimer Predicts Long-Term Cause-Specific Mortality, Cardiovascular Events, and Cancer in Patients With Stable Coronary Heart Disease: LIPID Study. *Circulation*. 2018;138: 712–723.
467. Ridker PM, Hennekens CH, Cerskus A, Stampfer MJ. Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 1994;90: 2236–2240.
468. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, Chi G, Zacarkim MR, Romero G, et al. D-Dimer elevation and adverse outcomes. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2015;39: 255-259. doi:10.1007/s11239-014-1101-6
469. Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood*. 2003;101: 556-559. doi:10.1182/blood-2002-05-1416
470. Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 2003;33. doi:10.1159/000083822
471. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149: 481–90.
472. Peerschke EIB. Hematology: Clinical Principles and Applications. *Clinical Chemistry*. 2002;52: 2299–2299. doi:10.1093/clinchem/48.12.2299
473. Yamashita T. Virchow triad and beyond in atrial fibrillation. *Heart rhythm*. 2016;43: 2377–2378.
474. Schulze H, Shivdasani RA. Mechanisms of thrombopoiesis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;82: 1717–1724. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01426.x
475. Bombeli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM. Apoptotic Vascular Endothelial Cells Become Procoagulant. *Blood*. 1997;92: 2429–2442. doi:10.1182/blood.v89.7.2429
476. Daoust PR. Review of Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis. *New England Journal of Medicine*. 1992;372: 897–897. doi:10.1056/nejm199209173271222

477. Abshire TC, Jobe SM. Overview of the Coagulation System. *Transfusion Medicine and Hemostasis*. 2013;52: 587–592. doi:10.1016/b978-0-12-397164-7.00088-4
478. Singh I, Singh RI. Coagulation and bleeding disorders. *Clinical Molecular Medicine*. 2020;65: 341–352. doi:10.1016/b978-0-12-809356-6.00019-8
479. Smith SA, Morrissey JH. Interactions Between Platelets and the Coagulation System. *Platelets*. 2019;22: 393–400. doi:10.1016/b978-0-12-813456-6.00021-7
480. Green D. The Von Willebrand Factor. *Hemophilia and Von Willebrand Disease*. 2018;8: 135–148. doi:10.1016/b978-0-12-812954-8.00009-6
481. Yule J, Morgan NV, Poulter NS. New insights into glycoprotein Iba desialylation-mediated platelet clearance. *Platelets*. 2020;23: 621–623.
482. Ozen G, Aljesri K, Celik Z, Turkyilmaz G, Turkyilmaz S, Teskin O, et al. Mechanism of thromboxane receptor-induced vasoconstriction in human saphenous vein. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. 2020;151: 106476.
483. Sixma JJ, de Groot PG, Vink T, Lankhof H, Wu Y. 4.W24.4 Respective role of GPIb and GPIIb-IIIa in flow. *Atherosclerosis*. 1997;12: 293. doi:10.1016/s0021-9150(97)89518-4
484. Ratnoff OD. The blood clotting mechanism and its disorders. *Disease-a-Month*. 1965;18: 1–49. doi:10.1016/s0011-5029(65)80013-x
485. Pokhilko AV. Intrinsic Coagulation Pathway. *Thrombosis Research*. 2000;52: 285–293. doi:10.1016/s0049-3848(00)00252-8
486. Nakatomi Y, Nakagaki T. Current state of research on intrinsic pathway of blood coagulation ; Factor XII, factor XI and high-molecular-weight kininogen deficient mice. *Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2009;27: 323–328. doi:10.2491/jjsth.20.323
487. Iwata H, Kaibara M. Activation of factor IX by erythrocyte membranes causes intrinsic coagulation. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2002;52: 489–496. doi:10.1097/00001721-200209000-00003
488. Blokdijk GJ. *Coagulation Factor IX*. Third edition. 2018.
489. Nakagaki T, Foster DC, Berkner KL, Kisiel W. Initiation of the extrinsic pathway of blood coagulation: evidence for the tissue factor dependent autoactivation of human coagulation factor VII. *Biochemistry*. 1991;122: 10819–10824. doi:10.1021/bi00109a001
490. Wiiger M. Cellular Effects of Initiation of the Extrinsic Pathway of Blood Coagulation. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2000;27: 360–365. doi:10.1016/s1050-1738(01)00074-3

