

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Α. Τζιούφας

**<< Υποκλινική αθηροσκλήρυνση και διαταραχές
οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με ΣΕΛ>>**

1

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΓΙΑΝΝΕΛΟΥ ΜΑΥΡΑΣ

ΙΑΤΡΟΥ

2019

Διδακτορική διατριβή της Γιαννέλου Μάυρας στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα:

<< Υποκλινική αθηροσκλήρυνση και διαταραχές οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με ΣΕΛ>>

Ημερομηνία τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 26-07-2010

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

- 1) Καθηγητής Α. Τζιούφας
- 2) Καθηγητής Π. Βλαχογιαννόπουλος
- 3) Αναπλ. Καθηγήτρια Κ. Π. Μαυραγάνη

Ημερομηνία αντικατάστασης του καθηγητή Π. Βλαχογιαννόπουλου από τον αναπλ. Καθηγητή Α. Αρμακόλα: 26-12-2010

2

Ημερομηνία επταμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 24-07-2019

Επταμελής συμβουλευτική επιτροπή:

- 1) Καθηγητής Μ. Κουτσιλιέρης
- 2) Καθηγητής Α. Τζιούφας
- 3) Καθηγητής Π. Βλαχογιαννόπουλος
- 4) Αναπλ. Καθηγητής Α. Αρμακόλας
- 5) Αναπλ. Καθηγήτρια Κ. Π. Μαυραγάνη
- 6) Αναπλ. Καθηγητής Α. Πρωτογέρου
- 7) Επικ. Καθηγητής Α. Χατζηγεωργίου

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΓΙΑΝΝΕΛΟΥ ΜΑΪΡΑ ΤΟΥ ΠΟΛΥΒΙΟΥ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΕΡΓΑΣΙΑΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ-ΕΜΠΕΙΡΙΑ:

1990 – 1997: Φοίτηση στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών,
Βαθμός «Λίαν Καλώς».

Ιανουάριος 1998 – Ιανουάριος 1999: Εκπλήρωση υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου
στο

άγρονο Π. Ι. Πύργου Κ.Υ. Καρλοβάσου, Σάμος.

Φεβρουάριος 1999 – Φεβρουάριος 2001: Ειδικευόμενη ιατρός στην Γ΄ Παθολογική
Κλινική του Γ.Ο.Ν.Κ.«Αγιοι Ανάργυροι».
Συνολικά εικοσιτέσσερις (24) μήνες εκπαίδευση.

Σεπτέμβριος 2001 – Φεβρουάριος 2006: Ειδικευόμενη ιατρός στην Ρευματολογική
Κλινική του «Γ.Ν.Α.Γεννηματάς».
Συνολικά σαρανταοκτώ (48) μήνες εκπαίδευση.

Απρίλιος 2006: Απόκτηση τίτλου ειδικότητας στην Ρευματολογία.

Κατά τη διάρκεια της ειδίκευσής μου στην Παθολογία διετέλεσα μέλος της
Επιστημονικής Επιτροπής του Γ.Ο.Ν.Κ.«Αγιοι Ανάργυροι» από τις 30 Οκτωβρίου
1999 έως τις 27 Φεβρουαρίου 2001.

Από τον Φεβρουάριο έως και τον Αύγουστο του 2001 εργάστηκα ως
επιστημονικός συνεργάτης στην Γ΄ Παθολογική Κλινική του Γ.Ο.Ν.Κ.«Αγιοι
Ανάργυροι», ως υπεύθυνη κλινικών μελετών Φάσης Ι Ι και Ι Ι Ι.

Από το 2006 έως το 2010 εργάστηκα ως επικουρική ιατρός στην Ρευματολογική
Κλινική του «Γ.Ν.Α.Γεννηματάς»- συνολικά 3 θητείες.

Από τον 5^ο 2015 εργάζομαι ως Επιμελήτρια στην Ρευματολογική Κλινική του
«Γ.Ν.Α.Γεννηματάς».

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:

1.Θεραπεία μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα (ΜΚΠ) σε υποτροπή με Cisplatin
και

Topotecan: Μελέτη φάσης Ι Ι.

Ε. Σαμαντάς, Μ. Γιαννέλου, Α. Ονειαδούμ, Χ. Χριστοδούλου, Ε. Μπρασιούλης,
Ν.Μυλωνάκης, Κ. Νικολαΐδης, Γ. Αραβαντινός, Δ. Τζαννίνης, Χ. Καλόφωνος.
Ελληνική Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα.

9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, 15-17 Απριλίου 2000, Κύπρος.

2. Μελέτη φάσης I I με λιποσωμαική Δοξορουβικίνη (CAELYX): Ελλειψη δραστικότητας σε ασθενείς με υποτροπή μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα.
Ε. Σαμαντάς, **M. Γιαννέλου**, Χ. Καλόφωνος, Ν.Μυλωνάκης, , Κ. Νικολαΐδης, Β. Κίτος, Π. Κοσμίδης, Ε. Λινάρδου, Δ. Σκάρλος.
Ελληνική Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα.
10° Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, 29-31 Μαρτίου 2001, Αθήνα.
3. Προοδευτική διαφυσιακή δυσπλασία (νόσος Camurati-Engelmann).Περιγραφή περιπτώσεων.
Θεραπεία με παμινδρονάτη και κορτικοστεροειδή.
Μ. Παπαδάκης, Δ. Ιωακειμίδης, Κ. Λυμπερόπουλος, Μ. Ραγκούση, Σ. Πιζάνιας, **M. Γιαννέλου**, Ν. Κουρκουτσάκης.
Ρευματολογική Κλινική «Γ.Ν.Α.Γεννηματάς», Διευθυντής Κος Σ. Παπάζογλου.
10° Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρίας Μεταβολισμού των Οστών, 18-20 Απριλίου 2002, Μύκονος.
4. Αντιδράσεις κατά την έγχυση Infliximab σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα.
Δ. Ιωακειμίδης, Γ. Καμπάκης, Φ-Α. Ελευθεριάδου, **M. Γιαννέλου**, Γ. Κουτσουμπού, Β. Βιδαλάκη, Σ. Παπάζογλου.
Ρευματολογική Κλινική «Γ.Ν.Α.Γεννηματάς», Διευθυντής Κος Σ. Παπάζογλου.
18° Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας, 1-4 Δεκεμβρίου 2004, Αθήνα.
5. INVERSE CORRELATION OF PREMATURE ATHEROSCLEROSIS AND BONE MASS DENSITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
M. giannelou, C. Mavragani, E. Antypa, D. Kassara, K. Masselou, D. Ioakeimidis, **A. Moutsopoulos**
EULAR 2011
Citation: Annals of the Rheumatic Diseases, volume 70, supplement 3, year 2011, page 735
6. MTHFR Polymorphisms in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: Associations with Intima Media Thickness Scores
Clio P. Mavragani, **Maira Giannelou**, Ioanna Papadaki, Eleni Antypa, Dimitrios Ioakeimidis, Haralampos M. Moutsopoulos and Michael Koutsilieris
Annual Meeting 2012 ACR/ARHP ABSTRACT NUMBER: 991
7. Contribution of MTHFR gene variants in lupus related subclinical atherosclerosis
37th European Workshop for Rheumatology Research 2017
Citation: Annals of the Rheumatic Diseases 76(Suppl 1):A71.2-A71
8. PARATHORMONE BUT NOT VITAMIN D SERUM LEVELS ARE ASSOCIATED WITH SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
Mayra giannelou, Aikaterini Stamouli, Eleni Antypa, Haralampos M. Moutsopoulos, Clio Mavragani
EULAR 2019: AB0514, DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.5457
Citation: Ann Rheum Dis, volume 78, supplement 2, year 2019, page A1720

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χηρίζωμαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἶρξιν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνωσ δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρὴ ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον· παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

(Απόδοση στη νεοελληνική)

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνό του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Βιογραφικό σημείωμα	3
Ιπποκράτειος όρκος (κείμενο στα αρχαία Ελληνικά)	7
Ιπποκράτειος όρκος (απόδοση στη νεοελληνική γλώσσα)	8
Περιεχόμενα	9
Περίληψη	10
Γενικό μέρος	14
Ειδικό μέρος- Εργασία 1	50
Ειδικό μέρος- Εργασία 2	79
Ειδικό μέρος- Εργασία 3	93
Παράρτημα	119

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εμφάνιση αυξημένων ποσοστών τόσο σε καρδιαγγειακά συμβάντα όσο και σε υποκλινική αθηροσκλήρυνση, όπως αυτή διαπιστώνεται με απεικονιστικές μεθόδους και με δοκιμασίες της λειτουργικότητας των αγγείων, αποτελεί καλά πιστοποιημένο γεγονός στους ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ). Ενώ έχει αναφερθεί αυξημένη επίπτωση παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο -όπως κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, κεντρική παχυσαρκία και υπερομοκυστεϊναιμία- σε ασθενείς με ΣΕΛ, δεν επαρκεί για να εξηγήσει τα υψηλά ποσοστά εμφάνισης των αναφερόμενων ποσοστών ισχαιμικών επεισοδίων υπονοώντας πως άλλοι παράγοντες συμφυείς με το νόσημα αυτό καθ' αυτό ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο. Μεταξύ αυτών, η αυξημένη διάρκεια νόσου, η ενεργότητα και η χρονιότητα, φαρμακευτική αγωγή, ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, γενετικές παραλλαγές και επηρεασμένοι ανοσολογικοί μηχανισμοί έχει φανεί πως συνεισφέρουν στο επιβαρυσμένο καρδιαγγειακό φορτίο που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν οι εξής παράμετροι ως πιθανώς συμβάλλουσες στην υποκλινική αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο: οι συγκεντρώσεις ομοκυστεϊνης και οι γενετικοί πολυμορφισμοί του MTHFR, ψυχομετρικές παράμετροι και διαταραχές του οστικού μεταβολισμού.

10

Αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεϊνης έχουν αναγνωριστεί σαν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ). Δεδομένου πως η αύξηση των επιπέδων ομοκυστεϊνης επηρεάζεται ισχυρά από γενετικούς παράγοντες, στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η συνεισφορά τόσο των επιπέδων ομοκυστεϊνης όσο και των πολυμορφισμών για το γονίδιο υπεύθυνο για το ένζυμο 5, 10-μεθυλενοτετραϋδροφυλλική ρεδοκτάση στην αθηροσκληρωτική νόσο που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με ΣΕΛ. Για το σκοπό αυτό, περιφερικά δείγματα DNA από 150 ασθενείς με ΣΕΛ, 214 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και 561 υγιείς εθελοντές εξομοιωμένων ως προς την ηλικία και το φύλο υποβλήθηκαν σε γονοτυπική ανάλυση μέσω PCR για την ανίχνευση των πολυμορφισμών του γονιδίου της μεθυλενοτετραϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης (MTHFR) (c. 677C>T and c. 1298A>C). Επίσης όλοι οι ασθενείς με ΣΕΛ, 30 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 30 υγιείς μάρτυρες εξομοιωμένοι ως προς την ηλικία και το φύλο υποβλήθηκαν

σε αξιολόγηση για την παρουσία υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης [μέσω υπερηχογραφικού προσδιορισμού της πάχυνσης του αγγειακού τοιχώματος (μέτρηση πάχους έσω-μέσου χιτώνα, intima-media thickness scores, IMT) και ανίχνευση της παρουσίας πλάκας στην καρωτίδα και /ή στην μηριαία αρτηρία (C/F)] και σε πλήρη κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης επιπέδων ομοκυστεΐνης ορού. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση μονοπαραγοντικών και πολυπαραγοντικών μοντέλων (SPSS 21.0). Η παρουσία υπερομοκυστεϊναιμίας διαπιστώθηκε σε 26% των ασθενών με ΣΕΛ σε σύγκριση με 6,7% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ($p=0.02$). Τα υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης B12 και η μειωμένη συχνότητα του πολυμορφισμού MTHFR 677TT στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα θα μπορούσε να ευθύνεται για τις διαφορές που παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις δύο ομάδες. Στους ασθενείς με ΣΕΛ, τόσο η υπερομοκυστεϊναιμία, όσο και ο γονότυπος MTHFR677TT αναγνωρίστηκαν σαν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για το σχηματισμό πλάκας, μετά από διόρθωση για κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και παράγοντες σχετιζόμενους με τη νόσο [ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος (BMI), επίπεδα χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων, παρουσία υπέρτασης, κάπνισμα (πακέτα/έτη), διάρκεια νόσου και συνολική δόση κορτικοστεροειδών] [OR 95% (CI): 5.8 (1.0-35.8) και 5.2 (1.1-24.0), αντίστοιχα]. Ο γονότυπος MTHFR677TT, αλλά όχι η υπερομοκυστεϊναιμία, βρέθηκε επίσης να συμβάλλει ανεξάρτητα στην πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος, λαμβάνοντας υπ' όψιν τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου [OR (95%) CI: 4.9 (1.2-20.6)]. Συμπερασματικά, φάνηκε πως η υπερομοκυστεϊναιμία και ο γονότυπος MTHFR677TT αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση στους ασθενείς με ΣΕΛ, υποδηλώνοντας πως η επίδραση γενετικών παραγόντων θα μπορούσε να συμβάλλει στην αρτηριοσκλήρυνση στο ΣΕΛ.

Οι ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) χαρακτηρίζονται πέρα από αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και από αυξημένα ποσοστά ψυχολογικής δυσπραγίας. Καθώς έχει αναγνωριστεί ένας σύνδεσμος μεταξύ καταστάσεων που αφορούν στην ψυχική σφαίρα και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε μη αυτοάνοσους πληθυσμούς, στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση του ψυχολογικού φορτίου στην υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση στους ασθενείς με ΣΕΛ. 71 ασθενείς με ΣΕΛ εκτιμήθηκαν ως προς την παρουσία υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης-

οριζόμενης ως σχηματισμός πλάκας ή ως πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος (πάχυνση μέσου-έσω χιτώνα, Intima Media Thickness (IMT) >0.90mm μέσω Doppler υπερήχων) στην καρωτίδα και/ή στην μηριαία αρτηρία. Παράλληλα εκτιμήθηκαν ως προς τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, την παρουσία αγχώδους διαταραχής και κατάθλιψης, τις συνήθειες ύπνου και τα επίπεδα αισθήματος κόπωσης μέσω ειδικών ερωτηματολογίων που περιλάμβαναν την κλίμακα προσωπικότητας Eysenck (Eysenck Personality Questionnaire Scale), το ερωτηματολόγιο ανησυχίας/άγχους είτε ως κατάσταση, είτε ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας [State-Trait Anxiety Inventory (STAI)], την κλίμακα κατάθλιψης Zung (Zung Depression Scale), την κλίμακα αϋπνίας Athens (Athens Insomnia Scale) και τη λειτουργική εκτίμηση της κόπωσης σχετιζόμενης με χρόνια νόσο και θεραπεία [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)]. Κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία σχετιζόμενα με τη νόσο καθώς και κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για αρτηριοσκλήρυνση καταγράφηκαν σε όλους τους ασθενείς. Ακολούθησε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση.

Οι ασθενείς με ΣΕΛ και πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος είχαν υψηλότερες τιμές ανησυχίας/άγχους (είτε ως τρέχουσα κατάσταση- State, είτε ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας- Trait) σε σχέση με αυτούς που είχαν φυσιολογικό πάχος αρτηριακού τοιχώματος (49.8 ± 5.6 έναντι 46.9 ± 5.4 , p-value: 0.03 και 49.2 ± 4.4 έναντι 45.7 ± 6.8 , p-value: 0.009, αντίστοιχα). Στην ανάλυση σε πολυπαραγοντικό μοντέλο, η ανησυχία/άγχος ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας και η υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα προσωπικότητας ως προς την εξωστρέφεια φάνηκαν να συσχετίζονται ανεξάρτητα με την πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος και το σχηματισμό πλάκας, αντίστοιχα [OR95%(CI):1.2(1.0-1.5) και 0.7 (0.6-1.0), αντίστοιχα], μετά από διόρθωση για πιθανούς συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Δεν ανιχνεύθηκαν άλλες συσχετίσεις. Συνεπώς, η ανησυχία/άγχος και η εξωστρεφής προσωπικότητα συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση στους ασθενείς με ΣΕΛ, υποδηλώνοντας πως ψυχονευροανοσολογικές αλληλεπιδράσεις επιδρούν (επιβαρυντικά ή προστατευτικά) στην αρτηριοσκλήρυνση που σχετίζεται με το ΣΕΛ.

Τέλος, αυξανόμενος όγκος μελετών υποστηρίζει την συσχέτιση μεταξύ διαταραχών του οστικού μεταβολισμού και καρδιαγγειακής νόσου, τόσο στο γενικό όσο και σε αυτοάνοσους πληθυσμούς. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της

επίδρασης της έλλειψης βιταμίνης D και/ή των αυξημένων επιπέδων παραθορμόνης (PTH), καθώς και των διαταραχών της οστικής πυκνότητας στον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ). 138 διαδοχικοί ασθενείς με ΣΕΛ υποβλήθηκαν σε έλεγχο υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης και διαταραχών του οστικού μεταβολισμού. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε υπερηχογραφικός προσδιορισμός του πάχους έσω-μέσου χιτώνα και της παρουσίας πλάκας σε καρωτίδες και μηριαίες αρτηρίες. Η οστική πυκνότητα μετρήθηκε με απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας με ακτίνες X (DEXA) και η παρουσία ασυμπτωματικών σπονδυλικών καταγμάτων ανιχνεύτηκε μέσω πλαγίας ακτινογραφίας της θωρακικής και οσφυικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Κλινικές πληροφορίες, εργαστηριακός έλεγχος (αιματολογικό, βιοχημικό και ανοσολογικό προφίλ), θεραπείες και κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού και οστεοπορωτικού κινδύνου καταγράφηκαν συστηματικά σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη. Μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα εφαρμόστηκαν κατά τη στατιστική ανάλυση.

Τα επίπεδα ορού της PTH - αλλά όχι της 25(OH) vitamin D3 - ήταν αυξημένα στους ασθενείς με ΣΕΛ με υποκλινική αθηροσκλήρυνση (σχηματισμός πλάκας και/ή πάχυνση του ενδοθηλίου) (51.1 ± 27.7 έναντι 37.4 ± 18.4 pg/ml, $p = 0.003$ και 54 ± 32.7 έναντι 40 ± 18.3 pg/ml, $p = 0.02$, αντίστοιχα). Ο σχετικός κίνδυνος για τιμές PTH >65 pg/ml για το σχηματισμό πλάκας και την πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα (>0.9mm) ήταν 8.2 (1.8-37.4) και 3.9 (1.3-11.8), αντίστοιχα. Επιπλέον, στους ασθενείς με παρουσία αθηρωματικής πλάκας διαπιστώθηκε αυξημένο ποσοστό οστεοπόρωσης (βάσει κατάταξης κατά WHO) [19.5% έναντι 5.3%, $p = 0.017$, OR 95% (CI): 4.4 (1.2-15.9)]. Τέλος, παρατηρήθηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των τιμών BMD στο ισχίο και την πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα ($r: -0.42$, $p = 0.008$). Συμπερασματικά, η υποκλινική αθηροσκλήρυνση στους ασθενείς με ΣΕΛ συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα PTH ορού και μειωμένη οστική πυκνότητα. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης κοινών αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών μεταξύ αθηρογένεσης και διαταραχών του οστικού μεταβολισμού.

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ (ΣΕΛ)

Η εμφάνιση αυξημένων ποσοστών τόσο σε καρδιαγγειακά συμβάντα όσο και σε υποκλινική αθηροσκλήρυνση, όπως αυτή διαπιστώνεται με απεικονιστικές μεθόδους και με δοκιμασίες της λειτουργικότητας των αγγείων, αποτελεί καλά πιστοποιημένο γεγονός στους ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ). Ενώ έχει αναφερθεί αυξημένη επίπτωση παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο -όπως κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, κεντρική παχυσαρκία και υπερομοκυστεϊναιμία- σε ασθενείς με ΣΕΛ, δεν επαρκεί για να εξηγήσει τα υψηλά ποσοστά εμφάνισης των αναφερόμενων ποσοστών ισχαιμικών επεισοδίων υπονοώντας πως άλλοι παράγοντες συμφυείς με το νόσημα αυτό καθ' αυτό ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο. Μεταξύ αυτών, η αυξημένη διάρκεια νόσου, η ενεργότητα και η χρονιότητα, φαρμακευτική αγωγή, ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, γενετικές παραλλαγές και επηρεασμένοι ανοσολογικοί μηχανισμοί έχει φανεί πως συνεισφέρουν στο επιβαρυσμένο καρδιαγγειακό φορτίο που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν σε αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με ΣΕΛ δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί, η απώλεια της ισορροπίας ανάμεσα στη βλάβη του ενδοθηλίου και στους επανορθωτικούς μηχανισμούς φαίνεται πως αποτελεί κεντρικό γεγονός. Παράγοντες επιβλαβείς για το ενδοθήλιο στους ασθενείς με ΣΕΛ αποτελούν η οξειδωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (oxLDL), αυτοαντισώματα έναντι ενδοθηλιακών κυττάρων και φωσφολιπιδίων, τύπου I ιντερφερόνες (IFN) και ουδετεροφιλικές εξωκυττάρια παγίδες (NETs), δρώντας είτε άμεσα είτε μέσω ενεργοποίησης της τύπου I ιντερφερόνης. Αυξημένο οξειδωτικό στρες, μειωμένα επίπεδα της φυσιολογικά αντιοξειδωτικής υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL), αύξηση της προφλεγμονώδους HDL (pHDL) και μειωμένη δράση της παραοξονάσης είναι παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα oxLDL. Αφ' ετέρου, η δυσλειτουργία στους επανορθωτικούς μηχανισμούς που παρατηρείται στο ΣΕΛ περιλαμβάνει την ελαττωμένη ικανότητα για επιδιόρθωση του ενδοθηλίου και τη χαμηλή παραγωγή αυτοαντισωμάτων με προστατευτική δράση προς το ενδοθήλιο.

1.2. ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Επί σειρά ετών η αθηρογένεση θεωρούνταν μια αποκλειστικά εκφυλιστική διαδικασία, το αποτέλεσμα μιας παθητικής εναπόθεσης λιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα- η σταδιακή απόφραξη του αγγείου θεωρούνταν το αίτιο των ισχαιμικών συμβαμάτων. Πλέον είναι γνωστό πως το ανοσοποιητικό σύστημα εμπλέκεται σε κάθε βήμα στη διαδικασία της αθηρογένεσης. Τα χαρακτηριστικά αφρώδη κύτταρα που παίζουν κεντρικό ρόλο στο σχηματισμό της πλάκας είναι ενεργοποιημένα μακροφάγα στα οποία οι υποδοχείς για την πρόσληψη της oxLDL παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα. Αυτά τα κύτταρα έλκονται προς το τοίχωμα των αγγείων από χημειοκίνες, συσσωρεύουν ox-LDL και συνεισφέρουν στην τοπική φλεγμονώδη απάντηση με την έκφραση και απελευθέρωση φλεγμονωδών διαμεσολαβητών. Ταυτόχρονα, μικροκρύσταλλοι χοληστερόλης που έχουν σχηματισθεί στα μακροφάγα ενεργοποιούν το φλεγμονόσωμα των κυττάρων, που επίσης ελευθερώνουν κυτταροκίνες [1-3]. Η αθηροσκληρυντική πλάκα είναι πλούσια σε φλεγμονώδη κύτταρα (μονοκύτταρα και T- κύτταρα) και διαθέτει νεκρωτικό πυρήνα από λιπίδια. Καθώς η πλάκα ωριμάζει παράγονται πρωτεάσες και άλλα μόρια που προάγουν τη φλεγμονή, με αποτέλεσμα την υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων, βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, προβολή της πλάκας στον αυλό της αρτηρίας και σχηματισμό μιας λεπτής ινώδους κάψας πάνω από την πλάκα [4-6]. Η φλεγμονή αλληλεπιδρά με την πήξη μέσω κυτταροκινών παραγόμενων από τα μακροφάγα και τα T λεμφοκύτταρα και αυξάνεται η έκφραση του ιστικού παράγοντα (tissue factor) από τα κύτταρα που εμπλέκονται στο σχηματισμό της πλάκας- ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και λεία μυϊκά κύτταρα- με αποτέλεσμα η πλάκα να προάγει τη θρόμβωση. Όταν η πλάκα ραγεί, τα προθρομβωτικά της στοιχεία έρχονται σε επαφή με την κυκλοφορία και τα αιμοπετάλια σχηματίζουν θρόμβο [3, 5].

15

1.3.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟ ΣΕΛ

Η εμφάνιση αυξημένων ποσοστών καρδιαγγειακών επεισοδίων σε αυτοάνοσους πληθυσμούς αποτελεί καλά πιστοποιημένο γεγονός, με τις νέες γυναίκες πάσχουσες από ΣΕΛ να παρουσιάζουν 50πλάσιο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σχέση με υγιείς γυναίκες ίδιας ηλικίας [7]. Παρά το γεγονός πως έχει αναφερθεί

αυξημένη επίπτωση παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο - όπως κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση και αυξημένη μάζα σώματος (BMI)- σε ασθενείς με ΣΕΛ, ο υπολογισμός του κινδύνου μέσω της κλίμακας Framingham δεν επαρκεί για να εξηγήσει τα υψηλά ποσοστά εμφάνισης των αναφερόμενων ποσοστών ισχαιμικών επεισοδίων [8]. Σ' αυτή τη βάση, ο ΣΕΛ πλέον θεωρείται ως ανεξάρτητος παράγοντας για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νοσηρότητας [7, 9], υπονοώντας πως άλλοι παράγοντες συμφύει με το νόσημα αυτό καθ' αυτό ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο που παρατηρείται σ' αυτούς τους ασθενείς.

Ο ΣΕΛ αποτελεί ένα αυτοάνοσο νόσημα με υψηλή ετερογένεια, που επηρεάζει γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα. Η επίδρασή του στην αθηροσκλήρυνση είχε αναγνωρισθεί από τη δεκαετία του 1970, όταν οι Urowitz και συν έδειξαν τη δικόρυφη καμπύλη θνησιμότητας στους ασθενείς με ΣΕΛ- η πρώτη αποδιδόταν στη δραστηριότητα του νοσήματος και σε λοιμώξεις και η δεύτερη σε καρδιαγγειακά συμβάντα [10]. Μετά από τρεις δεκαετίες η πρόοδος στη θεραπεία έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της θνησιμότητας λόγω της δραστηριότητας της νόσου, όμως οι επιπλοκές από λοιμώξεις και από το καρδιαγγειακό σύστημα παρέμειναν τα σημαντικότερα αίτια θανάτου σ' αυτούς τους ασθενείς [11].

Η επίπτωση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου στο ΣΕΛ υπολογίζεται μεταξύ 3,8 and 16% [12-16], αυξάνοντας κατά 10 φορές τον κίνδυνο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [8] και 50 φορές σε σχέση με υγιείς νέες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας [7]. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε 1207 ασθενείς με ΣΕΛ που συγκρίθηκαν με 9656 υγιείς μάρτυρες εξομοιωμένους ως προς την ηλικία και το φύλο, ο υπολογιζόμενος διορθωμένος κίνδυνος για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ήταν 5.11 για όλους τους ασθενείς με ΣΕΛ και 6.28 για τις γυναίκες ασθενείς [17]. Ο αντίστοιχος κίνδυνος για τον πρώτο χρόνο από τη διάγνωση ήταν 5.63[18]. Ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου για τους ασθενείς με ΣΕΛ αναφέρεται επίσης να είναι αυξημένος, κατά 2 έως 8 φορές σε διαφορετικές μελέτες [8, 18, 19]. Είναι ενδιαφέρον πως δύο ανεξάρτητες ομάδες επισήμαναν τον αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο ιδίως κατά τον πρώτο χρόνο από τη διάγνωση, με υπολογιζόμενο διορθωμένο κίνδυνο στα 6,47 και 3,7 αντίστοιχα [18, 19].

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η επίπτωση της υποκλινικής αθηρωμάτωσης (εκτιμώμενης μέσω υπερηχογραφικής μελέτης των καρωτίδων για την ανίχνευση πάχυνσης του τοιχώματος των αγγείων ή του σχηματισμού πλάκας) διαπιστώθηκε πως ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου, με υψηλότερες τιμές πάχους έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness, IMT) και αύξηση κατά 2,5 φορές στην επίπτωση καρωτιδικής πλάκας [20]. Τα ποσοστά ασβέστωσης στα στεφανιαία αγγεία, απεικονιζόμενη μέσω EBDT (electron beam computerized tomography) βρέθηκαν να είναι αυξημένα στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου κυμαινόμενα από 30 έως 58% [21, 22]. Τα ποσοστά δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, εκτιμώμενης με διατασιμότητα μέσω ροής (flow mediated dilatation, FMD) επίσης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με τους υγιείς (54,8 έναντι 26,3%, αντίστοιχα) και αποτελούσαν προγνωστικό παράγοντα για υψηλότερες τιμές IMT [23], επιβεβαιώνοντας προηγούμενες παρατηρήσεις [24].

Η ανελαστικότητα της αορτής (aortic stiffness) –ένας σημαντικός δείκτης της πρόωμης αγγειακής γήρανσης- μετρώμενης μέσω της ταχύτητας κύματος παλμού της αορτής (aortic pulse wave velocity, aPWV) επίσης βρέθηκε επηρεασμένη σε ασθενείς με ΣΕΛ, σε παρόμοιο βαθμό με τους ασθενείς με υπέρταση υπονοώντας συγκρίσιμη επίδραση στην αγγειακή γήρανση μεταξύ ΣΕΛ και υπέρτασης [25]. Σημειώνεται πως ανελαστικότητα της αορτής παρατηρήθηκε σε παιδιά και εφήβους με ενεργό ΣΕΛ, υποδηλώνοντας ένα δυνητικό ρόλο για τη φλεγμονή στην ανάπτυξη αυτής της διαταραχής στους νέους σε ηλικία ασθενείς [26].

