

Η επίδραση της χορήγησης στατινών στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο

✦ **Βασίλειος Σπ. Τσαλκάνης**

Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Καρδιολογικό Τμήμα Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

Νικόλαος Γ. Γαλανόπουλος

Διευθυντής ΕΣΥ, Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

Εμμανουήλ Ν. Κακουδάκης

Διευθυντής ΕΣΥ, Καρδιολογικό Τμήμα Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

Εισαγωγή

Στην ανασκόπησή μας αυτή θα ασχοληθούμε με την επίδραση της χορήγησης των στατινών στα επίπεδα των λιπιδίων, στη φλεγμονή και την ενεργότητα της νόσου, καθώς και στη λειτουργία των αγγείων των ασθενών με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ). Θα αναφερθούμε αρχικά επιγραμματικά στις στατίνες και το ΣΕΛ.

Οι στατίνες αποτελούν μια κατηγορία φαρμάκων, που παρεμβαίνουν στην παραγωγή χοληστερόλης από το υδρομεθυλγλουταρυλ-συνένζυμο Α (Hydromethylglutaryl-CoA: HMG-CoA). Αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου HMG-CoA (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A) ρεδοκτάση, η οποία καταλύει την παραγωγή του μεβαλονικού οξέος από το HMG-CoA, συμβάλλοντας έτσι στη σύνθεση της χοληστερόλης. Η χορήγησή τους συνοδεύεται από μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης και των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (low density lipoproteins: LDLs) του ορού^{1,2}. Έχουν ευεργετική επίδραση στα αγγεία, ιδιαίτερα των ασθενών με στεφανιαία νόσο, που αποδίδεται στη μείωση των επιπέδων των LDLs του ορού³⁻⁵, καθώς και άλλους

μηχανισμούς, όπως τη σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, τη μείωση της φλεγμονής στα αγγεία, την αποκατάσταση της βλάβης του ενδοθηλίου και τη μείωση της δημιουργίας θρόμβων^{6,7}.

Οι στατίνες έχουν αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητική επίδραση⁸⁻¹³. Η χορήγησή τους συνοδεύεται, μάλλον, από απόπτωση κυττάρων, που συμμετέχουν σε ανοσολογικούς μηχανισμούς (με μείωση της έντασης και της συνέχισης της ανοσιακής αντίδρασης, που οδηγεί σε βλάβη ιστών)¹⁴⁻¹⁶, καθώς και από παραγωγή αυτοαντισωμάτων^{14,17,18}. Στη μελέτη των Youssef S και συν-2002 αναφέρθηκε ότι η προσθήκη atorvastatin σε καλλιέργειες αντιγονοπαρουσιαστικών ή T λεμφοκυττάρων οδήγησε σε ενίσχυση της έκκρισης των Th2 σειράς κυτταροκινών, όπως των κυτταροκινών IL-4, IL-5, IL-10 και του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα-β (transforming growth factor-β: TGFβ), σε συνδυασμό με καταστολή της έκκρισης των Th1 σειράς φλεγμογόνων/προφλεγμονωδών κυτταροκινών (που συμμετέχουν ενισχύοντας την έναρξη και τη συνέχιση της φλεγμονής), όπως των IL-2, IL-12, και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (tumour

necrosis factor- α : TNF α), καθώς και της ιντερφερόνης- γ (IFN γ). Διαπιστώθηκε, επίσης, καταστολή της έκφρασης των CD40, CD80 και CD86 μορίων στην επιφάνεια ανοσοαρμόδιων κυττάρων, που συμμετέχουν στην ανοσοδιέγερση¹⁷. Οι Lin και συν-2011 μελέτησαν καλλιέργειες μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος ασθενών με PA, μετά ερεθισμό από προσθήκη *Staphylococcus aureus* peptidoglycan (συνδέτη των Toll-like υποδοχέα 2), που οδήγησε στην αύξηση των επιπέδων της ενεργού Rho GTPσης (ενζύμου που συμμετέχει στη διαδικασία της φλεγμονής). Να θυμίσουμε, ότι οι υποδοχείς Toll-τύπου [Toll-like receptors (TLRs)] είναι πρωτεΐνες, που εκφράζονται στην επιφάνεια ανοσοαρμόδιων κυττάρων, όπως μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων (αμφότερα με σημαντικό ρόλο στην αντιγονοπαρουσίαση και την έναρξη της ανοσολογικής απάντησης), φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων, B λεμφοκυττάρων, καθώς και άλλων σημαντικών κυττάρων του οργανισμού, όπως των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων, των κυττάρων επιθηλίων και των ινοβλαστών. Η προσθήκη simvastatin οδήγησε σε μείωση των επιπέδων της RhoA (είναι μια GTPση πρωτεΐνη, που σχετίζεται πρώτιστα με τη ρύθμιση του κυτταροσκελετού των κυττάρων), που οδήγησε στη μείωση της ενεργοποίησης του NF- κ B (κ B παράγοντα του πυρήνα) και της έκκρισης των φλεγμογόνων/προφλεγμονωδών (που συμμετέχουν ενισχύοντας την έναρξη και τη συνέχιση της φλεγμονής) κυτταροκινών TNF α και IL-1 β . Η simvastatin, δηλαδή, επέδρασε στο σήμα από τον Toll-τύπου υποδοχέα 2 στην έκφραση της Rho GTPσης¹⁹.

Στο σημείο αυτό, για την καλύτερη κατανόηση του κειμένου που ακολουθεί, θεωρήθηκε αναγκαίο μια επιγραμματική αναφορά στη βιβλιογραφική ανασκόπηση των Tan MKX και συν-2019, σχετικά με τους μηχανισμούς της προφυλακτικής επίδρασης των στατινών στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου (KAN) σε ασθενείς με ΣΕΛ. Η ευεργετική αυτή επίδραση γίνεται πρώτιστα μέσω της μείωσης της ακαμψίας του τοιχώματος των αρτηριών και της έκφρασης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα [vascular endothelial growth factor (VEGF)] και του διαλυτού μορίου προσκόλλησης του

αγγείου [soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1)], σε συνδυασμό με περιορισμό της κατάστασης του οξειδωτικού stress και της φλεγμονής του αγγειακού τοιχώματος, μείωση της θρόμβωσης και της ενεργότητας του ΣΕΛ. Σημαντικότεροι μηχανισμοί αποτελούν το πιθανότερο:

- Η επίδραση στα επίπεδα κυτταροκινών. Οι στατίνες σχετίζονται με μείωση της παραγωγής φλεγμογόνων κυτταροκινών όπως IL-17, IL-21, IL-6 και IL-8, σε ασθενείς με ΣΕΛ. Μειώνουν τα επίπεδα του συνδέτη της χημειοκίνης 9 [chemokine ligand 9 (CXCL9)] του πλάσματος, η έκφραση του οποίου στα T λεμφοκύτταρα (που επάγεται από την ιντερφερόνη- γ , που εντοπίστηκε στις αθηρωματικές πλάκες) μπορεί να οδηγήσει σε επιστράτευση και διατήρηση της παρουσίας των T λεμφοκυττάρων στις αθηροσκληρωτικές βλάβες. Η χορήγηση στατινών, μέσα από την επίδρασή τους στο CXCL9, οδήγησε σε μείωση της ενεργότητας του ΣΕΛ.
- Η επίδρασή τους στη ρύθμιση της οδού σήματος μέσω της οδού σήμανσης του Toll-τύπου υποδοχέα [Toll-like receptor TLR signalling]. Οι στατίνες σχετίστηκαν με αύξηση των επιπέδων του διαλυτού τύπου Toll υποδοχέα-2 (sTLR2), ενός ενδογενούς ρυθμιστή της οδού σήματος των Toll-τύπου υποδοχέων μέσα από την αναστολή της οδού Rho, οδηγώντας σε αναστολή της σύνδεσης του διαλυτού Toll-τύπου υποδοχέα 2 με τον Toll-τύπου υποδοχέα 2 (του soluble TLR2 με τον TLR2). Να σημειωθεί, ότι τα επίπεδα του sTLR2 σχετίζονται αρνητικά με την ενεργότητα του ΣΕΛ, τα επίπεδα LDL και τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς.
- Η μείωση της έκφρασης του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας-II (MHC Class II) στα μονοκύτταρα και τα B λεμφοκύτταρα, που εξηγεί πιθανόν τη μείωση του πολλαπλασιασμού των T λεμφοκυττάρων²⁰.

Ο ΣΕΛ αποτελεί ένα χρόνια συστηματικό φλεγμονώδες νόσημα, που χαρακτηρίζεται από την πιθανή προσβολή σχεδόν κάθε συστήματος ή οργάνου του οργανισμού (του δέρματος και των βλεννογόνων, του καρδιαγγειακού, του αναπνευστικού, του πεπτικού ή του γαστρεντερικού συστήματος, των ματιών, αιματολογικές εκδηλώσεις όπως αναιμία,

λευκοπενία και θρομβοπενία κ.ά.), σε συνδυασμό με την κυκλοφορία, στο περιφερικό αίμα των ασθενών, μεγάλου αριθμού αυτοαντισωμάτων, όπως των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) που ανιχνεύονται στο σύνολο σχεδόν των ασθενών, έχοντας εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα, των αντισωμάτων κατά διπλής έλικας DNA [anti-double-stranded DNA (dsDNA)] που έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, των anti-Smith (Sm) αντισωμάτων που έχουν χαμηλή ευαισθησία αλλά εξαιρετικά υψηλή ειδικότητα, καθώς και άλλων αντισωμάτων όπως των αντιφωσφολιπιδιακών αντισωμάτων (όπως των αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης και κατά της β2 GPI) που έχουν ρόλο στην εμφάνιση θρομβώσεων, κ.ά.²¹.