491. Vojacek JF. Should We Replace the Terms Intrinsic and Extrinsic Coagulation Pathways With Tissue Factor Pathway? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;43: 922–927. doi:10.1177/1076029616673733
492. Wallisch M, Olson SR, Crosby J, Johnson J, Murray SF, Shatzel JJ, et al. Evaluation of the Antihemostatic and Antithrombotic Effects of Lowering Coagulation Factor VII Levels in a Non-human Primate. *Cellular and Molecular Bioengineering*. 2020;13: 179–187.
493. Rapaport SI. The Initiation of the Tissue Factor Dependent Pathway of Blood Coagulation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1990;55: 97–103. doi:10.1007/978-1-4615-3806-6_10
494. Schreuder M, Reitsma PH, Bos MHA. Blood coagulation factor Va's key interactive residues and regions for prothrombinase assembly and prothrombin binding. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17: 1229–1239.
495. Srurk A. Factor XIII and fibrinolysis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 1992;76: 808. doi:10.1097/00001721-199212000-00026
496. Colucci M, Semeraro N. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: At the nexus of fibrinolysis and inflammation. *Thrombosis Research*. 2012;52: 314–319. doi:10.1016/j.thromres.2011.10.031
497. Monroe D, Hoffman M. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;25: 958–965. doi:10.1055/s-0037-1615947
498. Patri B, Sahu A, Pal S, Chakravarty S. The Cell Based Model of in-vivo Coagulation: A Work in Progress. *International Blood Research & Reviews*. 2016;62: 1–10. doi:10.9734/ibrr/2016/26906
499. Haynes LM, Dubief YC, Mann KG. Membrane Binding Events in the Initiation and Propagation Phases of Tissue Factor-initiated Zymogen Activation under Flow. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287: 5225–5234. doi:10.1074/jbc.m111.302075
500. Allen GA, Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. The effect of factor X level on thrombin generation and the procoagulant effect of activated factor VII in a cell-based model of coagulation. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2000;76: 3–7. doi:10.1097/00001721-200004001-00002
501. Günther A, Ruppert C. COAGULATION CASCADE | Antithrombin III. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. 2006;72: 486–490. doi:10.1016/b0-12-370879-6/00082-x
502. Mast AE. Tissue Factor Pathway Inhibitor. *Endothelial Biomedicine*. 1995;18: 922–931. doi:10.1017/cbo9780511546198.104
503. Fukudome K, Esmon CT. Identification, cloning, and regulation of a novel endothelial cell protein C/activated protein C receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 1994;269: 26486–26491.