Η εκτίμηση της κοινής καρωτίδας ταυτόχρονα για δυσκαμψία και για πάχυνση του τοιχώματος (IMT) σε ασθενείς με ΣΕΛ έδειξε πως ο προσδιορισμός του IMT είναι καταλληλότερος για εκτίμηση της αγγειακής βλάβης ενώ η εκτίμηση της δυσκαμψίας για την κατάσταση του ενδοθηλίου και τη λειτουργικότητα του αγγείου [27, 28]. Πρέπει να τονισθεί ότι αθηροσκληρυντικές πλάκες μπορούν να παρατηρηθούν χωρίς ταυτόχρονη παρουσία υψηλών τιμών IMT στο ΣΕΛ [29] και έχει βρεθεί πως συσχετίζονται πιο ισχυρά με την κλινική στεφανιαία νόσο σε σχέση με τις τιμές IMT [30]. Μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει θετική συσχέτιση μεταξύ του μήκους του διαστήματος QT στο ΗΚΓ/φίμα και την παρουσία δυσκαμψίας της αορτής στους ασθενείς με ΣΕΛ, που θα μπορούσε να χρησιμεύσει για τη διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου [31].

1.4. ΚΛΑΣΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΕΛ

1.4.1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελείται από ένα σύνολο διαταραχών που περιλαμβάνουν την κεντρική παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση. Έχει διαπιστωθεί αυξημένη επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες εξομοιωμένους ως προς την ηλικία και το φύλο, σε ποσοστά που κυμαίνονται από 15,8 έως 32,4 έναντι 4,2 έως 10,9%, ανάλογα με τη μέση ηλικία των συμμετεχόντων στη μελέτη και των εφαρμοζόμενων ορισμών [32-34]. Σε ασθενείς με ΣΕΛ η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου έχει συσχετισθεί με τη φυλετική/εθνική καταγωγή (Ισπανόφωνοι ή Αφροαμερικανοί), την ηλικία και χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με τη νόσο όπως η νεφρική συμμετοχή, ο δείκτης SLICC (Systemic Lupus International Collaborative Clinics) >1 και η αυξημένη δραστηριότητα της νόσου καθώς και με αθηροσκλήρυνση στεφανιαίων αγγείων, ανελαστικότητα των αρτηριών και δείκτες φλεγμονής [34-37].

18

1.4.2. ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΥ ΜΕΣΗΣ-ΓΟΦΩΝ/ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Έχει διαπιστωθεί αυξημένη επίπτωση υψηλής αναλογίας περιμέτρου μέσης-γοφών, καθιστικής ζωής και παχυσαρκίας σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες [20, 38-40]. Σημειώνεται πως ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (BMI) έχει συσχετισθεί με υποκλινική αθηροσκλήρυνση όχι μόνο σε ενήλικες ασθενείς με ΣΕΛ αλλά και σε παιδιά [41, 42].

1.4.3. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη έτσι όπως ορίζεται από το Διεθνή Οργανισμό Υγείας (WHO) έχει επίσης βρεθεί να είναι συχνότερη σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (44,1 έναντι 24,8%), συσχετιζόμενη με αυξημένο BMI, περιφέρεια μέσης, υπέρταση, θεραπεία με κορτικοστεροειδή και το δείκτη SLICC [33, 43].

Δεδομένου ότι οι αδιποκίνες-μόρια που παράγονται στο λιπώδη ιστό- έχουν ενοχοποιηθεί για διαταραχή της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και μεταβολικό σύνδρομο στο γενικό πληθυσμό [44], ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών διερεύνησε τον ρόλο τους στα πλαίσια του ΣΕΛ. Αν και τα δεδομένα δεν είναι σε συμφωνία, οι μεταβολές στις αδιποκίνες (συμπεριλαμβανομένης της αδιπονεκτίνης και της λεπτίνης) έχουν συσχετισθεί με αντίσταση στην ινσουλίνη και με σχηματισμό καρωτιδικής πλάκας, αλλά όχι με αθηροσκλήρυνση στεφανιαίων αγγείων [45-48]. Η λεπτίνη επιπρόσθετα –γνωστή ως μόριο που προάγει την αθηρωμάτωση- συμπεριλήφθηκε σε ένα μοντέλο υπολογισμού κινδύνου για την πρόοδο της αθηροσκλήρυνσης σε ασθενείς με ΣΕΛ [49]. Τα επίπεδα πρωτεΐνης FABP4 (fatty acid-binding protein 4) –μιας οικογένειας πρωτεϊνών που θεωρούνται δείκτης μεταβολικού κινδύνου καθώς συνδέονται με τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου και ρυθμίζουν την πρόσληψη, μεταφορά και μεταβολισμό λιπαρών οξέων- επίσης έχουν συσχετισθεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη δυσλιπιδαιμία και την πάχυνση του καρωτιδικού τοιχώματος σε ασθενείς με ΣΕΛ [50]. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει την υπερουριχαιμία με το μεταβολικό σύνδρομο [51] και τα επίπεδα ουρικού οξέος έχουν συσχετισθεί με αορτική ανελαστικότητα, όχι όμως ανεξάρτητα από την ηλικία και τα επίπεδα ομοκυστεΐνης σε μια μελέτη σε ασθενείς με ΣΕΛ [52].

1.4.4.ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η υπέρταση αποτελεί ένα σαφή παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου στο ΣΕΛ [14, 53], όπως αυτό προκύπτει από πολλαπλές μελέτες που αναφέρουν την επίδρασή της στο σχηματισμό καρωτιδικής πλάκας και στην αρτηριακή ανελαστικότητα [47, 54-58]. Μια προοπτική μελέτη διερεύνησε τους παράγοντες που καθορίζουν την πρόοδο της αθηροσκλήρυνσης σε 187 ασθενείς με ΣΕΛ και αναγνώρισε την ηλικία και την υπέρταση ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την πρόοδο σε καρωτιδική πλάκα και IMT [59].

Αρκετές μελέτες μέχρι στιγμής έχουν επιβεβαιώσει την αυξημένη επίπτωση της υπέρτασης στους ασθενείς με ΣΕΛ, με ποσοστά που κυμαίνονται από 33 έως 74% [60-63]. Διερευνώντας τους παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση υπέρτασης σε μια μελέτη με 112 συμμετέχοντες ασθενείς με ΣΕΛ, βρέθηκε πως η νεφρική νόσος, τα επίπεδα ινσουλίνης και δείκτες ενεργότητας της νόσου όπως ο SLEDAI καθόριζαν ανεξάρτητα την υπέρταση σ' αυτούς τους ασθενείς. Μάλιστα στην ηλικιακή

ομάδα <40 ετών η υπέρταση συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης, μη σχετιζόμενα με παχυσαρκία ενώ στην ηλικιακή ομάδα >40 ετών με την ηλικία και την παχυσαρκία [62]. Σε μια επόμενη μελέτη σχετικά με τα πρότυπα νυχτερινής αρτηριακής πίεσης σε γυναίκες με ΣΕΛ, διαπιστώθηκε πως το δυσμενές πρότυπο αρτηριακής πίεσης (σταθερή, μη μειούμενη αρτηριακή πίεση ή νυχτερινή υπέρταση) ήταν συχνότερη στο ΣΕΛ. Επιπρόσθετα, αυτά τα δυσμενή πρότυπα συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με αυξημένη καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV) [64].

1.4.5. ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Η συσχέτιση των υψηλών επιπέδων ολικής χοληστερίνης, LDL χοληστερίνης και των ελαττωμένων επιπέδων HDL χοληστερίνης με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στο γενικό πληθυσμό είναι καθολικά αναγνωρισμένη εδώ και πολλά έτη [65-68].

Τα αναφερόμενα ποσοστά δυσλιπιδαιμίας στους ασθενείς με ΣΕΛ κυμαίνονται από 36% τη στιγμή της διάγνωσης έως >60% εντός μιας τριετίας [69]. Σε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας η δυσλιπιδαιμία στους ασθενείς με ΣΕΛ συσχετίστηκε τόσο με την κλινική όσο και με την υποκλινική καρδιαγγειακή νόσο καθώς και με βλάβες σε όργανα-στόχους όπως οι νεφροί και ο εγκέφαλος [59, 70]. Στο ΣΕΛ είναι επηρεασμένες η λιπόλυση και η απομάκρυνση των χυλομικρών, η δε τυπική δυσλιπιδαιμία που παρατηρείται χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα χοληστερίνης πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (very-low-density lipoprotein cholesterol, VLDL), τριγλυκεριδίων, και χαμηλές τιμές HDL και μπορεί να επιδεινωθεί σε περιόδους αυξημένης δραστηριότητας του νοσήματος [71, 72]. Επιπλέον των ανωτέρω, έχουν αναφερθεί αυξημένα ποσά δυσμενούς φαινοτύπου LDL μορίων- μικρών, πυκνών LDL μορίων που αναγνωρίζονται μέσω ανάλυσης υποτάξεων της LDL - στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με τους υγιείς [73].

Ένας προσφάτως αναγνωρισμένος προφλεγμονώδης υπότυπος της HDL, οι piHDLs, εμφανίζονται περισσότερο συχνά σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και συσχετίζονται με το σχηματισμό καρωτιδικής πλάκας, με βεβαιωμένη καρδιαγγειακή νόσο και με χαμηλή φυσική δραστηριότητα. Οι piHDLs, οι οποίες προκύπτουν από δομικές μεταβολές των HDL σαν αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής, χάνουν τις αθηροπροστατευτικές τους ιδιότητες και δεν μπορούν πλέον να αναστρέψουν τη μεταφορά της χοληστερίνης και να καθαρίσουν τον

υποενδοθηλιακό χώρο από την oxLDL, προάγοντας πλέον καθ' αυτόν τον τρόπο την ενδοθηλιακή βλάβη [74-77]. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της apoA-I (του βασικού απολιποπρωτεϊνικού συστατικού της HDL) είναι ελαττωμένα στους ασθενείς με ΣΕΛ και IgG αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης [78]. Κυκλοφορώντα υπολείμματα λιπιπρωτεϊνικών μορίων και το κλάσμα των ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (intermediate density lipoprotein, IDL) έχουν επίσης συσχετισθεί ισχυρά με τα επίπεδα IMT σε ασθενείς με ΣΕΛ [79], ενώ μικρά τμήματα HDL έχουν συσχετισθεί με ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος, το οποίο συνδέεται με υψηλές τιμές IMT [80].

1.4.6. ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Το κάπνισμα στο ΣΕΛ έχει επίσης συσχετισθεί με καρδιαγγειακή νόσο, εγκεφαλικά και περιφερικά αγγειακά συμβάντα [81-83] καθώς και με υποκλινική αθηροσκλήρυνση, αλλά όχι αρτηριακή ανελαστικότητα [29, 47, 54, 58, 84, 85], αν και τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα [21, 86]. Το κάπνισμα έχει επίσης αναγνωρισθεί ως παράγοντας κινδύνου για την πρόοδο στην ασβέστωση των στεφανιαίων αγγείων, μετά από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα [59]. Σημειώνεται πως οι καπνιστές έχουν μικρότερη πιθανότητα να ανταποκριθούν στη θεραπεία με belimumab σε σχέση με τους μη καπνιστές [87].

1.4.7. ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑ

Η υπερομοκυστεϊναιμία είναι ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για την πρόιμη αθηροσκλήρυνση και τις θρομβώσεις στο γενικό πληθυσμό μέσω δυσμενούς δράσης στο ενδοθήλιο, αναστολής της σύνθεσης νιτρικού οξειδίου, πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών ινών και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων [88-93]. Η υπερομοκυστεϊναιμία προκύπτει είτε από γενετικούς πολυμορφισμούς του ενζύμου μεθυλενοτετραϋδροφυλλική ρεδοκτάση (MTHFR) και/ή μια ποικιλία αιτίων όπως η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος/ βιταμίνης B12 και η ανεπάρκεια β-συνθάσης της κυσταθειονίνης (CBS), ή η νεφρική δυσλειτουργία [94].

Αρκετές μελέτες έως τώρα αναφέρουν αυξημένες τιμές ομοκυστεΐνης σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, σε ποσοστά που κυμαίνονται από 11,6-81,2 έναντι 0,8-20% [21, 38, 95-98]. Μάλιστα τα επίπεδα ομοκυστεΐνης σε ασθενείς με ΣΕΛ έχουν συσχετισθεί με ενεργοποίηση των μακροφάγων, όπως αυτό αντανακλάται

σε αυξημένες συγκεντρώσεις νεοπτερίνης- δείκτη ενεργοποίησης των μακροφάγων που έχει συσχετισθεί με αρτηριοσκλήρυνση και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στο γενικό πληθυσμό [99].

Στα πλαίσια του ΣΕΛ οι αυξημένες τιμές ομοκυστεΐνης φάνηκαν να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, θρομβώσεις [100, 101] και υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση (ασβέστωση στεφανιαίων αρτηριών, πρόοδο σε καρωτιδική πλάκα/τιμές IMT και πρόοδο ασβέστωσης της αορτής) [102-107]. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, μια μελέτη συσχέτισε τις υψηλές τιμές ομοκυστεΐνης με αρτηριακή ανελαστικότητα, αλλά όχι με την παρουσία ή την έκταση της αρτηριοσκλήρυνσης των καρωτίδων [108].

1.5.ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΟ ΣΕΛ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΑΓΟΥΝ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Διάφοροι παράγοντες σχετιζόμενοι με το νόσημα έχει προταθεί πως συνεισφέρουν στην καρδιαγγειακή νόσο και περιλαμβάνουν κλινικούς και γενετικούς παράγοντες, καθώς και ανοσολογικούς μηχανισμούς που αφορούν τόσο στη φυσική όσο και στην επίκτητη ανοσία.

1.5.1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ/ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση διαφόρων παραμέτρων της νόσου στην αρτηριοσκλήρυνση στους ασθενείς με ΣΕΛ. Το άρρεν φύλο, η ηλικία, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και τα προηγηθέντα αγγειακά επεισόδια έχουν αναγνωρισθεί σαν αξιόπιστοι προγνωστικοί παράγοντες για αρτηριοσκλήρυνση σε αυτούς τους ασθενείς [85, 104, 109]. Επιπλέον, ο χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων, η λεμφοπενία και η νεφρική νόσος έχουν συσχετισθεί με καρωτιδική IMT και αρτηριακή ανελαστικότητα [54, 110]. Μια πρόσφατη μελέτη ανέδειξε πως ασθενείς με ΣΕΛ και νεφρίτιδα έχουν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρωτιδικής πλάκας σε σχέση με ασθενείς με ΣΕΛ εξομοιωμένους ως προς το φύλο και την ηλικία αλλά χωρίς νεφρίτιδα, όσο και με υγιείς- αυτός ο αυξημένος κίνδυνος για τους ασθενείς με νεφρική προσβολή αποδόθηκε κυρίως στη συνυπάρχουσα υπέρταση [111].

Η διάρκεια νόσου, η χρόνια οργανική βλάβη όπως φαίνεται μέσω του δείκτη SLICC και η ενεργότητα της νόσου έχουν αναγνωριστεί από πολλές μελέτες σαν σημαντικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μεγαλύτερη διάρκεια νόσου είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για το σχηματισμό καρωτιδικής πλάκας [86, 104], καθώς και για πρόοδο καρωτιδικής πλάκας [105] και ο δείκτης SLICC έχει συσχετιστεί ανεξάρτητα με αυξημένα επίπεδα IMT, σχηματισμό καρωτιδικής πλάκας, κλινική καρδιαγγειακή νόσο και αρτηριακή ανελαστικότητα [36, 86, 109, 112]. Επιπρόσθετα, μη ασβεστωμένη πλάκα στα στεφανιαία αγγεία, παθολογικές τιμές FMD, αρτηριακή ανελαστικότητα και πρόοδος στην ασβέστωση της αορτής έχουν συσχετισθεί με ενεργό νόσο τόσο σε ενήλικους ασθενείς με ΣΕΛ όσο και σε παιδιατρικούς πληθυσμούς [26, 107, 113, 114].

1.5.2. ΦΑΡΜΑΚΑ

Αρκετές αναφορές προτείνουν την προηγούμενη έκθεση σε θεραπευτικούς παράγοντες σαν έναν από τους παράγοντες που τροποποιούν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ασθενείς με ΣΕΛ. Έτσι, η μεγαλύτερη διάρκεια λήψης κορτικοστεροειδών έχει συσχετιστεί με έμφραγμα του μυοκαρδίου και στηθάγχη [7], ενώ οι υψηλότερες αθροιστικές δόσεις κορτικοστεροειδών με το σχηματισμό καρωτιδικής πλάκας [58, 115]. Η χρήση της πρεδνιζολόνης έχει συσχετιστεί με επιδείνωση στο λιπιδαιμικό προφίλ και αυξημένες τιμές στη κλίμακα Framingham, παρέχοντας ένα πιθανό μηχανισμό αθηρογένεσης σ' αυτούς τους ασθενείς [116], [117]. Έχει αναφερθεί πως αύξηση στη δόση της πρεδνιζολόνης κατά 10 mg έχει σαν αποτέλεσμα τον επηρεασμό κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (αύξηση βάρους, αύξηση επιπέδων χοληστερίνης και αύξηση μέσης αρτηριακής πίεσης) ακόμη και μετά από διόρθωση για άλλες μεταβλητές που μπορεί να επηρεάσουν αυτούς τους παράγοντες [118]. Σε αντίθεση με τα παραπάνω, μια μελέτη σε παιδιά πάσχοντα από ΣΕΛ έδειξε πως μέτριες δόσεις κορτικοστεροειδών παίζουν προστατευτικό ρόλο στην καρωτιδική IMT- αυτό το αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε ούτε στις υψηλές ούτε στις χαμηλές δόσεις [42].

Η αζαθειοπρίνη έχει επίσης συσχετιστεί με κλινική καρδιαγγειακή νόσο, καρωτιδική πλάκα και πάχυνση καρωτιδικού έσω-μέσου χιτώνα σε ενήλικους και παιδιά ασθενείς με ΣΕΛ [42, 85, 109].

Από την άλλη μεριά, αρκετοί ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες όπως η κυκλοφωσφαμίδη, η κυκλοσπορίνη, η υδροξυχλωροκίνη και το μυκοφеноλικό (MMF) έχουν θεωρηθεί ως πιθανοί αθηροπροστατευτικοί παράγοντες σε κλινικό και πειραματικό επίπεδο. Έτσι, η χαμηλότερη χρήση της κυκλοφωσφαμίδης έχει συσχετισθεί με την καρωτιδική πλάκα σαν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου [86] και η χρήση της κυκλοσπορίνης έχει συσχετισθεί με προστατευτική δράση έναντι της πάχυνσης των καρωτίδων (IMT) [119]. Αυτά τα στοιχεία δηλώνουν τα οφέλη της επιθετικής θεραπευτικής προσέγγισης. Τα ανθελονοσιακά φάρμακα χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπεία του ΣΕΛ και έχει αναφερθεί η προστατευτική δράση τους έναντι της καρδιαγγειακής νόσου μέσω μείωσης της χοληστερίνης [118, 120], μείωσης του κινδύνου θρόμβωσης [121, 122] και πιθανά μέσω καταστολής της παραγωγής της τύπου I ιντερφερόνης [123] η οποία θεωρείται μείζων παράγοντας που προάγει την αρτηριοσκλήρυνση στο ΣΕΛ [124]. Η χρήση ανθελονοσιακών έχει συσχετιστεί αντίστροφα με την πλάκα [86] και την καρωτιδο/μηριαία αρτηριακή ανελαστικότητα [125] και έχει προστατευτική δράση έναντι του μεταβολικού συνδρόμου [61]. Επίσης, δεδομένα από ποντίκια επιρρεπή τόσο στο ΣΕΛ όσο και στην αρτηριοσκλήρυνση υποστηρίζουν ένα ευεργετικό ρόλο για το MMF [126], παρά το ότι δεν φάνηκε να αποτρέπει την πρόοδο της αρτηριοσκλήρυνσης (μετρημένης μέσω καρωτιδικής IMT και ασβέστωσης στεφανιαίων αρτηριών) μετά από 2ετή χορήγηση σε μικρή μελέτη σε ασθενείς με ΣΕΛ [127].

1.5.3. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αν και ένας αυξανόμενος όγκος στοιχείων προτείνει τη συμμετοχή γενετικών παραγόντων στην παθογένεια της αθηρογένεσης στο γενικό πληθυσμό, γενετικά δεδομένα επί του θέματος στο ΣΕΛ είναι μάλλον σπάνια.

Σε μια Σουηδική μελέτη σε ασθενείς με ΣΕΛ, η παρουσία του αλληλίου rs10181656(G) για την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα 4 (signal transducer and activator of transcription factor 4, STAT4) που έχει συσχετισθεί με ΣΕΛ και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο για αρτηριακά επεισόδια και ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο [128].

Μια μικρή μελέτη σε ασθενείς με ΣΕΛ Αιγυπτιακής καταγωγής ενοχοποίησε αλληλία λεκτίνης που δεσμεύει τη μαννόζη (mannose binding lectin) τα οποία έχουν συσχετισθεί με την επαναστένωση των στεφανιαίων stent, σαν πιθανούς παράγοντες

κινδύνου για αυξημένες τιμές καρωτιδικής IMT και σαν παράγοντες που προάγουν την καρδιαγγειακή νόσο [129].

Ο MTHFR677TT γονότυπος είναι αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο στο γενικό πληθυσμό [130-132]. Σε δύο μελέτες σε ασθενείς με ΣΕΛ, δεν διαπιστώθηκε επίδραση των πολυμορφισμών του MTHFR στην ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών [104, 133].

Ο παράγοντας που ενεργοποιεί τα Β-κύτταρα (B-cell activating factor, BAFF) έχει προταθεί σαν παράγοντας που εμπλέκεται στην παθογένεση του ΣΕΛ και της αρτηριοσκλήρυνσης [134, 135].

1.5.4. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί της αθηρογένεσης στο ΣΕΛ δεν είναι σαφείς, μια απώλεια της ισορροπίας μεταξύ των ποικίλων επιβλαβών επιδράσεων και των αθηροπροστατευτικών μηχανισμών φαίνεται πως είναι κεντρικής σημασίας. Οι επιβλαβείς επιδράσεις που τελικά οδηγούν σε απόπτωση του ενδοθηλίου και ενεργοποίησή του περιλαμβάνουν α. την εναπόθεση oxLDL β. αυτοαντισώματα έναντι φωσφολιπιδίων και έναντι ενδοθηλιακών κυττάρων γ. τύπου I IFNs και δ. εξωκυττάρια παγίδες ουδετεροφίλων (neutrophil extracellular traps, NETs). Σαν αποτέλεσμα, χημειοκίνες και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες [όπως η μονοκυτταροχημειοτακτική πρωτεΐνη 1 (monocytechemotactic protein-1, MCP), οι IL-8, TNFα και IL-6] εκκρίνονται και διάφορα μόρια προσκόλλησης όπως τα VCAM-1, ICAM-1 και E-selectin υπερεκφράζονται στο ενδοθήλιο προσελκύοντας T-κύτταρα, μονοκύτταρα και δενδριτικά κύτταρα. Όταν φτάνουν στον υπενδοθηλιακό χώρο, τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα και φαγοκυτταρώνουν την πλεονάζουσα oxLDL μετατρέπόμενα σε αφρώδη κύτταρα, αποτελώντας τη βάση για τη δημιουργία της πλάκας.

1.5.4.1. ΠΡΟΣΒΟΛΕΣ ΣΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ

1.5.4.1.1. oxLDL

Η οξείδωση των λιποπρωτεϊνών, ένα πρώιμο γεγονός στην αθηρογένεση, έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό μιας πλειάδας προϊόντων οξείδωσης και προκαλεί

ανοσολογική απόκριση [136]. Αυξημένα επίπεδα οξειδωμένων επιτόπων παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΕΛ, γεγονός που έχει συσχετιστεί με στεφανιαία ή περιφερική αγγειακή νόσο, καρωτιδική πλάκα, αυξημένη IMT και νεφρική νόσο [137, 138].

Αρκετοί μηχανισμοί φαίνεται πως ευθύνονται για τα υψηλά επίπεδα oxLDL στο ΣΕΛ. Περιλαμβάνουν τη μείωση των επιπέδων της φυσιολογικά αντιοξειδωτικής HDL και της αύξησης των επιπέδων της pHDL [76], σαν αποτέλεσμα της δράσης των οξειδωτικών ενζύμων από τα NETs, τα οποία έχει φανεί πως είναι αυξημένα στους ασθενείς με ΣΕΛ [139]. Ακόμη, κυκλοφορώντα αντισώματα έναντι της apoA-I (που ανιχνεύονται στο 32,5% των ασθενών με ΣΕΛ και στο 22,9% με πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο) [140], όπως και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APLs) έχουν συσχετιστεί με χαμηλή δραστηριότητα παραοξονάσης [141]-ενός συστατικού των μορίων της HDL που συμμετέχει στο μεταβολισμό των οξειδωμένων λιπιδίων. Σαν αποτέλεσμα αυξάνεται η οξείδωση της LDL [141, 142]. Τέλος, η αυξημένη έκθεση στο οξειδωτικό stress που παρατηρείται στους ασθενείς με ΣΕΛ θα μπορούσε να προσφέρει μια επιπλέον εξήγηση [143].

1.5.4.1.2. ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Αρκετά είναι τα αυτοαντισώματα που έχουν αναγνωριστεί και θεωρείται πως εμπλέκονται στην ενδοθηλιακή βλάβη στα πλαίσια του ΣΕΛ. Ανάμεσά τους, τα αντισώματα έναντι ενδοθηλιακών κυττάρων (AEC) και τα αντισώματα έναντι φωσφολιπιδίων (APLs) φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο, αν και οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι.

Τα αντισώματα έναντι ενδοθηλιακών κυττάρων (AEC) μπορούν να ενεργοποιήσουν ευθέως τα ενδοθηλιακά κύτταρα [144] και ανιχνεύονται στο 73% των ασθενών με ΣΕΛ [145, 146] και ενώ έχουν συσχετιστεί με τη δραστηριότητα του νοσήματος και με αγγειϊτιδικές εκδηλώσεις [146], η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε κλινικό επίπεδο δεν έχει αποδειχθεί [147].

Τα αντισώματα έναντι φωσφολιπιδίων (APLs) έχει φανεί πως ενεργοποιούν το ενδοθήλιο σε *in vitro* και σε *in vivo* πειραματικά μοντέλα [148] και εμποδίζουν τη σύνδεση της αννεξίνης A5- μιας πρωτεΐνης που έχει φανεί πως αποτρέπει τη ρήξη της πλάκας- στο ενδοθήλιο [149]. Τα APLs έχουν αναγνωριστεί σαν ανεξάρτητοι

παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικά και περιφερικά αγγειακά επεισόδια [82, 83] και για έμφραγμα του μυοκαρδίου, αλλά όχι για την αρτηριοσκλήρυνση [150, 151]. Ενώ αναφέρθηκαν σαν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την καρωτιδική πλάκα στο ΣΕΛ [85], αυτή η παρατήρηση δεν επιβεβαιώθηκε σε άλλες μελέτες [7, 76, 86].

Τέλος, η παρουσία αντισωμάτων έναντι oxLDL έχει ανιχνευτεί σε ποσοστό έως 80% των ασθενών με ΣΕΛ και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Ανευρίσκονται συχνότερα σε ασθενείς με ΣΕΛ με ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου [102, 152], μα φαίνεται πως δε συμμετέχουν ενεργά στην αθηρογένεση αλλά μάλλον αποτελούν δείκτες της [136, 153-155].

1.5.4.1.3. ΤΥΠΟΥ I IFNs

Η αυξημένη δραστηριότητα τύπου I IFN στον ορό-βασικό σημείο στην παθογένεση του ΣΕΛ- έχει συσχετιστεί με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αυξημένες τιμές καρωτιδικού IMT και μεγαλύτερη έκταση ασβέστωσης στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς με ΣΕΛ, μετά από διόρθωση για κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [156]. Πέραν του ότι προωθεί την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, η τύπου I IFN αναστέλλει την μεταγραφική καταστολή των μονοπατιών της IL-1 η οποία προάγει την αγγειογένεση, ενεργοποιεί τη συσσώρευση των μακροφάγων στην αθηροσκληρυντική βλάβη και ενισχύει το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Επίσης έχει φανεί πως προάγει τον κυτταρικό θάνατο μέσω T-κυττάρων, την αστάθεια της πλάκας και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [157-161]

1.5.4.1.4. ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΙΚΕΣ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΕΣ ΠΑΓΙΔΕΣ (Neutrophil extracellular traps, NETs)

Τα NETs είναι ίνες χρωματίνης που μοιάζουν με δίχτυ και ελευθερώνονται από τα ουδετερόφιλα όταν πεθαίνουν με στόχο τον θάνατο των εξωκυττάρων παθογόνων. Τα τελευταία έτη, μια υποκατηγορία ουδετερόφιλων, τα χαμηλής πυκνότητας κοκκιώδη κύτταρα (low density granulocytes, LDGs), που χαρακτηρίζονται από αυξημένη ικανότητα σχηματισμού NETs, έχουν εμπλακεί στην παθογένεση της αρτηριοσκλήρυνσης στο ΣΕΛ είτε άμεσα μέσω πρόκλησης ενδοθηλιακής βλάβης είτε έμμεσα μέσω ενεργοποίησης της τύπου I IFN [162-164].