Θα προσπαθήσουμε να απαντήσουμε στα παρακάτω σημαντικά, στην κλινική πράξη, ερωτήματα:

1. *Επιδρά η χορήγηση στατινών στην ενεργότητα του ΣΕΛ;*
3. *Επιδρά η χορήγηση στατινών στα επίπεδα των λιπιδίων των ασθενών με ΣΕΛ;*
4. *Επιδρά η χορήγηση στατινών στη φλεγμονή των ασθενών με ΣΕΛ;*
5. *Επιδρά η χορήγηση στατινών στη λειτουργία των αγγείων των ασθενών με ΣΕΛ;*

Πριν την προσπάθεια αυτή, θεωρήθηκε αναγκαίο μια ιδιαίτερα συνοπτική αναφορά στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (KAN), όπως στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) ή αθηρωματικής προσβολής των περιφερικών αγγείων, στους ασθενείς με ΣΕΛ.

Οι ασθενείς με ΣΕΛ εμφανίζουν υψηλότερο, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ, όπως στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), ιδιαίτερα σε νεαρότερης ηλικίας γυναίκες με ΣΕΛ²²⁻²⁴. Σε νεκροτομικές μελέτες αναφέρθηκε αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων σε ποσοστό έως 50% των ασθενών με ΣΕΛ^{25,26}. Ιδιαίτερη κλινική σημασία έχει, επίσης, το υψηλότερο ποσοστό της παρουσίας αθηρωματικών πλακών των καρωτίδων των ασθενών με ΣΕΛ (31%-40%), συγκριτικά με το ποσοστό των ατόμων του γενικού πληθυσμού (ίδιου φύλου και παρόμοιας ηλικίας)²⁷⁻³⁰.

Στη μελέτη των Zoller και συν-2012, ο κίνδυνος νοσηλείας για στεφανιαία νόσο στους ασθενείς

με ΣΕΛ εκτιμήθηκε ιδιαίτερα υψηλός, συγκριτικά με αυτόν του γενικού πληθυσμού [standardized incidence ratio (SIR) στο 4,94]³¹. Οι Kiani και συν-2015 μελέτησαν 80 γυναίκες με ΣΕΛ, που συνέκριναν με 241 μάρτυρες ηλικίας 45-64 ετών της μελέτης Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) με παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά και προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ. Διαπίστωσαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό εναπόθεσης ασβεστίου στις στεφανιαίες αρτηρίες [Coronary Artery Calcium (CAC)] στις ασθενείς με το ΣΕΛ, συγκριτικά με την ομάδα των μαρτύρων, ιδιαίτερα στην ηλικία των 54-54 ετών (58% έναντι 20% με $p < 0,0001$ και 57% έναντι 36% με $p = 0,069$ στην ομάδα 55-65 ετών), ακόμη και μετά την εκτίμηση της επίδρασης της ηλικίας, της εθνικότητας, του επιπέδου εκπαίδευσης και του εισοδήματος, του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, του καπνίσματος και του δείκτη μάζας σώματος²⁴.

Ρόλο έχει επίσης η ανίχνευση στον ορό των ασθενών με ΣΕΛ αυτοαντισωμάτων καθώς και θεραπεία. Όπως διαπιστώθηκε στη μελέτη των Kranvariti E και συν-2018, η εξέλιξη των αθηροσκληρωτικών πλακών (ανάπτυξη νέων πλακών) επιταχύνεται ανεξάρτητα από την ενεργότητα του ΣΕΛ και σχετίζεται με την ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στον ορό τους. Στους ασθενείς με χαμηλή ενεργότητα νόσου σχετίστηκε επίσης με τη διάρκεια της και την αθροιστική δόση των κορτικοστεροειδών³².

Με την εμφάνιση ΚΑΝ στους ασθενείς με ΣΕΛ σχετίστηκαν μια σειρά παράγοντες κινδύνου, που θα μπορούσαν να διακριθούν στους παραδοσιακούς παράγοντες που σχετίζονται με την ΚΑΝ στο γενικό πληθυσμό, καθώς και τους παράγοντες που σχετίζονται ιδιαίτερα με το ΣΕΛ και τη χορηγούμενη για την αντιμετώπισή του θεραπεία.

I. Παραδοσιακοί παράγοντες για την ανάπτυξη ΚΑΝ.

Παραδοσιακοί παράγοντες ΚΑΝ αποτελούν το οικογενειακό ιστορικό ΣΝ, η παχυσαρκία, ο καθιστικός τρόπος ζωής, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, και γενικότερα το μεταβολικό σύνδρομο, κ.ά. Στη μελέτη Toronto Lupus Cohort, σε 250 γυναίκες με

ΣΕΛ, διαπιστώθηκε αυξημένο ποσοστό αρτηριακής υπέρτασης, πρώιμης εμμηνόπαυσης, καθιστικού τρόπου ζωής, σακχαρώδους διαβήτη και υψηλού σωματικού βάρους, καθώς και της χορήγησης ορμονικής υποκατάστασης για την πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης^{33,34}. Σε μια μελέτη 102 ασθενών με ΣΕΛ, μεταβολικό σύνδρομο αποκαλύφθηκε σε ποσοστό 32%³⁵. Από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, σε μελέτη 935 ασθενών με ΣΕΛ, ιδιαίτερα σχετίστηκαν η αρτηριακή υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία³⁶.

- Οι καπνιστές ασθενείς με ΣΕΛ, συγκριτικά με τους μη καπνιστές, εμφανίζουν 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο ΚΑΝ^{37,38}, καθώς και υψηλότερη ενεργότητα του ΣΕΛ³⁹.
- Σχετικά με την αρτηριακή υπέρταση, στη μελέτη Hopkins Lupus Cohort, το 75% των ασθενών με ΣΕΛ ήταν υπέρτασικοί. Η υπέρταση οδήγησε σε αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου⁴⁰, σε 2,66-3 φορές αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες⁴¹, καθώς και σε αύξηση του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ)⁴².
- Στους ασθενείς με ΣΕΛ αναφέρθηκε υπερχοληστερολαιμία, που σχετιζόταν με σημαντική αύξηση κινδύνου ΚΑΝ⁴³⁻⁴⁷. Το ίδιο προκειμένου και για τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων⁴³.
- Η παχυσαρκία σε ασθενείς με ΣΕΛ σχετίστηκε με αύξηση του πάχους του τοιχώματος (έσω-μέσου χιτώνα) των καρωτίδων αρτηριών⁴⁸.
- Σχετικά με το σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) στη μελέτη Hopkins Lupus Cohort, η παρουσία του σχετίστηκε με διπλασιασμό του κινδύνου ΚΑΝ⁴¹.
- Τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης σε ασθενείς με ΣΕΛ σχετίστηκαν ως ανεξάρτητος παράγοντας για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο^{49,50}.

II. Παράγοντες που σχετίζονται ιδιαίτερα με το ΣΕΛ και τη χορηγούμενη θεραπεία.

Οι παράγοντες αυτοί φαίνεται ότι προσφέρουν σημαντικότερα στην εμφάνιση πρώιμης στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), συγκριτικά με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ των ασθενών με ΣΕΛ^{27, 51-54}. Η φλεγμονή των ασθενών με ΣΕΛ σχετίστηκε με πρώιμη αθηρωμάτωση^{55,56}. Στη δημιουργία

αθηρωματικών αγγειακών πλακών σχετίστηκαν ανοσολογικές διαδικασίες όπως:

- Η εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων που ερεθίζει τη συσσώρευση χοληστερόλης στις αθηρωματικές πλάκες⁵⁷.
- Τα συμπλέγματα αντι-β-γλυκοπρωτεΐνης I με οξειδωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη με αύξηση της πρόσληψης της οξειδωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης (oxLDLs) από τα μακροφάγα του αγγειακού τοιχώματος⁵⁸⁻⁶⁰.
- Η προσβολή της ινωδόλυσης⁶¹ και η δυσλιπιδαιμία από την παραγωγή αντισωμάτων κατά της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης^{62,63}.
- Η αύξηση της ενεργοποίησης του αυξητικού μετατρεπτικού παράγοντα β-1⁶⁴.
- Μια σειρά από παράγοντες που έχουν σχέση με τη φλεγμονή των ασθενών με ΣΕΛ, όπως της λεπτίνης, της ομοκυστεΐνης, του διαλυτού παράγοντα νέκρωσης των όγκων, κ.ά.⁶⁵.

Η δραστηριότητα (ενεργότητα) του ΣΕΛ σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο ΚΑΝ στη μελέτη Hopkins Cohort⁴⁰. Παρόμοια σχετίστηκε και η μεγαλύτερη διάρκεια του ΣΕΛ στη μελέτη LUMINA Cohort Study³⁷, κάτι ωστόσο που δεν διαπιστώθηκε στη μελέτη Hopkins Cohort⁴⁰. Πρέπει όμως να αναφερθεί, ότι η διάρκεια του ΣΕΛ σχετίστηκε με ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών⁶⁶, ενώ η μεγαλύτερη διάρκεια του ΣΕΛ και ενεργότητα [όπως εκτιμήθηκε με Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) damage index] με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αθηρωματικών πλακών των καρωτίδων αρτηριών⁶⁷. Η προσβολή της νεφρικής λειτουργίας, όπως η αύξηση της κρεατινίνης ορού και η λευκωματουρία, σχετίστηκαν ισχυρά με την εμφάνιση ΚΑΝ σε ασθενείς με ΣΕΛ⁶⁸⁻⁷⁰.