504. Lu RL, Esmon NL, Esmon CT, Johnson AE. The active site of the thrombin-thrombomodulin complex. A fluorescence energy transfer measurement of its distance above the membrane surface. *Journal of Biological Chemistry*. 1989;264: 12956–12962.
505. Shannon T, James C. PROTEIN KINASE C INHIBITS FORMATION OF VA GENE TRANSCRIPTION INITIATION COMPLEX. *In Vitro Cellular and Developmental Biology-Animal*. 2004;26: 342-346. doi:10.1290/0311086
506. Takeyama M, Nogami K, Saenko EL, Soeda T, Nishiya K, Ogiwara K, et al. Protein S down-regulates factor Xase activity independent of activated protein C: specific binding of factor VIII(a) to protein S inhibits interactions with factor IXa. *British Journal of Haematology*. 2008;143: 409–420.
507. Kwaan HC, Samama MM, Nguyen G. Fibrinolytic System. *Clinical Thrombosis*. 2019;55: 23–32. doi:10.1201/9780429261879-6
508. Mosesson MW. Fibrin Polymerization and its Role in Regulating Hemostasis. *New Trends in Haemostasis*. 1990;128: 27–43. doi:10.1007/978-3-642-84318-1_3
509. Kruithof EKO. The Inhibitors of the Fibrinolytic System. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2001;72: 111–139. doi:10.1007/978-3-642-56637-0_5
510. Lichtin A, Bartholomew J. *The Coagulation Consult*. Springer. 2014; 22:. doi:10.1007/978-1-4614-9560-4
511. Undas A, Jankowski M, Kaczmarek P, Sladek K, Brummel-Ziedins K. Thrombin generation in chronic obstructive pulmonary disease: dependence on plasma factor composition. *Thrombosis Research*. 2011;128: e24–8.
512. Thomas B, Yuvarajan S. Plasma Fibrinogen in Chronic Obstructive Pulmonary Disease – A Cross Sectional Study Conducted in a Tertiary Care Hospital in Puducherry, India. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2016;72: 1–8. doi:10.9734/bjmmr/2016/24549
513. Lankeit M, Held M. Incidence of venous thromboembolism in COPD: linking inflammation and thrombosis? *European Respiratory Journal*. 2016;47:187-192. doi:10.1183/13993003.01679-2015
514. Sin DD, Wu L, Paul Man SF. The Relationship Between Reduced Lung Function and Cardiovascular Mortality. *Chest*. 2005;78: 1952–1959. doi:10.1378/chest.127.6.1952
515. Khan NA, Saini H, Mawari G, Kumar S, Hira HS, Daga MK. The Effect of Folic Acid Supplementation on Hyperhomocysteinemia and Pulmonary Function Parameters in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Study. *Journal of Clinical Diagnostic Research*. 2016;10: 17–21.
516. Chen Y, Liu S, Yao W. Imbalance Of Endogenous Hydrogen Sulfide And Homocysteine Pathway In Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combined With Cardiovascular Disease. C23. COPD

COMORBIDITIES: EXPANDING THE HORIZONS. 2012. doi:10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_meetingabstracts.a3985

517. Akhvlediani M, Vorobiova E, Emukhvari M, Gachechiladze D, Kvantaliani T. Relation between some markers of inflammation, thrombosis, homocystein, lipids and carotid arteries stenosis in patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018;75: e106. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.293
518. Bal Dit Sollier C, Drouet L. Involvement of thrombophilia in coronary thrombosis]. *Annals of Cardiology and Angiology*. 2017;66: 365–372.
519. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Archives Chest Disease*. 1997;52: 43–47.
520. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the third national health and nutrition examination. *The American Journal of Medicine*. 2003;165: 758–762. doi:10.1016/s0002-9343(03)00185-2
521. Wanner A, Schmid A. Faculty Opinions recommendation of Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment. Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature. 2010. doi:10.3410/f.2861958.2528057
522. Sambola A, Osende J, Hathcock J, Degen M, Nemerson Y, Fuster V, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation*. 2003;107: 973–977.
523. Jankowski M, Undas A, Kaczmarek P, Butenas S. Activated factor XI and tissue factor in chronic obstructive pulmonary disease: links with inflammation and thrombin generation. *Thrombosis Research*. 2011;127: 242–246.
524. Zuur-Telgen M, Van der Valk P, Zuur B, Van der Palen J, Kerstjens H, Brusse-Keizer M. Stable state fibrinogen is additive to MR-proADM as a predictor of mortality in COPD patients. 5.2 Monitoring Airway Disease. 2015. doi:10.1183/13993003.congress-2015.pa3362
525. Arregui MA, Ezquerro KL, López FC, Lacasa RC. Hypercoagulability state and endotelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2010;33: 78-84.
526. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;178: 765-771. doi:10.1164/rccm.200709-1412OC

527. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respiratory Research*. 2010;11: 63.
528. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinness C, Deans A. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2011;66: 174-181. doi:10.1136/thx.2010.157529
529. Polatli M, Cakir A, Cildag O, Bolaman AZ, Yenisey C, Yenicerioglu Y. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2008;26: 97–102.
530. Samareh F, Khorasani S. Correlation of CRP and serum fibrinogen levels with disease severity, clinical factors and pulmonary function tests in COPD patients. *Tanaffos*. 2010;9: 28-33.
531. Valipour A, Schreder M, Wolzt M, Saliba S, Kapiotis S, Eickhoff P. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Science*. 2008;115: 154-161. doi:10.1042/CS20070382
532. Waschki B, Watz H, Holz O, Magnussen H, Olejnicka B, Welte T. Plasminogen activator inhibitor-1 is elevated in patients with COPD independent of metabolic and cardiovascular function. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;12: 56-61. doi:10.2147/COPD.S128689
533. Jiménez D, Agustí A, Monreal M, Otero R, Huisman MV, Lobo JL. The rationale, design, and methods of a randomized, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of an active strategy for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Cardiology*. 2019;42: 82-87. doi:10.1002/clc.23161
534. Pang H, Wang L, Liu J, Wang S, Yang Y, Yang T. The prevalence and risk factors of venous thromboembolism in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Respiratory Journal*. 2018;12: 2573–2580.
535. Polosa R, Malerba M, Cacciola RR, Morjaria JB, Maugeri C, Prosperini G. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients. *Internal Emergency Medicine*. 2013;8: 567–574.
536. Roland MA, Seemungal TAR, Bhowmik A, Sapsford RJ, Wedzicha JA, MacCallum PK. P17 Effect of exacerbation on plasma levels of tissue factor in patients with COPD. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 1999;152: 544. doi:10.1097/00001721-199912000-00044
537. Husebø GR, Gabazza E, D’Alessandro C, Aanerud M, Toda M, Grønseth R. Coagulation markers in COPD. *Epidemiology*. 2018;34:S5-S9 doi:10.1183/13993003.congress-2018.0a1937

538. Song Y-J, Zhou Z-H, Liu Y-K, Rao S-M, Huang Y-J. Prothrombotic state in senile patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease combined with respiratory failure. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;25: 1184–1188. doi:10.3892/etm.2013.919
539. Daga MK, Kumar N, Mawari G, Singh S, Mahapatra SJ, Hussain M. Study of Prothrombotic Markers in COPD. *Journal of Advanced Research in Medicine*. 2020;7: 1–6.
540. Saldías PF, Díaz PO, Dreyse DJ, Gaggero BA, Sandoval AC, Lisboa BC. Etiology and biomarkers of systemic inflammation in mild to moderate COPD exacerbations. *Revista Medica de Chile*. 2012;140: 56-61.
541. van der Vorm LN, Li L, Huskens D, Hulstein JJJ, Roest M, de Groot PG. Acute exacerbations of COPD are associated with a prothrombotic state through platelet-monocyte complexes, endothelial activation and increased thrombin generation. *Respiratory Medicine*. 2020;171: 235-238. doi:10.1016/j.rmed.2020.106094
542. Løkke A, Christensen LB, Fuglsang C. Walk-in spirometry pilot project for discovering of early chronic obstructive pulmonary disease. *Ugeskrift for Laeger*. 2009;171: 3083–3088.
543. Nicholson PJ. The updated ATS/ERS spirometry technical standards. *Occupational Medicine*. 2020;43: 146–148. doi:10.1093/occmed/kqaa030
544. Matsuda T, Taniguchi H, Ando M, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K. COPD Assessment Test for measurement of health status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A cross-sectional study. *Respirology*. 2017;22: 721–727.
545. Kardos P, Vogelmeier CF, Worth H, Buhl R, Obermoser V, Criée C-P. COPD Assessment Test Changes from Baseline Correlate with COPD Exacerbations: A Longitudinal Analysis of the DACCORD Observational Study. *Lung*. 2020;55:542-547. doi:10.1007/s00408-020-00357-y
546. Miller G, Myers GL, Eckfeldt JH, Greenberg N. Calculating eGFR using the MDRD equation. *QJM*. 2006;52: 142–143. doi:10.1093/qjmed/hcl142
547. Salgado ALF de A, Carvalho L de, Oliveira AC, Santos VN dos, Vieira JG, Parise ER. Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2010;47: 165–169.
548. HeartScore®. Available: <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/HeartScore>
549. Michałowska J. Charlson Comorbidity Index Calculator. Omni Calculator. 29 Jul 2020. Available: <https://www.omnicalculator.com/health/cci>