1.5.4.2. ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ

1.5.4.2.1.ΕΠΗΡΕΑΣΜΕΝΗ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

Φυσιολογικά, η αγγειακή βλάβη αναμένεται να συνοδεύεται από γρηγορότερη επιδιόρθωση του ενδοθηλίου. Στους ασθενείς με ΣΕΛ, η μείωση του αριθμού των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (endothelial progenitor cells, EPCs) στην κυκλοφορία και η μη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για επιδιόρθωση των αγγείων έχει υποτεθεί ότι συμμετέχουν στην αθηρογένεση. Έτσι στο ΣΕΛ τα EPCs/CACs (myeloid circulating angiogenic cells) έχουν μειωμένη ικανότητα διαφοροποίησης σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα και σύνθεσης αυξητικών παραγόντων όπως ο vascular endothelial growth factor (VEGF) και ο hepatic growth factor (HGF) [124, 165-168]. Η υψηλή IFN-I στους ασθενείς με ΣΕΛ έχει συσχετιστεί με εκσεσημασμένα χαμηλούς αριθμούς EPCs και με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [166]. Οι χαμηλοί αριθμοί EPCs σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για επόμενα καρδιαγγειακά επεισόδια [169] και έχουν συσχετιστεί με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αλλά όχι με καρωτιδική πλάκα/IMT σε ασθενείς με ΣΕΛ [170].

28

1.5.4.2.2.ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΘΗΡΟΠΡΟΣΤΕΤΕΥΤΙΚΩΝ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Σε μια Σουηδική μελέτη φάνηκε πως οι ασθενείς με ΣΕΛ και ιδίως αυτοί με καρδιαγγειακή νόσο είχαν χαμηλά επίπεδα αυτοαντισωμάτων έναντι των apo B-100 αντιγόνων p45 και p210 στον ορό, υποδηλώνοντας πως ο ελαττωματικός καθαρισμός της LDL μέσω αντισωμάτων συμμετέχει στη δημιουργία της αγγειακής βλάβης στο ΣΕΛ [171]. Επίσης, τα φυσικά IgM-αντισώματα έναντι φωσφορυλοχολίνης παίζουν ρόλο στην απομάκρυνση των αποπτωτικών κυττάρων και προάγουν αντιφλεγμονώδη μονοπάτια. Ελαττωμένα επίπεδα αυτών των αντισωμάτων έχουν διαπιστωθεί σε ασθενείς με ΣΕΛ και μάλιστα σε συσχέτιση με καρωτιδική πλάκα [172, 173].

1.5.5. ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ενώ στο γενικό πληθυσμό έχει αναγνωριστεί η συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και στεφανιαίας νόσου, τα δεδομένα στο ΣΕΛ είναι σχετικά σπάνια. Μεταβολές στη

λειτουργία του καρδιακού μυός λόγω απώλειας της ισορροπίας μεταξύ συμπαθητικού/παρασυμπαθητικού συστήματος και διεργασίες που προάγουν τη φλεγμονή έχουν ενοχοποιηθεί [174, 175]. Κόπωση, άγχος, κατάθλιψη και κακή ποιότητα ύπνου παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με υγιείς [176] με εκτιμώμενο ποσοστό κατάθλιψης 30% [177]. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε γυναίκες ασθενείς με ΣΕΛ με συνυπάρχουσα κατάθλιψη, παρατηρήθηκε αυξημένη πρόοδος στην καρωτιδική IMT- αλλά όχι στην πλάκα [178].

1.5.6.ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Η αρτηριοσκλήρυνση και η οστεοπόρωση έχουν συσχετιστεί στο γενικό πληθυσμό και αυτή η συσχέτιση δεν εξηγείται πλήρως μόνο από την ηλικία ή από την παρουσία άλλων κοινών παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα, η ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα, το αλκοόλ, η εμμηνόπαυση και η υπέρταση [179, 180]

Αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ οστικής πυκνότητας (BMD) και καρωτιδικής πλάκας/IMT έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ΣΕΛ [181], όχι όμως σε όλες τις μελέτες [182, 183].

1.6. ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΕΛ

Δεν υπάρχουν τυποποιημένες οδηγίες για την παρακολούθηση των ασθενών με ΣΕΛ ως προς την αρτηριοσκληρυντική νόσο και οι ρευματολόγοι πρέπει να βασίζονται στις οδηγίες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και για το γενικό πληθυσμό για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στο ΣΕΛ [184-186]. Επομένως, ο επαρκής έλεγχος των κλασικών παραγόντων κινδύνου βάσει Framingham (ηλικία, ολική χοληστερίνη, HDL χοληστερίνη, κάπνισμα, υπέρταση) θα μπορούσε να αποτελέσει τον αρχικό στόχο, με μεθοδολογία δανεισμένη από το γενικό πληθυσμό. Η διακοπή του καπνίσματος, η διατήρηση ιδανικού σωματικού βάρους και η αποφυγή της καθιστικής ζωής θα πρέπει να είναι μέρος της αρχικής προσέγγισης. Τόσο η καλή φυσική κατάσταση όσο και η έντονη άσκηση έχουν συσχετιστεί αρνητικά με την πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα και τον αριθμό των πλακών [77].

Ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται ισοδύναμο της καρδιαγγειακής νόσου και πρέπει να προσπαθούμε να διατηρούνται εντός φυσιολογικών ορίων τα επίπεδα σακχάρου νηστείας. Οι θειαζολιδινεδιόνες είναι εκλεκτικοί αγωνιστές του πυρηνικού υποδοχέως PPAR γ και εμπλέκονται στη διαφοροποίηση των κυττάρων του λιπώδους ιστού. Μελέτες σε επίμυες με ΣΕΛ έδειξαν πως μπορούν να έχουν ευεργετική επίδραση στην αρτηριοσκλήρυνση [187, 188]. Η χορήγηση πιογλιταζόνης σε ασθενείς με ΣΕΛ είχε σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση τόσο στο λιπιδαιμικό προφίλ όσο και στην αντίσταση στην ινσουλίνη [189].

Η υπέρταση θα πρέπει να θεραπεύεται με στόχο τα 130/80 mm Hg, σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου [190, 191]. Οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αποτελούν πρώτης επιλογής θεραπευτικούς παράγοντες σε ασθενείς με νεφρική προσβολή και μάλιστα έχει αναφερθεί ότι καθυστερούν τη νεφρική νόσο και μειώνουν τον κίνδυνο δραστηριότητας της νόσου [192]. Οι αναστολείς υποδοχέων της αγγειοτενσίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην περίπτωση που οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου δεν είναι αποτελεσματικοί ή δεν είναι ανεκτοί [193]. Οι β blockers καλό είναι να αποφεύγονται σε ασθενείς με φαινόμενο Raynaud [194] και τα θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ΣΕΛ [190].

Σχετικά με τη δυσλιπιδαιμία, οι στατίνες χρησιμοποιούνται για τη μείωση της LDL χοληστερίνης στο γενικό πληθυσμό, φαίνεται δε να έχουν και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [195]. Παρά ταύτα, δεν υπάρχει συμφωνία ως προς την επίδρασή τους στην πρόληψη της αρτηριοσκλήρυνσης στο ΣΕΛ. Έχει αναφερθεί βελτίωση στην καρωτιδική IMT μετά διαιτητική θεραπεία με ροσουβαστατίνη [196], όμως αντίστοιχο αποτέλεσμα δεν αναπαράχθηκε μετά από τριετή χορήγηση ατορβαστατίνης σε παιδιά με ΣΕΛ, παρά τη βελτίωση σε ολική χοληστερίνη, LDL χοληστερίνη και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) [197], ούτε σε διαιτητική μελέτη σε ενήλικες με ΣΕΛ όπου δεν φάνηκε να καθυστερεί την πρόοδο της υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης (καρωτιδική πλάκα/IMT, ασβέστωση στεφανιαίων αγγείων) και δε βελτίωσε βιοχημικούς δείκτες φλεγμονής [198]. Όμως η βραχείας διάρκειας χορήγηση ατορβαστατίνης φάνηκε να βελτιώνει την αρτηριακή ανελαστικότητα σε δύο μελέτες στο ΣΕΛ (μία σε εφήβους και μία σε γυναίκες μέσης ηλικίας) [199, 200].

Επίσης, πεπτίδια που μιμούνται την απολιποπρωτεΐνη A-I (apo A-1), το βασικό απολιποπρωτεϊνικό τμήμα της HDL, μπορούν να έχουν θέση στη θεραπεία ασθενών με ΣΕΛ. Σε πειραματικό μοντέλο σε θηλυκούς επίμυες με ΣΕΛ και αρτηριοσκλήρυνση, η χορήγηση μορίου που μιμείται την apoA-I μόνου του ή σε συνδυασμό με πραβαστατίνη, φάνηκε να μειώνει τις αρτηριοσκληρυντικές αλλοιώσεις, την οστεοπενία, τη σπειραματονεφρίτιδα, και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων [201].

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ομοκυστεΐνη έχει τοξική επίδραση στο ενδοθήλιο και υψηλές τιμές ομοκυστεΐνης στον ορό έχουν συσχετιστεί με αρτηριοσκλήρυνση στο γενικό πληθυσμό και στο ΣΕΛ. Η χορήγηση φυλλικού οξέως θα μπορούσε να μειώσει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης και, παρά το γεγονός πως η αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης δεν είναι καλά στοιχειοθετημένη, θα μπορούσε να αποτελέσει έναν φτηνό και ασφαλή τρόπο μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρόσφατα αναφέρθηκε ευεργετική επίδραση της χορήγησης φυλλικού οξέως στην πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων [202].

Σχετικά με τους σχετιζόμενους με το ΣΕΛ παράγοντες κινδύνου όπως αυτοί προκύπτουν από τα βιβλιογραφικά δεδομένα, οι μεγαλύτερης ηλικίας άνδρες ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου, νεφρική προσβολή και υψηλότερες τιμές SLICC φαίνεται πως αποτελούν ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η επαρκής καταστολή του νοσήματος με επιθετική ανοσοτροποποιητική θεραπεία θα μπορούσε να δράσει προστατευτικά έναντι της αρτηριοσκλήρυνσης. Τέλος, όπως αναφέρθηκε, τα ανθελονοσιακά έχουν επίσης προστατευτική επίδραση.

1.7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με ΣΕΛ είναι αναγνωρισμένη και παραμένει ακόμη και μετά από διόρθωση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Έχουν αναφερθεί συσχετίσεις με σχετιζόμενα με το ΣΕΛ κλινικά ή γενετικά στοιχεία, ανοσολογικά χαρακτηριστικά και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Περαιτέρω διερεύνηση απαιτείται προκειμένου να

αναγνωριστεί ένας πιθανά ειδικός μηχανισμός που αφορά τους αυτοάνοσους πληθυσμούς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Κλασσικοί και σχετιζόμενοι με τη νόσο παράγοντες κινδύνου για αρτηριοσκλήρυνση σε ασθενείς με ΣΕΛ

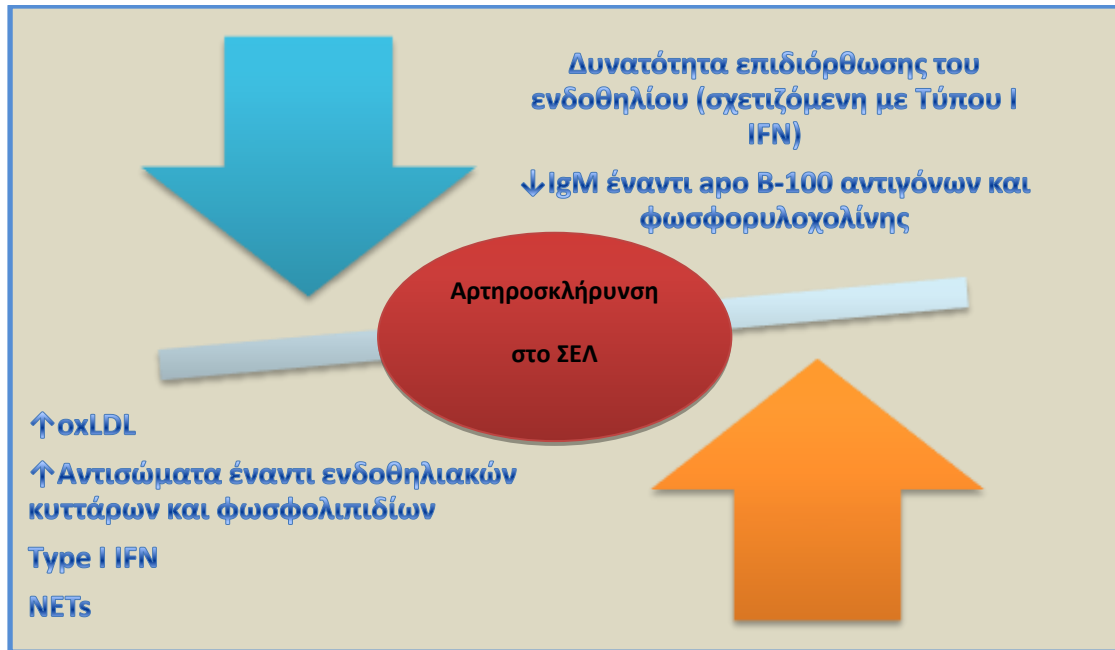
	Επίπτωση	OR	Συσχέτιση	Βιβλ. αναφορά
Μεταβολικό σύνδρομο	15.8 - 32.4%	3.1	Αθηροσκλήρυνση στεφανιαίων- αορτικό PWV	[32-34, 61]
↑ σχέση μέσης/γλυκώτων (≥0.85)	15.6- 41%		Αορτικό PWV	[38-40, 125]
Αντίσταση στην ινσουλίνη	44.1%	2.2	Καρωτιδική πλάκα/IMT- αγγειακό επεισόδιο*	[16, 33, 43]
Υπέρταση	33-74%	1.03-6.8	Παρουσία καρωτιδικής πλάκας - Πρόοδος πλάκας/ IMT, αρτηριακή δυσκαμψία- Πρόοδος ασβέστωσης στεφανιαίων - αγγειακό επεισόδιο*	[16, 47, 55-59, 61, 76]
Διαταραχές λιπιδίων				
Δυσλιπιδαιμία του ΣΕΛ	36-60%	1.0-3.4	Παρουσία καρωτιδικής πλάκας - Αγγειακό επεισόδιο*- Πρόοδος καρδιαγγειακής νόσου, IMT, ασβ. στεφαν	[16, 21, 29, 59, 69, 72, 76, 102]
ρiHDL	45%	2.5-16.1	Στεφανιαία νόσος- Καρωτιδική πλάκα/IMT	[47, 74-76]
Κάπνισμα	0-71.2%	1.37-7.7	Καρωτιδική πλάκα- αγγειακό επεισόδιο*- ασβ. στεφ	[16, 20, 29, 47, 54, 58, 59, 82, 83, 138]
Υπερομοκυστεϊναιμία	11.6-81.2%	1.08-2.06	Παρουσία ή πρόοδος ασβ. στεφανιαίων- Στεφ νόσος- Αρτηρ δυσκαμψία- Πρόοδος καρωτιδικής πλάκας/ IMT	[21, 100, 102-108]

* καρδιαγγειακό, εγκεφαλικό αγγειακό ή περιφερικό αγγειακό

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Συσχετίσεις στοιχείων του ΣΕΛ με αρτηριοσκλήρυνση

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ	Βιβλ. αναφορά
Ηλικία	[16, 21, 29, 35, 47, 54-56, 58-60, 76, 100, 103-106, 109, 114]
Φύλο (άρρεν)	[21, 29, 35, 55, 100, 109]
Διάρκεια νόσου	[35, 57, 59, 86, 103-105, 108, 114]
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	
Νεφρική νόσος	[54, 55, 100, 104, 110, 111]
Λευκοπενία/Λεμφοπενία	[54, 59, 110]
SLEDAI	[26]
SLICC	[36, 86, 107, 109, 112]
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	
Κορτικοστεροειδή	[7, 58, 76, 102, 107, 109, 115-118]
Υδροξυχλωροκίνη	[61, 86, 117, 118, 125]
Αζαθειοπρίνη	[16, 42, 85, 109]
Κυκλοφωσφαμίδη	[86]
Μυκοφеноλικό	[119, 126]
ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	
STAT 4	[128]
Mannose Binding lectin	[129]
MTHFR	
BAFF	
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	
Αθηρογόνοι (προσβολές στο ενδοθήλιο)	
oxLDL	[137, 138]
Αυτοαντισώματα	[16, 82, 83, 85, 144, 146, 147]
Type I IFN	[156-161]
NETs	[162, 163]
Αθηροπροστατευτικοί	
Μειωμένη επανόρθωση του ενδοθηλίου	[166, 169, 170]
Μειωμένη παραγωγή αθηροπροστατευτικών IgM αντισωμάτων	[171-173]

ΣΧΗΜΑ 1. Απώλεια ισορροπίας μεταξύ αθηρογόνων προσβολών στο ενδοθήλιο και αθηροπροστατευτικών μηχανισμών στην αρτηροσκλήρυνση στο ΣΕΛ



- [1] Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002;420:868-74.
- [2] Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circulation research*, 2015;116:307-11.
- [3] Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Critical care medicine*, 2010;38:S26-34.
- [4] Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2016;20:17-28.
- [5] Schuett KA, Lehrke M, Marx N, Burgmaier M. High-Risk Cardiovascular Patients: Clinical Features, Comorbidities, and Interconnecting Mechanisms. *Frontiers in immunology*, 2015;6:591.
- [6] Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nature immunology*, 2011;12:204-12.
- [7] Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L *et al.* Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *American journal of epidemiology*, 1997;145:408-15.
- [8] Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R *et al.* Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2001;44:2331-7.
- [9] Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis? *Rheumatology (Oxford, England)*, 2000;39:353-9.
- [10] Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine*, 1976;60:221-5.
- [11] Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nasonova V, Mosca M *et al.* Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*, 2007;16:309-17.
- [12] Badui E, Garcia-Rubi D, Robles E, Jimenez J, Juan L, Deleze M *et al.* Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients. *Angiology*, 1985;36:431-41.
- [13] Gladman DD, Urowitz MB. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology Supplement*, 1987;14 Suppl 13:223-6.
- [14] Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine*, 1992;93:513-9.
- [15] Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*, 2004;3:423-53.
- [16] Fernandez-Nebro A, Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alen J, Olive-Marques A *et al.* Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry. *Medicine*, 2015;94:e1183.
- [17] Lin CY, Shih CC, Yeh CC, Chou WH, Chen TL, Liao CC. Increased risk of acute myocardial infarction and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: two nationwide retrospective cohort studies. *International journal of cardiology*, 2014;176:847-51.
- [18] Avina-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, De Vera M, Sayre EC, Esdaile JM. Risk of Myocardial Infarction and Stroke in Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus: A General Population-Based Study. *Arthritis care & research*, 2017.

- [19] Arkema EV, Svenungsson E, Von Euler M, Sjowall C, Simard JF. Stroke in systemic lupus erythematosus: a Swedish population-based cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2017.
- [20] Wu GC, Liu HR, Leng RX, Li XP, Li XM, Pan HF *et al.* Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*, 2016;15:22-37.
- [21] Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S *et al.* Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*, 2003;349:2407-15.
- [22] Kiani AN, Magder LS, Post WS, Szklo M, Bathon JM, Schreiner PJ *et al.* Coronary calcification in SLE: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2015;54:1976-81.
- [23] El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M *et al.* Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*, 2004;110:399-404.
- [24] Lima DS, Sato EI, Lima VC, Miranda F, Jr., Hatta FH. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 2002;29:292-7.
- [25] Morreale M, Mule G, Ferrante A, D'Ignoto F, Cottone S. Early Vascular Aging in Normotensive Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Comparison With Young Patients Having Hypertension. *Angiology*, 2016;67:676-82.
- [26] El Gamal YM, Elmasry OA, El Hadidi IS, Soliman OK. Proximal aortic stiffness is increased in systemic lupus erythematosus activity in children and adolescents. *ISRN pediatrics*, 2013;2013:765253.
- [27] Cacciapaglia F, Zardi EM, Coppolino G, Buzzulini F, Margiotta D, Arcarese L *et al.* Stiffness parameters, intima-media thickness and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*, 2009;18:249-56.
- [28] Zardi EM, Afeltra A. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in systemic lupus erythematosus: Are they early markers of subclinical atherosclerosis? *Autoimmunity reviews*, 2010;9:684-6.
- [29] Frerix M, Stegbauer J, Kreuter A, Weiner SM. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: a duplexsonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events. *Arthritis research & therapy*, 2014;16:R54.
- [30] Eder L, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. The correlation between carotid artery atherosclerosis and clinical ischemic heart disease in lupus patients. *Lupus*, 2014;23:1142-8.
- [31] Rivera-Lopez R, Jimenez-Jaimez J, Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Vargas-Hitos JA, Martinez-Bordonado J *et al.* Relationship between QT Interval Length and Arterial Stiffness in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Cross-Sectional Case-Control Study. *PloS one*, 2016;11:e0152291.
- [32] Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jimenez-Jaimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodriguez del Aguila MD *et al.* Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus*, 2008;17:849-59.
- [33] Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P *et al.* High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007;66:208-14.
- [34] Mok CC, Poon WL, Lai JP, Wong CK, Chiu SM, Wong CK *et al.* Metabolic syndrome, endothelial injury, and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2010;39:42-9.

- [35] Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramirez A *et al.* Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 2009;36:2204-11.
- [36] Valero-Gonzalez S, Castejon R, Jimenez-Ortiz C, Rosado S, Tutor-Ureta P, Vargas JA *et al.* Increased arterial stiffness is independently associated with metabolic syndrome and damage index in systemic lupus erythematosus patients. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2014;43:54-8.
- [37] Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Donn R, Bae SC *et al.* Impact of early disease factors on metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Annals of the rheumatic diseases*, 2015;74:1530-6.
- [38] Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis and rheumatism*, 2003;48:3159-67.
- [39] Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E *et al.* Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*, 2011;63:261-8.
- [40] Yildiz M, Yildiz BS, Soy M, Tutkan H. Impairment of arterial distensibility in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Kardiologia polska*, 2008;66:1194-9; discussion 200-1.
- [41] Sacre K, Escoubet B, Zennaro MC, Chauveheid MP, Gayat E, Papo T. Overweight Is a Major Contributor to Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus Patients at Apparent Low Risk for Cardiovascular Disease: A Cross-Sectional Controlled Study. *Medicine*, 2015;94:e2177.
- [42] Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, Ardoin SP, Yow E, Evans GW *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 and rheumatism*, 2009;60:1496-507.
- [43] Sanchez-Perez H, Tejera-Segura B, de Vera-Gonzalez A, Gonzalez-Delgado A, Olmos JM, Hernandez JL *et al.* Insulin resistance in systemic lupus erythematosus patients: contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2017.
- [44] Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010;1212:E1-E19.
- [45] Reynolds HR, Buyon J, Kim M, Rivera TL, Izmirly P, Tunick P *et al.* Association of plasma soluble E-selectin and adiponectin with carotid plaque in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis*, 2010;210:569-74.
- [46] Chung CP, Long AG, Solus JF, Rho YH, Oeser A, Raggi P *et al.* Adipocytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to inflammation, insulin resistance and coronary atherosclerosis. *Lupus*, 2009;18:799-806.
- [47] McMahon M, Skaggs BJ, Sahakian L, Grossman J, FitzGerald J, Ragavendra N *et al.* High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidised lipids. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011;70:1619-24.
- [48] Vadacca M, Margiotta D, Rigon A, Cacciapaglia F, Coppolino G, Amoroso A *et al.* Adipokines and systemic lupus erythematosus: relationship with metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *The Journal of rheumatology*, 2009;36:295-7.
- [49] McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, Sahakian L, Fitzgerald J, Wong WK *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 & rheumatology* (Hoboken, NJ), 2014;66:130-9.
- [50] Parra S, Cabre A, Marimon F, Ferre R, Ribalta J, Gonzalez M *et al.* Circulating FABP4 is a marker of metabolic and cardiovascular risk in SLE patients. *Lupus*, 2014;23:245-54.
- [51] Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN rheumatology*, 2014;2014:852954.
- [52] Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Mediavilla JD, Navarrete-Navarrete N, Zamora-Posadas M, Perez-Vicente S *et al.* Correlation of asymptomatic hyperuricaemia and serum uric acid levels with arterial stiffness in women with systemic lupus erythematosus without clinically evident atherosclerotic cardiovascular disease. *Lupus*, 2010;19:591-8.
- [53] Sella EM, Sato EI, Barbieri A. Coronary artery angiography in systemic lupus erythematosus patients with abnormal myocardial perfusion scintigraphy. *Arthritis and rheumatism*, 2003;48:3168-75.
- [54] Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH *et al.* Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2004;50:151-9.
- [55] Maksimowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 2006;33:2458-63.
- [56] Gallelli B, Burdick L, Quaglini S, Banfi G, Novembrino C, Bamonti F *et al.* Carotid plaques in patients with long-term lupus nephritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2010;28:386-92.
- [57] Cypiene A, Dadoniene J, Ruginiene R, Ryliskyte L, Kovaite M, Petrulioniene Z *et al.* The influence of mean blood pressure on arterial stiffening and endothelial dysfunction in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Medicina* (Kaunas, Lithuania), 2010;46:522-30.
- [58] Tektonidou MG, Kravvariti E, Konstantonis G, Tentolouris N, Sfrikakis PP, Protogerou A. Subclinical atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Comparable risk with Diabetes Mellitus and Rheumatoid Arthritis. *Autoimmunity reviews*, 2017;16:308-12.
- [59] Kiani AN, Post WS, Magder LS, Petri M. Predictors of progression in atherosclerosis over 2 years in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (Oxford, England), 2011;50:2071-9.
- [60] de Leeuw K, Freire B, Smit AJ, Bootsma H, Kallenberg CG, Bijl M. Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2006;15:675-82.
- [61] Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, Sueldo R, Berman H *et al.* Metabolic syndrome in Argentinean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2009;18:1019-25.
- [62] Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Mediavilla JD, Jimenez-Jaimez J, Diaz-Chamorro A *et al.* Prevalence of and factors associated with hypertension in young and old women with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 2011;38:1026-32.
- [63] Tselios K, Koumaras C, Urowitz MB, Gladman DD. Do current arterial hypertension treatment guidelines apply to systemic lupus erythematosus patients? a critical appraisal. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2014;43:521-5.
- [64] Sabio JM, Martinez-Bordonado J, Sanchez-Berna I, Vargas-Hitos JA, Mediavilla JD, Navarrete-Navarrete N *et al.* Nighttime Blood Pressure Patterns and Subclinical

- Atherosclerosis in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 2015;42:2310-7.
- [65] Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Annals of internal medicine*, 1961;55:33-50.
- [66] Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *The American journal of medicine*, 1977;62:707-14.
- [67] Goldstein JL, Brown MS. The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annual review of biochemistry*, 1977;46:897-930.
- [68] Blum CB, Levy RI. Role of dietary intervention in the primary prevention of coronary heart disease. Individuals with high-normal or elevated serum cholesterol levels should be placed on cholesterol-lowering diets. *Cardiology*, 1987;74:2-21.
- [69] Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, Fortin P, Sanchez-Guerrero J, Bae S *et al.* Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: data from an international inception cohort. *Arthritis and rheumatism*, 2008;59:176-80.
- [70] Tselios K, Koumaras C, Gladman DD, Urowitz MB. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus: just another comorbidity? *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2016;45:604-10.
- [71] Borba EF, Bonfa E, Vinagre CG, Ramires JA, Maranhao RC. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2000;43:1033-40.
- [72] Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus*, 1997;6:533-9.
- [73] Olusi SO, George S. Prevalence of LDL atherogenic phenotype in patients with systemic lupus erythematosus. *Vascular health and risk management*, 2011;7:75-80.
- [74] Hahn BH, Grossman J, Ansell BJ, Skaggs BJ, McMahon M. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 2008;10:213.
- [75] McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY *et al.* Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 2006;54:2541-9.
- [76] McMahon M, Grossman J, Skaggs B, Fitzgerald J, Sahakian L, Ragavendra N *et al.* Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2009;60:2428-37.
- [77] Volkmann ER, Grossman JM, Sahakian LJ, Skaggs BJ, FitzGerald J, Ragavendra N *et al.* Low physical activity is associated with proinflammatory high-density lipoprotein and increased subclinical atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*, 2010;62:258-65.
- [78] Delgado Alves J, Kumar S, Isenberg DA. Cross-reactivity between anti-cardiolipin, anti-high-density lipoprotein and anti-apolipoprotein A-I IgG antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2003;42:893-9.
- [79] Gonzalez M, Ribalta J, Vives G, Iftimie S, Ferre R, Plana N *et al.* Nuclear magnetic resonance lipoprotein subclasses and the APOE genotype influence carotid atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 2010;37:2259-67.