Σχετικά με τις εργαστηριακές παραμέτρους των ασθενών με ΣΕΛ αναφέρθηκε συσχέτιση του κινδύνου ΚΑΝ στους ασθενείς με ΣΕΛ και των χαμηλών επιπέδων του κλάσματος 3 του συμπλέγματος του συμπληρώματος (C3)⁷¹, των υψηλότερων επιπέδων των αντισωμάτων, κατά διπλής έλικας DNA (dsDNA)⁷², και την ανίχνευση αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων η οποία σχετίστηκε με τετραπλασιασμό, τουλάχιστον, του κινδύνου ΚΑΝ (εμφράγματος μυοκαρδίου, ΑΕΕ, περιφερικής αγγειοπάθειας)^{72,74}.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών (ΚΣ) σε ασθενείς με ΣΕΛ σχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο ΚΑΝ, μέσα από την αύξηση των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου που συμμετέχει, καθώς και ως παράγοντας ανεξάρτητος από την ενεργότητα της νόσου^{53,54,74,75}. Αυτό δεν διαπιστώθηκε, ωστόσο, σε μια cross-sectional μελέτη, στην οποία ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος των ασθενών με ΣΕΛ σχετίστηκε με τη μεγαλύτερη διάρκεια και τη σοβαρότητα προσβολής από τη νόσο, μάλλον, παρά με τη χορήγηση ΚΣ⁴⁰. Σε μια μεταανάλυση αναφέρθηκε ανάπτυξη ΣΔ και αρτηριακής υπέρτασης στους ασθενείς με ΣΕΛ σε θεραπεία, συγκριτικά με την ομάδα των μαρτύρων⁷⁶. Μια μεταβολή της δοσολογίας κατά 10 mg πρεδνιζόνης συνοδεύτηκε από αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά μια μέση τιμή 1,1 mm Hg, καθώς και αύξηση του σωματικού βάρους κατά 2,5 χιλιόγραμμα⁷⁷. Από αύξηση του κινδύνου ΚΑΝ συνοδεύτηκε επίσης η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ)⁷⁸.

1. Επίδρα η χορήγηση στατινών στην ενεργότητα του ΣΕΛ;

Η χορήγηση στατινών σχετίστηκε με μείωση της ενεργότητας του ΣΕΛ και της προσβολής της νεφρικής προσβολής που προκαλεί, όχι ωστόσο από όλους τους ερευνητές.

Οι Willis και συν-2014, σε 21 ασθενείς με ΣΕΛ μιας πολυεθνικής, πολυκεντρικής μελέτης [multi-ethnic, multi-centre cohort (LUMINA)], μελέτησαν τα επίπεδα βιοδεικτών που σχετίζονται με τη φλεγμονή και τη θρόμβωση, όπως IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, του αυξητικού αγγειακού παράγοντα [vascular endothelial growth factor (VEGF)], του διαλυτού συνδέτη του CD40 (sCD40L), το διαλυτό διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 [soluble intercellular cell adhesion molecule (ICAM)-1], του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων [vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1], των αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης [anticardiolipin (aCL) antibodies], καθώς και της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [high sensitivity C-reactive protein (hsCRP)], που συσχέτισαν με την ενεργότητα της νόσου [σε εκτίμηση με σκορ Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R)], κατά την έναρξη της θεραπείας

και ένα εξάμηνο αργότερα. Διαπίστωσαν σημαντική αύξηση των επιπέδων IL-6, VEGF, sCD40L και TNF-α στους ασθενείς με ΣΕΛ, συγκριτικά με τους μάρτυρες, καθώς και σημαντική μείωση της ενεργότητας του ΣΕΛ [με τη χρήση του SLAM-R σκορ (p=0,0199)], χωρίς ωστόσο μεταβολή των επιπέδων των βιοδεικτών. Δεν διαπίστωσαν, επίσης, συσχέτιση των βιοδεικτών αυτών με την ενεργότητα του ΣΕΛ. Οι ερευνητές οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα, ότι η χορήγηση στατινών οδήγησε σε σημαντική μείωση της ενεργότητας του ΣΕΛ, αν και δεν επηρέασε τα επίπεδα των βιοδεικτών της φλεγμονής και της θρόμβωσης που μελέτησαν⁷⁹. Σε μελέτη 8 γυναικών με ΣΕΛ και νεφρική προσβολή, η χορήγηση 20 mg την ημέρα simvastatin, για 4 εβδομάδες, οδήγησε σε σημαντική μείωση της πρωτεϊνουρίας, καθώς και του αριθμού των λευκοκυττάρων και των κυλίνδρων από τη μικροσκοπική εξέταση των ούρων⁸⁰. Στη μελέτη των Kotyla PJ-2019, σε 15 γυναίκες με μέτριου βαθμού ενεργότητας ΣΕΛ, που χορήγησαν χαμηλή δοσολογία (20 mg την ημέρα) simvastatin για 28 ημέρες, διαπιστώθηκε μια μικρή, μη στατιστικά σημαντική μείωση της ενεργότητας του ΣΕΛ^{80α}.

Η χορήγηση στατινών επηρεάζει τα επίπεδα χημειοκινών ή των υποδοχέων του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNFα).

- Στη μελέτη των Ferreira και συν-2010, σε 88 γυναίκες με ΣΕΛ, που διακρίθηκαν στην ομάδα των 64 γυναικών που πήραν 20 mg/ημέρα atorvastatin και στην ομάδα που δεν πήρε το φάρμακο αυτό, για 8 εβδομάδες, και εκτίμησαν με ELISA τα επίπεδα των χημειοκινών CCL2, CCL3 και CXCL9 του πλάσματος, διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των χημειοκινών αυτών και της ενεργότητας της νόσου [σε μέτρηση με σκορ Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)]. Στην ομάδα της atorvastatin διαπιστώθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων μόνον της CXCL9 πλάσματος (p=0,04) αλλά όχι των υπολοίπων χημειοκινών. Στην ομάδα των ασθενών που δεν πήρε τη στατίνη δεν διαπιστώθηκε μεταβολή των επιπέδων των χημειοκινών αυτών⁸¹.
- Οι Ferreira και συν-2016, σε ομάδα ασθενών με ΣΕΛ, διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των διαλυτών υποδοχέων του παράγοντα

νέκρωσης των όγκων 1 και 2 (sTNFR1 και sTNFR 2) με την ενεργότητα του ΣΕΛ [με σκορ SLEDAI και Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)]. Η χορήγηση atorvastatin ακολουθήθηκε την 8η εβδομάδα της χορήγησής της από μείωση των επιπέδων sTNFR1 του πλάσματος ($p=0,03$), χωρίς ωστόσο μεταβολή των επιπέδων sTNFR2. Διαπιστώθηκε, επίσης, ότι η ενεργότητα του ΣΕΛ (με σκορ SLEDAI και SLICC) προσδιόριζε τα επίπεδα αυτά των sTNFR1⁸².

Υπάρχουν, επίσης, μελέτες, που κατέληξαν σε μη ασφαλή συμπεράσματα ή δεν διαπίστωσαν ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης στατινών στην ενεργότητα του ΣΕΛ.

- Οι de Kruijff και συν-2009, μετά τη χορήγηση 10 mg/ημέρα rosuvastatin, για ένα τρίμηνο, σε 19 ασθενείς με χρόνιο σταθεροποιημένο (με την κατάλληλη θεραπεία) ΣΕΛ, δεν διαπίστωσαν ευνοϊκή επίδραση στην ενεργότητα της νόσου (με την εκτίμηση του σκορ Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index score: SLEDAI) και στην πρωτεΐνουρία⁸³.
- Οι Petri και συν-2011, σε 200 ασθενείς με ΣΕΛ, χωρίς κλινικά ΚΑΝ, που τυχαιοποιημένα διακρίθηκαν στην ομάδα των ασθενών που πήραν atorvastatin 40mg την ημέρα ή εικονικό φάρμακο και εκτιμήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και δυο χρόνια αργότερα, δεν διαπίστωσαν επίδραση στην ενεργότητα της νόσου ή στην ανάπτυξη ΚΑΝ⁸⁴.
- Στη μελέτη, επίσης, των Plazak και συν-2011, σε 60 ασθενείς με σταθεροποιηθέντα (με την κατάλληλη θεραπεία) κλινικά ΣΕΛ, που διέκριναν τυχαιοποιημένα στην ομάδα 28 ασθενών που πήραν atorvastatin 40 mg την ημέρα και στην ομάδα 32 ασθενών που πήραν εικονικό φάρμακο, και τους εκτίμησαν κατά την έναρξη της μελέτης και ένα έτος αργότερα, δεν διαπιστώθηκε επίδραση της χορήγησης atorvastatin στην ενεργότητα του ΣΕΛ, όπως εκτιμήθηκε με τη χρήση του σκορ SLEDAI⁸⁵.
- Οι Fatemi και συν-2014 μελέτησαν 90 ασθενείς με ΣΕΛ, που τυχαιοποιημένα διέκριναν σε δύο ομάδες παρόμοιες μεταξύ τους σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τις κλινικές εκδηλώσεις, την ενεργότητα του λύκου (με SLEDAI) και τη χορηγούμενη θεραπεία. Στην ομάδα που πήρε atorvastatin 20 mg την ημέρα και στην ομάδα που πήρε εικονικό φάρμακο για ένα τρίμηνο. Διαπίστωσαν σημαντική μείωση της ενεργότητας του ΣΕΛ στην ομάδα που πήρε atorvastatin, σε αξιολόγηση με "treatment completed analysis" ($p<0,05$), αλλά όχι σε αξιολόγηση με "intention to treat" (ITT) ($p=0,1$). Οι ερευνητές οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα, ότι η χορήγηση στατινών οδηγεί σε μείωση της ενεργότητας του ΣΕΛ, χωρίς, ωστόσο, τα αποτελέσματα της στατιστικής αξιολόγησης να είναι επιβεβαιωτικά του συμπεράσματος αυτού⁸⁶.

2. Επίδρα η χορήγηση στατινών στα επίπεδα των λιπιδίων των ασθενών με ΣΕΛ;

Αναφέρθηκε, ότι η χορήγηση στατινών οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών [low density lipoproteins (LDLs)], σε συνδυασμό με αύξηση των επιπέδων υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών [high density lipoproteins (HDLs)].