550. Bannay A, Chaignot C, Blotière PO, Basson M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Medical Care*. 2016;54:188-194.
551. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood*. 2000;95: 982-984.
552. Chandler WL, Rodgers GM, Sprouse JT, Thompson AR. Elevated hemostatic factor levels as potential risk factors for thrombosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2002;126: 1405–1414.
553. Bucciarelli P, Passamonti SM, Biguzzi E, Gianniello F, Franchi F, Mannucci PM, et al. Low borderline plasma levels of antithrombin, protein C and protein S are risk factors for venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10: 1783–1791.
554. Morgan AD, Herrett E, De Stavola BL, Smeeth L, Quint JK. COPD disease severity and the risk of venous thromboembolic events: a matched case-control study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11: 899–908.
555. Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal Supplement*. 2003;46. doi:10.1183/09031936.03.00004603a
556. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*. 2010;35: 1243–1248.
557. Dong W, Zhu Y, Du Y, Ma S. Association between features of COPD and risk of venous thromboembolism. *Clinical Respiratory Journal*. 2019;13: 652-657. doi:10.1111/crj.13051
558. Thålin C, Hisada Y, Lundström S, Mackman N, Wallén H. Neutrophil Extracellular Traps: Villains and Targets in Arterial, Venous, and Cancer-Associated Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019;39: 1724–1738.
559. Noubouossie DF, Reeves BN, Strahl BD, Key NS. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight. *Blood*. 2019;131: 789-794. doi:10.1182/blood-2018-10-862243
560. McDonald B, Davis RP, Kim SJ, Tse M, Esmon CT, Kolaczkowska E, et al. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood*. 2017;129: 1234-1237. doi:10.1182/blood-2016-09-741298
561. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13: 235-238. doi:10.1038/nri3345
562. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, Cherpokova D, McConkey M, Chappell RJ, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Science Translational Medicine*. 2018;10: 78-82. doi:10.1126/scitranslmed.aan8292

563. Savchenko AS, Martinod K, Seidman MA, Wong SL, Borissoff JJ, Piazza G, et al. Neutrophil extracellular traps form predominantly during the organizing stage of human venous thromboembolism development. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12: 55-60. doi:10.1111/jth.12571
564. Mangold A, Alias S, Scherz T, Hofbauer M, Jakowitsch J, Panzenböck A, et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circulatory Research*. 2015;116: 345-348. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304944
565. de Boer OJ, Li X, Teeling P, Mackaay C, Ploegmakers HJ, van der Loos CM, et al. Neutrophils, neutrophil extracellular traps and interleukin-17 associate with the organisation of thrombi in acute myocardial infarction. *Thrombosis and Haemostasis*. 2013;109: 782-785. doi:10.1160/TH12-06-0425
566. Laridan E, Denorme F, Desender L, François O, Andersson T, Deckmyn H, et al. Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi. *Annals of Neurology*. 2017;82: 254-258. doi:10.1002/ana.24993
567. Hoenderdos K, Condliffe A. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2013;48: 531-539.
568. Lonergan M, Dicker AJ, Crichton ML, Keir HR, Van Dyke MK, Mullerova H, et al. Blood neutrophil counts are associated with exacerbation frequency and mortality in COPD. *Respiratory Research*. 2020;21: 166.
569. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*. 1993;82: 513-520.
570. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, Zwaginga JJ, van den Bogaard B, Reitsma PH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circulatory Research*. 2005;96: 152-158. doi:10.1161/01.RES.0000163015.67711.AB
571. Emmanuel KE, Nassar M, Nso N. Prognostic Value of Cardiovascular Testing in Asymptomatic Patients With a History of Cardiovascular Disease: A Review of Contemporary Medical Literature. *Cureus*. 2021;13; 352-355. doi:10.7759/cureus.16892
572. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9: 156-161. doi:10.3389/fimmu.2018.00430
573. Coagulation and the Coagulation Cascade. *Cardiology and Cardiac Catheterisation*. 2001;98: 93-103. doi:10.1201/b14736-11