- [80] Parra S, Vives G, Ferre R, Gonzalez M, Guardiola M, Ribalta J *et al.* Complement system and small HDL particles are associated with subclinical atherosclerosis in SLE patients. *Atherosclerosis*, 2012;225:224-30.
- [81] Tselios K, Sheane BJ, Gladman DD, Urowitz MB. Optimal Monitoring For Coronary Heart Disease Risk in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *The Journal of rheumatology*, 2016;43:54-65.
- [82] Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, Jr., Alarcon GS, Fessler BJ, Bastian HM *et al.* Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis and rheumatism*, 2004;50:3947-57.
- [83] Gustafsson J, Gunnarsson I, Borjesson O, Pettersson S, Moller S, Fei GZ *et al.* Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis research & therapy*, 2009;11:R186.
- [84] Homer D, Ingall TJ, Baker HL, Jr., O'Fallon WM, Kottke BA, Whisnant JP. Serum lipids and lipoproteins are less powerful predictors of extracranial carotid artery atherosclerosis than are cigarette smoking and hypertension. *Mayo Clinic proceedings*, 1991;66:259-67.
- [85] Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H, Lunt M, Pattrick MG, Teh LS *et al.* Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2007;46:983-8.
- [86] Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R *et al.* Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*, 2003;349:2399-406.
- [87] Parodis I, Sjowall C, Jonsen A, Ramskold D, Zickert A, Frodlund M *et al.* Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*, 2017;16:343-51.
- [88] Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B *et al.* Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *The New England journal of medicine*, 1991;324:1149-55.
- [89] Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology*, 1994;14:1080-3.
- [90] den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW *et al.* Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet (London, England)*, 1995;345:882-5.
- [91] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM *et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *Jama*, 1997;277:1775-81.
- [92] Durga J, Verhoef P, Bots ML, Schouten E. Homocysteine and carotid intima-media thickness: a critical appraisal of the evidence. *Atherosclerosis*, 2004;176:1-19.
- [93] Santilli F, Davi G, Patrono C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective. *Vascular pharmacology*, 2016;78:1-9.
- [94] Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2007;131:872-84.
- [95] Bonciani D, Antiga E, Bonciolini V, Verdelli A, Del Bianco E, Volpi W *et al.* Homocysteine serum levels are increased and correlate with disease severity in patients with lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology*, 2016;34:76-81.

- [96] Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martinez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, Diaz-Chamorro A, Olvera-Porcel C *et al.* Relationship between homocysteine levels and hypertension in systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*, 2014;66:1528-35.
- [97] Afeltra A, Vadacca M, Conti L, Galluzzo S, Mitterhofer AP, Ferri GM *et al.* Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors. *Arthritis and rheumatism*, 2005;53:452-9.
- [98] Xu XY, Zhou WH, Xiao CS, Li XF, Wang LY. [A clinical study of hyperhomocysteinemia in rheumatological diseases]. *Zhonghua nei ke za zhi*, 2005;44:111-4.
- [99] Rho YH, Solus J, Raggi P, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A *et al.* Macrophage activation and coronary atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*, 2011;63:535-41.
- [100] Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus*, 2000;9:170-5.
- [101] Refai TM, Al-Salem IH, Nkansa-Dwamena D, Al-Salem MH. Hyperhomocysteinaemia and risk of thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clinical rheumatology*, 2002;21:457-61.
- [102] Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U *et al.* Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*, 2001;104:1887-93.
- [103] Von Feldt JM. Premature atherosclerotic cardiovascular disease and systemic lupus erythematosus from bedside to bench. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*, 2008;66:184-7.
- [104] Von Feldt JM, Scalzi LV, Cucchiara AJ, Morthala S, Kealey C, Flagg SD *et al.* Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2006;54:2220-7.
- [105] Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Sammaritano L *et al.* Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2007;56:3412-9.
- [106] Rua-Figueroa I, Arencibia-Mireles O, Elvira M, Erasquin C, Ojeda S, Francisco F *et al.* Factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: a 2-year longitudinal study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010;69:1136-9.
- [107] Lertratanakul A, Wu P, Dyer AR, Kondos G, Edmundowicz D, Carr J *et al.* Risk factors in the progression of subclinical atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*, 2014;66:1177-85.
- [108] Perna M, Roman MJ, Alpert DR, Crow MK, Lockshin MD, Sammaritano L *et al.* Relationship of asymmetric dimethylarginine and homocysteine to vascular aging in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis and rheumatism*, 2010;62:1718-22.
- [109] Haque S, Gordon C, Isenberg D, Rahman A, Lanyon P, Bell A *et al.* Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *The Journal of rheumatology*, 2010;37:322-9.
- [110] Huang YL, Chung HT, Chang CJ, Yeh KW, Chen LC, Huang JL. Lymphopenia is a risk factor in the progression of carotid intima-media thickness in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2009;60:3766-75.
- [111] Gustafsson JT, Herlitz Lindberg M, Gunnarsson I, Pettersson S, Elvin K, Ohrvik J *et al.* Excess atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, -A matter of renal involvement: Case control study of 281 SLE patients and 281 individually matched population controls. *PLoS one*, 2017;12:e0174572.

- [112] Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP *et al.* Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 1999;42:51-60.
- [113] Kiani AN, Vogel-Claussen J, Magder LS, Petri M. Noncalcified coronary plaque in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 2010;37:579-84.
- [114] Sharma SK, Rathi M, Sahoo S, Prakash M, Dhir V, Singh S. Assessment of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients with and without nephritis. *Lupus*, 2016;25:525-31.
- [115] Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A *et al.* Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 2003;62:1071-7.
- [116] Moya FB, Pineda Galindo LF, Garcia de la Pena M. Impact of Chronic Glucocorticoid Treatment on Cardiovascular Risk Profile in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, 2016;22:8-12.
- [117] Durcan L, Winegar DA, Connelly MA, Otvos JD, Magder LS, Petri M. Longitudinal Evaluation of Lipoprotein Variables in Systemic Lupus Erythematosus Reveals Adverse Changes with Disease Activity and Prednisone and More Favorable Profiles with Hydroxychloroquine Therapy. *The Journal of rheumatology*, 2016;43:745-50.
- [118] 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. *The American journal of medicine*, 1994;96:254-9.
- [119] Sazliyana S, Mohd Shahrir MS, Kong CT, Tan HJ, Hamidon BB, Azmi MT. Implications of immunosuppressive agents in cardiovascular risks and carotid intima media thickness among lupus nephritis patients. *Lupus*, 2011;20:1260-6.
- [120] Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallett D, Bruce IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *The Journal of rheumatology*, 1999;26:325-30.
- [121] Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M *et al.* The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2010;62:863-8.
- [122] Sun L, Liu M, Li R, Zhao Q, Liu J, Yang Y *et al.* Hydroxychloroquine, a promising choice for coronary artery disease? *Medical hypotheses*, 2016;93:5-7.
- [123] Sacre K, Criswell LA, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*, 2012;14:R155.
- [124] Denny MF, Thacker S, Mehta H, Somers EC, Dodick T, Barrat FJ *et al.* Interferon-alpha promotes abnormal vasculogenesis in lupus: a potential pathway for premature atherosclerosis. *Blood*, 2007;110:2907-15.
- [125] Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*, 2001;37:1075-82.
- [126] van Leuven SI, Mendez-Fernandez YV, Wilhelm AJ, Wade NS, Gabriel CL, Kastelein JJ *et al.* Mycophenolate mofetil but not atorvastatin attenuates atherosclerosis in lupus-prone LDLr(-/-) mice. *Annals of the rheumatic diseases*, 2012;71:408-14.
- [127] Kiani AN, Magder LS, Petri M. Mycophenolate mofetil (MMF) does not slow the progression of subclinical atherosclerosis in SLE over 2 years. *Rheumatology international*, 2012;32:2701-5.

- [128] Svenungsson E, Gustafsson J, Leonard D, Sandling J, Gunnarsson I, Nordmark G *et al.* A STAT4 risk allele is associated with ischaemic cerebrovascular events and anti-phospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010;69:834-40.
- [129] El-Sherif WT, Herdan OM, Osman MH, Alkady EA. Mannose binding lectin gene polymorphism and preclinical carotid atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *The Egyptian journal of immunology*, 2010;17:131-41.
- [130] Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P, Baarholm OA, Van-Assche T, Cunnington C *et al.* MTHFR 677 C>T Polymorphism reveals functional importance for 5-methyltetrahydrofolate, not homocysteine, in regulation of vascular redox state and endothelial function in human atherosclerosis. *Circulation*, 2009;119:2507-15.
- [131] Imamura A, Okumura K, Matsui H, Mizuno T, Ogawa Y, Imai H *et al.* Endothelial nitric oxide synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with endothelial dysfunction in young, healthy men. *The Canadian journal of cardiology*, 2004;20:1229-34.
- [132] Kelemen LE, Anand SS, Hegele RA, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC *et al.* Associations of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with carotid intima media thickness among South Asian, Chinese and European Canadians. *Atherosclerosis*, 2004;176:361-70.
- [133] Summers CM, Cucchiara AJ, Nackos E, Hammons AL, Mohr E, Whitehead AS *et al.* Functional polymorphisms of folate-metabolizing enzymes in relation to homocysteine concentrations in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 2008;35:2179-86.
- [134] Kyaw T, Cui P, Tay C, Kanellakis P, Hosseini H, Liu E *et al.* BAFF receptor mAb treatment ameliorates development and progression of atherosclerosis in hyperlipidemic ApoE(-/-) mice. *PloS one*, 2013;8:e60430.
- [135] Stohl W. Inhibition of B cell activating factor (BAFF) in the management of systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert review of clinical immunology*, 2017.
- [136] Karvonen J, Paivansalo M, Kesaniemi YA, Horkko S. Immunoglobulin M type of autoantibodies to oxidized low-density lipoprotein has an inverse relation to carotid artery atherosclerosis. *Circulation*, 2003;108:2107-12.
- [137] Frostegard J, Svenungsson E, Wu R, Gunnarsson I, Lundberg IE, Klareskog L *et al.* Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations. *Arthritis and rheumatism*, 2005;52:192-200.
- [138] Ahmad HM, Sarhan EM, Komber U. Higher circulating levels of OxLDL % of LDL are associated with subclinical atherosclerosis in female patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*, 2014;34:617-23.
- [139] Smith CK, Vivekanandan-Giri A, Tang C, Knight JS, Mathew A, Padilla RL *et al.* Neutrophil extracellular trap-derived enzymes oxidize high-density lipoprotein: an additional proatherogenic mechanism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*, 2014;66:2532-44.
- [140] Dinu AR, Merrill JT, Shen C, Antonov IV, Myones BL, Lahita RG. Frequency of antibodies to the cholesterol transport protein apolipoprotein A1 in patients with SLE. *Lupus*, 1998;7:355-60.
- [141] Delgado Alves J, Ames PR, Donohue S, Stanyer L, Nourooz-Zadeh J, Ravirajan C *et al.* Antibodies to high-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis and rheumatism*, 2002;46:2686-94.
- [142] Batuca JR, Ames PR, Amaral M, Favas C, Isenberg DA, Delgado Alves J. Anti-atherogenic and anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein are

- affected by specific antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2009;48:26-31.
- [143] Avalos I, Chung CP, Oeser A, Milne GL, Morrow JD, Gebretsadik T *et al.* Oxidative stress in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity and symptoms. *Lupus*, 2007;16:195-200.
- [144] Margutti P, Matarrese P, Conti F, Colasanti T, Delunardo F, Capozzi A *et al.* Autoantibodies to the C-terminal subunit of RLIP76 induce oxidative stress and endothelial cell apoptosis in immune-mediated vascular diseases and atherosclerosis. *Blood*, 2008;111:4559-70.
- [145] Dieude M, Senecal JL, Raymond Y. Induction of endothelial cell apoptosis by heat-shock protein 60-reactive antibodies from anti-endothelial cell autoantibody-positive systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis and rheumatism*, 2004;50:3221-31.
- [146] Robak E, Kierstan MK, Kulczycka L, Sysa-Jedrzejowska A. [The role of endothelial cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus]. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*, 2007;61:413-9.
- [147] Duval A, Helley D, Capron L, Youinou P, Renaudineau Y, Dubucquoi S *et al.* Endothelial dysfunction in systemic lupus patients with low disease activity: evaluation by quantification and characterization of circulating endothelial microparticles, role of anti-endothelial cell antibodies. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2010;49:1049-55.
- [148] Meroni PL, Raschi E, Testoni C, Borghi MO. Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*, 2004;112:169-74.
- [149] Cederholm A, Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Trollmo C, Ulfgren AK, Swedenborg J *et al.* Decreased binding of annexin v to endothelial cells: a potential mechanism in atherothrombosis of patients with systemic lupus erythematosus. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2005;25:198-203.
- [150] Petri M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort. *Thrombosis research*, 2004;114:593-5.
- [151] Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Crow MK *et al.* Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2006;54:3918-25.
- [152] Vaarala O, Alfthan G, Jauhainen M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palosuo T. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet (London, England)*, 1993;341:923-5.
- [153] Hulthe J, Wiklund O, Hurt-Camejo E, Bondjers G. Antibodies to oxidized LDL in relation to carotid atherosclerosis, cell adhesion molecules, and phospholipase A(2). *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2001;21:269-74.
- [154] Lopes-Virella MF, Virella G, Orchard TJ, Koskinen S, Evans RW, Becker DJ *et al.* Antibodies to oxidized LDL and LDL-containing immune complexes as risk factors for coronary artery disease in diabetes mellitus. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*, 1999;90:165-72.
- [155] Wu R, de Faire U, Lemne C, Witztum JL, Frostegard J. Autoantibodies to OxLDL are decreased in individuals with borderline hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*, 1999;33:53-9.
- [156] Somers EC, Zhao W, Lewis EE, Wang L, Wing JJ, Sundaram B *et al.* Type I interferons are associated with subclinical markers of cardiovascular disease in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PloS one*, 2012;7:e37000.
- [157] Lood C, Amisten S, Gullstrand B, Jonsen A, Allhorn M, Truedsson L *et al.* Platelet transcriptional profile and protein expression in patients with systemic lupus

- erythematosus: up-regulation of the type I interferon system is strongly associated with vascular disease. *Blood*, 2010;116:1951-7.
- [158] Thacker SG, Berthier CC, Mattinzoli D, Rastaldi MP, Kretzler M, Kaplan MJ. The detrimental effects of IFN-alpha on vasculogenesis in lupus are mediated by repression of IL-1 pathways: potential role in atherogenesis and renal vascular rarefaction. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*, 2010;185:4457-69.
- [159] Li J, Fu Q, Cui H, Qu B, Pan W, Shen N *et al.* Interferon-alpha priming promotes lipid uptake and macrophage-derived foam cell formation: a novel link between interferon-alpha and atherosclerosis in lupus. *Arthritis and rheumatism*, 2011;63:492-502.
- [160] Goossens P, Gijbels MJ, Zerneck A, Eijgelaar W, Vergouwe MN, van der Made I *et al.* Myeloid type I interferon signaling promotes atherosclerosis by stimulating macrophage recruitment to lesions. *Cell metabolism*, 2010;12:142-53.
- [161] Niessner A, Sato K, Chaikof EL, Colmegna I, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon-alpha. *Circulation*, 2006;114:2482-9.
- [162] Carmona-Rivera C, Kaplan MJ. Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity. *Seminars in immunopathology*, 2013;35:455-63.
- [163] Lewandowski LB, Kaplan MJ. Update on cardiovascular disease in lupus. *Current opinion in rheumatology*, 2016;28:468-76.
- [164] Mozzini C, Garbin U, Fratta Pasini AM, Cominacini L. An exploratory look at NETosis in atherosclerosis. *Internal and emergency medicine*, 2017;12:13-22.
- [165] Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, Kehrer C, Pfenninger D, Lewis E *et al.* Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood*, 2004;103:3677-83.
- [166] Lee PY, Li Y, Richards HB, Chan FS, Zhuang H, Narain S *et al.* Type I interferon as a novel risk factor for endothelial progenitor cell depletion and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2007;56:3759-69.
- [167] Moonen JR, de Leeuw K, van Seijen XJ, Kallenberg CG, van Luyn MJ, Bijl M *et al.* Reduced number and impaired function of circulating progenitor cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*, 2007;9:R84.
- [168] Westerweel PE, Luijten RK, Hofer IE, Koomans HA, Derksen RH, Verhaar MC. Haematopoietic and endothelial progenitor cells are deficient in quiescent systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007;66:865-70.
- [169] Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kamper U *et al.* Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*, 2005;111:2981-7.
- [170] Castejon R, Jimenez-Ortiz C, Valero-Gonzalez S, Rosado S, Mellor S, Yebra-Bango M. Decreased circulating endothelial progenitor cells as an early risk factor of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2014;53:631-8.
- [171] Svenungsson E, Engelbertsen D, Wigren M, Gustafsson JT, Gunnarsson I, Elvin K *et al.* Decreased levels of autoantibodies against apolipoprotein B-100 antigens are associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental immunology*, 2015;181:417-26.
- [172] Gronwall C, Reynolds H, Kim JK, Buyon J, Goldberg JD, Clancy RM *et al.* Relation of carotid plaque with natural IgM antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*, 2014;153:1-7.

- [173] Anania C, Gustafsson T, Hua X, Su J, Vikstrom M, de Faire U *et al.* Increased prevalence of vulnerable atherosclerotic plaques and low levels of natural IgM antibodies against phosphorylcholine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*, 2010;12:R214.
- [174] Headrick JP, Peart JN, Budiono BP, Shum DH, Neumann DL, Stapelberg NJ. The heartbreak of depression: 'Psycho-cardiac' coupling in myocardial infarction. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2017;106:14-28.
- [175] Halaris A. Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease. *Current topics in behavioral neurosciences*, 2017;31:45-70.
- [176] Moraleda V, Prados G, Martinez MP, Sanchez AI, Sabio JM, Miro E. Sleep quality, clinical and psychological manifestations in women with systemic lupus erythematosus. *International journal of rheumatic diseases*, 2017.
- [177] Zhang L, Fu T, Yin R, Zhang Q, Shen B. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, 2017;17:70.
- [178] Jorge A, Lertratanakul A, Lee J, Pearce W, McPherson D, Thompson T *et al.* Depression and Progression of Subclinical Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis care & research*, 2017;69:5-11.
- [179] Warburton DE, Nicol CW, Gatto SN, Bredin SS. Cardiovascular disease and osteoporosis: balancing risk management. *Vascular health and risk management*, 2007;3:673-89.
- [180] Farhat GN, Cauley JA. The link between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 2008;5:19-34.
- [181] Ajeganova S, Gustafsson T, Jogestrand T, Frostegard J, Hafstrom I. Bone mineral density and carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a controlled cross-sectional study. *Arthritis research & therapy*, 2015;17:84.
- [182] Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Sanchez-Perez R, Escarcega RO, Nava-Zavala A *et al.* Carotid atherosclerosis is not associated with lower bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2015;24:25-31.
- [183] Lopez-Robles C, Rios-Fernandez R, Callejas-Rubio JL, Moreno-Escobar E, Ortego-Centeno N. Low bone mass and carotid atherosclerosis in lupus erythematosus patients from Granada, a city in the south of Spain. *Lupus*, 2016;25:223-4.
- [184] Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R *et al.* European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010;69:1269-74.
- [185] Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Cervera R *et al.* Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice. *Autoimmunity reviews*, 2011;10:383-8.
- [186] Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK *et al.* EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010;69:325-31.
- [187] Aprahamian T, Bonegio RG, Richez C, Yasuda K, Chiang LK, Sato K *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist rosiglitazone ameliorates murine lupus by induction of adiponectin. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*, 2009;182:340-6.
- [188] Zhao W, Thacker SG, Hodgins JB, Zhang H, Wang JH, Park JL *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone improves

- cardiometabolic risk and renal inflammation in murine lupus. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950), 2009;183:2729-40.
- [189] Juarez-Rojas JG, Medina-Urrutia AX, Jorge-Galarza E, Caracas-Portilla NA, Posadas-Sanchez R, Cardoso-Saldana GC *et al.* Pioglitazone improves the cardiovascular profile in patients with uncomplicated systemic lupus erythematosus: a double-blind randomized clinical trial. *Lupus*, 2012;21:27-35.
- [190] Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 2007;14 Suppl 2:E1-40.
- [191] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr. *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* (Dallas, Tex : 1979), 2003;42:1206-52.
- [192] Duran-Barragan S, McGwin G, Jr., Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS, cohort LamU. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology* (Oxford, England), 2008;47:1093-6.
- [193] Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE--mechanisms and management. *Nature reviews Rheumatology*, 2012;8:214-23.
- [194] Coffman JD. Raynaud's phenomenon. An update. *Hypertension* (Dallas, Tex : 1979), 1991;17:593-602.
- [195] Forrester JS, Libby P. The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy. *The American journal of cardiology*, 2007;99:732-8.
- [196] Mok CC, Wong CK, To CH, Lai JP, Lam CS. Effects of rosuvastatin on vascular biomarkers and carotid atherosclerosis in lupus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis care & research*, 2011;63:875-83.
- [197] Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, Ardoin SP, Yow E, Evans GW *et al.* Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Arthritis and rheumatism*, 2012;64:285-96.
- [198] Petri MA, Kiani AN, Post W, Christopher-Stine L, Magder LS. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Annals of the rheumatic diseases*, 2011;70:760-5.
- [199] Castejon R, Castaneda A, Sollet A, Mellor-Pita S, Tutor-Ureta P, Jimenez-Ortiz C *et al.* Short-term atorvastatin therapy improves arterial stiffness of middle-aged systemic lupus erythematosus patients with pathological pulse wave velocity. *Lupus*, 2017;26:355-64.
- [200] Ardoin SP, Schanberg LE, Sandborg CI, Barnhart HX, Evans GW, Yow E *et al.* Secondary analysis of APPLE study suggests atorvastatin may reduce atherosclerosis progression in pubertal lupus patients with higher C reactive protein. *Annals of the rheumatic diseases*, 2014;73:557-66.
- [201] Woo JM, Lin Z, Navab M, Van Dyck C, Trejo-Lopez Y, Woo KM *et al.* Treatment with apolipoprotein A-1 mimetic peptide reduces lupus-like manifestations in a murine lupus model of accelerated atherosclerosis. *Arthritis research & therapy*, 2010;12:R93.

- [202] Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF *et al.* Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *Jama*, 2015;313:1325-35.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 Εργασία 1: «Επίδραση των γενετικών πολυμορφισμών του MTHFR στην υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση σχετιζόμενη με το συστηματικό ερυθματώδη λύκο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης έχουν αναγνωριστεί σαν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ). Δεδομένου πως η αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης επηρεάζεται ισχυρά από γενετικούς παράγοντες, στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση τόσο των επιπέδων ομοκυστεΐνης όσο και των πολυμορφισμών για το γονίδιο υπεύθυνο για το ένζυμο 5, 10-μεθυλενοτετραϋδροφυλλική ρεδοκτάση στην αθηροσκληρωτική νόσο που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με ΣΕΛ. Για το σκοπό αυτό, περιφερικά δείγματα DNA από 150 ασθενείς με ΣΕΛ, 214 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και 561 υγιείς εθελοντές εξομοιωμένοι ως προς την ηλικία και το φύλο υποβλήθηκαν σε γονοτυπική ανάλυση μέσω PCR για την ανίχνευση των πολυμορφισμών του γονιδίου της μεθυλενοτετραϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης (MTHFR) (c. 677C>T and c. 1298A>C). Επίσης όλοι οι ασθενείς με ΣΕΛ και 30 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα εξομοιωμένοι ως προς την ηλικία και το φύλο υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση για την παρουσία υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης [μέσω υπερηχογραφικού προσδιορισμού της πάχυνσης του αγγειακού τοιχώματος (μέτρηση πάχους έσω-μέσου χιτώνα, intima-media thickness scores, IMT) και ανίχνευση της παρουσίας πλάκας στην καρωτίδα και /ή στην μηριαία αρτηρία(C/F)] και σε πλήρη κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης επιπέδων ομοκυστεΐνης ορού. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση μονοπαραγοντικών και πολυπαραγοντικών μοντέλων (SPSS 21.0). Η παρουσία υπερομοκυστεϊναιμίας

διαπιστώθηκε σε 26% των ασθενών με ΣΕΛ σε σύγκριση με 6,7% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα ($p=0.02$). Τα υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης B12 και η μειωμένη συχνότητα του πολυμορφισμού MTHFR 677TT στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα θα μπορούσε να ευθύνεται για τις διαφορές που παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις δύο ομάδες. Στους ασθενείς με ΣΕΛ, τόσο η υπερομοκυστεϊναιμία, όσο και ο γονότυπος MTHFR677TT αναγνωρίστηκαν σαν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για το σχηματισμό πλάκας, μετά από διόρθωση για κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και παράγοντες σχετιζόμενους με τη νόσο [ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος (BMI), επίπεδα χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων, παρουσία υπέρτασης, κάπνισμα (πακέτα/έτη), διάρκεια νόσου και συνολική δόση κορτικοστεροειδών] [OR 95% (CI): 5.8 (1.0-35.8) και 5.2 (1.1-24.0), αντίστοιχα]. Ο γονότυπος MTHFR677TT, αλλά όχι η υπερομοκυστεϊναιμία, βρέθηκε επίσης να συμβάλλει ανεξάρτητα στην πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος, λαμβάνοντας υπ' όψιν τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου [OR (95%) CI: 4.9 (1.2-20.6)]. Επομένως, φάνηκε πως η υπερομοκυστεϊναιμία και ο γονότυπος MTHFR677TT αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση στους ασθενείς με ΣΕΛ, υποδηλώνοντας πως η επίδραση γενετικών παραγόντων θα μπορούσε να συμβάλλει στην αρτηριοσκλήρυνση στο ΣΕΛ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ΣΕΛ αποτελεί ένα αυτοάνοσο νόσημα με υψηλή ετερογένεια, που επηρεάζει γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα. Η τυπική δικόρυφη καμπύλη θνησιμότητας στους ασθενείς με ΣΕΛ- αναγνωρισμένη από τη δεκαετία του 1970- αποδίδει τους πρώιμους θανάτους στη δραστηριότητα του νοσήματος και σε λοιμώξεις και τους όψιμους σε καρδιαγγειακά και εγκεφαλικά επεισόδια [1]. Παρά το γεγονός πως οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο αναφέρονται στους ασθενείς με ΣΕΛ, ο υπολογισμός του κινδύνου μέσω της κλίμακας Framingham δεν επαρκεί για να εξηγήσει τα υψηλά ποσοστά εμφάνισης των αναφερόμενων ποσοστών ισχαιμικών επεισοδίων. Για το λόγο αυτό, ο ΣΕΛ πλέον θεωρείται ως ανεξάρτητος παράγοντας για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νοσηρότητας υπονοώντας πως άλλοι παράγοντες συμφύει με το νόσημα αυτό καθ' αυτό ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο που παρατηρείται σ' αυτούς τους ασθενείς [2, 3].

Αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης και θρομβώσεων στο γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με ΣΕΛ [4-10]. Τα συχνότερα αίτια υπερομοκυστεϊναιμίας είναι η έλλειψη βιταμίνης B12/φυλλικού οξέος (FA) και η ανεπάρκεια β-συνθάσης της κυσταθειονίνης (CBS), η νεφρική δυσλειτουργία και γενετικοί πολυμορφισμοί του ενζύμου μεθυλενοτετραϋδροφυλλική ρεδοκτάση (MTHFR) [11]. Οι τελευταίοι έχουν συσχετιστεί με υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση στο γενικό πληθυσμό, αν και τα αποτελέσματα δεν είναι σε συμφωνία [12-15]. Προηγούμενες μελέτες έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα ως προς το ρόλο των γενετικών πολυμορφισμών για το MTHFR (c. 677C>T and c. 1298A>C) στους ασθενείς με ΣΕΛ και την πιθανή επίδρασή τους στην παθογένεια της υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης [16-19].

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο προσδιορισμός των επιπέδων ομοκυστεΐνης ορού παράλληλα με τη συχνότητα των MTHFR πολυμορφισμών (c. 677C>T and c. 1298A>C) σε μία κοόρτη ασθενών με ΣΕΛ από δύο κέντρα και η διερεύνηση της ανεξάρτητης συσχέτισής τους με δείκτες υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης [σχηματισμό πλάκας και πάχυνση μέσου-έσω χιτώνα (IMT)].

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Περιφερικά δείγματα DNA από 150 διαδοχικούς ασθενείς με ΣΕΛ σύμφωνα με τα Κριτήρια Ταξινόμησης της Αμερικανικής Εταιρείας Ρευματολογίας [20], 214 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) σύμφωνα με τα Κριτήρια Ταξινόμησης της Αμερικανικής Εταιρείας Ρευματολογίας [21] and 561 υγιείς εθελοντές εξομοιωμένους ως προς την ηλικία και το φύλο (HC) υποβλήθηκαν σε γονοτυπική ανάλυση μέσω PCR για την ανίχνευση των πολυμορφισμών του γονιδίου της μεθυλενοτετραϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης (MTHFR) (c. 677C>T and c. 1298A>C). Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν στο Ινστιτούτο Αυτοανόσων και Νευρολογικών Παθήσεων (Καθηγ. Χ Μουτσόπουλος) και στο Ρευματολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ». Κριτήρια αποκλεισμού για όλους τους συμμετέχοντες ήταν η κύηση, η ηλικία κάτω των 18 ετών και η νεφρική δυσλειτουργία (τιμές κρεατινίνης ορού>3mg/dl, κάθαρση κρεατινίνης<30 ml/min). Ορός από όλους τους ασθενείς συλλέχθηκε και φυλάχθηκε στους-70⁰ C. Η μελέτη είχε λάβει έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ». Όλοι οι ασθενείς είχαν δώσει γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Όλοι οι 150 ασθενείς με ΣΕΛ, 30 ασθενείς με ΡΑ εξομοιωμένοι ως προς την ηλικία και το φύλο- που χρησίμευσαν σαν disease controls- και 30 υγιείς μάρτυρες υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση για την παρουσία υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης [μέσω υπερηχογραφικού προσδιορισμού της πάχυνσης του αγγειακού τοιχώματος (μέτρηση πάχους έσω-μέσου χιτώνα, intima-media thickness scores, IMT) και ανίχνευση της παρουσίας πλάκας στην καρωτίδα και /ή στην μηριαία αρτηρία (C/F)] στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ». Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία, θεραπευτικοί παράγοντες και κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για αρτηριοσκλήρυνση καταγράφηκαν αναλυτικά, όπως περιγράφεται πιο κάτω.