- Οι Costenbader και συν-2007 μελέτησαν την επίδραση της χορήγησης pravastatin στα επίπεδα των λιπιδίων σε 41 ασθενείς με ΣΕΛ, που συνέκριναν με 22 μάρτυρες ασθενείς με ΣΕΛ που δεν πήραν pravastatin. Ένα μήνα μετά την έναρξη της χορήγησης pravastatin, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης μόνον στους ασθενείς που πήραν pravastatin ($p<0,001$)⁸⁷.
- Στη μελέτη των Plazak και συν-2011, σε 60 ασθενείς με σταθεροποιηθέντα κλινικά ΣΕΛ, που διέκριναν τυχαιοποιημένα στην ομάδα 28 ασθενών που πήραν atorvastatin 40 mg την ημέρα και στην ομάδα 32 ασθενών που πήραν εικονικό φάρμακο, και τους εκτίμησαν κατά την έναρξη της μελέτης και ένα έτος αργότερα, αναφέρουν ότι η χορήγηση της στατινής οδήγησε σε σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης, των LDLs και των τριγλυκεριδίων ορού (σε όλα $p<0,05$)⁸⁵.
- Οι Mok και συν-2011 μελέτησαν 72 ασθενείς (μέσης ηλικίας $50,8 \pm 9,7$ ετών) κλινικά σταθεροποιηθέντες υπό θεραπεία ΣΕΛ, χωρίς υποκλινική αθηροσκλήρυνση, που τυχαιοποιημένα διέκριναν στην ομάδα 36 ασθενών που πήραν rosuvastatin και

ασπιρίνη και στην ομάδα 36 παρόμοιων ασθενών που πήραν εικονικό φάρμακο και ασπιρίνη, για 12 μήνες. Διαπίστωσαν σημαντική μείωση των επιπέδων LDLs ($p < 0,001$) στην ομάδα των ασθενών που πήραν rosuvastatin⁸⁸.

- Στη μελέτη των Norby και συν-2009, στα πλαίσια της τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής μελέτης Assessment of Lescol in Renal Transplantation σε ασθενείς με ΣΕΛ μετά από μεταμόσχευση νεφρού, διέκριναν τους ασθενείς στην ομάδα που πήρε fluvastatin (40-80 mg/ημέρα) και στην ομάδα που πήρε εικονικό φάρμακο για 5-6 χρόνια. Μετά το χρονικό αυτό διάστημα, το σύνολο των ασθενών πήρε για μια διετία fluvastatin. Η χορήγηση της fluvastatin συνοδεύτηκε από κατά 29,2% μείωση των επιπέδων των LDLs⁸⁹.
- Στη μελέτη των Kotyla PJ-2019, σε 15 γυναίκες με μέτριου βαθμού ενεργότητας ΣΕΛ, που χορήγησαν χαμηλή δοσολογία (20 mg την ημέρα) simvastatin για 28 ημέρες, δεν διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή των τιμών της ολικής χοληστερόλης, LDLs, HDLs και του πηλίκου LDLs/HDLs^{80α}.

Ευνοϊκά αποτελέσματα, σχετικά με τη βελτίωση της δυσλιπιδαιμίας των ασθενών με ΣΕΛ, αναφέρθηκαν με τη χορήγηση του συνδυασμού εξετιμίμπης (που ελαττώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης ορού, επιδρώντας στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου, αναστέλλοντας την απορρόφησή της) και πραβαστατίνης. Οι Vera-Lastra και συν-2015, σε μια προοπτική μελέτη 60 ασθενών με ΣΕΛ, που υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα καρωτίδων, επέλεξαν 22 ασθενείς με πάχος έσω-μέσου χιτώνα [carotid intima media thickness (CIMT)] των καρωτίδων μεγαλύτερο των 0,7 mm, στους οποίους χορήγησαν συνδυασμό πραβαστατίνης και εξετιμίμπης για ένα εξάμηνο, και εκτίμησαν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της HDL και της LDL-χοληστερόλης. Στην ολοκλήρωση της μελέτης διαπίστωσαν σημαντική μείωση των επιπέδων της ολικής και της LDL χοληστερόλης ($p = 0,0004$)⁹⁰. Επίσης οι Vera-Lastra και συν-2016, σε 22 ασθενείς με ΣΕΛ (21 γυναίκες και 1 άνδρα ηλικίας 40 ± 5 ετών), εκτίμησαν την επίδραση της χορήγησης του συνδυασμού εξετιμίμπης (10 mg την ημέρα) και πραβαστατίνης (40 mg την ημέρα) για ένα έτος, στα επίπεδα

της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της HDL και της LDL-χοληστερόλης. Στην ολοκλήρωση της μελέτης διαπίστωσαν σημαντική μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης ($p < 0,01$) και της LDL χοληστερόλης ($p < 0,001$) σε συνδυασμό με αύξηση της HDL χοληστερόλης ($p = 0,077$)⁹¹.

3. Επίδραση χορήγησης στατινών στη φλεγμονή των ασθενών με ΣΕΛ;

Αναφέρθηκε μείωση των επιπέδων του εργαστηριακού δείκτη φλεγμονής C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-Reactive Protein: CRP) μετά τη χορήγηση στατινών^{88,90,91}, όχι ωστόσο από το σύνολο των μελετών⁸⁷. Στη μελέτη των Plazak και συν-2011, η χορήγηση στατίνης οδήγησε στη σημαντική μείωση των τιμών της CRP ($p < 0,05$)⁸⁵. Στη μελέτη των Mok και συν-2011, σε 72 ασθενείς (μέσης ηλικίας $50,8 \pm 9,7$ ετών) με κλινικά σε σταθερή ικανοποιητική κατάσταση ΣΕΛ, χωρίς υποκλινική αθηροσκλήρωση, που τυχαιοποιημένα διακρίθηκαν στην ομάδα 36 ασθενών που πήραν rosuvastatin και ασπιρίνη και στην ομάδα παρόμοιων 36 ασθενών που πήραν εικονικό φάρμακο και ασπιρίνη, για 12 μήνες, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της υψηλής ευαισθησίας CRP ($p = 0,02$), στην ομάδα των ασθενών που πήραν rosuvastatin⁸⁸. Σημαντική μείωση των επιπέδων της CRP, μετά τη χορήγηση του συνδυασμού ezetimibe και pravastatin, αναφέρθηκε στη μελέτη των Vera-Lastra και συν-2015, ($p = 0,004$)⁹⁰ και των Vera-Lastra και συν-2016, ($p < 0,002$)⁹¹. Από την άλλη, στη μελέτη των Costenbader και συν-2007, σε 41 ασθενείς με ΣΕΛ, που συνέκριναν με 22 μάρτυρες ασθενείς με ΣΕΛ, δεν διαπιστώθηκε επίδραση στις τιμές της CRP⁸⁷.

4. Επίδραση χορήγησης στατινών στη λειτουργία των αγγείων των ασθενών με ΣΕΛ;

Αναφέρθηκε ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης στατινών στη μείωση του κινδύνου ΚΑΝ [στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και αθηρωματικής προσβολής των καρωτιδικών και των περιφερικών αγγείων], της υποκλινικής αθηρωμάτωσης, της προσβολής της νεφρικής λειτουργίας και της θνησιμότητας των ασθενών με ΣΕΛ, όχι ωστόσο από το σύνολο των μελετών.

- Οι Petri και συν-2006, στα πλαίσια της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης, Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS), σε 200 ασθενείς με ΣΕΛ, που συγκρίθηκε η χορήγηση atorvastatin 40 mg την ημέρα με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου για μια διετία, με τη χρήση αξονικής στεφανιογραφίας καρδιάς για την αποκάλυψη ασβέστωσης του τοιχώματος των στεφανιαίων αγγείων και υψηλής διακριτικής ικανότητας υπερηχογραφήματος για την εκτίμηση του πάχους (έσω-μέσου χιτώνα) των καρωτίδων αρτηριών [carotid intima media thickness (CIMT)], διαπίστωσαν ότι η χορήγηση της στατίνης οδήγησε σε μείωση του ρυθμού εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων αρτηριών, αλλά όχι υποστροφή της ασβέστωσης του τοιχώματος των στεφανιαίων αγγείων⁹².
 - Οι Ferreira και συν-2007 μελέτησαν 64 γυναίκες (μέσης ηλικίας 31±8 ετών) με ΣΕΛ, από τις οποίες οι 31 δεν είχαν προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) και 33 με αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία ή/και παχυσαρκία. Οι 24 ασθενείς (μέσης ηλικίας 34±7,5 ετών) πήραν atorvastatin για 8 εβδομάδες. Εκτίμησαν τη διάμετρο της βραχιόνιας αρτηρίας στην ηρεμία, στη διάρκεια υπεραιμίας και μετά την υπογλώσσια εφαρμογή glyceryl trinitrate (GTN) με υψηλής διακριτικής ικανότητας υπερηχογράφημα, στην έναρξη της μελέτης και 8 εβδομάδες αργότερα. Διαπίστωσαν ότι η χορήγηση atorvastatin ακολουθήθηκε από αύξηση της διαμεσολαβούμενης από την αιματική ροή διάτασης [flow-mediated dilation (FMD)] ($p < 0,001$), χωρίς να επιδράσει στη μέτρηση αυτή μετά την εφαρμογή GTN ($p = 0,514$). Η αύξηση αυτή παρατηρήθηκε τόσο στην ομάδα με τους προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης ΣΝ ($p = 0,046$) όσο και στην ομάδα χωρίς την παρουσία τέτοιων παραγόντων ($p = 0,001$). Σημαντική αύξηση, στην ομάδα που πήρε atorvastatin, διαπιστώθηκε και στη διάμετρο της βραχιόνιας αρτηρίας ($p = 0,009$)⁹³.
 - Ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης στατινών στο ενδοθήλιο των αγγείων αναφέρθηκε στη μελέτη των Vera-Lastra και συν-2009, σε 22 ασθενείς με ΣΕΛ, μετά τη χορήγηση 40 mg pravastatin την ημέρα για ένα έτος⁹⁴.
 - Επίσης οι Sandborg και συν-2008, στα πλαίσια της οκταετούς διάρκειας τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης μελέτης APPLE (Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus) σε παιδιά ή ενήλικους ηλικίας 10-21 ετών με ΣΕΛ, διαπίστωσαν ότι η χορήγηση 10 mg ή 20 mg την ημέρα atorvastatin προλάβαινε την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής βλάβης των καρωτίδων αρτηριών, όπως διαπιστώθηκε με τη μέτρηση του πάχους (έσω-μέσου χιτώνα) [carotid intima media thickness (CIMT)] των καρωτίδων αρτηριών⁹⁵.
 - Στη μελέτη των Mok και συν-2011, σε 72 ασθενείς (μέσης ηλικίας 50,8±9,7 ετών) με κλινικά σταθεροποιηθέντα ΣΕΛ, χωρίς υποκλινική αθηροσκλήρυνση, που τυχαιοποιημένα διακρίθηκαν στην ομάδα 36 ασθενών που πήραν rosuvastatin και ασπιρίνη και στην ομάδα παρόμοιων 36 ασθενών που πήραν εικονικό φάρμακο και ασπιρίνη, για 12 μήνες, δεν διαπιστώθηκε επίδραση στα επίπεδα της θρομβομοντουλίνης, της ομοκυστεΐνης και των προσκολλητικών μορίων E-σελεκτίνης και του διαλυτού μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1. Στην υποομάδα, ωστόσο, των ασθενών με μη έντονη ενεργότητα νόσου (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index score ≤ 2) παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της θρομβομοντουλίνης ($p = 0,001$). Οι ερευνητές αξιολόγησαν επίσης το πάχος της έσω καρωτίδας αρτηρίας με υπερηχογραφικό έλεγχο, κατά την έναρξη της μελέτης και μια διετία αργότερα, και διαπίστωσαν μείωσή του⁸⁸.
 - Στη μελέτη των Norby και συν-2009, στα πλαίσια της τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής μελέτης Assessment of Lescol in Renal Transplantation, σε ασθενείς με ΣΕΛ μετά μεταμόσχευση νεφρού, διέκριναν τους ασθενείς στην ομάδα που πήρε fluvastatin (40-80 mg/ημέρα) και στην ομάδα που πήρε εικονικό φάρμακο για 5-6 χρόνια. Μετά το χρονικό αυτό διάστημα, το σύνολο των ασθενών πήρε για μια διετία fluvastatin. Διαπιστώθηκε μείωση του κινδύνου μειζόνων καρδιακών επεισοδίων (ποσοστό 73,5% με $p = 0,064$, συγκριτικά με την ομάδα που δεν πήρε το φάρμακο)⁹⁶.
- Ιδιαίτερα ενθαρρυντικά είναι επίσης τα αποτελέσματα περισσότερο πρόσφατων μελετών:

- Οι Yu και συν-2015, σε 4.095 ασθενείς με ΣΕΛ και υπερλιπιδαιμία, με τη χρήση της βάσης δεδομένων της Taiwan National Health Insurance Research Database, στη χρονική περίοδο 1997-2008, συνέκριναν τους ασθενείς με τη χρήση στατινών, με αυτούς χωρίς, εκτιμώντας τα multivariate adjusted hazard ratios (HR) των χρηστών στατινών, συγκριτικά με τους μη χρήστες στο 0,67 (95% CI, 0,54-0,83) σχετικά με τον κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία. Η υψηλότερη δοσολογία των στατινών οδήγησε σε σημαντική μείωση του κινδύνου θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία (HR=0,44 με 95% CI 0,32-0,60), από ΣΝ (HR=0,20 με 95% CI 0,13-0,31), από ΚΑΝ (HR=0,14 με 95% CI 0,08-0,25) και από τελικού σταδίου νεφρική προσβολή (HR=0,22 με 95% CI, 0,16-0,29)⁹⁷.
- Οι Yousef Yengej και συν-2017, σε ανασκόπησή τους με τη χρήση της βάσης δεδομένων PubMed, αναφέρουν 7 μελέτες, που η χορήγηση στατινών σε ασθενείς με ΣΕΛ οδήγησε σε ήπια μείωση της εξέλιξης του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, σε συνδυασμό με αύξηση της διαμεσολαβούμενης από την αιματική ροή αγγειοδιαστολής (flow-mediated vasodilatation). Σε μια μελέτη σε 23 ασθενείς με ΣΕΛ, που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού, διαπιστώθηκε η παρουσία καρδιακού επεισοδίου στους 3 ασθενείς, συγκριτικά με τους 10 από τους 23 ασθενείς μάρτυρες που πήραν εικονικό φάρμακο. Επίσης, σε μια αναδρομική μελέτη, 777 ασθενείς με ΣΕΛ και δυσλιπιδαιμία, η χορήγηση στατινών οδήγησε σε σημαντική μείωση του κινδύνου ΣΝ (HR=0,20), ΑΕΕ (HR=0,14) και τελικού σταδίου νεφρική νόσο (HR=0,22), καθώς και της θνησιμότητας (HR=0,44). Οι ερευνητές στηριζόμενοι στην παραπάνω πληροφορία, καθώς και στη διαπίστωση ασφάλειας σχετικά με τη χορήγηση στατινών στους ασθενείς με ΣΕΛ, συνιστούν τη χορήγησή τους σε ασθενείς με ΣΕΛ και αυξημένο κίνδυνο ΚΑΝ⁹⁸.
- Οι Castejon και συν-2017, σε ομάδα 37 ασθενών με ΣΕΛ, εκτίμησαν την επίδραση της χορήγησης 20 mg την ημέρα atorvastatin για 8 εβδομάδες στην ενεργότητα του ΣΕΛ (με SLE disease activity index) και στην παρουσία υποκλινικής αθηρωμάτωσης [με μέτρηση της carotid-femoral pulse

wave velocity: PWV και του ποσοστού των προγονικών κυττάρων των ενδοθηλιακών κυττάρων στη συστηματική κυκλοφορία (circulating endothelial progenitor cells (EPCs)]. Διαπίστωσαν, ότι η χορήγηση της θεραπείας αυτής οδήγησε σε σημαντική μείωση της PWV ($8,43 \pm 1,45$ m/s έναντι $7,42 \pm 1,06$ m/s με $p=0,002$), που διατηρήθηκε και σε αξιολόγηση ένα εξάμηνο μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. Οι ερευνητές αναφέρουν, ότι η μείωση αυτή ήταν σημαντική μόνο στην ομάδα των ασθενών μέσης ηλικίας ($7,16 \pm 1,23$ m/s έναντι $6,76 \pm 0,82$ m/s με $p=0,05$). Διαπίστωσαν, επίσης, σημαντική μείωση του ποσοστού των EPCs ($0,65 \pm 0,67$ έναντι $0,40 \pm 0,31$ με $p=0,023$), καθώς και της ενεργότητας του ΣΕΛ, σε συνδυασμό με σημαντική αύξηση των επιπέδων του C3 κλάσματος του συμπλέγματος του συμπληρώματος και σημαντική μείωση των επιπέδων του αγγειακού αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων [vascular endothelial growth factor (VEGF)], καθώς και του διαλυτού μορίου προσκόλλησης των αγγείων-1 (sVCAM-1)⁹⁹.

- Στη μελέτη των Kotyla PJ-2019, σε 15 γυναίκες με μέτριου βαθμού ενεργότητας ΣΕΛ, που χορήγησαν χαμηλή δοσολογία (20 mg την ημέρα) simvastatin για 28 ημέρες (αξιολόγηση πριν την έναρξη της χορήγησης και 4 εβδομάδες αργότερα), διαπιστώθηκε μείωση της flow mediated dilation (FMD), σε συνδυασμό με βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου, όπως εκτιμήθηκε με τη μείωση των επιπέδων των μορίων προσκόλλησης ICAM και sP-selectin^{80α}.

Η χορήγηση στατινών επιδρά, επίσης, στη σταθεροποίηση των αθηρωματικών αγγειακών βλαβών και μείωση έτσι του κινδύνου ρήξης τους, με καταστροφικές επιπτώσεις στα αγγεία. Στη μελέτη των McCullough και συν-2009, η χορήγηση των στατινών αυξάνει την πιθανότητα ασβέστωσης του τοιχώματος των στεφανιαίων αγγείων, ως εκδήλωση σταθεροποίησης της αθηροσκληρωτικής τους βλάβης¹⁰⁰.

Η χορήγηση στατινών επιδρά με ποικίλους μηχανισμούς σε διαδικασίες της αθηρωμάτωσης και της θρόμβωσης των ασθενών με ΣΕΛ. Οι Ruiz-Limon και συν-2015 μελέτησαν 85 ασθενείς με ΣΕΛ, που

συνέκριναν με 62 υγιείς μάρτυρες. Σε 21 ασθενείς χορηγήθηκαν 20 mg την ημέρα fluvastatin. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος στην έναρξη και την ολοκλήρωση της μελέτης. Σε 5 ασθενείς μελετήθηκε η επίδραση *in vitro* της fluvastatin στα μονοκύτταρα του περιφερικού τους αίματος. Διαπιστώθηκε αύξηση των επιπέδων των μεταβλητών της φλεγμονής και της θρόμβωσης, ενώ στα μονοκύτταρα του αίματος των ασθενών με ΣΕΛ μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης των μιτοχονδρίων [mitochondrial membrane potential] σε συνδυασμό με αύξηση του μεταβολικού stress. Η χορήγηση της fluvastatin οδήγησε σε μείωση της ενεργότητας του ΣΕΛ (με SLE Disease Activity Index), των επιπέδων των λιπιδίων, του οξειδωτικού stress και της φλεγμονής των αγγείων, καθώς και έκφραση στα μονοκύτταρα 799 γονιδίων, στα οποία συμπεριλαμβάνονταν γονίδια που σχετίζονται με το μεταβολισμό της χοληστερόλης και των λιπιδίων, τη φλεγμονή, το μεταβολικό stress και τη δραστηριότητα των μιτοχονδρίων. Η μελέτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξε αύξηση της πυκνότητας όγκου (density volume) των μιτοχονδρίων των ασθενών που πήραν fluvastatin, με αύξηση της έκφρασης γονιδίων που έχουν να κάνουν με τη βιογένεσή τους. Οι ερευνητές οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα, ότι η χορήγηση της στατίνης οδήγησε σε βελτίωση της redox-ευαισθητής οδού σήματος [Redox (reduction-oxidation), χημική αντίδραση που μεταβάλλεται η οξειδωτική κατάσταση ατόμων, και χαρακτηρίζεται από μεταφορά ηλεκτρονίων μεταξύ χημικών ειδών, όπου το ένα χάνει ηλεκτρόνια και το άλλο κερδίζει (υφίσταται οξείδωση)], που σχετίζεται με την παθοφυσιολογία και την αθηρωμάτωση/θρόμβωση του ΣΕΛ¹⁰¹.