574. Shearer MJ, Seghatchian MJ. Vitamin K and Vitamin K-Dependent Proteins: Analytical, Physiological, and Clinical Aspects. CRC Press. 1993;27: 72-78.
575. Kim J-A, Kim J-E, Song SH, Kim HK. Influence of blood lipids on global coagulation test results. *Annals of Laboratory Medicine*. 2015;35: 15–21.
576. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186: 872-874. doi:10.1164/rccm.201201-0034OC
577. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GDO, Collins R, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005;294: 1799–1809.
578. Agustí A, Faner R. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2012;9: 43–46.
579. Divo MJ, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, de-Torres JP, Zulueta JJ, et al. COPD comorbidities network. *European Respiratory Journal*. 2015;46: 640–650.
580. Divo M, Celli BR. Multimorbidity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2020;78: 405–419. doi:10.1016/j.ccm.2020.06.002
581. Tofler GH, Massaro J, Levy D, Mittleman M, Sutherland P, Lipinska I, et al. Relation of the prothrombotic state to increasing age (from the Framingham Offspring Study). *American Journal of Cardiology*. 2005;96: 1280–1283.
582. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood*. 1995;85: 3144–3149.
583. Lipinska I. Variability and Associations of Fibrinogen and C-reactive Protein in the Framingham Offspring Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;103: 146. doi:10.1016/s0735-1097(97)84339-2
584. Tzoran I, Hoffman R, Monreal M. Hemostasis and Thrombosis in the Oldest. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2018;44: 624–631.
585. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood*. 1995;85: 3144–3149.
586. Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J, Grezchnik E, Easton L. Cross-laboratory audit of normal reference ranges and assessment of ABO blood group, gender and age on detected levels of plasma coagulation factors. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2005;16: 597–605.

587. Franchini M. Hemostasis and aging. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2006;55: 144–131. doi:10.1016/j.critrevonc.2006.06.004
588. Dolan G, Neal K, Cooper P, Brown P, Preston FE. Protein C, antithrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood group. *British Journal of Haematology*. 1994;132: 798–803. doi:10.1111/j.1365-2141.1994.tb04832.x
589. Busch G, Seitz I, Steppich B, Hess S, Eckl R, Schömig A, et al. Coagulation factor Xa stimulates interleukin-8 release in endothelial cells and mononuclear leukocytes: implications in acute myocardial infarction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25: 189-192. doi:10.1161/01.ATV.0000151279.35780.2d
590. Cleaver O, Melton DA. Endothelial signaling during development. *Nature Medicine*. 2003;9: 661–668.
591. Tan KT, Lip GY. Fondaparinux. *Current Pharmaceutical Design*. 2005;11: 176-179. doi:10.2174/1381612053382089
592. Konstantinides S, Münzel T. Hamostaseologie. 2012;32: 55-57. doi:10.5482/HAMO-12-05-0010
593. Girolami A, Candeo N, Vettore S, Lombardi AM, Girolami B. The clinical significance of the lack of arterial or venous thrombosis in patients with congenital prothrombin or FX deficiency. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;29: 1535-1536. doi:10.1007/s11239-009-0342-2
594. Uprichard J, Perry DJ. Factor X deficiency. *Blood Reviews*. 2002;52: 16. doi:10.1054/blre.2002.0191
595. Ariëns RA, Kohler HP, Mansfield MW, Grant PJ. Subunit antigen and activity levels of blood coagulation factor XIII in healthy individuals. Relation to sex, age, smoking, and hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19: 2012–2016.
596. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds L-J. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: an in vitro demonstration. *Circulation*. 2002;106: 905–908.
597. van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Gerdes VEA, Büller HR, Dekkers OM, et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;29: 2483–2493.
598. Lee KW, Lip GY. Effects of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis, and platelet reactivity: a systematic review. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163: 156-158. doi:10.1001/archinte.163.19.2368

4. Περίληψη στα Ελληνικά

ΤΙΤΛΟΣ: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και θρομβοεμβολικής νόσου. Οι μηχανισμοί που προάγουν τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο περιλαμβάνουν: 1) την συστηματική φλεγμονή, 2) την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, 3) το οξειδωτικό στρες και 4) την υποξία, είτε συνεχή στους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, είτε διαλείπουσα κατά τη διάρκεια της άσκησης και του ύπνου.