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Τα δημογραφικά στοιχεία περιλάμβαναν την ηλικία, το φύλο και το δείκτη μάζας σώματος (BMI). Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλάμβαναν την παρουσία εξανθήματος, τη φωτοευαισθησία, την αλωπεκία, την αρθρίτιδα/αρθραλγίες, την ορογονίτιδα, την πνευμονική συμμετοχή, την προσβολή κεντρικού/περιφερικού νευρικού συστήματος, την προσβολή νεφρού (πιστοποιημένη μέσω βιοψίας νεφρού), τη μυοσίτιδα (πιστοποιημένη μέσω βιοψίας μυός), τη θρόμβωση (φλεβική ή αρτηριακή), το φαινόμενο Raynaud και το συνολικό αριθμό ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων. Ο δείκτης SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [22] και ο δείκτης SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) [23] υπολογίστηκαν σε όλους τους ασθενείς με ΣΕΛ και ο δείκτης DAS28 υπολογίστηκε σε όλους τους ασθενείς με ΡΑ κατά τη στιγμή της εισόδου στη μελέτη [24].

Επίσης καταγράφηκαν το θετικό οικογενειακό ιστορικό για στεφανιαία νόσο (ορισμένο σαν καρδιαγγειακό επεισόδιο σε ηλικία <55 ετών σε άνδρες και <65 ετών σε γυναίκες συγγενείς πρώτου βαθμού), το ατομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, οι διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας, το κάπνισμα (πακέτα/έτη) και η κατανάλωση αλκοόλ (μονάδες/εβδ).

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ, ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΛΟΜΕΝΑ

Πραγματοποιήθηκαν γενική εξέταση αίματος, γενική ανάλυση ούρων και λεύκωμα ούρων 24ωρου, Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP, φ.τ.< 5mg/l), καθώς και εργαστηριακός έλεγχος για τον προσδιορισμό της νεφρικής, ηπατικής και θυρεοειδικής λειτουργίας. Επίσης μετρήθηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες ολική χοληστερίνη, high-density lipoprotein (HDL) χοληστερίνη, low-density lipoprotein (LDL) χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, ουρικό οξύ, ομοκυστεΐνη, φυλλικό οξύ και βιταμίνη B12, μετά από νυχτερινή νηστεία.

Ο ανοσολογικός έλεγχος περιλάμβανε αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), anti-dsDNA αντισώματα, αντισώματα έναντι Ro(SSA), La(SSB), Sm και U1RNP, αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης (aCL) IgG/IgM και β2GPI IgG/IgM, αντιπηκτικό του λύκου για τους ασθενείς με ΣΕΛ και ρευματοειδή παράγοντα (RF) και αντισώματα antiCCP για τους ασθενείς με ΡΑ.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΡΘΗΡΙΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Η υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση εκτιμήθηκε μέσω υπερηχογραφικού προσδιορισμού (iU22, Philips) της ύπαρξης πλάκας και/ή πάχυνσης του αγγειακού τοιχώματος [μέτρηση πάχους μέσου-έσω χιτώνα, intima-media thickness scores, ορισμένο σαν $IMT\ score > 0.90\text{mm}$] στην καρωτίδα και /ή στην μηριαία αρτηρία(C/F). Σε κάθε ασθενή εκτιμήθηκαν οι καρωτίδες (κοινή καρωτίδα, διχασμός και έσω καρωτίδα) και οι μηριαίες (κοινή μηριαία και επιφανειακή μηριαία) αρτηρίες. Η μέση IMT για την καρωτίδα ήταν ο μέσος όρος 36 μετρήσεων (κοινή, διχασμός και έσω καρωτίδες, δεξιά και αριστερά, στο άπω και εγγύς τοίχωμα, με 3 μετρήσεις ανά τμήμα) και η μέση IMT για την μηριαία αρτηρία ήταν ο μέσος όρος 24 μετρήσεων (κοινή και επιπολής μηριαίες, δεξιά και αριστερά, στο άπω και εγγύς τοίχωμα, με 3 μετρήσεις ανά τμήμα). Η πλάκα ορίστηκε σαν η εστιακή προβολή κατά $>50\%$ στο τοίχωμα.

ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ MTHFR

Το DNA συλλέχθηκε σε σωλήνες EDTA, χρησιμοποιώντας το kit Nucleospin Blood QuickPure (Macherey-Nagel GmbH & Co, Germany), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η συγκέντρωση DNA μετρήθηκε με σπεκτροφωτομετρία με Biospec-Nano (Shimadzu, Japan). Οι πολυμορφισμοί c. 677C>T (rs1801133) και c. 1298A>C (rs1801131) polymorphism αναλύθηκαν μέσω polymerase chain reaction (PCR).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Mann Whitney και Fisher's exact tests για συγκρίσεις μεταξύ 2 ομάδων για συνεχείς και κατηγορικές μεταβλητές, αντίστοιχα. Ποιοτικών και ποσοτικών χαρακτηριστικών. Για συγκρίσεις μεταξύ 3 ομάδων, εφαρμόστηκαν ANOVA και Kruskal Wallis tests για παραμετρικές και μη παραμετρικές κατανομές, αντίστοιχα. Οι παράγοντες κινδύνου για πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος (ορισμένου σαν $IMT > 0.90\text{mm}$) και πλάκας στους ασθενείς με

ΣΕΛ εκτιμήθηκαν με τη χρήση μονοπαραγοντικών και πολυπαραγοντικών μοντέλων (SPSS 21.0). Τα πολυπαραγοντικά μοντέλα περιλάμβαναν τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, καθώς και σχετιζόμενους με τη νόσο παράγοντες κινδύνου, όπως αυτοί είχαν προκύψει από βιβλιογραφικά δεδομένα [3, 17, 25]. Το p-value μικρότερο από 0.05 για τη μονοπαραγοντική και από 0.1 για την πολυπαραγοντική ανάλυση αντίστοιχα, ορίστηκε ως στατιστικά σημαντικό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ- ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και τα σχετιζόμενα με τη νόσο χαρακτηριστικά, καθώς και κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, στους 150 ασθενείς με ΣΕΛ, στους 30 ασθενείς με ΡΑ και στους 30 υγιείς μάρτυρες που συμμετείχαν στη μελέτη. Οι τρεις ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς την ηλικία, το φύλο, τη διάρκεια νόσου, τη ΒΜΙ και το ατομικό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, υπέρτασης και καπνίσματος. Σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, οι ασθενείς με ΣΕΛ και ΡΑ παρουσίαζαν υψηλότερα ποσοστά σχηματισμού πλάκας και πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος, αν και οι διαφορές σε ό,τι αφορά τη δεύτερη δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Η βαρύτητα της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης δεν διέφερε ανάμεσα στις 2 ομάδες ασθενών. Αυξημένη πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος (IMT>0.90mm) διαπιστώθηκε σε 37.1% των ασθενών με ΣΕΛ και 42.3% με ΡΑ και παρουσία πλάκας σε 55.3% και 65.5%, αντίστοιχα (p-values >0.05 και για τις δύο συγκρίσεις). Οι ασθενείς με ΣΕΛ είχαν υψηλότερες τιμές ουρικού οξέος αλλά χαμηλότερα επίπεδα χοληστερίνης σε σχέση με τους ασθενείς με ΡΑ και με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ οι ασθενείς με ΡΑ είχαν υψηλότερη HDL αλλά χαμηλότερα

τριγλυκερίδια ορού. Σε σχέση με τη θεραπευτική αγωγή, οι ασθενείς με ΣΕΛ είχαν αυξημένη λήψη υδροξυχλωροκίνης και υψηλότερη αθροιστική δόση κορτικοστεροειδών σε σχέση με τη ΡΑ.

ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ, ΕΠΙΠΕΔΑ Β12/ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΚΑΙ ΜΤΗFR ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ ΣΕ ΣΕΛ, ΡΑ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 1Α, υπερομοκυστεϊναιμία παρουσίαζε το 26% των ασθενών με ΣΕΛ (mean±SD: 13.9± 5.3μmol/L) έναντι 6,7% των εξομοιωμένων ως προς το φύλο και την ηλικία ασθενών με ΡΑ (mean±SD: 12.0± 3.1 μmol/L) (p-value: 0.02 με Fisher's exact test). Για τη διερεύνηση των πιθανών καθοριστικών παραγόντων για τις παρατηρούμενες διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες, μετρήσαμε επίσης επίπεδα φυλλικού οξέος, βιτ Β12 και εξετάσαμε τους πολυμορφισμούς του ΜΤΗFR (c. 677C>T and c. 1298A>C). Αν και δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα φυλλικού οξέος ανάμεσα στις δύο ομάδες (mean±SD: 8.4±6.2 έναντι 9.1±5.4 μg/L, p-value: 0.26, Σχήμα 1Β), παρατηρήθηκε μια τάση για χαμηλότερα επίπεδα βιτ Β12 στους ασθενείς με ΣΕΛ (mean±SD: 386.3± 165.8 έναντι 452.4± 173.8 ng/L, p-value: 0.06, Σχήμα 1C). Σε ότι αφορά το ΜΤΗFR, όπως φαίνεται στο Σχήμα 2Α, η συχνότητα του ΜΤΗFR677ΤΤ ήταν μειωμένη στους ασθενείς με ΡΑ σε σχέση με την ομάδα του ΣΕΛ και με την ομάδα των υγιών μαρτύρων (10,3% έναντι 18% και 18,4%, αντίστοιχα, p-values: 0.04 και 0.006), ένα εύρημα που θα μπορούσε-μαζί με τα υψηλότερα επίπεδα βιτ Β12 σε σχέση με το ΣΕΛ- να εξηγήσει τα χαμηλά ποσοστά υπερομοκυστεϊναιμίας σ' αυτούς τους ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις συχνότητες του γονότυπου ΜΤΗFR677ΤΤ ανάμεσα στην ομάδα του ΣΕΛ και αυτή των υγιών μαρτύρων (Σχήμα 2Α). Σε συμφωνία με προηγούμενες παρατηρήσεις, ο γονότυπος ΜΤΗFR677ΤΤ αλλά όχι ο 1298CC βρέθηκε να συσχετίζεται με υψηλότερες τιμές ομοκυστεΐνης σε σχέση με όλους τους

άλλους γονότυπους στους ασθενείς με ΣΕΛ (mean±SD: 15.3 ±5.3 έναντι 13.5±5.3 μmol/L, p-value: 0.055, Σχήμα 2B).

Μετά διερευνήσαμε αν η υπερομοκυστεϊναιμία συσχετίζεται με κάποια χαρακτηριστικά της νόσου στο ΣΕΛ. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2 και στο Σχήμα 3A, η διάρκεια νόσου, η συνολική δόση κορτικοστεροειδών και τα χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος καθόριζαν τις υψηλές τιμές ομοκυστεΐνης. Δεν αναγνωρίστηκαν άλλοι παράγοντες που να επηρεάζουν τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης όπως αναφερόταν βιβλιογραφικά [26-31] συμπεριλαμβανομένων της διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας, της δραστηριότητας της νόσου, της παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου, την τρέχουσα δόση κορτικοστεροειδών και την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (Πίνακας 2). Μια τάση για αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε επίσης μεταξύ των επιπέδων B12 και ομοκυστεΐνης.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΠΠΕΔΩΝ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ ΚΑΙ MTHFR ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ ΜΕ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Ακολούθως διερευνήθηκε το ερώτημα αν τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης συνεισφέρουν στην υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση στους ασθενείς με ΣΕΛ. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, η υπερομοκυστεϊναιμία παρατηρούνταν συχνότερα στους ασθενείς με ΣΕΛ που είχαν πλάκα, σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν [37% έναντι 11,9%, OR 95% (CI): 4.4 (1.5- 12.9)]. Αυτή η συσχέτιση παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά από διόρθωση για κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και για παράγοντες σχετιζόμενους με το ΣΕΛ, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του φύλου, της BMI, των επιπέδων χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων, την παρουσία υπέρτασης, το κάπνισμα

(πακέτα/έτη), τη διάρκεια νόσου και την αθροιστική δόση κορτικοστεροειδών [OR 95% (CI): 5.8 (1.0- 35.8)].

Καθώς τα επίπεδα ομοκυστεΐνης αναδείχτηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για το σχηματισμό πλάκας στους ασθενείς με ΣΕΛ, μετά εξετάσαμε την υπόθεση πως οι πολυμορφισμοί του MTHFR (c. 677C>T and c. 1298A>C) –που έχει φανεί πως αποτελούν ένα κύριο αίτιο υπερομοκυστεϊναιμίας [32-35]- θα μπορούσαν να συμμετέχουν στην αθηρογένεση σ' αυτούς τους ασθενείς.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, ο γονότυπος MTHFR677TT ανιχνεύονταν συχνότερα στους ασθενείς με ΣΕΛ που είχαν πλάκα και πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν (24,1% έναντι 10,4%, p-value: 0.034 και 25% έναντι 14,8%, p-value: 0.13, αντίστοιχα). Τα αντίστοιχα ποσοστά για τον γονότυπο MTHFR1298CC ήταν 10,8% έναντι 12%, p-value: 1.0 και 15,4% έναντι 9,1%, p-value: 0.28 αντίστοιχα). Μετά από διόρθωση για πιθανούς συνοδούς παράγοντες κινδύνου [ηλικία, φύλο, BMI, επιπέδων χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων, παρουσία υπέρτασης, κάπνισμα (πακέτα/έτη), διάρκεια νόσου και αθροιστική δόση κορτικοστεροειδών], η παρουσία του γονότυπου MTHFR677TT αναγνωρίστηκε σαν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για το σχηματισμό αρτηριοσκληρυντικής πλάκας και για την πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος (υψηλές τιμές IMT) [OR (95%) CI: 5.2 (1.1-24.0) και 4.9 (1.2-20.6), αντίστοιχα].

Επίσης, αναδείχτηκε ένας δυνητικά προστατευτικός ρόλος για τα anti-Sm αντισώματα καθώς οι ασθενείς με ΣΕΛ με πλάκα είχαν χαμηλότερους τίτλους anti-Sm (8.5 έναντι 27.1, p=0.009). Μια παρόμοια τάση, αν και όχι στατιστικά σημαντική παρατηρήθηκε και για τα U1RNP αντισώματα (11.3 έναντι 23.7, p=0.06). Δεν

προέκυψαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ anti-Ro/SSA ή anti-La/SSB και πλάκας μεταξύ των ασθενών με ΣΕΛ.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, διαπιστώσαμε υψηλότερα ποσοστά υπερομοκυστεϊναιμίας στην ομάδα των ασθενών με ΣΕΛ σε σχέση με την ομάδα των ασθενών με ΡΑ, εξομοιωμένων ως προς το φύλο και την ηλικία, σε ανεξάρτητη συσχέτιση με το σχηματισμό πλάκας. Κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και παράγοντες σχετιζόμενοι με το ΣΕΛ που είχαν προηγουμένως συσχετιστεί με αρτηριοσκλήρυνση σε αυτούς τους ασθενείς είχαν ληφθεί υπ' όψιν [17, 25, 36, 37]. Στους ασθενείς με ΣΕΛ, τα χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος, η διάρκεια νόσου, η συνολική δόση κορτικοστεροειδών και οριακά, ο γονότυπος MTHFR677TT συσχετίστηκαν με υψηλές τιμές ομοκυστεϊνης, σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες [32-35]. Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός πως ο γονότυπος MTHFR677TT στους ασθενείς με ΣΕΛ-αν και δε διέφερε σε συχνότητα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες- φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου τόσο για το σχηματισμό πλάκας, όσο και για την πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος μετά από διόρθωση για κλασσικούς (ηλικία, φύλο, BMI, επίπεδα χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων, παρουσία υπέρτασης και κάπνισμα) και για σχετιζόμενους με το ΣΕΛ (διάρκεια νόσου και συνολική δόση κορτικοστεροειδών) παράγοντες που έχουν στο παρελθόν συσχετιστεί με το επιβαρυσμένο καρδιαγγειακό φορτίο σ' αυτούς τους ασθενείς [17, 25, 36, 37].

Στην παρούσα μελέτη, περίπου το ¼ των ασθενών με ΣΕΛ εμφάνιζε υψηλές τιμές ομοκυστεϊνης σε σχέση με τους μάρτυρες με ΡΑ όμοιας κατανομής ηλικίας/φύλου, σε

συμφωνία με προηγούμενες παρατηρήσεις όπου είχαν συγκριθεί με υγιείς μάρτυρες [16, 38-41]. Η υπερομοκυστεϊναιμία στο ΣΕΛ έχει ήδη αναφερθεί σε ποσοστά που ποικίλλουν μεταξύ 15% και 66% σε διάφορες μελέτες [8, 9, 16, 38, 42, 43]. Τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης B12 και η αυξημένη συχνότητα του γονοτύπου MTHFR677TT στην ομάδα ασθενών με ΣΕΛ σε σχέση με την ομάδα με ΡΑ, θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνα για τις παρατηρούμενες διαφορές. Θα πρέπει πάντως να τονιστεί ότι τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να ερμηνευτούν με επιφύλαξη, δεδομένου του μικρού αριθμού των ασθενών με ΡΑ και υγιών μαρτύρων στην παρούσα μελέτη.

Σε συμφωνία με αποτελέσματα μελετών στο γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με ΣΕΛ, τα χαμηλά επίπεδα φυλλικού και η χρήση κορτικοστεροειδών επίσης συσχετίστηκαν με υψηλές τιμές ομοκυστεΐνης. Όμως η σχέση με άλλους παράγοντες που έχουν αναφερθεί ως συνεισφέροντες στην υπερομοκυστεϊναιμία σε πληθυσμούς με ΣΕΛ συμπεριλαμβανομένων της επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας, του μεταβολικού συνδρόμου, της υψηλής δραστηριότητας του νοσήματος και των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων δεν παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη [26-31], αν και πρέπει να αναφερθεί πως για τη συγκεκριμένη μελέτη, η νεφρική ανεπάρκεια αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού. Σε σχέση με την επίδραση των MTHFR γονοτύπων στα επίπεδα ομοκυστεΐνης, διαπιστώσαμε μια οριακή συσχέτιση του γονοτύπου MTHFR677TT με υψηλότερες τιμές ομοκυστεΐνης, σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές στο γενικό πληθυσμό [32-35] και σε μία μελέτη στο ΣΕΛ [40], αλλά σε αντίθεση με την πλειοψηφία των προηγούμενων μελετών σε ασθενείς με ΣΕΛ που δεν έδειξαν μια τέτοια συσχέτιση [17, 19, 26].

Η υποκατάσταση με φυλλικό οξύ (μία φορά την εβδομάδα, στα πλαίσια της θεραπείας με μεθοτρεξάτη) έχει αναφερθεί πως μειώνει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης

στους ασθενείς με PA [44-46], γεγονός που θα μπορούσε να είναι εν μέρει υπεύθυνο για τα χαμηλά ποσοστά υπερομοκυστεϊναιμίας που διαπιστώσαμε στη δική μας ομάδα με PA καθώς το 74% των ασθενών μας με PA λάμβανε θεραπεία με μεθοτρεξάτη και υποκατάσταση με φυλλικό οξύ. Η υψηλότερη αθροιστική δόση κορτικοστεροειδών στο ΣΕΛ σε σχέση με τη PA θα μπορούσε επίσης να συνεισφέρει στα διαφορετικά ποσοστά υπερομοκυστεϊναιμίας ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς. Έχει ενδιαφέρον ότι οι αυξημένες δόσεις κορτικοστεροειδών στο ΣΕΛ δεν συσχετίστηκαν με αυξημένα ποσοστά υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης (πλάκας και πάχυνσης αθηριακού τοιχώματος) σε σχέση με τη PA, παρά την εδραιωμένη σχέση τους με τον κίνδυνο για αρτηριοσκλήρυνση. Πιθανά τα υψηλότερα ποσοστά χρήσης υδροξυχλωροκίνης σε σχέση με τη PA πιθανά αντιρρόπησαν την αρνητική επίδραση των στεροειδών, μέσω της ευεργετικής δράσης της στο ενδοθήλιο και το λιπιδαιμικό προφίλ. Μάλιστα στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς με ΣΕΛ χαρακτηρίζονταν από χαμηλότερα επίπεδα χοληστερίνης σε σχέση με τη PA αλλά και τους υγιείς.

Βιβλιογραφικά δεδομένα που αυξάνονται κατά την τελευταία δεκαετία δηλώνουν μια σχέση ανάμεσα σε αυξημένες τιμές ομοκυστεΐνης και την υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση σε ασθενείς με ΣΕΛ, συμπεριλαμβανομένων του σχηματισμού καρωτιδικής πλάκας, την πάχυνση αθηριακού τοιχώματος (IMT>0.9mm), τη δυσκαμψία των αρτηριών, την ασβέστωση των στεφανιαίων αγγείων και την πρόοδο της αρτηριοσκλήρυνσης [17, 25, 36, 37, 41, 47, 48]. Η τελευταία έχει εκτιμηθεί σε αρκετές προοπτικές μελέτες με διαδοχικές υπερηχογραφικές μετρήσεις για ανίχνευση σχηματισμού νέας πλάκας ή αύξησης του μεγέθους υπάρχουσας πλάκας, αύξησης τιμών IMT ή ασβέστωσης της αορτής.

Θεωρείται πως η ομοκυστεΐνη ασκεί αρνητική επίδραση στο ενδοθήλιο μέσω οξειδωτικής βλάβης. Η αυτο-οξείδωση της ομοκυστεΐνης του ορού παράγει ρίζες

οξυγόνου, που με τη σειρά τους προάγουν την οξείδωση των λιπιδίων στη μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λιποπρωτεϊνικών μορίων που κυκλοφορούν στο πλάσμα. Το αποτέλεσμα είναι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μέσω ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και μέσω ελάττωσης της βιοδιαθεσιμότητας του νιτρικού οξειδίου, φαινομένων που παρατηρούνται όταν προκαλείται οξεία υπερομοκυστεϊναιμία σε ασθενείς με ΣΕΛ και σε υγιή άτομα. Επίσης η υπερομοκυστεϊναιμία έχει φανεί πως αυξάνει τη νίτρωση της LDL και την δράση πρόσληψής της από τα μακροφάγα [49-51].

Μετά τη διαπίστωση της συσχέτισης της υπερομοκυστεϊναιμίας με το σχηματισμό πλάκας στην ομάδα των ασθενών μας με ΣΕΛ, διερευνήσαμε την υπόθεση πως γενετικές παραλλαγές του MTHFR-μείζον αίτιο υπερομοκυστεϊναιμίας- θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στο υψηλό φορτίο καρδιαγγειακής νόσου που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς. Σε αντίθεση με μια προηγούμενη μικρή μελέτη από την Ιταλία που ανέφερε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του γονότυπου MTHFR677TT σε ασθενείς με ΣΕΛ και υψηλό ποσοστό εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων [16] και σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες [18, 19], δεν παρατηρήσαμε διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης των γονοτύπων MTHFR677TT και MTHFR1298CC μεταξύ ασθενών με ΣΕΛ και υγιών μαρτύρων. Επίσης σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες [52, 53], διαπιστώσαμε χαμηλότερη συχνότητα του γονότυπου MTHFR677TT σε ασθενείς με PA σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, αν και υπάρχει ασυμφωνία ως προς το ζήτημα σε δεδομένα που προέρχονται από ομάδες διαφορετικών ως προς την εθνικότητα [54-56].

Ο γονότυπος MTHFR677TT (αλλά όχι ο MTHFR1298CC) αναδείχτηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου τόσο για το σχηματισμό πλάκας, όσο και για την πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος- μετά από διόρθωση για αναγνωρισμένους

παράγοντες κινδύνου για αρτηριοσκλήρυνση στους ασθενείς με ΣΕΛ όπως η ηλικία, το φύλο, ο BMI, τα επίπεδα χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων, η υπέρταση, το κάπνισμα, η διάρκεια νόσου και η συνολική δόση κορτικοστεροειδών [3, 17, 25, 57]. Καθ' όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη στην οποία διακρίνεται μια τέτοια συσχέτιση, καθώς δύο προηγούμενες σχετικές μελέτες [17, 19] ανέφεραν πως δε βρέθηκε συνεισφορά των πολυμορφισμών του MTHFR στην ασβέστωση των στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς με ΣΕΛ. Πρέπει επίσης να αναφερθεί πως πέρα από μια συσχέτιση αυξημένων τιμών IMT καρωτίδας με αλληλία της λεκτίνης που δεσμεύει τη μαννόζη σε μια μικρή μελέτη ασθενών με ΣΕΛ, δεν έχουν ως τώρα εμπλακεί άλλοι γενετικοί παράγοντες στην αρτηριοσκλήρυνση που παρατηρείται στο ΣΕΛ [58].

Αν και ο βασικός μηχανισμός για τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και της αθηρογένεσης στα πλαίσια των MTHFR πολυμορφισμών θεωρείται ότι είναι η αύξηση της ομοκυστεΐνης, υπάρχουν μελέτες που προτείνουν ότι η σύνδεση του MTHFR677TT γονότυπου με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και το αυξημένο οξειδωτικό stress στα αγγεία προκαλείται μέσω μειωμένων επιπέδων του αγγειακού 5-μεθυλ-τετραϋδροφυλλικού (5-MTHF) και όχι μέσω υψηλών τιμών ομοκυστεΐνης. Επίσης, οι τιμές του 5-MTHF επηρεάζονται πολύ περισσότερο από την ομοκυστεΐνη από το γονότυπο MTHFR677TT [12].

Τα άτομα με γονότυπο MTHFRC677TT και χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος είναι αυτά που ωφελούνται περισσότερο από την υποκατάσταση με φυλλικό στη μείωση της ομοκυστεΐνης [33, 59] και κατά συνέπεια στην καταστολή της οξείδωσης των λιπιδίων και της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων [60], βελτιώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο το καρδιαγγειακό τους προφίλ. Επίσης έχει πρόσφατα αναφερθεί ευεργετική επίδραση της υποκατάστασης με φυλλικό οξύ στην πρόληψη των αγγειακών

εγκεφαλικών επεισοδίων [61], αν και τα αποτελέσματα αυτής της θεραπευτικής στρατηγικής δεν έχουν καθοριστεί ακόμη στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

Συνολικά, τα ευρήματά μας υποστηρίζουν τον ανεξάρτητο ρόλο των αυξημένων τιμών ομοκυστεΐνης στην ανάπτυξη αρτηριοσκληρυντικής νόσου στους ασθενείς με ΣΕΛ, αναδεικνύοντας τη διπλή επίδραση γενετικών (πολυμορφισμών MTHFR677TT) και περιβαλλοντικών (χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος) παραγόντων. Κατά συνέπεια, είναι σημαντική η ταυτοποίηση αυτών των ασθενών με ΣΕΛ που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο, καθώς η πρόωμη θεραπευτική παρέμβαση με υποκατάσταση με φυλλικό θα μπορούσε να αποτρέψει την πρόοδο της αρτηριοσκλήρυνσης –που αποτελεί μείζονα συνοσηρότητα- στους ασθενείς αυτούς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Δημογραφικά στοιχεία, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά σε ΣΕΛ, ΡΑ και ΥΜ.

	ΣΕΛ (n=150)	ΡΑ (n=30)	ΥΜ (n=30)	p-value* ΣΕΛ/ΡΑ	p-value** ΣΕΛ/ΥΜ	p-value*** ΡΑ/ΥΜ
Demographics						
Age (mean± SD) years	44.7± 13.6	47.9± 9.0	49.6± 3.9	ns*		
Female sex (%)	94.0	90.0	90.0	ns	ns	ns
Disease duration (mean± SD) years	12.7± 8.8	13.9± 11.0	NA	ns*		
BMI (mean±SD) kg/m ²	25.3± 5.3	27.4± 6.4	26.6± 4.3	ns*		
Traditional risk factors for CVD						
FH of CVD (%)	22.0	23.3	36.7	ns	ns	ns
Diabetes mellitus (%)	6.7	12.0	3.6	ns	ns	ns
Hypertension (%)	29.3	16.7	20.0	ns	ns	ns
Smoking (pack/years)	9.3± 14.4	10.0± 15.3	6.0± 10.9	ns		
Cholesterol levels (mean±SD) mg/dl	185.9± 38.0	203.6± 38.0	204± 24.4	0.01*		
Triglyceride (mean±SD) mg/dl	115.9± 56.8	111.3± 51.1	114.0± 62.9	0.04*		
LDL (mean±SD) mg/dl	108.7± 34.9	122.9± 28.0	127.8± 27.2	0.001*		
HDL (mean±SD) mg/dl	51.6± 19.4	58.5± 16.7	53.5± 12.2	0.02*		
Uric acid (mean±SD) mg/dl	4.5± 1.6	3.8± 1.5	3.7± 1.3	0.003*		
Homocysteine (mean±SD) μmol/L	13.9±5.2	12.0±3.1	12.6±2.9	ns*		
Disease related characteristics						
67						
ANA>1:320 (%)	95	na	na	na		
Positive anti-dsDNA titers (%)	54	na	na	na		
Anti-Ro/SSA (%)	32.3	na	na	na		
Anti-La/SSB (%)	14.6	na	na	na		
Anti-U1RNP (%)	16.9	na	na	na		
Anti-Sm (%)	16.9	na	na	na		
RF positivity	na	60	na	na		
Anti-CCP positivity	na	70	na	na		
Current steroid dose (mean±SD) mg	10.7± 13.7	4.9± 3.8	na	ns		
Total steroid dose (mean±SD) gr	25.0± 29.0	0.83± 1.3	na	<0.0001*		
Hydroxychloroquine use (%)	73.2	20	na	0.0001		
Abnormal renal function (%)	4.0	0.0	0.0	ns	ns	ns
SLEDAI (mean±SD)	8.7± 7.2	na	na	na		
SLICC (mean±SD)	1.0± 1.3	na	na	na		
DAS28 (mean±SD)	na	4.3± 1.3	na	na		
Markers of subclinical atherosclerosis						
Plaque (%)	55.3	65.5	30.0	ns	0.016	0.009
High IMT (>0.9mm) (%)	37.1	42.3	20.0	ns	ns	ns
IMT scores (mean± SD) mm	0.879± 0.283	0.922± 0.242	0.840± 0.214	ns*		

* ΣΕΛ έναντι ΡΑ με Fisher's exact test, ** ΣΕΛ έναντι ΥΜ με Fisher's exact test, *** ΡΑ έναντι ΥΜ με Fisher's exact test * με ANOVA ή Kruskal

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Συσχετίσεις υψηλών τιμών ομοκυστεΐνης (ορισμένων ως > 16.2μmol/L) με χαρακτηριστικά του νοσήματος.