Ευνοϊκά αποτελέσματα, σχετικά με τη βελτίωση της λειτουργίας των αγγείων και τη δυσλιπιδαιμία των ασθενών με ΣΕΛ, αναφέρθηκαν με τη χορήγηση του συνδυασμού ezetimibe και pravastatin. Οι Vera-Lastra και συν-2015, σε μια προοπτική μελέτη 60 ασθενών με ΣΕΛ, που υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα καρωτίδων, επέλεξαν 22 ασθενείς με πάχος έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, [carotid intima media thickness (CIMT)] μεγαλύτερο των 0,7 mm, στους οποίους χορήγησαν συνδυασμό pravastatin και ezetimibe για ένα εξάμηνο. Εκτίμη-

σαν, επίσης, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της HDL και της LDL-χοληστερόλης καθώς και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Στην ολοκλήρωση της μελέτης διαπίστωσαν σημαντική μείωση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων ($p < 0,003$ στο δεξί και $p < 0,004$ στο αριστερό πλάγιο), σε συνδυασμό με σημαντική μείωση των επιπέδων της ολικής και της LDL χοληστερόλης ($p = 0,0004$) και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ($p = 0,004$) (90). Επίσης, οι Vera-Lastra και συν-2016, σε 22 ασθενείς με ΣΕΛ (21 γυναίκες και 1 άνδρα ηλικίας 40 ± 5 ετών) μελέτησαν την επίδραση της χορήγησης του συνδυασμού ezetimibe (10 mg την ημέρα) και pravastatin (40 mg την ημέρα), για ένα έτος, στη λειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων, με τη χρήση υπερηχογραφήματος στη βραχιόνια αρτηρία και μέτρησή της από την αιματική ροή διαμεσολαβούμενης αγγειοδιαστολής [flow-mediated vasodilation (FMV)]. Εκτίμησαν, επίσης, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, HDL και της LDL-χοληστερόλης καθώς και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Στην ολοκλήρωση της μελέτης διαπίστωσαν σημαντική μείωση της FMV (βελτίωση κατά 10,64 βαθμούς με 95% CI 7,58-13,58 και $p < 0,001$), σε συνδυασμό με μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης ($p < 0,01$), της LDL χοληστερόλης ($p < 0,001$) και αύξηση της HDL χοληστερόλης ($p = 0,077$). Διαπίστωσαν, επίσης, σημαντική μείωση της φλεγμονής, όπως αυτή αξιολογήθηκε με τη σημαντική μείωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ($p < 0,002$)⁹¹.

Σχετικά με την ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών, οι Plazak και συν-2011 μελέτησαν 60 ασθενείς με ΣΕΛ, χωρίς εξάρσεις ενεργότητάς του, που διέκριναν τυχαίοποιημένα στην ομάδα 28 ασθενών που πήραν atorvastatin 40 mg την ημέρα και στην ομάδα 32 ασθενών που πήραν εικονικό φάρμακο. Κατά την έναρξη της μελέτης και ένα έτος αργότερα, εκτίμησαν τους ασθενείς με πολλαπλούς-ανιχνευτές, υπολογιστική τομογραφία [multi-detector computed tomography (MDCT)] για την εκτίμηση του σκορ ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών και με υπολογιστική τομογραφία απλής δέσμης φωτονίων [single photon emission computed tomography (SPECT)] για την εκτίμηση

του μυοκαρδίου. Διαπίστωσαν, ότι η χορήγηση της στατίνης συνοδεύτηκε από αύξηση του σκορ της ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,05$), αλλά όχι στην ομάδα της atorvastatin, χωρίς, ωστόσο, στατιστικά σημαντική μεταβολή. Στο μυοκάρδιο δεν διαπιστώθηκε μεταβολή των περιοχών ελλειμμάτων διάχυσης⁸⁵. Επίσης, οι Petri και συν-2011, σε 200 ασθενείς με ΣΕΛ, χωρίς κλινικά καρδιαγγειακή νόσο, που τυχαίοποιημένα διακρίθηκαν στην ομάδα των ασθενών που πήραν atorvastatin 40 mg την ημέρα ή εικονικό φάρμακο και εκτιμήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και δυο χρόνια αργότερα με τη χρήση ελικοειδούς υπολογιστικής τομογραφίας, για την αποκάλυψη ασβέστωσης του τοιχώματος των στεφανιαίων αγγείων και υψηλής διακριτικής ικανότητας υπερηχογραφήματος, για την εκτίμηση του πάχους (έσω-μέσου χιτώννα) και την αποκάλυψη αθηρωματικών πλακών των καρωτίδων αρτηριών, δεν διαπίστωσαν σημαντική επίδραση της χορήγησης αυτής⁸⁴.

Ολοκληρώνουμε με την παράθεση των συμπερασμάτων περισσότερο πρόσφατων μελετών.

- Οι Sánchez P και συν-2018, σε ανασκόπηση στηριζόμενοι στην πληροφορία από τις βάσεις δεδομένων Embase, MEDLINE, Cochrane Library, SciELO, Clinical Evidence, DynaMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, LILACS μέχρι τον Αύγουστο του 2016, επικέντρωσαν την προσοχή τους στα δεδομένα από 6 ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (controlled clinical trials), στις οποίες συμμετείχαν 412 ασθενείς με ΣΕΛ, σχετικά με την επίδραση των στατινών στη θνησιμότητα, τα καρδιαγγειακά επεισόδια, την CRP και το λιπιδαιμικό προφίλ. Διαπίστωσαν, ότι η χρήση των στατινών στους ασθενείς με ΣΕΛ οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (mean difference [MD] -31,4 mg/dL με CI 95% -43,0 ως 19,9) και της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (MD -31,4 mg/dL με IC 95% -43,0 ως 19,9) ορού. Δεν είχαν ωστόσο επίδραση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του ορού (MD 4 mg/dL με IC 95% 2,49-6,21) και της CRP (MD -0,78 με IC 95% -1,43 ως 0,13). Δεν είχαν επίσης επίδραση στον κίνδυνο θνησιμότητας και στη συχνότητα

των καρδιαγγειακών επεισοδίων¹⁰².

- Οι Yousef Yengej FA και συν-2017, σε ανασκόπηση στη βάση της πληροφορίας από τα δεδομένα της PubMed, μελέτησαν την επίδραση των στατινών στους ασθενείς με ΣΕΛ, σχετικά με την αθηρωματική βλάβη στα αγγεία, την ανάπτυξη ΚΑΝ και τη θνησιμότητα. Διαπίστωσαν, ότι η θεραπεία με στατίνες στους ασθενείς με ΣΕΛ οδήγησε σε ήπια μείωση της εξέλιξης του πάχους του έσω-μέσου χιτώννα του τοιχώματος των καρωτίδων αρτηριών, σε συνδυασμό με αύξησή της από τη ροή-διαμεσολαβούμενης αγγειοδιαστολής (flow-mediated vasodilatation). Σε μια μελέτη ασθενών με ΣΕΛ, που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού, καρδιακά επεισόδια παρατηρήθηκαν σε 3 από τους 23 ασθενείς (13%) που πήραν στατίνες, συγκριτικά με 4 από τους 10 ασθενείς (40%) που πήραν εικονικό φάρμακο. Σε μια αναδρομική μελέτη 777 ασθενών με δυσλιπιδαιμία, που πήραν στατίνες, αναφέρθηκε σημαντική μείωση της στεφανιαίας νόσου (HR=0,20), της ΚΑΝ (HR=0,14), του τελικού σταδίου νεφρικής νόσου (HR=0,22) και της θνησιμότητας (HR=0,44), συγκριτικά με 1.317 παρόμοιους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με στατίνες. Διαπίστωσαν, επίσης, ικανοποιητική ασφάλεια της χορήγησής τους¹⁰³.
- Οι Watanabe T και συν-2018 μελέτησαν αναδρομικά, στη χρονική περίοδο μεταξύ του Απριλίου του 1997 και του Φεβρουαρίου του 2014, 152 ασθενείς διαδοχικής προσέλευσης με ΣΕΛ, χωρίς ιστορικό θρομβωτικών επεισοδίων, 80 θετικούς και 72 αρνητικούς για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Στους θετικούς για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ασθενείς, οι 15 ανέπτυξαν αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση (18,75%), που σχετιζόνταν (σε Cox's proportional hazards model) με τη μεγαλύτερη ηλικία και την ανίχνευση IgG κατά καρδιολιπίνης αντισωμάτων. Η θεραπεία με στατίνες αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα προφύλαξης σχετικά με την ανάπτυξη θρόμβωσης (HR=0,12 με 95% CI 0,01-0,98). Στους αρνητικούς για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ασθενείς, οι 7 ανέπτυξαν αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση (9,72%), που δεν σχετιζόνταν με κάποιο παράγοντα κινδύνου¹⁰⁴.