ΣΚΟΠΟΣ: 1) Η ανάδειξη της υπερπηκτικότητας στη ΧΑΠ μέσω της μέτρησης των παραγόντων και αναστολέων πήξης και 2) η εκτίμηση του βαθμού της υπερπηκτικότητας.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Πρόκειται μία μελέτη υγιών-μαρτύρων όπου συγκρίθηκαν τα επίπεδα των παραγόντων πήξης: ινωδογόνο, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, D-dimers, των φυσικών αναστολέων πήξης: πρωτεΐνη S, πρωτεΐνη C και αντιθρομβίνη, καθώς και των INR, PT και aPTT ανάμεσα σε 103 πάσχοντες από ΧΑΠ σπιρομετρικού σταδίου I-IV και 42 υγιείς μάρτυρες, καπνιστές, παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Ασθενείς που λάμβαναν αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς με ΧΑΠ είχαν υψηλότερα επίπεδα : 1) δ-διμερών [360 (230-600) έναντι 240 (180-400) ng/mL, $p=0.001$], 2) ινωδογόνου (399 ± 82 έναντι 346 ± 65 mg/dL, $p<0.001$), 3) παράγοντα II (122 ± 22 έναντι 109 ± 19 , $p=0.004$), 4) παράγοντα V (131 ± 25 έναντι 121 ± 19 , $p=0.015$), 5) παράγοντα VIII (143 ± 32 έναντι 122 ± 20 , $p<.001$) και 6) παράγοντα X [111 (94-134) έναντι 98 (88-107), $p=0.002$] και χαμηλότερα επίπεδα: 1) πρωτεΐνης S [95 (85-105) έναντι 116 (98-121), $p<0.001$] και 2) αντιθρομβίνης (94.4 ± 11.5 έναντι 102.3 ± 13.2 , $p=0.001$) εν συγκρίσει με τους υγιείς. Εν συνεχεία στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ έγινε περαιτέρω ταξινόμηση ανάλογα με τα σπιρομετρικά στάδια, τις ομάδες της GOLD, το CAT σκορ (CAT<10 έναντι CAT ≥10) και το ιστορικό παροξύνσεων (<2 έναντι ≥2) και ακολούθησε στατιστική ανάλυση ανάμεσα στους παράγοντες πήξης και τις υποκατηγορίες των ασθενών με ΧΑΠ. Ειδικότερα ο παράγοντας II εμφάνισε συσχέτιση με τα σπιρομετρικά στάδια κατά GOLD ($p=0.006$), το επίπεδο της σπιρομετρικής

απόφραξης (FEV1) ($p=0.003$), τα γκρουπ της ΧΑΠ κατά GOLD ($p=0.017$) και τον αριθμό των παροξύνσεων ($p=0.005$), ο παράγοντας V με το επίπεδο της σπυρομετρικής απόφραξης (FEV1) ($p=0.018$) και τον αριθμό των παροξύνσεων ($p=0.018$), ο παράγοντας X με τα σπυρομετρικά στάδια κατά GOLD ($p=0.015$), το επίπεδο της σπυρομετρικής απόφραξης (FEV1) ($p=0.001$), τα groups της ΧΑΠ κατά GOLD ($p=0.002$), το βαθμό συμπτωμάτων (CAT score) ($p=0.034$) και τον αριθμό των παροξύνσεων ($p=0.003$) και η πρωτεΐνη S με το βαθμό συμπτωμάτων (CAT score) ($p=0.033$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση που διενεργήθηκε οι παράγοντες πήξης II, V, X και τα δ-διμερή συσχετίστηκαν με παραμέτρους βαρύτητας της ΧΑΠ, το ινωδογόνο, ο παράγοντας VIII, η πρωτεΐνη S και η αντιθρομβίνη με παραμέτρους συστηματικής φλεγμονής και οι παράγοντες II και X με το λιπιδαιμικό προφίλ.