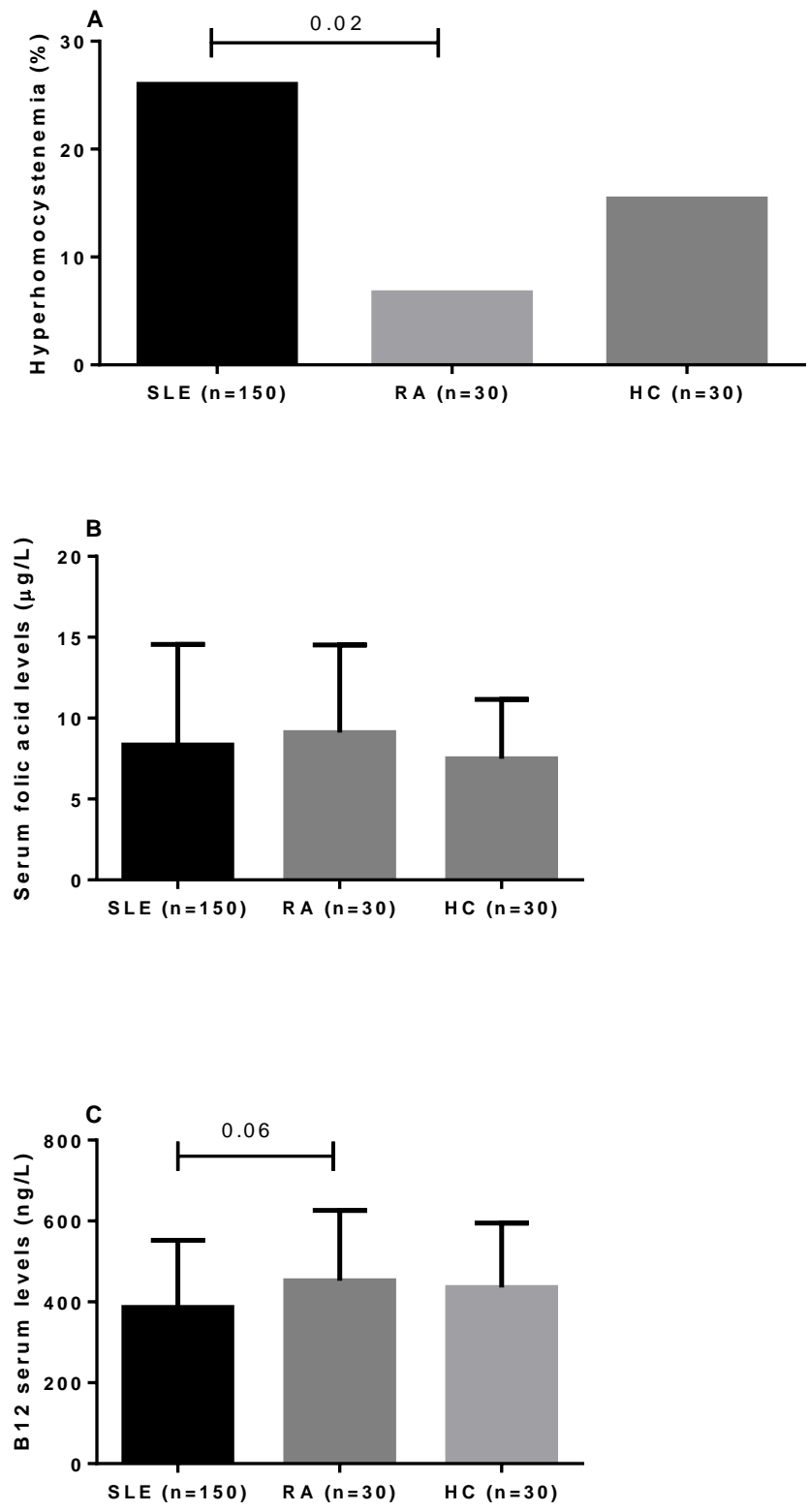
	Υψηλές τιμές ομοκυστεΐνης	Φυσιολογικές τιμές ομοκυστεΐνης	p-value
Ηλικία (mean±SD) έτη	47.9± 14.4	42.9± 13.7	ns
Γυναικείο φύλο (%)	96.0	95.8	ns
Διάρκεια νόσου (mean±SD) έτη	18.6± 9.7	12.3± 7.5	0.005
SLEDAI (mean±SD)	7.8± 6.3	9.9± 7.9	ns
SLICC (mean±SD)	1.38± 1.38	0.97± 1.17	ns
Παθολογική νεφρική λειτουργία (%)	8.0	2.8	ns
Τρέχουσα δόση κορτικ/δών(mean±SD) mg	6.9± 9.8	11.9±15.2	0.06 68
Συνολική δόση κορτικ/δών(mean±SD) mg	34.9± 28.7	25.1± 31.5	0.03
Anti-cardiolipin αντισώματα IgG + (%)	20.0	16.7	ns
Anti-cardiolipin αντισώματα IgM + (%)	28.0	29.9	ns
Anti-β2GPI αντισώματα IgG + (%)	8.3	11.9	ns
Anti-β2GPI αντισώματα IgM + (%)	12.5	24.2	ns
Αντιπηκτικό λύκου + (%)	18.2	20.6	ns

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Υπερομοκυστεϊναιμία και MTHFR677T/A1298C ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για πλάκα και για πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος (>0.9mm) σε ασθενείς με ΣΕΛ.

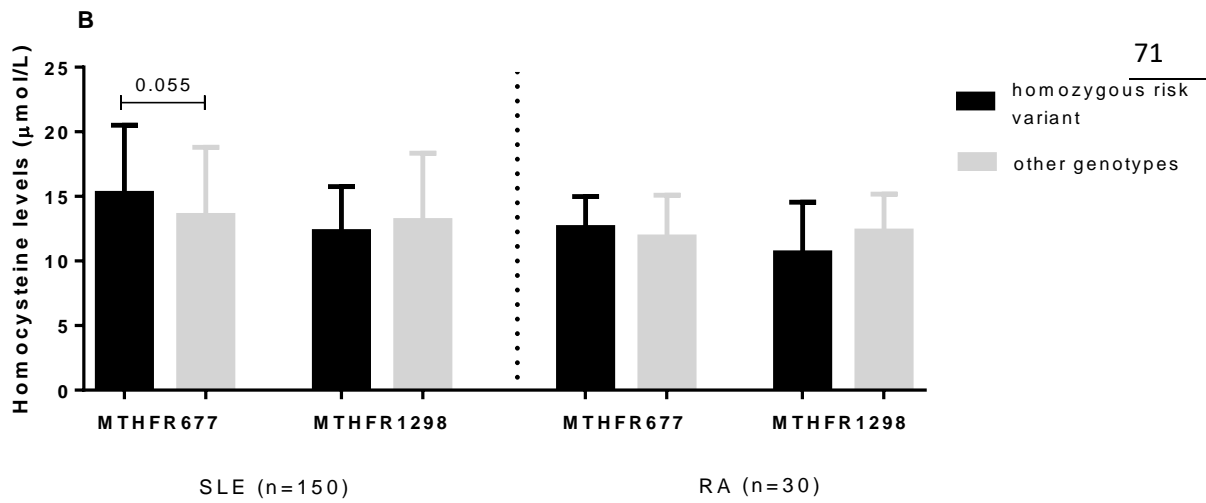
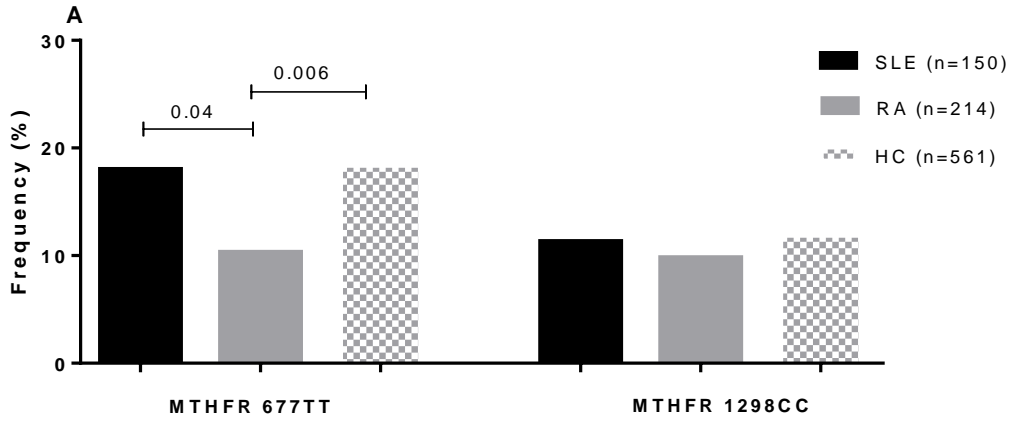
	Πλάκα	Όχι πλάκα	p-value	OR 95%(CI)	OR 95%(CI)*
Υπερομοκυστεϊναιμία (%)	37.0	11.9	0.009	4.4 (1.5-12.9)	5.8 (1.0-35.8)
MTHFR 677TT (%)	24.1	10.4	0.034	2.7 (1.1-6.9)	5.2 (1.1-24.0)
MTHFR 1298CC (%)	10.8	12.0	1.0	0.9 (0.3-2.5)	
	Πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος IMT> 0.90mm	Φυσ/κό πάχος αρτηριακού τοιχώματος IMT≤0.90mm			
Υπερομοκυστεϊναιμία (%)	38.7	21.1	0.09	2.4 (0.9-6.2)	
MTHFR 677TT (%)	25.0	14.8	0.13	1.9 (0.8-4.5)	4.9 (1.2-20.6)
MTHFR 1298CC (%)	15.4	9.1	0.28	1.8 (0.6-5.2)	

*μετά από διόρθωση ως προς ηλικία, φύλο, BMI, χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, υπέρταση, κάπνισμα (πακέτα/έτη), διάρκεια νόσου, συνολική δόση κορτικοστεροειδών

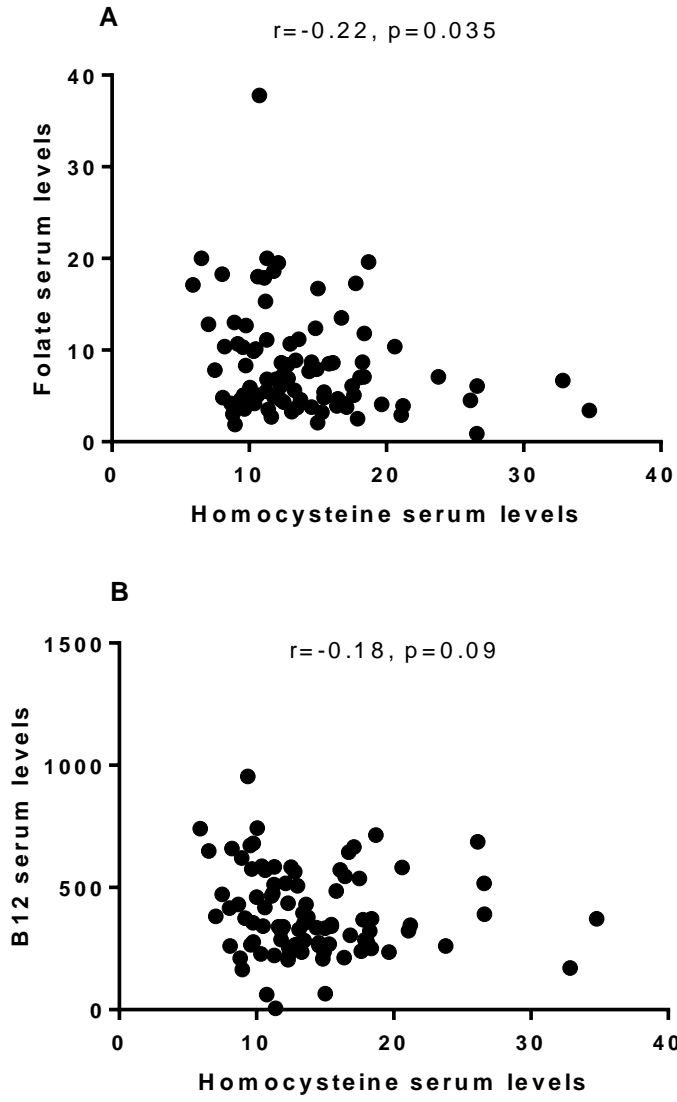
ΣΧΗΜΑ 1



ΣΧΗΜΑ 2



ΣΧΗΜΑ 3



ΣΧΗΜΑ 1 . Ποσοστά και παράγοντες που συμβάλλουν στην υπερομοκυστεϊναιμία σε ασθενείς με ΣΕΛ ασθενείς, ασθενείς με ΡΑ και σε υγιείς μάρτυρες. Α. Αυξημένη επίπτωση υπερομοκυστεϊναιμίας στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΡΑ (26% έναντι 6.7%, $p: 0.02$, με Fisher's exact test). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επίπτωση υπερομοκυστεϊναιμίας στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (ΥΜ) (26% έναντι 15.4%, $p: ns$). **Β.** Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα φυλλικού οξέος στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΡΑ ή τους ΥΜ **Γ.** Οριακά χαμηλότερα επίπεδα βιτ Β12 παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΡΑ, αλλά όχι με τους ΥΜ (386.3 ± 165.8 έναντι 452.4 ± 173.8 ng/L, $p: 0.06$). Φαίνονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

ΣΧΗΜΑ 2. Γονότυποι MTHFR σε ΣΕΛ, ΡΑ και υγιείς μάρτυρες- Συσχέτιση με επίπεδα ομοκυστεΐνης. Α. Χαμηλότερη επίπτωση του γονότυπου MTHFR677TT στους ασθενείς με ΡΑ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΣΕΛ (10.3% έναντι 18.0%, $p: 0.04$) και με υγιείς μάρτυρες (HC) (10.3% έναντι 18.4%, $p: 0.006$). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΣΕΛ και των HC και στους δύο υπό εξέταση MTHFR πολυμορφισμούς. **Β.** Επίδραση του MTHFRC677T αλλά όχι του MTHFRA1298C στα επίπεδα ομοκυστεΐνης στους ασθενείς με ΣΕΛ (p -value: 0.055). Φαίνονται μόνο στατιστικά σημαντικές διαφορές.

73

ΣΧΗΜΑ 3. Συσχετίσεις ομοκυστεΐνης ορού με επίπεδα Β12 και φυλλικού σε ασθενείς με ΣΕΛ. Α. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ ομοκυστεΐνης ορού και φυλλικού οξέος σε ασθενείς με ΣΕΛ ($r=-0.22$, $p: 0.035$, με Spearman's test). **Β.** Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ ομοκυστεΐνης ορού και επιπέδων βιτ Β12 στους ασθενείς με ΣΕΛ ($r= -0.18$, $p: 0.09$).

Βιβλιογραφικές αναφορές Ειδικού μέρους 1

- [1] Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med*, 1985;55:87-98.
- [2] Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R *et al.* Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2001;44:2331-7.
- [3] Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R *et al.* Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2003;349:2399-406.
- [4] Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B *et al.* Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*, 1991;324:1149-55.
- [5] Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM. High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb*, 1994;14:1080-3.
- [6] den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW *et al.* Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet*, 1995;345:882-5.
- [7] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM *et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*, 1997;277:1775-81.
- [8] Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1996;348:1120-4.
- [9] Refai TM, Al-Salem IH, Nkansa-Dwamena D, Al-Salem MH. Hyperhomocysteinaemia and risk of thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clinical rheumatology*, 2002;21:457-61.
- [10] Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S *et al.* Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2003;349:2407-15.
- [11] Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med*, 2007;131:872-84.
- [12] Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P, Baarholm OA, Van-Assche T, Cunnington C *et al.* MTHFR 677 C>T Polymorphism reveals functional importance for 5-methyltetrahydrofolate, not homocysteine, in regulation of vascular redox state and endothelial function in human atherosclerosis. *Circulation*, 2009;119:2507-15.
- [13] Imamura A, Okumura K, Matsui H, Mizuno T, Ogawa Y, Imai H *et al.* Endothelial nitric oxide synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with endothelial dysfunction in young, healthy men. *Can J Cardiol*, 2004;20:1229-34.
- [14] Kelemen LE, Anand SS, Hegele RA, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC *et al.* Associations of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with carotid intima media thickness among South Asian, Chinese and European Canadians. *Atherosclerosis*, 2004;176:361-70.
- [15] Panayiotou A, Nicolaidis A, Griffin M, Tyllis T, Georgiou N, Martin RM *et al.* Serum total homocysteine, folate, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C-->T genotype and subclinical atherosclerosis. *Expert Opin Ther Targets*, 2009;13:1-11.

- [16] Afeltra A, Vadacca M, Conti L, Galluzzo S, Mitterhofer AP, Ferri GM *et al.* Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors. *Arthritis and rheumatism*, 2005;53:452-9.
- [17] Von Feldt JM, Scalzi LV, Cucchiara AJ, Morthala S, Kealey C, Flagg SD *et al.* Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2006;54:2220-7.
- [18] Burzynski M, Duriagin S, Mostowska M, Wudarski M, Chwalinska-Sadowska H, Jagodzinski PP. MTR 2756 A > G polymorphism is associated with the risk of systemic lupus erythematosus in the Polish population. *Lupus*, 2007;16:450-4.
- [19] Summers CM, Cucchiara AJ, Nackos E, Hammons AL, Mohr E, Whitehead AS *et al.* Functional polymorphisms of folate-metabolizing enzymes in relation to homocysteine concentrations in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 2008;35:2179-86.
- [20] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 1997;40:1725.
- [21] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 1988;31:315-24.
- [22] Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis and rheumatism*, 1992;35:630-40.
- [23] Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M *et al.* The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 1996;39:363-9.
- [24] Leeb BF, Andel I, Sautner J, Bogdan M, Maktari A, Nothnagl T *et al.* Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: Comparison of the simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. *Arthritis and rheumatism*, 2005;53:56-60.
- [25] Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Sammaritano L *et al.* Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2007;56:3412-9.
- [26] Fijnheer R, Roest M, Haas FJ, De Groot PG, Derksen RH. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, antiphospholipid antibodies, and thromboembolic events in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *The Journal of rheumatology*, 1998;25:1737-42.
- [27] Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P *et al.* High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007;66:208-14.
- [28] Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramirez A *et al.* Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 2009;36:2204-11.
- [29] Moroni G, Novembrino C, Quaglini S, De Giuseppe R, Gallelli B, Uva V *et al.* Oxidative stress and homocysteine metabolism in patients with lupus nephritis. *Lupus*, 2010;19:65-72.
- [30] Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martinez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, Diaz-Chamorro A, Olvera-Porcel C *et al.* Relationship between homocysteine levels and

- hypertension in systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*, 2014;66:1528-35.
- [31] Bonciani D, Antiga E, Bonciolini V, Verdelli A, Del Bianco E, Volpi W *et al*. Homocysteine serum levels are increased and correlate with disease severity in patients with lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology*, 2016;34:76-81.
- [32] Harmon DL, Woodside JV, Yarnell JW, McMaster D, Young IS, McCrum EE *et al*. The common 'thermolabile' variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinaemia. *QJM*, 1996;89:571-7.
- [33] Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH *et al*. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*, 1996;93:7-9.
- [34] Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost*, 2000;26:263-79.
- [35] Ulvik A, Ueland PM, Fredriksen A, Meyer K, Vollset SE, Hoff G *et al*. Functional inference of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C > T and 1298A > C polymorphisms from a large-scale epidemiological study. *Hum Genet*, 2007;121:57-64.
- [36] Rua-Figueroa I, Arencibia-Mireles O, Elvira M, Erausquin C, Ojeda S, Francisco F *et al*. Factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: a 2-year longitudinal study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010;69:1136-9.
- [37] Lertratanakul A, Wu P, Dyer AR, Kondos G, Edmundowicz D, Carr J *et al*. Risk factors in the progression of subclinical atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*, 2014;66:1177-85.
- [38] Martinez-Berriotxo A, Ruiz-Irastorza G, Egurbide Arberas MV, Rueda Gutierrez M, Aguirre Errasti C. [Plasma homocysteine levels in systemic lupus erythematosus]. *Med Clin (Barc)*, 2003;120:681-5.
- [39] Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis and rheumatism*, 2003;48:3159-67.
- [40] Xu XY, Zhou WH, Xiao CS, Li XF, Wang LY. [A clinical study of hyperhomocysteinemia in rheumatological diseases]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2005;44:111-4.
- [41] Tso TK, Huang HY, Chang CK, Huang WN. A positive correlation between homocysteine and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology*, 2006;25:285-90.
- [42] Reshetniak TM, Shirokova IE, Lisitskaia TL. [The role of hyperhomocysteinemia in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome]. *Ter Arkh*, 2006;78:24-30.
- [43] Boucelma M, Haddoum F, Chaudet H, Kaplanski G, Mazouni-Brahimi N, Rezig-Ladjouze A *et al*. Cardiovascular risk and lupus disease. *Int Angiol*, 2011;30:18-24.
- [44] Tiftikci A, Ozdemir A, Tarcin O, Inanc N, Sahinoglu S, Direskeneli H *et al*. Influence of serum folic acid levels on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*, 2006;26:191-4.
- [45] Hoekstra M, Haagsma CJ, Doelman CJ, van de Laar MA. Intermittent rises in plasma homocysteine in patients with rheumatoid arthritis treated with higher dose methotrexate. *Annals of the rheumatic diseases*, 2005;64:141-3.
- [46] van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Boers GH, Haagsma CJ, Thomas CM *et al*. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2002;41:658-65.

- [47] Perna M, Roman MJ, Alpert DR, Crow MK, Lockshin MD, Sammaritano L *et al.* Relationship of asymmetric dimethylarginine and homocysteine to vascular aging in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis and rheumatism*, 2010;62:1718-22.
- [48] McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, Sahakian L, Fitzgerald J, Wong WK *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 & rheumatology (Hoboken, NJ)*, 2014;66:130-9.
- [49] Santilli F, Davi G, Patrono C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective. *Vascul Pharmacol*, 2016;78:1-9.
- [50] Tam LS, Fan B, Li EK, Thomas GN, Yim SF, Haines CJ *et al.* Patients with systemic lupus erythematosus show increased platelet activation and endothelial dysfunction induced by acute hyperhomocysteinemia. *The Journal of rheumatology*, 2003;30:1479-84.
- [51] Griffiths HR, Aldred S, Dale C, Nakano E, Kitas GD, Grant MG *et al.* Homocysteine from endothelial cells promotes LDL nitration and scavenger receptor uptake. *Free Radic Biol Med*, 2006;40:488-500.
- [52] Rubini M, Padovan M, Baricordi O, Fotinidi M, Govoni M, Trotta F. The c.1298A>C polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with rheumatoid arthritis susceptibility in Italian patients. *Clinical and experimental rheumatology*, 2008;26:163.
- [53] Remuzgo-Martinez S, Genre F, Lopez-Mejias R, Ubilla B, Mijares V, Pina T *et al.* Decreased expression of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2016;34:106-10.
- [54] Hughes LB, Beasley TM, Patel H, Tiwari HK, Morgan SL, Baggott JE *et al.* Racial or ethnic differences in allele frequencies of single-nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and their influence on response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006;65:1213-8.
- [55] Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Rodriguez L, Miranda-Fillooy JA, Fernandez-Gutierrez B *et al.* A1298C polymorphism in the MTHFR gene predisposes to cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 2010;12:R71.
- [56] Saad MN, Mabrouk MS, Eldeib AM, Shaker OG. Effect of MTHFR, TGFbeta1, and TNFB polymorphisms on osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *Gene*, 2015;568:124-8.
- [57] Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH *et al.* Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2004;50:151-9.
- [58] El-Sherif WT, Herdan OM, Osman MH, Alkady EA. Mannose binding lectin gene polymorphism and preclinical carotid atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Egypt J Immunol*, 2010;17:131-41.
- [59] Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD, Duell PB, Hess DL, Gluckman RA *et al.* The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 1997;17:1157-62.
- [60] Dragani A, Falco A, Santilli F, Basili S, Rolandi G, Cerasa L *et al.* Oxidative stress and platelet activation in subjects with moderate hyperhomocysteinemia due to MTHFR 677 C->T polymorphism. *Thromb Haemost*, 2012;108:533-42.

- [61] Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF *et al.* Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*, 2015;313:1325-35.

2.2 Εργασία 2: «Υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο: Ρόλος ψυχομετρικών μεταβλητών»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) χαρακτηρίζονται από αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, καθώς και από αυξημένα ποσοστά ψυχολογικής δυσπραγίας. Καθώς έχει αναγνωριστεί ένας σύνδεσμος μεταξύ καταστάσεων που αφορούν στην ψυχική σφαίρα και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα, στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση του ψυχολογικού φορτίου στην υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση στους ασθενείς με ΣΕΛ. 71 ασθενείς με ΣΕΛ εκτιμήθηκαν ως προς την παρουσία υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης-οριζόμενης ως σχηματισμός πλάκας ή ως πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος (πάχυνση μέσου-έσω χιτώνα, Intima Media Thickness (IMT) >0.90mm μέσω Doppler υπερήχων) στην καρωτίδα και/ή στην μηριαία αρτηρία. Παράλληλα εκτιμήθηκαν ως προς τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, την παρουσία αγχώδους διαταραχής και κατάθλιψης, τις συνήθειες ύπνου και τα επίπεδα αισθήματος κόπωσης μέσω ειδικών ερωτηματολογίων που περιλάμβαναν την κλίμακα προσωπικότητας Eysenck (Eysenck Personality Questionnaire Scale), το ερωτηματολόγιο ανησυχίας/άγχους είτε ως κατάσταση, είτε ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας [State-Trait Anxiety Inventory (STAI)], την κλίμακα κατάθλιψης Zung (Zung Depression Scale), την κλίμακα αϋπνίας Athens (Athens Insomnia Scale) και τη λειτουργική εκτίμηση της κόπωσης σχετιζόμενης με χρόνια νόσο και θεραπεία [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)]. Κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία σχετιζόμενα με τη νόσο καθώς και κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για

αρτηριοσκλήρυνση καταγράφηκαν σε όλους τους ασθενείς. Ακολούθησε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση.

Οι ασθενείς με ΣΕΛ και πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος είχαν υψηλότερες τιμές ανησυχίας/άγχους (είτε ως τρέχουσα κατάσταση- State, είτε ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας- Trait) σε σχέση με αυτούς που είχαν φυσιολογικό πάχος αρτηριακού τοιχώματος (49.8 ± 5.6 έναντι 46.9 ± 5.4 , p-value: 0.03 και 49.2 ± 4.4 έναντι 45.7 ± 6.8 , p-value: 0.009, αντίστοιχα). Στην ανάλυση σε πολυπαραγοντικό μοντέλο, η ανησυχία/άγχος ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας και η υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα προσωπικότητας ως προς την εξωστρέφεια φάνηκαν να συσχετίζονται ανεξάρτητα με την πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος και το σχηματισμό πλάκας, αντίστοιχα [OR95%(CI):1.2(1.0-1.5) και 0.7 (0.6-1.0), αντίστοιχα], μετά από διόρθωση για πιθανούς συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Δεν ανιχνεύθηκαν άλλες συσχετίσεις. Συνεπώς, η ανησυχία/άγχος και η εξωστρεφής προσωπικότητα συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση στους ασθενείς με ΣΕΛ, υποδηλώνοντας πως ψυχονευροανοσολογικές αλληλεπιδράσεις συνεισφέρουν στην αρτηριοσκλήρυνση που σχετίζεται με το ΣΕΛ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί αναγνωρισμένη συνοσηρότητα στο ΣΕΛ με σοβαρή επίδραση στην πρόγνωση και στη θνησιμότητα. Οι κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι παρόντες ή και υπερ-αντιπροσωπεύονται στους ασθενείς με ΣΕΛ. Παρά ταύτα, τα υψηλά ποσοστά των ισχαιμικών επεισοδίων που παρατηρούνται δεν εξηγούνται πλήρως από τη βαθμολογία κατά Framingham, υποδεικνύοντας πως ενδογενείς, σχετιζόμενοι με τη νόσο παράγοντες συμβάλλουν με ανεξάρτητο τρόπο την αρτηριοσκλήρυνση στο ΣΕΛ [1].

Η κατάθλιψη έχει αναγνωριστεί σαν παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο στο γενικό πληθυσμό [2]. Η χρόνια ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης, η απώλεια ισορροπίας στην επίδραση συμπαθητικού/παρασυμπαθητικού στην καρδιακή λειτουργία, η δημιουργία ενός περιβάλλοντος που προάγει τη φλεγμονή με αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), καθώς και το αυξημένο οξειδωτικό stress μέσω της μείωσης της δραστηριότητας της παραοξονάσης-1 (PON1)-του βασικού αντιαθηρωτικού στοιχείου της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερίνης (HDL)- έχουν προταθεί σαν υποκείμενοι μηχανισμοί γι' αυτή τη σύνδεση. Επιπλέον, αυξημένες τιμές ομοκυστεΐνης και υπεροχή προθρομβωτικών μορίων όπως το ινωδογόνο, ο παράγοντας VII και η μειωμένη ινωδόλυση- όλα εμπλεκόμενα στην αθηρογένεση- έχουν αναφερθεί σε χρόνια ψυχοκοινωνικά στρεσογόνα ερεθίσματα. Το αν η χρόνια ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι αποτέλεσμα του αυξημένου καπνίσματος, κατανάλωσης αλκοόλ και χαμηλής φυσικής δραστηριότητας παραμένει ως ενδεχόμενο [2],[3].