Η χρήση στατινών, σε ασθενείς με ΣΕΛ, μπορεί

να οδηγήσει σε μείωση της ακαμψίας του αγγειακού τοιχώματος, ιδιαίτερα στους μέσης ηλικίας ασθενείς. Οι Castejon R και συν-2017 μελέτησαν 37 γυναίκες με ΣΕΛ, που πήραν 20 mg/ημέρα atorvastatin για 8 εβδομάδες, με τη χρήση στην έναρξη και την ολοκλήρωση της μελέτης της εκτίμησης της ενεργότητας του ΣΕΛ, της υποκλινικής αθηρωσκλήρωσης σε αξιολόγηση με τη μέτρηση της ταχύτητας του κύματος σφυγμού καρωτίδας-μηριαίας [carotid-femoral pulse wave velocity (PWV)] και του αριθμού

των κυκλοφορούντων προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων [circulating endothelial progenitor cells (EPCs)]. Στους ασθενείς με παθολογική ακαμψία του τοιχώματος των αρτηριών (arterial stiffness), στην έναρξη της μελέτης, η χορήγηση στατινών οδήγησε σε σημαντική μείωση της PWV ($8,43 \pm 1,45$ m/s έναντι $7,42 \pm 1,06$ m/s με $p=0,002$), όπως διαπιστώθηκε σε επανεκτίμηση ένα εξάμηνο μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. Μόνο στους μέσης ηλικίας ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της μέτρησης

Συμπεράσματα

- Οι ασθενείς με ΣΕΛ εμφανίζουν υψηλότερο των ατόμων του γενικού πληθυσμού κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (KAN) όπως της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και της αθηρωματικής προσβολής των καρωτιδικών και των περιφερικών αγγείων, που σχετίστηκε με παράγοντες που σχετίζονται με την ΚΑΝ στο γενικό πληθυσμό (όπως η μεγαλύτερη ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η καθιστική ζωή, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο, κ.ά.), καθώς και παράγοντες που σχετίζονται ιδιαίτερα με το ΣΕΛ (όπως την υψηλότερη ενεργότητα και τη μεγαλύτερη διάρκεια, την ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, η προσβολή της νεφρικής λειτουργίας, κ.ά.) και τη χορηγούμενη για την αντιμετώπισή του θεραπεία (όπως τη χορήγηση κορτικοστεροειδών).
- Η χορήγηση στατινών οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών [low density lipoproteins (LDLs)], με αύξηση των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών [high density lipoproteins (HDLs)], σε συνδυασμό με μείωση του κινδύνου ΚΑΝ [στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) και αθηρωματικής προσβολής των καρωτιδικών και των περιφερικών αγγείων], της υποκλινικής αθηρωμάτωσης, της προσβολής

της νεφρικής λειτουργίας και της θνησιμότητας των ασθενών με ΣΕΛ, όχι ωστόσο από το σύνολο των μελετών.

- Η χρήση στατινών σε ασθενείς με ΣΕΛ μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ακαμψίας του αγγειακού τοιχώματος, ιδιαίτερα στους μέσης ηλικίας ασθενείς, καθώς και στη σταθεροποίηση των αθηρωματικών αγγειακών βλαβών και μείωση έτσι του κινδύνου ρήξης τους με καταστροφικές επιπτώσεις.

- Αναφέρθηκε μείωση των επιπέδων του εργαστηριακού δείκτη φλεγμονής C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-Reactive Protein: CRP) μετά τη χορήγηση στατινών, όχι ωστόσο από το σύνολο των μελετών.

- Η χορήγηση στατινών σχετίστηκε με μείωση της ενεργότητας του ΣΕΛ και της προσβολής της νεφρικής προσβολής που προκαλεί, όχι ωστόσο από όλους τους ερευνητές.

- Ευνοϊκά αποτελέσματα σχετικά με βελτίωση της λειτουργίας των αγγείων και τη δυσλιπιδαιμία των ασθενών με ΣΕΛ αναφέρθηκε με τη χορήγηση του συνδυασμού ezetimibe (που ελαττώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης ορού, επιδρώντας στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου αναστέλλοντας την απορρόφησή της) και pravastatin.

- Ανάγκη να τονιστεί το χαμηλό ποσοστό των ασθενών με ΣΕΛ, στους οποίους συνταγογραφείται η χορήγηση στατινών, παρά τον υψηλό κίνδυνο ΚΑΝ των ασθενών αυτών.

της PWV στη διάρκεια της μελέτης ($7,16 \pm 1,23$ m/s έναντι $6,76 \pm 0,82$ m/s με $p=0,05$). Η θεραπεία αυτή οδήγησε, επίσης, σε σημαντική μείωση του εκατοστιαίου ποσοστού των EPCs ($0,65 \pm 0,67$ έναντι $0,40 \pm 0,31$ με $p=0,023$). Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων [vascular endothelial growth factor (VEGF)] και της διαλυτής πρωτεΐνης προσκόλλησης-1 [Vascular Cell Adhesion Protein (1 sVCAM-1)] του ορού¹⁰⁵.

Ανάγκη να τονιστεί το χαμηλό ποσοστό των ασθενών με ΣΕΛ, στους οποίους συνταγογραφούνται στατίνες, παρά τον υψηλό κίνδυνο ΚΑΝ των ασθενών αυτών. Στη μελέτη των Chen SK και συν-2019, που συγκρίθηκαν 25.950 ασθενείς με ΣΕΛ με 51.900 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και 103.000 ασφαλισμένους στο Medicaid χωρίς ιστορικό των παθήσεων αυτών, συνταγογράφηση στατινών διαπιστώθηκε στο 11%, στο 33% και στο 7%, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με ΣΕΛ, συγκριτικά με τους ασθενείς με ΣΔ, υποβλήθηκαν λιγότερο συχνά σε έλεγχο λιπιδίων ορού [66% λιγότερο συχνά (OR=0,34 με 95% confidence interval 0,34-0,35)]. Λιγότερο συχνά, επίσης, συνταγογραφήθηκαν στατίνες [82% λιγότερο συχνά (OR=0,18 με 95% CI 0,18-0,18)]¹⁰⁶. Στη διατμηματική μελέτη των Masson W και συν-2020,

σε 110 ασθενείς με ΣΕΛ, χωρίς ιστορικό ΚΑΝ, το median adjusted Framingham σκορ εκτιμήθηκε στο 12,8% [(4,1-21,9), σε χαμηλό κίνδυνο 45,2%, σε μέτριο κίνδυνο 22,6% και σε χαμηλό κίνδυνο 32,2%]. Το median QRISK-3 σκορ εκτιμήθηκε στο 6% (2,1-14,1) και το 42,1% των ασθενών ότι βρίσκονται σε κίνδυνο για ΚΑΝ. Μόνο το 60% των ασθενών σε δευτερογενή πρόληψη έπαιρνε στατίνη. Από τους ασθενείς σε πρωτογενή πρόληψη που δεν έπαιρναν στατίνη, το 43,4% σύμφωνα με τις συστάσεις National Institute for Health and Care Excellence (NICE) και το 45,2% σύμφωνα με τις συστάσεις Argentine Consensus, έπρεπε να υποβάλλονται σε θεραπεία με στατίνη¹⁰⁷. Το QRISK αποτελεί λογάριθμο εκτίμησης της πιθανότητας ΚΑΝ με τη χρήση παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου όπως την ηλικία, την αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, το πηλίκιο ολικής χοληστερόλης ορού: HDL, σε συνδυασμό με το δείκτη μάζας σώματος, την εθνικότητα, μετρήσεις σχετικά με στερήσεις, οικογενειακό ιστορικό, χρόνια νεφροπάθεια, ρευματοειδή αρθρίτιδα, κολπική μαρμαρυγή, σακχαρώδη διαβήτη και αντι-υπερτασική αγωγή¹⁰⁸. Τιμή >10 (10% κίνδυνο ΚΑΝ επεσοδίου τα επόμενα 10 χρόνια) δείχνει την ανάγκη πρωτογενούς πρόληψης με υπολιπιδαιμική θεραπεία, όπως η χορήγηση στατινών¹⁰⁹. ■

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hatzitolios AI, Athyros VG, Karagiannis A, et al. IMPROVE Collaborative Group Implementation of strategy for the management of overt dyslipidemia: the IMPROVE-dyslipidemia study. *Int J Cardiol* 2009;134:322-329.
- Hmelin BA, Turgeon J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:26-37.
- Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995;345:1274.
- Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440.
- Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109:III39.
- Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1.
- Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82.
- McCarty DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-21.
- Arnaud C, Brauersreuther V, Mach F. Toward immunomodulatory and antiinflammatory properties of statins. *Trends Cardiovasc Med* 2005;15:202-6.
- Kanda H, Yokota K, Kohno C, et al. Effects of low-dosage simvastatin on rheumatoid arthritis through reduction of Th1/Th2 and CD4/CD8 ratios. *Mod Rheumatol* 2007;17:364-8.

12. Funk JL, Chen J, Downey KJ, et al. Bone protective effect of simvastatin in experimental arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1083–91.
13. Lodi S, Evans SJ, Egger P, et al. Is there an anti-inflammatory effect of statins in rheumatoid arthritis? Analysis of a large routinely collected claims database. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:85–94.
14. Noël B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:17–24.
15. Mevorach D. Systemic lupus erythematosus and apoptosis: a question of balance. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;25:49–60.
16. Chapman-Shimshoni D, Yuklea M, Radnay J, et al. Simvastatin induces apoptosis of CLL cells by activation of mitochondrial caspase 9. *Exp Hematol* 2003;31:779–83.
17. Youssef S, Stüve O, Patarroyo JC, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002;420:78–84.
18. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, et al. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:757–61.
19. Lin H, Xiao Y, Chen G, et al. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin suppresses Toll-like receptor 2 ligand-induced activation of nuclear factor kappa B by preventing RhoA activation in monocytes from rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2011;31(11):1451–8.
20. Tan MKX, Heng TYJ, Mak A. The Potential Use of Metformin, Dipyridamole, N-Acetylcysteine and Statins as Adjunctive Therapy for Systemic Lupus Erythematosus. *Cells*. 2019 Apr 6;8(4). pii: E323. doi: 10.3390/cells8040323.
21. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. Author: Dafna D Gladman, Section Editor: David S Pisetsky, Deputy Editor: Monica Ramirez Curtis. Literature review current through: Apr 2017.
22. Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;62(3):255–62.
23. Knight JS, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in lupus: insights and updates. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Sep;25(5):597–605.
24. Kiani AN, Magder LS, Post WS, et al. Coronary calcification in SLE: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Nov;54(11):1976–81.
25. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975; 58:243.
26. Haider YS, Roberts WC. Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus; quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years. *Am J Med* 1981; 70:775.
27. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93:513.
28. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42:51.
29. Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, et al. Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58:835.
30. Kao AH, Lertratanakul A, Elliott JR, et al. Relation of carotid intima-media thickness and plaque with incident cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol* 2013; 112:1025.
31. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *PLoS One*. 2012; 7(3):e33442.
32. Kravvariti E, Konstantonis G, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. Progression of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus versus rheumatoid arthritis: the impact of low disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 1;57(12):2158–2166. doi: 10.1093/rheumatology/key233.
33. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71:291.
34. Hochman J, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Hormone replacement therapy in women with systemic lupus erythematosus and risk of cardiovascular disease. *Lupus* 2009; 18:313.
35. Chung CP, Avalos I, Oeser A, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:208.
36. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, et al. Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: data from an international inception cohort. *Arthritis Rheum* 2008; 59:176.
37. Toloza SMA, Uribe AG, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:3947–3957.
38. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, et al. Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Lupus*. 2007; 16:731–735.
39. Ghaussy NO, Sibbitt W Jr, Bankhurst AD, et al. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003; 30:1215–1221.
40. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol*. 2012; 176:708–719.
41. Kiani AN, Post WS, Magder LS, et al. Predictors of progression in atherosclerosis over 2 years in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50:2071–2079.