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος και οι συννοσηρότητες εκτιμήθηκαν με το Heart score και τον δείκτη Charlson comorbidity index, αντίστοιχα και δεν διέφεραν ανάμεσα στις δύο ομάδες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η παρούσα μελέτη διερεύνησε και ανέδειξε την ύπαρξη υπερπηκτικότητας σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ. Επίσης τα ευρήματα αυτής αποτελούν ισχυρή ένδειξη για την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας, της βαρύτητας και της προόδου της ΧΑΠ, του επιπέδου των συμπτωμάτων και του ιστορικού παροξύνσεων της νόσου και προθρομβωτικής κατάστασης των ασθενών.

5. Περίληψη στα Αγγλικά

Title: Prothrombotic state in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Christos Kyriakopoulos

University of Ioannina Faculty of Medicine

Respiratory Medicine Department

BACKGROUND: Patients with COPD have an increased risk of cardiovascular disease and venous thromboembolism. Evidence illustrates four possible synergistic mechanisms: 1) systemic inflammation, 2) platelet activation, 3) oxidative stress, and 4) hypoxia, either sustained in severe COPD or intermittent during exercise and sleep.

RESEARCH QUESTION: This study aimed to investigate whether patients with stable COPD have a prothrombotic state compared to COPD-free smokers with the equivalent burden of comorbidities as well as to explore potential associations of coagulation factors and inhibitors with markers of COPD severity, inflammation and lipid profile.

STUDY DESIGN AND METHODS: We conducted a case-control study comparing levels and activity of coagulation factors: Fibrinogen, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX as well as levels of d-dimers, INR, aPTT, protein S, proteins C and antithrombin (AT) between 103 patients with COPD and 42 control subjects matched for age, BMI and sex. We also performed a univariate logistic regression analysis for each coagulation factor, followed by multivariable logistic regression analysis, to identify independent variables associated with hypercoagulability in patients with COPD.

RESULTS: Age, sex and comorbidities were not significantly different between groups. Compared to control subjects, patients with COPD had higher levels of: D-dimers [360 (230-600) vs. 240 (180-400) ng/mL, $p=0.001$], fibrinogen (399 ± 82 vs. 346 ± 65 , $p<0.001$) mg/dL, FII (122 ± 22 vs. 109 ± 19 , $p=0.004$), FV (131 ± 25 vs. 121 ± 19 , $p=0.015$), FVIII (143 ± 32 vs. 122 ± 20 , $p<0.001$), FX [111 (94-134) vs. 98 (88-107), $p=0.002$] and lower levels of: Protein S [95 (85-105) vs. 116 (98-121), $p<0.001$], and AT (94.4 ± 11.5 vs. 102.3 ± 13.2 , $p=0.001$). In patients with COPD, levels of coagulation factors and inhibitors were determined in subgroups defined by airflow limitation severity, GOLD COPD stage, CAT score and exacerbation history. Significant differences were found predominantly in subgroups with more severe disease: (i) higher levels of FII in patients with more severe airflow limitation

($p=0.003$), advanced GOLD COPD stage ($p=0.017$), and frequent exacerbations ($p=0.005$); (ii) higher levels of FV in patients with more severe airflow limitation ($p=0.018$), and frequent exacerbations ($p=0.018$); (iii) higher levels of FX in patients with more severe airflow limitation ($p=0.001$), advanced GOLD COPD stage ($p=0.002$), frequent exacerbations ($p=0.003$) and more impaired health status, as reflected by higher CAT score ($p=0.034$); (iv) lower Protein S levels in COPD patients with higher CAT score ($p=0.033$). In multivariable regression analyses, FII, FV, FX and D-dimers were associated with parameters of COPD severity; fibrinogen, FVIII, Protein S and AT were associated with parameters of systemic inflammation; and FII and FX were associated with LDL levels.

Cardiovascular risk and the concurrent comorbidities were evaluated with Heart score and Charlson comorbidity index, respectively, and did not differ significantly between the two groups.

INTERPRETATION: Patients with stable COPD have increased levels of key coagulation factors and decreased levels of coagulation inhibitors, namely protein S and AT, compared to COPD-free smokers. Altered levels of coagulation factors and inhibitors were associated with COPD severity, systemic inflammation and lipid status.