Η έκθεση σε μείζονα στρεσογόνα γεγονότα κατά την παιδική ηλικία έχει επίσης συσχετιστεί με καρδιαγγειακή νόσο, αυξημένη θνησιμότητα και αυτοάνοσα νοσήματα στην ενήλικη ζωή [4]. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζονται από μελέτες σε πειραματόζωα όπου η έκθεση σε χρόνιο διαλείπων stress είχε σαν αποτέλεσμα καταθλιπτικόμορφη συμπεριφορά και τελικά, αρτηριοσκλήρυνση [5]. Άλλες ψυχολογικές παράμετροι που έχουν συσχετιστεί με καρδιαγγειακή νόσο περιλαμβάνουν την προσωπικότητα με νευρωσικά χαρακτηριστικά και τις διαταραχές του ύπνου. Στις τελευταίες, τόσο η μικρή (1-4 ώρες/νύχτα) όσο και η υπερβολικά μεγάλη (10-18 ώρες/νύχτα) διάρκεια έχουν συσχετιστεί ως ανεξάρτητοι παράγοντες με την καρδιαγγειακή νόσο [6, 7],[8].

Η κατάθλιψη, οι αγχώδεις διαταραχές/stress, η αναφερόμενη κακή ποιότητα ύπνου και η κόπωση επικρατούν στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με τους υγιείς, με εκτιμώμενα ποσοστά κατάθλιψης μεταξύ 30% και 38% στις διάφορες μελέτες (ανάλογα και με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε σαν διαγνωστικό εργαλείο), ενώ τα εκτιμώμενα ποσοστά αγχώδους διαταραχής/stress τείνουν να είναι υψηλότερα, μεταξύ 37% και 40% [9]. Ο ίδιος ο ΣΕΛ φαίνεται πως επηρεάζει το άγχος/stress- η ενεργός νόσος στους ασθενείς με ΣΕΛ [υψηλότερες τιμές στο δείκτη Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)] έχει συσχετιστεί ανεξάρτητα με άγχος/stress, ανεξάρτητα από την παρουσία κατάθλιψης [9]. Επίσης, μία πρόσφατη μελέτη από την ομάδα μας υποστηρίζει τη σχέση ανάμεσα στις διαταραχές του ύπνου και το σχηματισμό πλάκας σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren [10].

Παρά την πιστοποιημένη σχέση ανάμεσα στην καρδιαγγειακή νόσο και σε προβλήματα ψυχικής υγείας, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα ως προς την επίδραση του ψυχολογικού φορτίου στον εκσεσημασμένο κίνδυνο αρτηριοσκλήρυνσης στο ΣΕΛ, με μόνο την κατάθλιψη να έχει συσχετιστεί με την κωρωτιδική πλάκα και/ή την

ασβέστωση των στεφανιαίων αγγείων και την πάχυνση του καρωτιδικού αγγειακού τοιχώματος (αύξηση IMT) [11],[12],[13].

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αναγνώριση ανεξαρτήτων παραγόντων κινδύνου για υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση σε ομάδα ασθενών με ΣΕΛ, λαμβάνοντας υπ' όψιν ψυχοπαθολογικά ζητήματα, χαρακτηριστικά της προσωπικότητας και συνήθειες ύπνου.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ

71 διαδοχικοί ασθενείς με ΣΕΛ σύμφωνα με τα American College of Rheumatology Classification Criteria[14], εντάχθηκαν στη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν στη Ρευματολογική κλινική του ΓΝΑ Γ.ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ, ΓΕΝΙΚΟΥ ΚΡΑΤΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ (Μαυραγάνη Κ, Γιαννέλου Μ). Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η εγκυμοσύνη, ηλικία <18ετών και η νεφρική ανεπ/κεια (serum creatinine levels >3mg/dl, creatinine clearance <30 ml/min). Η μελέτη είχε λάβει έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή του ΓΝΑ Γ.ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ. Όλοι οι ασθενείς έδωσαν γραπτή συγκατάθεση προ της συμμετοχής τους στη μελέτη.

Η εκτίμηση της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης έγινε με την ίδια μεθοδολογία, όπως αναφέρθηκε στη μελέτη 2.1[15].

ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΚΛΙΜΑΚΕΣ

Η εκτίμηση έγινε με τη συμπλήρωση ερωτηματολογίων από τους ασθενείς, που αφορούσαν τις εξής κλίμακες: i) Zung Depression Scale, εργαλείο εκτίμησης της κατάθλιψης ii) State-Trait Anxiety Inventory (STAI), ερωτηματολόγιο εκτίμησης του άγχους, είτε σαν χαρακτηριστικό της προσωπικότητας, είτε σαν τρέχουσα κατάσταση iii) Eysenck Personality Questionnaire (EPQ) Scale, ερωτηματολόγιο εκτίμησης στοιχείων της συμπεριφοράς βασισμένο σε τρεις ανεξάρτητους άξονες νευρωτισμού, ψυχωτισμού και εξωστρέφειας iv) Athens Insomnia Scale (AIS), ερωτηματολόγιο εκτίμησης διαταραχών του ύπνου και v) Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) scale για εκτίμηση της κόπωσης. Όλα τα ερωτηματολόγια είχαν πιστοποιηθεί για τον Ελληνικό πληθυσμό και είχαν πρόσφατα χρησιμοποιηθεί για ψυχιατρικό screening σε αυτοάνοσους πληθυσμούς [16].

84

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Εφαρμόστηκαν two-sided Fisher's exact/chi-square και Mann-Whitney tests για τη σύγκριση ποιοτικών και ποσοτικών χαρακτηριστικών, αντίστοιχα, μεταξύ των ασθενών με και χωρίς πλάκα ή πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος. Συσχετίσεις μεταξύ IMT και ψυχομετρικών scores ανιχνεύθηκαν μέσω Spearman's rho test. Μονοπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για ανίχνευση συσχετίσεων της πλάκας ή των αυξημένων τιμών IMT (>0.9mm) με κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με το ΣΕΛ ή ψυχομετρικά χαρακτηριστικά. Πολυπαραγοντικά μοντέλα εφαρμόστηκαν χρησιμοποιώντας τις μεταβλητές που προέκυψαν κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση για τη διερεύνηση ανεξάρτητων συσχετίσεων με την υποκλινική αθηροσκλήρυνση (πλάκα ή πάχυνση

αρτηριακού τοιχώματος) και ψυχομετρικών μεταβλητών. p -value <0.05 για τη μονοπαραγοντική και <0.1 για την πολυπαραγοντική ανάλυση, αντίστοιχα, θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Τα δεδομένα αποθηκεύτηκαν σε SPSS statistical package.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συσχετίσεις πλάκας και πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος με κλασσικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και χαρακτηριστικά του ΣΕΛ

Ανάπτυξη πλάκας και πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος (IMT $>0.9\text{mm}$) διαπιστώθηκαν σε 40/71 (56.3%) και 26/71 (36.6%) των ασθενών με ΣΕΛ, αντίστοιχα. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, η ηλικία, η υπέρταση, τα επίπεδα χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων, καθώς και η διάρκεια νόσου συσχετίστηκαν με την πλάκα στη μονοπαραγοντική ανάλυση. Η ηλικία, η αύξηση BMI, η υπέρταση, τα επίπεδα χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων, (LDL) και ουρικού οξέος, συσχετίστηκαν με IMT $>0.9\text{mm}$.

Συσχετίσεις πλάκας και πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος με ψυχολογικά χαρακτηριστικά

Ενώ στη μονοπαραγοντική ανάλυση δε διαπιστώθηκε συσχέτιση ψυχομετρικών μεταβλητών με την πλάκα (Εικ. 1Α), στο πολυπαραγοντικό μοντέλο υψηλότερα EPQ-E scores (ενδεικτικά εξωστρεφούς προσωπικότητας) φάνηκε πως ήταν προστατευτικά έναντι της πλάκας [OR 95% (CI): 0.7 (0.6-1.0)]; Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο συμπεριλήφθηκαν όλες οι παράμετροι που αναδείχθηκαν κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση (Πιν. 1).

Όπως φαίνεται στην Εικ.1B, οι ασθενείς με ΣΕΛ και πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος (IMT>0.9mm) είχαν υψηλότερα STAI-S (state) και STAI-T (trait) anxiety scores σε σχέση με αυτούς που είχαν φ/κές τιμές IMT (49.8 ± 5.6 έναντι 46.9 ± 5.4 , p-value: 0.03 και 49.2 ± 4.4 vs 45.7 ± 6.8 , p-value: 0.009, αντίστοιχα). Μετά από διόρθωση για όλους τους παράγοντες που αναδείχθηκαν κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση (Πιν.1), η πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος φάνηκε να συσχετίζεται ανεξάρτητα με τα trait anxiety scores (OR=1.2, 95% CI:1.0-1.5, p = 0.034). Δεβρέθηκαν συσχετίσεις της πάχυνσης του αρτηριακού τοιχώματος με τις άλλες ψυχομετρικές παραμέτρους (κατάθλιψη, αυπνία και κόπωση).

Συζήτηση

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση κατά πόσο ψυχολογικά ή χαρακτηριστικά στοιχεία επιδρούν στην ανάπτυξη αθηρωμάτωσης στα πλαίσια του ΣΕΛ. Καθ' όσο γνωρίζουμε αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αναδεικνύει ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ υποκλινικής αθηρωμάτωσης και χαρακτηριστικών της προσωπικότητας, με το άγχος να παίζει επιβαρυντικό και την εξωστρέφεια προστατευτικό ρόλο.

Μεταξύ των υπό μελέτη ψυχολογικών/ ψυχομετρικών παραγόντων που μελετήθηκαν, μόνο η κατάθλιψη έχει συνδεθεί με υποκλινική αθηρωμάτωση σε ασθενείς με ΣΕΛ μέχρι στιγμής. Η κατάθλιψη έχει συσχετισθεί με 2πλάσια αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη ασβεστοποίησης στα στεφανιαία αγγεία, και μάλιστα αυτή η συσχέτιση επηρεάζονταν από το δείκτη μάζας σώματος (BMI) [12]. Μια ακόλουθη μελέτη από την ίδια ομάδα διαπίστωσε 4πλάσια αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη καρωτιδικής πλάκας ή/και ανάπτυξη ασβεστοποίησης στα στεφανιαία αγγεία σε ασθενείς με ΣΕΛ και κατάθλιψη όταν η ηλικία, η σχέση μέσης/γλυτών, το χαμηλό μορφωτικό

επίπεδο, η υπέρταση και οι τιμές CRP λαμβάνονταν υπ' όψιν [11]. Σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενείς θήλεος φύλου με ΣΕΛ και ταυτόχρονη κατάθλιψη είχαν αυξημένες τιμές και πρόοδο καρωτιδικού IMT- αλλά όχι πλάκας [13].

Η έλλειψη συσχέτισης με κατάθλιψη στην παρούσα μελέτη θα μπορούσε να αποδοθεί σε διαφορές στη χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία, καθώς και σε περιβαλλοντικές επιδράσεις. Πρέπει να σημειωθεί ότι σε όλες τις μελέτες (συμπεριλαμβανομένης της τρέχουσας) η διάγνωση της κατάθλιψης βασίστηκε σε ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν μία φορά και όχι σε ψυχιατρική εκτίμηση ή λαμβάνοντας υπ' όψιν παρατεταμένες χρονικές περιόδους.

Στο γενικό πληθυσμό, οι διαταραχές του άγχους έχουν συσχετιστεί με ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και κακή καρδιαγγειακή πρόγνωση και αποτελούν ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα από την κατάθλιψη [17]. Ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έχουν συχνότερα προσωπικότητα τύπου A (προσωπικότητα ανταγωνιστική και με έντονη αυτοκριτική), που συσχετίστηκε με αυξημένο άγχος είτε σαν κατάσταση, είτε σαν χαρακτηριστικό της προσωπικότητας [18].

Οι μηχανισμοί της αθηρογένεσης δεν είναι καλά κατανοητοί στις διαταραχές του άγχους. Καθημερινά στρεσογόνα ερεθίσματα και παρατεταμένη ανησυχία (anxious apprehension) έχει φανεί πως επηρεάζουν τη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος (αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού και μείωση του παρασυμπαθητικού) οδηγώντας σε αυξημένη καρδιακή συχνότητα και χαμηλότερη διακύμανση καρδιακού ρυθμού (βραχύτερο χρονικό διάστημα ανάμεσα στους καρδιακούς χτύπους) [19]. Επιπρόσθετα, η παρουσία άγχους επηρεάζει κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως υπέρταση, παχυσαρκία και αυξημένα επίπεδα χοληστερίνης, τριγλυκεριδίων και LDL-C και μειωμένες τιμές HDL-C [19].

Επίσης, έχει αναφερθεί προστατευτικός ρόλος της εξωστρέφειας σαν χαρακτηριστικό της προσωπικότητας σε σχέση με τη στεφανιαία νόσο [20].

Το εύρημα πως χαρακτηριστικά της προσωπικότητας όπως το άγχος ή η εξωστρέφεια συσχετίζονται με υποκλινική αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι σε συμφωνία με μελέτες στο γενικό πληθυσμό. Καθώς αυτοί οι παράγοντες μπορούν να τροποποιηθούν με γνωστικές-συμπεριφοριολογικές τεχνικές μείωσης του άγχους, φαρμακευτική αγωγή ή συνεδρίες ψυχοθεραπείας, αυτές οι παρεμβάσεις θα μπορούσαν να παρέχουν ένα συμπληρωματικό εργαλείο στη διαχείριση του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΕΛ.

Υπάρχουν περιορισμοί στην τρέχουσα μελέτη. Τα αποτελέσματα χρήζουν πιθανώς επιβεβαίωσης σε μεγαλύτερες μελέτες λόγω της έλλειψης ομάδας ελέγχου υγιών και λόγω του σχετικά μικρού αριθμού των συμμετεχόντων. Παρ' όλα αυτά η δύναμη της μελέτης προκύπτει από την ταυτόχρονη ανάλυση ευρέος φάσματος παραμέτρων που σχετίζονται με την αθηροσκλήρυνση, συμπεριλαμβανομένων κλασσικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και παράγοντες σχετιζόμενους με το ΣΕΛ, παράλληλα με ψυχολογικά και χαρακτηρολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν. Όλα τα ψυχομετρικά εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν είχαν πιστοποιηθεί.

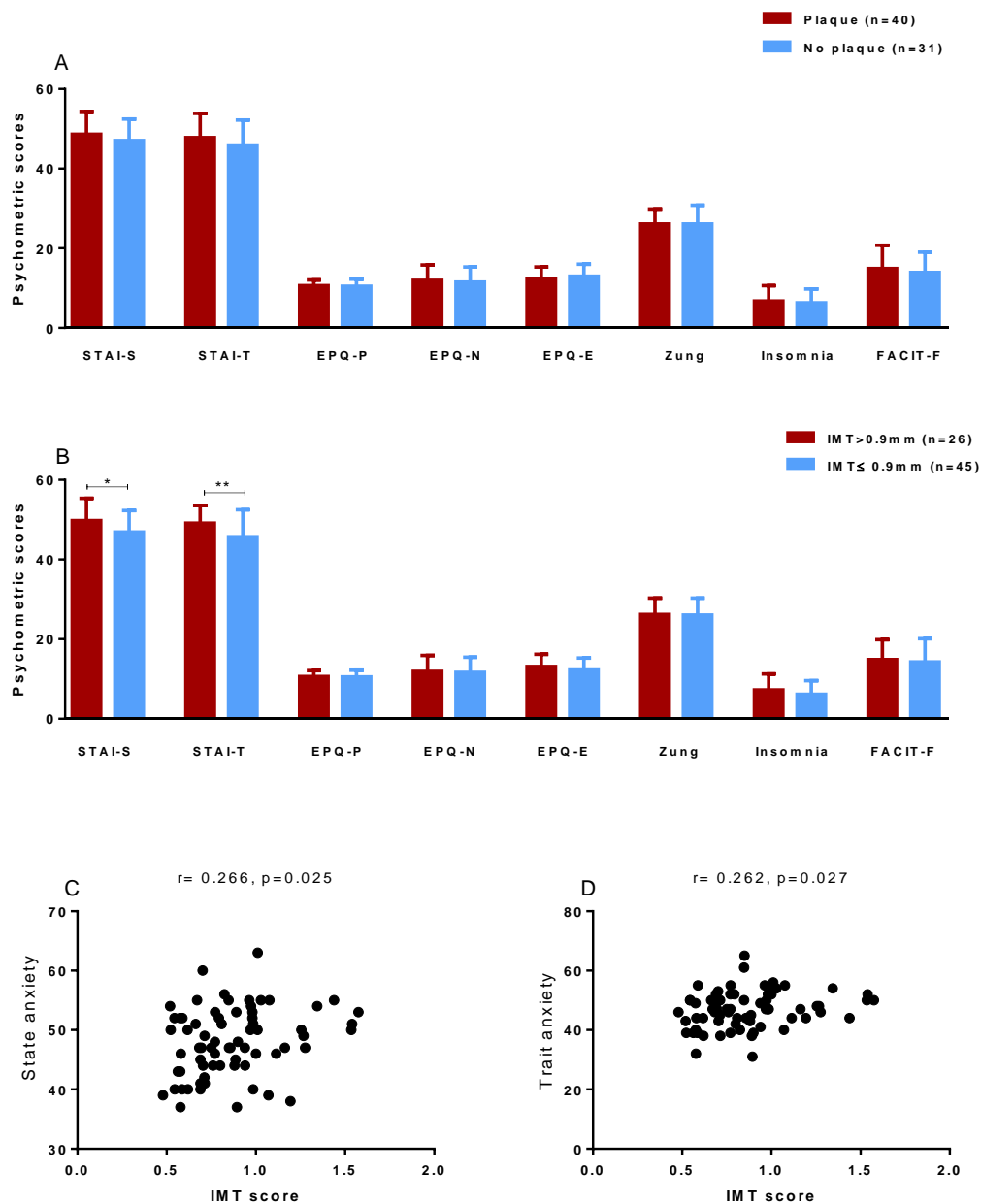
Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη αναδείχθηκε μια ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ χαρακτηριστικών της προσωπικότητας και του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΕΛ, υποδεικνύοντας τη σημασία μιας συνολικής προσέγγισης στη διαχείριση των συνοσηροτήτων σε ασθενείς με ΣΕΛ.

Πιν1. Κλασσικοί και σχετιζόμενοι με το ΣΕΛ παράγοντες κινδύνου για σχηματισμό πλάκας σε καρωτίδες/μηριαίες αρτηρίες και πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος (IMT >0.90mm) στους 71 ασθενείς με ΣΕΛ.

	Πλάκα (n=40)	Όχι πλάκα (n=31)	p-value	Υψηλή IMT (>0.9mm) (n=26)	Χαμηλή IMT (≤0.9mm) (n=45)	p-value
Κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου						
Ηλικία (mean±SD) έτη	52.8±11.6	35.5± 8.2	<0.001	56.46±11.0	38.76± 9.9	<0.001
Θήλυ φύλο (%)	95	93.5	ns	92.3	93.3	ns
BMI (mean±SD) kg/m ²	25.4± 4.2	24.0± 5.2	ns	26.6± 3.8	23.8± 4.9	0.004
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (%)	20	12.9	ns	23.1	13.3%	ns
Σακχ. διαβήτης (%)	5	6.5	ns	7.7	4.4	ns
Υπέρταση (%)	47.5	6.5	<0.001	61.5	11.1	<0.001
Κάπνισμα (πακέτα/έτη)	14.2± 20.3	7.4± 11.9	ns	17.4± 23.3	7.7± 11.7	ns
Χοληστερίνη (mean±SD) mg/dl	191± 34	171±34	0.027	194± 38	174±31	0.028
Τριγλυκερίδια (mean±SD) mg/dl	131± 50	111± 62	0.047	141± 53	111± 55	0.014
LDL (mean±SD) mg/dl	113± 41	100±28	ns	120± 41	100±31	0.028
HDL (mean±SD) mg/dl	49±17	48±18	ns	46.9± 14.1	49.6± 19.7	ns
Ουρικό οξύ (mean±SD) mg/dl	4.9±1.7	4.2± 1.3	ns	5.3±1.6	4.2± 1.4	0.004
Παράγοντες σχετιζόμενοι με το νόσημα						
Διάρκεια νόσου (mean±SD) έτη	13.9± 9.2	6.7± 6.3	0.001	12.9± 9.5	9.4± 8.1	ns
ANA≥1:320 (%)	97.5	90.3	ns	96	93.3	ns
Θετικά anti-dsDNA (%)	58.3	50	ns	52	62	ns
Τρέχουσα δόση ΚΣ (mean±SD) mg	9.3±11.4	15.3±17	ns	6.9± 8.0	14.8±16.3	0.042
Ολική δόση ΚΣ (mean±SD) gr	33.3±31.8	17.1±17.2	ns	26.9±30.2	25.7±26.1	ns
Νεφρική δυσλειτουργία (%)	10	6.5	ns	15.4	4.4	ns
SLEDAI (mean±SD)	9.1±6.8	8.9±8.8	ns	9.7±7.5	8.7±7.9	ns

IMT: intima-media thickness, BMI: body mass index, LDL: low density lipoproteins, HDL: high density lipoproteins, ANA: anti-nuclear antibodies, ΚΣ: κορτικοστεροειδή, SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

Εικόνα 1. Ψυχομετρικά scores (mean \pm SD) στους 71 ασθενείς με ΣΕΛ με και χωρίς σχηματισμό πλάκας (Α) και πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος (Β, ορισμένο σαν IMT >0.90mm). State (C) και Trait (D) scores άγχους συσχετίζονται με IMT scores σε καρωτίδες/μηριαίες αρτηρίες. Φαίνονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.



IMT: intima-media thickness, STAI-S: StateAnxiety Inventory, STAI-T: TraitAnxiety Inventory, EPQ: Eysenck Personality Questionnaire Scale, Zung: Zung Depression Scale, Insomnia: Athens Insomnia Scale, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue scale

Βιβλιογραφικές αναφορές ειδικού μέρους 2

- 1 Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. *Journal of autoimmunity* 2017;82:1-12.
- 2 Halaris A. Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease. *Current topics in behavioral neurosciences* 2017;31:45-70.
- 3 Moreira EG, Correia DG, Bonifacio KL, et al. Lowered PON1 activities are strongly associated with depression and bipolar disorder, recurrence of (hypo)mania and depression, increased disability and lowered quality of life. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 2017:1-13.
- 4 Miller GE, Chen E, Parker KJ. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychological bulletin* 2011;137(6):959-97.
- 5 Grippo AJ. Mechanisms underlying altered mood and cardiovascular dysfunction: the value of neurobiological and behavioral research with animal models. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2009;33(2):171-80.
- 6 Pergola BL, Moonie S, Pharr J, Bungum T, Anderson JL. Sleep duration associated with cardiovascular conditions among adult Nevadans. *Sleep medicine* 2017;34:209-16.
- 7 Shields GS, Slavich GM. Lifetime Stress Exposure and Health: A Review of Contemporary Assessment Methods and Biological Mechanisms. *Social and personality psychology compass* 2017;11(8).
- 8 Almas A, Moller J, Iqbal R, Forsell Y. Effect of neuroticism on risk of cardiovascular disease in depressed persons - a Swedish population-based cohort study. *BMC cardiovascular disorders* 2017;17(1):185.
- 9 Zhang L, Fu T, Yin R, Zhang Q, Shen B. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry* 2017;17(1):70.
- 10 Karageorgas T, Ioakeimidis D, Mavragani CP. Psychological comorbidities associated with subclinical atherosclerosis in Greek patients with primary Sjogren's syndrome: a potential contribution of sleep impairment. *Clinical and experimental rheumatology* 2017.
- 11 Greco CM, Li T, Sattar A, et al. Association between depression and vascular disease in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology* 2012;39(2):262-8.
- 12 Greco CM, Kao AH, Sattar A, et al. Association between depression and coronary artery calcification in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)* 2009;48(5):576-81.
- 13 Jorge A, Lertratanakul A, Lee J, et al. Depression and Progression of Subclinical Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis care & research* 2017;69(1):5-11.
- 14 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 1997;40(9):1725.
- 15 Giannelou M, Nezos A, Maselou K, et al. Contribution of mthfr gene variants in lupus related subclinical atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2016(10.1136):211054.11.
- 16 Karageorgas T, Fragioudaki S, Nezos A, Karaiskos D, Moutsopoulos HM, Mavragani CP. Fatigue in Primary Sjogren's Syndrome: Clinical, Laboratory, Psychometric, and Biologic Associations. *Arthritis care & research* 2016;68(1):123-31.
- 17 Tully PJ, Harrison NJ, Cheung P, Cosh S. Anxiety and Cardiovascular Disease Risk: a Review. *Current cardiology reports* 2016;18(12):120.
- 18 Milicic D, Brajkovic L, Macek JL, et al. Type a Personality, Stress, Anxiety and Health Locus of Control in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Psychiatria Danubina* 2016;28(4):409-14.

19 Tully PJ, Cosh SM, Baune BT. A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease. *Psychology, health & medicine* 2013;18(6):627-44.

20 Kim SY, Stewart R, Bae KY, et al. Influences of the Big Five personality traits on the treatment response and longitudinal course of depression in patients with acute coronary syndrome: A randomised controlled trial. *Journal of affective disorders* 2016;203:38-45.

2.3 Εργασία 3: «Υποκλινική αθηροσκλήρυνση στο Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο: Ένας δυνητικός ρόλος για τα επίπεδα ορού της παραθορμόνης»

Υποβλήθηκε στο *Clinical Immunology* στις 20/11/2019, submission number YCLIM_2019_543

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αυξανόμενος όγκος μελετών υποστηρίζει την συσχέτιση μεταξύ διαταραχών του οστικού μεταβολισμού και καρδιαγγειακής νόσου, τόσο στο γενικό όσο και σε αυτοάνοσους πληθυσμούς. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της έλλειψης βιταμίνης D και/ή των αυξημένων επιπέδων παραθορμόνης (PTH), καθώς και των διαταραχών της οστικής πυκνότητας στον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (ΣΕΛ).

138 διαδοχικοί ασθενείς με ΣΕΛ υποβλήθηκαν σε έλεγχο υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης και διαταραχών του οστικού μεταβολισμού. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε υπερηχογραφικός προσδιορισμός του πάχους έσω-μέσου χιτώνα και της παρουσίας πλάκας σε καρωτίδες και μηριαίες αρτηρίες. Η οστική πυκνότητα μετρήθηκε με απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας με ακτίνες X (DEXA) και η παρουσία ασυμπτωματικών σπονδυλικών καταγμάτων ανιχνεύτηκε μέσω πλαγίας ακτινογραφίας της θωρακικής και οσφυικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Κλινικές πληροφορίες, εργαστηριακός έλεγχος (αιματολογικό, βιοχημικό και ανοσολογικό προφίλ), θεραπείες και κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού και οστεοπορωτικού κινδύνου καταγράφηκαν συστηματικά σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη. Μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα εφαρμόστηκαν κατά τη στατιστική ανάλυση.

Τα επίπεδα ορού της PTH - αλλά όχι της 25(OH) vitamin D3 - ήταν αυξημένα στους ασθενείς με ΣΕΛ με υποκλινική αθηροσκλήρυνση (σχηματισμός πλάκας και/ή πάχυνση του ενδοθηλίου) (51.1 ± 27.7 έναντι 37.4 ± 18.4 pg/ml, $p = 0.003$ και 54 ± 32.7 έναντι 40 ± 18.3 pg/ml, $p = 0.02$, αντίστοιχα). Ο σχετικός κίνδυνος για τιμές PTH >65 pg/ml για το σχηματισμό πλάκας και την πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα (>0.9mm) ήταν 8.2 (1.8-37.4) και 3.9 (1.3-11.8), αντίστοιχα. Επιπλέον, στους ασθενείς με παρουσία αθηρωματικής πλάκας διαπιστώθηκε αυξημένο ποσοστό οστεοπόρωσης (βάσει κατάταξης κατά WHO) [19.5% έναντι 5.3%, $p = 0.017$, OR 95% (CI): 4.4 (1.2-15.9)]. Τέλος, παρατηρήθηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των τιμών BMD στο ισχίο και την πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα ($r: -0.42$, $p = 0.008$).

Η υποκλινική αθηροσκλήρυνση στους ασθενείς με ΣΕΛ συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα PTH ορού και μειωμένη οστική πυκνότητα. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης κοινών αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών μεταξύ αθηρογένεσης και διαταραχών του οστικού μεταβολισμού.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο γενικό πληθυσμό, η οστεοπόρωση και η καρδιαγγειακή νόσος έχουν περιγραφεί όχι μόνο ως συνυπάρχουσες παθήσεις απαντώμενες στους ηλικιωμένους, αλλά και ως συνδεδεμένες διαταραχές και στα δύο φύλα [1-3]; Επομένως είναι ελκυστική η υπόθεση της παρουσίας ενός κοινού, ακόμη μη αναγνωρισμένου κοινού παράγοντα που εμπλέκεται στην παθογένεια και των δύο οντοτήτων.