42. Chiu CC, Huang CC, Chan WL, et al. Increased risk of ischemic stroke in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based study. *Intern Med.* 2012; 51:17–21.
43. Touma Z, Gladman DD, Ibañez D, et al. Ability of non-fasting and fasting triglycerides to predict coronary artery disease in lupus patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51:528–534.
44. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, et al. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992; 93:513–519.
45. Mikdashi J, Handwerger B, Langenberg P, et al. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke.* 2007; 38:281–285.
46. Nikpour M, Urowitz MB, Ibanez D, et al. Importance of cumulative exposure to elevated cholesterol and blood pressure in development of atherosclerotic coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: a prospective proof-of-concept cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13:R156.
47. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999; 26:2137–2143.
48. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, et al. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:1496–1507.
49. Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, et al. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:3412–3419.
50. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1996; 348:1120–1124.
51. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2331.
52. Lee AB, Godfrey T, Rowley KG, et al. Traditional risk factor assessment does not capture the extent of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2006; 36:237.
53. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994; 96:254.
54. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 2012; 176:708.
55. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26:257.
56. Pons-Estel GJ, González LA, Zhang J, et al. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:817.
57. Kabakov AE, Tertov VV, Saenko VA, et al. The atherogenic effect of lupus sera: systemic lupus erythematosus-derived immune complexes stimulate the accumulation of cholesterol in cultured smooth muscle cells from human aorta. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63:214.
58. Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, et al. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol* 1997; 107:569.
59. Gómez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, De Ramón E, et al. Association of biological markers of activity of systemic lupus erythematosus with levels of anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:510.
60. Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, et al. Oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis. *Lupus* 2005; 14:736.
61. Ringwald J, Buettner S, Zimmermann R, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and activated factor XII in patients with systemic lupus erythematosus. *Thromb Res* 2007; 119:129.
62. Reichlin M, Fesmire J, Quintero-Del-Rio AI, Wolfson-Reichlin M. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2957.
63. De Carvalho JF, Borba EF, Viana VS, et al. Anti-lipoprotein lipase antibodies: a new player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2004; 50:3610.
64. Jackson M, Ahmad Y, Bruce IN, et al. Activation of transforming growth factor-beta1 and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R81.
65. McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, et al. A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:130.
66. Von Feldt JM, Scalzi LV, Cucchiara AJ, et al. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2220–2227.
67. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003; 349:2399–2406.
68. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:151–159.
69. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:3159–3167.

70. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:1071–1077.
71. Petri M. Thrombosis and systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort perspective. *Scand J Rheumatol* 1996; 25:191.
72. Gustafsson J, Gunnarsson I, Börjesson O, et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:R186.
73. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2012; 14:R46.
74. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685.
75. Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2008; 59:169.
76. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med.* 1994; 236:619–632.
77. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus.* 2000; 9:170–175.
78. Hill D, Egger P, Fang H, et al. Systemic lupus erythematosus disease activity during a 12-month period and risk of new onset organ system damage and/or death: observations in a single US academic medical center. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(suppl S10):S671–S672.
79. Willis R, Seif AM, McGwin G Jr, et al. Effects of statins on proinflammatory/prothrombotic biomarkers and on disease activity scores in SLE patients: data from LUMINA (LXXVI), a multi-ethnic US cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Mar-Apr;32(2):162-7.
80. Kotyla PJ, Sliwiska-Kotyla B, Kucharz EJ. Tumor necrosis factor- α as a potential target in the treatment of systemic lupus erythematosus: a role for the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin. *J Rheumatol.* 2006;33:2361-2363.
- 80a. Kotyla PJ. Low dose of simvastatin reduces disease activity and improves endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Nov-Dec;37 Suppl 122(6):6-7.
81. Ferreira GA, Teixeira AL, Sato EI. Atorvastatin therapy reduces interferon-regulated chemokine CXCL9 plasma levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19(8):927-34.
82. Ferreira GA, Teixeira AL, Calderaro DC, Sato EI. Atorvastatin reduced soluble receptors of TNF- α in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Jan-Feb;34(1):42-8.
83. De Kruif MD, Limper M, Hansen HR, et al. Effects of a 3-month course of rosuvastatin in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1654.
84. Petri MA, Kiani AN, Post W, et al. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):760-5.
85. Plazak W, Gryga K, Dziedzic H, Tomkiewicz-Pajak L, et al. Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2011;20:13(4):R117.
86. Fatemi A, Moosavi M, Sayedbonakdar Z, et al. Atorvastatin effect on systemic lupus erythematosus disease activity: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Rheumatol.* 2014 Sep;33(9):1273-8.
87. Costenbader KH, Liang MH, Chibnik LB, et al. A pravastatin dose-escalation study in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2007;27(11):1071-7.
88. Mok CC, Wong CK, To CH, et al. Effects of rosuvastatin on vascular biomarkers and carotid atherosclerosis in lupus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(6):875-83.
89. Norby GE, Holme I, Fellström B, Jardine A, Cole E, Abedini S, Holdaas H; Assessment of Lescol in Renal Transplantation Study Group. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in kidney transplant patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1060-4.
90. Vera-Lastra OL, Olivera-Acevedo A, Hernández C, et al. Effect of pravastatin plus ezetimibe on carotid intima media thickness in patients with lupus erythematosus. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53 Suppl 1:S74-9.
91. Vera-Lastra O, Méndez-Flores S, Cruz-Dominguez MP, et al. Effect of ezetimibe plus pravastatin on endothelial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2016 Jun;25(7):741-8.
92. Petri M, Kiani AN, Post W, et al. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS): a randomized double blind placebo controlled trial of atorvastatin versus placebo [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2006; 54,Suppl 9:S520.
93. Ferreira GA, Navarro TP, Telles RW, et al. Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilation in patients with systemic lupus erythematosus: an 8 weeks controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(10):1560-5.
94. Vera-Lastra O, Mendez OL, Jara LJ, et al. Effects of ezetimibe plus pravastatin on endothelial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus (pilot study) [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2009;60 Suppl 10:1564.
95. Sandborg C, Ardoin SP, Schanberg L. Therapy Insight: cardiovascular disease in pediatric systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:258–265.
96. Norby GE, Holme I, Fellström B, et al. Assessment of Lescol in Renal Transplantation Study Group. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in kidney transplant patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1060-4.

97. Yu HH, Chen PC, Yang YH, et al. Statin reduces mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus patients with hyperlipidemia: A nationwide population-based cohort study. *Atherosclerosis*. 2015 Nov;243(1):11-8.
98. Yousef Yengej FA, Limper M, Leavis HL. Statins for prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med*. 2017 Apr;75(3):99-105.
99. Castejon R, Castañeda A, Sollet A, et al. Short-term atorvastatin therapy improves arterial stiffness of middle-aged systemic lupus erythematosus patients with pathological pulse wave velocity. *Lupus*. 2017 Apr;26(4):355-364.
100. McCullough PA, Chinnaiyan KM. Annual progression of coronary calcification in trials of preventive therapies: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2009;169:2064–2070.
101. Ruiz-Limon P, Barbarroja N, Perez-Sanchez C, et al. Atherosclerosis and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: effects of in vivo statin treatment. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul;74(7):1450-8.
102. Sánchez P, Toro-Trujillo E, Muñoz-Velandia OM, García AA, Fernández-Ávila D. Therapeutic Impact of Statins on the Lipid Profile and Cardiovascular Risk in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Systematic Review of the Literature and a Meta-analysis. *Reumatol Clin*. 2018 Feb 7. pii: S1699-258X(18)30001-9. doi: 10.1016/j.reuma.2017.12.013.
103. Yousef Yengej FA, Limper M, Leavis HL. Statins for prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med*. 2017 Apr;75(3):99-105.
104. Watanabe T, Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Shida H, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Effects of statins on thrombosis development in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2018 Feb;27(2):225-234. doi: 10.1177/0961203317716787.
105. Castejon R, Castañeda A, Sollet A, Mellor-Pita S, Tutor-Ureta P, Jimenez-Ortiz C, Yebra-Bango M. Short-term atorvastatin therapy improves arterial stiffness of middle-aged systemic lupus erythematosus patients with pathological pulse wave velocity. *Lupus*. 2017 Apr;26(4):355-364. doi: 10.1177/0961203316662719.
106. Chen SK, Barbhaiya M, Fischer MA, Guan H, Lin TC, Feldman CH, Everett BM, Costenbader KH. Lipid Testing and Statin Prescriptions Among Medicaid Recipients With Systemic Lupus Erythematosus or Diabetes Mellitus and the General Medicaid Population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jan;71(1):104-115. doi: 10.1002/acr.23574.
107. Masson W, Rossi E, Mora-Crespo LM, Cornejo-Peña G, Pessio C, Gago M, Alvarado RN, Scolnik M. Cardiovascular risk stratification and appropriate use of statins in patients with systemic lupus erythematosus according to different strategies. *Clin Rheumatol*. 2020 Feb;39(2):455-462. doi: 10.1007/s10067-019-04856-z.
108. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Brindle P. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study. *Heart*. 94 (1): 34–39, 2008. doi:10.1136/hrt.2007.134890.
109. Lipid modification (CG181): cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). July 2014. Retrieved 16 March 2015.