Ένα υποψήφιο μόριο που προσέλκυσε ιδιαίτερος την προσοχή τα τελευταία χρόνια είναι η 25(OH) βιταμίνη D3 (25-OHD), εξ' αιτίας των πλειοτροπικών της λειτουργιών που εκτείνονται πέραν της επιμετάλλωσης των οστών και της ομοιόστασης του ασβεστίου. Η παρουσία υποδοχέων της 25-OHD σε κύτταρα του καρδιαγγειακού ιστού [4, 5] και η ανεύρεση συσχετίσεων χαμηλών συγκεντρώσεων 25-OHD με έμφραγμα του μυοκαρδίου, με την έκταση της στεφανιαίας νόσου και με βαρύτερη έκβαση της καρδιαγγειακής νόσου [6, 7], υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση. Κάποιες μελέτες, αν και όχι όλες, αναφέρουν συσχετίσεις χαμηλής 25-OHD με υποκλινική αθηροσκλήρυνση [8-11]. Επίσης η παραθορμόνη (PTH), κλασσικός ενδογενής βιολογικός δείκτης της έλλειψης 25-OHD, έχει συσχετισθεί με στεφανιαία νόσο [12] και θάνατο από καρδιαγγειακή νόσο [13].

Αυξανόμενος όγκος δεδομένων κατά τα τελευταία έτη έχει αναδείξει την αυξημένη επιβάρυνση των ασθενών με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα τόσο ως προς την καρδιαγγειακή νόσο, όσο και ως προς την οστεοπόρωση [14-18]. Επί παραδείγματι στους ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ), έχουν αναφερθεί αυξημένα ποσοστά υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης [19], οστεοπόρωσης και καταγμάτων, περιφερικών και σπονδυλικών [18, 20]. Επίσης είναι αυξημένη η παρουσία χαμηλών

συγκεντρώσεων 25-OHD levels (<20ng/ml) σε ασθενείς με ΣΕΛ, σε ποσοστό 4% - 54% [21]. Αυτό το εύρημα δεν προξενεί έκπληξη, καθώς οι ασθενείς με ΣΕΛ αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο λόγω φωτοευαισθησίας, συχνά παρουσιάζουν νεφρική δυσλειτουργία και λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή που επηρεάζει το μεταβολισμό της 25-OHD, όπως τα ανθελονοσικά φάρμακα και τα κορτικοστεροειδή. Τέλος, η αυξημένη δραστηριότητα του νοσήματος ελαττώνει τη συγκέντρωση 25-OHD [21].

Στην παρούσα μελέτη, διερευνήσαμε αν η ανεπάρκεια 25-OHD και/ή τα αυξημένα επίπεδα PTH, καθώς και μεταβολές της οστικής πυκνότητας, επηρεάζουν την υποκλινική αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με ΣΕΛ.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Συμμετέχοντες στη μελέτη

Στην παρούσα μελέτη έλαβαν μέρος 138 διαδοχικοί ασθενείς με ΣΕΛ (μέση ηλικία±SD: 44.7±13.6 έτη, ποσοστό θηλέων: 94%), σύμφωνα με τα κριτήρια κατάταξης του ΣΕΛ της Αμερικανικής Εταιρείας Ρευματολογίας (2012) [22]. Επίσης 25 υγιείς μάρτυρες (YM) εξομοιωμένοι ως προς την ηλικία και το φύλο (μέση ηλικία±SD: 47.8±2.7, p=ns) συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν από τον καθ. Μουτσόπουλο Χ και τις ρευματολόγους Μαυραγάνη Κ. και Γιαννέλου Μ. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η ηλικία<18 έτη, η κύηση και η νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού>3mg/dl, κάθαρση κρεατινίνης<30 ml/min). Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης προ της ένταξής τους στη μελέτη και το ερευνητικό πρωτόκολλο είχε εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΓΝΑ ‘ Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ’.

Εκτίμηση της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης και της επηρεασμένης οστικής υγείας

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφικό έλεγχο σε καρωτίδες και μηριαίες (C/F) αρτηρίες για την ανεύρεση αθηρωματικής πλάκας. Επίσης διενεργήθη προσδιορισμός του πάχους μέσου-έσω χιτώνα στις ίδιες θέσεις σε 125 ασθενείς με ΣΕΛ και τους 25 ΥΜ. Τιμές πάχους μέσου-έσω χιτώνα (IMT) > 0.90 mm ορίστηκαν ως πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος [23]. Προσδιορισμός οστικής πυκνότητας (BMD) διενεργήθηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες με απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας με ακτίνες X QDR4500 (Hologic). Οι μετρήσεις έγιναν στη σπονδυλική στήλη ή το ισχίο, ανάλογα με την ηλικία. Έτσι, σε άτομα <65 ετών, μετρήθηκε οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη, ενώ στους >65 ετών, στο ισχίο. Η παρουσία οστεοπόρωσης ή οστεοπενίας αναγνωρίσθηκε σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), ως T-score < -2.5 SDs και -1 SDs αντίστοιχα, σε οποιαδήποτε θέση μέτρησης. Πλάγιες ακτινογραφίες σε θωρακική και οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης χρησίμευσαν στην αναγνώριση ασυμπτωματικών σπονδυλικών καταγμάτων. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D ορίστηκε για επίπεδα στον ορό 25-OHD < 20ng/ml, και τα υψηλά επίπεδα PTH ως > 65pg/ml.

96

Κλασσικοί και σχετιζόμενοι με το νόσημα παράγοντες κινδύνου για υποκλινική αθηροσκλήρυνση και επηρεασμένη οστική υγεία

Δημογραφικά στοιχεία [(ηλικία, φύλο και δείκτης μάζας σώματος (BMI)], κλινικές και εργαστηριακές πληροφορίες, δείκτες ενεργότητας/ χρόνιας βλάβης (SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics, DAS28: disease activity score), τρέχουσα και

παλαιότερες θεραπείες, κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για υποκλινική αθηροσκλήρυνση και οστεοπόρωση και παράμετροι οστικού μεταβολισμού καταγράφηκαν λεπτομερώς, όπως έχει ήδη περιγραφεί [24, 25].

Ποσοτικός προσδιορισμός Osteoprotegerin (OPG) και Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand (RANKL)

Προκειμένου να διερευνήσουμε αν ο άξονας RANK/RANKL/OPG εμπλέκεται στην παθογένεια της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης στο ΣΕΛ, μετρήθηκαν επίπεδα OPG/RANKL σε διαθέσιμο ορό από 28 ασθενείς με ΣΕΛ με ELISA του εμπορίου, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Στατιστική ανάλυση

Εφαρμόστηκαν τα Fisher's exact και Mann-Whitney ή Kruskal-Wallis tests για τη σύγκριση ποιοτικών και ποσοτικών χαρακτηριστικών, αντίστοιχα και υπολογίστηκαν Odds Ratios (OR) με 95% confidence intervals (CIs). Προκειμένου να ελεγχθεί αν η παρουσία οστεοπόρωσης σχετίζεται ανεξάρτητα με την πλάκα στο ΣΕΛ, κατασκευάστηκε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο που να περιλαμβάνει κοινούς παράγοντες κινδύνου για τις δύο καταστάσεις σε ασθενείς με ΣΕΛ όπως η διάρκεια νόσου, η συνολική λήψη κορτικοστεροειδών και η πρόιμη εμμηνόπαυση. Η κατά Pearson's ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση συσχέτισης μεταξύ τιμών IMT και BMD στο ΣΕΛ. Τιμές p-value μικρότερες του 0.05 για την μονοπαραγοντική και του 0.1 για την πολυπαραγοντική ανάλυση αντίστοιχα, θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Τα δεδομένα αναλύθηκαν μέσω του στατιστικού προγράμματος SPSS 25.0.

Αποτελέσματα

Συνοσηρότητες σε ΣΕΛ, ΡΑ και ΥΜ

Στον Πίνακα 1 φαίνονται τα ποσοστά υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης, διαταραχής οστικής πυκνότητας, δημογραφικά χαρακτηριστικά, σχετιζόμενες με το νόσημα πληροφορίες, κοινοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και οστεοπόρωση και δείκτες οστικού μεταβολισμού στους 138 ασθενείς με ΣΕΛ και 25 ΥΜ που συμμετείχαν στη μελέτη.

Υποκλινική αθηροσκλήρυνση

Όπως φαίνεται στον Πιν.1, τα ποσοστά σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας και οι μέσες τιμές IMT ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με τους ΥΜ [(55.3% έναντι 25%) και (mean±SD: 0.879±0.283mm έναντι 0.492±0.399mm), αντίστοιχα].

98

Διαταραχές οστικού μεταβολισμού- Ρυθμιστές/δείκτες οστικού μεταβολισμού

Όπως φαίνεται στον Πιν.1, οστεοπόρωση, οστεοπενία και οστεοπορωτικά κατάγματα διαπιστώθηκαν σε 14.5%, 22.5% και 5.1%, των ασθενών με ΣΕΛ, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για τους ΥΜ ήταν 9.1%, 22.7% και 5.0%, (σύγκριση μη στατιστικά σημαντική). Όσον αφορά ρυθμιστές του οστικού μεταβολισμού, δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις στον ορό σε PTH και 25-OHD. Όταν οι ασθενείς και η ομάδα ελέγχου συγκρίθηκαν ως προς την ανεπάρκεια 25-OHD, τα ποσοστά δε διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες (49.6% έναντι 57%, αντίστοιχα). Το τελευταίο είναι σύμφωνο με αναφορές για τον ελληνικό πληθυσμό [26]. Δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τα ποσοστά

υπερπαραθυρεοειδισμού (15.4% στο ΣΕΛ και 20% στους ΥΜ). Ως προς τις τιμές ορού ασβεστίου και φωσφόρου και τελοπεπτιδίων CTX και NTX, δε βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων. Σημειώνεται ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ είχαν υψηλότερη αποβολή ασβεστίου ούρων σε σύγκριση με τους ΥΜ, πιθανότερα λόγω της λήψης κορτικοστεροειδών.

Κοινοί παράγοντες κινδύνου για υποκλινική αθηροσκλήρυνση και οστεοπόρωση

Σε ό,τι αφορά την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την πρώιμη εμμηνόπαυση και τα επίπεδα τιμών TSH, δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων με την εξαίρεση του ποσοστού ενεργών καπνιστών που βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με τους ΥΜ. (Πιν. 1).

Παράγοντες που επηρεάζουν την υποκλινική αθηροσκλήρυνση στο ΣΕΛ

Κλασσικοί και σχετιζόμενοι με το νόσημα παράγοντες κινδύνου

Όπως φαίνεται στον Πίν. 2 και σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές, τόσο κλασσικοί όσο και σχετιζόμενοι με το νόσημα παράγοντες κινδύνου συσχετίστηκαν με την ύπαρξη αθηρωματικής πλάκας και/ή την πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος στους ασθενείς με ΣΕΛ[19].

Η ηλικία, το BMI, η αρτηριακή υπέρταση, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και η διάρκεια νόσου συσχετίστηκαν και με την παρουσία αθηρωματικής πλάκας και με υψηλές τιμές IMT. Η συνολική δόση κορτικοστεροειδών συσχετίστηκε με την πλάκα, ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης και τα επίπεδα LDL με την πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος. Παρατηρήθηκε μια προστατευτική δράση της υψηλότερης τρέχουσας δόσης κορτικοστεροειδών, πιθανώς μέσω καλύτερου ελέγχου του νοσήματος.

Ρυθμιστές/δείκτες οστικού μεταβολισμού

Ακολούθως, διερευνήσαμε κατά πόσον στοιχεία σχετιζόμενα με τον οστικό μεταβολισμό συνεισφέρουν στην υποκλινική αθηροσκλήρυνση στους ασθενείς με ΣΕΛ.

Όπως φαίνεται στον Πιν. 3, οι τιμές PTH βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με ΣΕΛ που είχαν αθηρωματική πλάκα και/ή πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν (51.1 ± 27.7 έναντι 37.4 ± 18.4 pg/ml, $p=0.003$ και 54.0 ± 32.7 έναντι 40.0 ± 18.3 pg/ml, $p=0.02$, αντίστοιχα). Επίσης, όπως φαίνεται στην Εικ.1Α και C και στον Πιν. 3, η παρουσία υπερπαραθυρεοειδισμού (ορισμένου ως τιμή ορού >65 pg/ml) συσχετίστηκε σημαντικά με την πλάκα και την πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος (25% έναντι 3.9%, $p=0.002$ και 27% έναντι 8.7%, $p=0.012$, αντίστοιχα) και επομένως αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου και για το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας και για την πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος [OR 95% (CI): 8.2 (1.8-37.4) και 3.9 (1.3-11.8) αντίστοιχα]. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της πλάκας ή της πάχυνσης του αρτηριακού τοιχώματος με τις τιμές 25-OHD ή την ανεπάρκεια 25-OHD (Εικ.1B και D, Πιν. 3), τις τιμές ασβεστίου και φωσφόρου ορού και ούρων και των cross-links κολλαγόνου CTX and NTX (Πιν. 3).

100

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τη συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές PTH ορού και την υποκλινική αθηροσκλήρυνση, στη συνέχεια διερευνήσαμε αν οι ασθενείς με ΣΕΛ με πλάκα και/ή πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος έχουν επίσης χαμηλές τιμές BMD. Όπως φαίνεται στην Εικ.1E, διαπιστώθηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των τιμών BMD στο ισχίο και τις συνολικές τιμές IMT και στις δύο θέσεις μέτρησης ($r:-0.42$, $p=0.008$). Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΕΛ και αθηρωματική πλάκα είχαν αυξημένα ποσοστά οστεοπόρωσης [19.5% έναντι 5.3%, $p=0.017$, OR 95% (CI): 4.4 (1.2-15.9), (Εικ.1F)]. Η συσχέτιση

παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά από διόρθωση για τη διάρκεια νόσου, τη συνολική δόση κορτικοστεροειδών και την παρουσία πρώιμης εμμηνόπαυσης [OR: 3.6 (1.5- 8.8)].

Κλινικές και εργαστηριακές συσχετίσεις των υψηλών τιμών PTH στους ασθενείς με ΣΕΛ

Προκειμένου να διερευνήσουμε αιτιολογικά τις αυξημένες τιμές PTH στον ορό (>65 pg/ml) και να εντοπίσουμε δυνητικές συνδέσεις με την υποκλινική αθηροσκλήρυνση στους ασθενείς με ΣΕΛ, συγκρίναμε τους ασθενείς με υψηλή έναντι φυσιολογικής τιμής PTH ως προς δημογραφικά στοιχεία, μεταβολικά χαρακτηριστικά, σχετιζόμενα με το ΣΕΛ χαρακτηριστικά και παραμέτρους οστικού μεταβολισμού. Όπως φαίνεται στον Πιν. 4, στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές 25-OHD παρατηρήθηκαν στην ομάδα υψηλής PTH (14.3 ± 5.9 έναντι 21.1 ± 8.7 ng/ml, $p=0.003$), με υψηλότερα ποσοστά ανεπάρκειας 25-OHD (70.6% έναντι 47.4%). Κανείς από τους ασθενείς του δείγματος δεν είχε ενδείξεις πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (δεδομένα που δεν φαίνονται). Άλλες σημαντικές συσχετίσεις της αυξημένης PTH ορού ήταν η ηλικία και τα υψηλότερα επίπεδα LDL. Αν και οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, πιθανώς λόγω και του περιορισμένου αριθμού των ασθενών, η οστεοπόρωση, η οστεοπενία και τα οστεοπορωτικά κατάγματα ήταν συχνότερα στην ομάδα με υψηλή συγκέντρωση PTH (Πιν. 4).

101

PTH και άξονας OPG/RANKL/RANK

Βασιζόμενοι σε δημοσιεύσεις που ανέδειξαν ότι η PTH επηρεάζει τη γονιδιακή έκφραση της OPG και του RANKL [27], και τη συμμετοχή του άξονα

OPG/RANKL/RANK στην ασβέστωση των αγγείων [28], διερευνήσαμε αν υπάρχει ενεργοποίηση του άξονα OPG/RANKL/RANK στους ασθενείς με ΣΕΛ με υψηλά επίπεδα PTH. Μετρήθηκαν επίπεδα RANKL και OPG σε διαθέσιμο ορό από 28 θήλυς ασθενείς με ΣΕΛ και προσδιορίστηκε ο λόγος RANKL/OPG. Εξ' αυτών, οι 7 ασθενείς παρουσίαζαν αυξημένες τιμές PTH, ενώ 21 είχαν επίπεδα PTH εντός φυσιολογικών ορίων. Οι δύο ομάδες δε διέφεραν στατιστικά ως προς την ηλικία (49.9 ± 4.2 έναντι 48.3 ± 5.8 έτη, $p=ns$) και την οστεοπόρωση/οστεοπενία. Δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της υψηλής PTH και των επιπέδων OPG και RANKL ή το λόγο RANKL/OPG (164.94 ± 77.33 έναντι 156.60 ± 51.51 pg/ml, 2496.75 ± 1597.87 έναντι 2390.43 ± 1299.32 pg/ml και 14.94 ± 5.54 έναντι 16.82 ± 11.05 , αντίστοιχα, όλες οι συγκρίσεις μη σημαντικές στατιστικά, Συμπληρωματική Εικ.1). Επίσης, δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων OPG και RANKL και της ύπαρξης πλάκας ή πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος.

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, ενώ επιβεβαιώνουμε προηγούμενες αναφορές για αυξημένο φορτίο αθηρωματικής νόσου στους ασθενείς με ΣΕΛ, αναφέρουμε επίσης μία νέα συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων τιμών PTH -αλλά όχι 25-OHD- στον ορό με την πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος ($IMT > 0.9mm$) και με το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Επίσης παρατηρήθηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των τιμών BMD στο ισχίο και των τιμών IMT, καθώς και αυξημένα ποσοστά οστεοπόρωσης στους ασθενείς με ΣΕΛ και αθηρωματική πλάκα.

Αυξημένα επίπεδα PTH έχουν συσχετιστεί κατά το παρελθόν με καρδιαγγειακή νόσο στο γενικό πληθυσμό. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί πίσω από αυτή τη συσχέτιση μπορεί να συνδέονται με προηγηθείσες αναφορές σε ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό για αρτηριακή υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο, διαταραχή στη γλυκόζη και αντίσταση στην ινσουλίνη, πιθανώς σαν αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης [29-32]. Επίσης έχει αναφερθεί πως η PTH επηρεάζει την έκφραση ενδοθηλιακών παραγόντων που προάγουν τη φλεγμονή, όπως του υποδοχέα για τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και της ιντερλευκίνης 6 [33] και πως προάγει την οστεοβλαστική διαφοροποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω επαγωγής οστεομορφογενετικών πρωτεϊνών (BMPs) [34]. Στην ίδια κατεύθυνση, πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος [29], δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [35], ο αριθμός των στενωμένων στεφανιαίων αρτηριών [12] και αύξηση στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα [13] έχουν συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα PTH. Στην παρούσα μελέτη, κανείς από τους ασθενείς με υψηλή PTH δεν είχε ενδείξεις πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, ενώ η ηλικία και τα χαμηλά επίπεδα 25-OHD ορού ευθύνονταν γι' αυτά τα περιστατικά. Με την εξαίρεση μιας παιδιατρικής μελέτης σε ασθενείς με ΣΕΛ στην οποία δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των τιμών PTH και των τιμών IMT ή μεταβολών στο HDL/LDL λιπιδαιμικό προφίλ [36], μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν άλλα διαθέσιμα δεδομένα στους πληθυσμούς με ΣΕΛ.

Υπάρχει πληθώρα στοιχείων που υποστηρίζουν τη συμμετοχή της 25-OHD στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου [4-6, 37] και έχει δειχθεί πως η ανεπάρκεια 25-OHD επηρεάζει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου τόσο σε ζωικά πειραματικά μοντέλα [38] όσο και σε ασθενείς με ΣΕΛ [39, 40], πιθανώς σαν αποτέλεσμα αύξησης στη δραστηριότητα της ιντερφερόνης (IFN) [38, 41], η οποία έχει προηγουμένως συσχετισθεί

με την αθηροσκλήρυνση στο ΣΕΛ [42, 43]. Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης και των επιπέδων 25-OHD στον ορό. Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με μια προοπτική μελέτη από τους Kiani et al, όπου 154 ασθενείς με ΣΕΛ εκτιμήθηκαν ως προς την πρόοδο της αθηροσκλήρυνσης σε καρωτίδες και στεφανιαίες αρτηρίες σε μια περίοδο 2 ετών [44]. Ομοίως, σε δύο μελέτες σε ασθενείς με ΣΕΛ Ασιατικής καταγωγής, δεν ανιχνεύθηκε συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα 25-OHD και την καρωτιδική/στεφανιαία πλάκα ή τις καρωτιδικές τιμές IMT [45, 46]. Μόνο σε μια μελέτη στο ΣΕΛ σε άτομα με κυρίως Αφρικανική καταγωγή, οι χαμηλές τιμές 25-OHD συσχετίστηκαν με την παρουσία καρωτιδικής πλάκας, μετά από διόρθωση για την ηλικία [47].

Αυτά τα αντικρουόμενα ευρήματα θα μπορούσαν να αποδοθούν και σε μεθοδολογικούς περιορισμούς στον εργαστηριακό προσδιορισμό της 25-OHD, λόγω των υδροφοβικών ιδιοτήτων του μορίου [48, 49]. Επομένως, η ταυτόχρονη εκτίμηση της συγκέντρωσης της PTH θα μπορούσε να μας παρέχει ακριβέστερες πληροφορίες για την κατάσταση του υπό εξέταση πληθυσμού ως προς τα επίπεδα 25-OHD.

Στην παρούσα μελέτη, η ανεπάρκεια 25-OHD ανιχνεύθηκε σε 49.6% των ασθενών με ΣΕΛ, σε συμφωνία με προηγούμενα αναφερθέντα ποσοστά [21]. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ότι ποσοστό 84.7% των ασθενών μας λάμβανε ήδη κατά το χρόνο της μελέτης συμπληρώματα βιταμίνης D σε δόσεις μεταξύ 400IU έως 800IU ημερησίως, μαζί με ασβέστιο, σαν προληπτικό μέτρο για την οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή. Αν και έχει υποστηριχθεί ότι η χορήγηση βιταμίνης D θα μπορούσε να βελτιώσει τη λειτουργία του ενδοθελίου στους ασθενείς με ΣΕΛ [40], σε μια άλλη ομάδα ασθενών με ΣΕΛ οι αυξημένες τιμές 25-OHD στον ορό και η λήψη βιταμίνης D και ασβεστίου ενοχοποιήθηκαν σαν παράγοντες κινδύνου για απώλεια διατασιμότητας των αρτηριών

[50]. Λαμβάνοντας υπ' όψιν μια πρόσφατη μεγάλη μελέτη στο γενικό πληθυσμό στην οποία η χορήγηση βιταμίνης D δεν φάνηκε να ελαττώνει την επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων [51], η χορήγησή της για διαταραχές πέραν του οστικού μεταβολισμού δεν μπορεί να συστηθεί. Μάλιστα, αυξημένη δοσολογία θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα και την ανοσολογική απορύθμιση [52-55].

Άλλη μια σημαντική παρατήρηση στην παρούσα μελέτη είναι η αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών BMD και της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης, σε συμφωνία με προηγηθέντα ευρήματα σε ασθενείς με ΣΕΛ και σύνδρομο Sjogren [25, 28, 56, 57]. Όμως, άλλες μελέτες στο ΣΕΛ δεν επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση ανάμεσα στις δύο οντότητες [58, 59]. Η εναπόθεση κρυστάλλων υδροξυαπατίτη σε αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις μαζί με την παρουσία κυττάρων που μοιάζουν σε οστεοβλάστες ή οστεοκλάστες στο αρτηριακό τοίχωμα [60], καθώς και μεταβολές στον άξονα OPG/RANKL και στο μονοπάτι σηματοδότησης Wnt [25, 60] θα μπορούσαν να μας δώσουν κάποια στοιχεία για τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που συνδέει την καρδιαγγειακή νόσο με την οστεοπόρωση.

Στην παρούσα μελέτη, στο δείγμα ασθενών με ΣΕΛ που εξετάστηκε, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων OPG και RANKL και της υψηλής PTH ή της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης. Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα χρήζουν επιβεβαίωσης από μεγαλύτερες μελέτες.

Η βασική ισχύς της παρούσας μελέτης έγκειται στον λεπτομερειακό έλεγχο των πιθανών παραγόντων με επίδραση και στις δύο συνοσηρότητες (οστεοπόρωση και αθηροσκλήρυνση) σε ένα δείγμα ασθενών με ΣΕΛ, αντικείμενο που αποτελούσε και τον πρωταρχικό μας στόχο. Παρά ταύτα αναγνωρίζουμε την περιορισμένη ισχύ της

παρούσης στο να ανιχνεύσει αξιόπιστα συγκριτικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με ΣΕΛ και τις ομάδες ελέγχου, λόγω του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων.

Συμπεράσματα

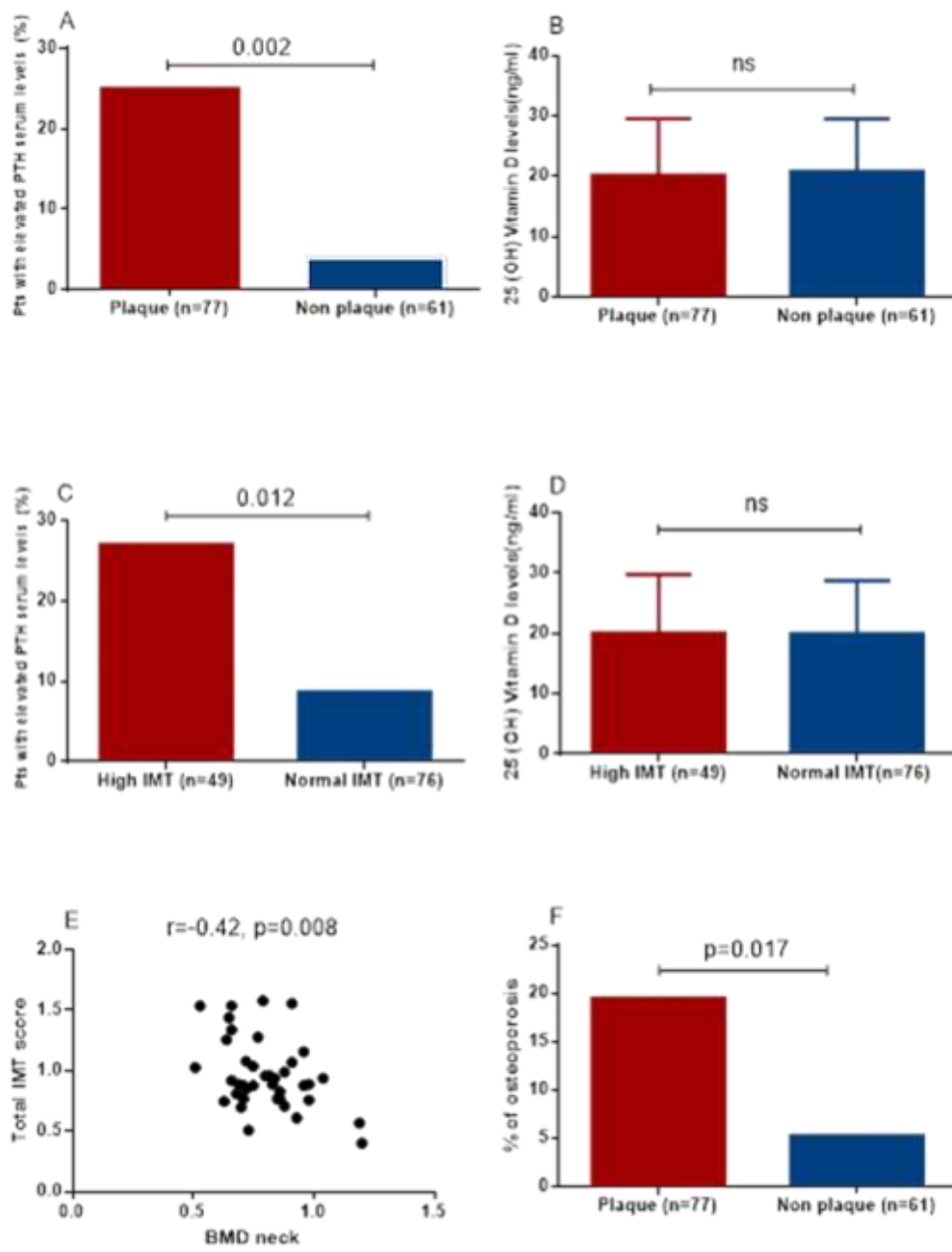
Στην παρούσα μελέτη ανακοινώνεται μια νέα συσχέτιση μεταξύ υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης και αυξημένων τιμών PTH, μαζί με διαταραχές του οστικού μεταβολισμού, σε ασθενείς με ΣΕΛ. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν την ανάγκη για προσεκτική εκτίμηση και έγκαιρη αντιμετώπιση των συνοσηροτήτων στο ΣΕΛ, μέσω μιας συνολικής προσέγγισης.

Εικ 1. Α. Αυξημένα ποσοστά υψηλών τιμών παραθορμόνης (PTH) ορού (>65pg/ml) σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) με αθηρωματική πλάκα, σε σχέση με αυτούς με απουσία πλάκας (25% έναντι 3.9%, $p=0.002$). **Β.** Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα 25-OHD σε ασθενείς με ΣΕΛ, με ή χωρίς αθηρωματική πλάκα (20.2 ± 9.4 έναντι 20.2 ± 8.4 ng/ml, ns). **Γ.** Αυξημένα ποσοστά υψηλών τιμών παραθορμόνης (PTH) ορού (>65pg/ml) σε ασθενείς με ΣΕΛ με πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος σε σχέση με αυτούς με φυσιολογικές τιμές IMT (27% έναντι 8.7%, $p=0.012$). **Δ.** Έλλειψη συσχέτισης των επιπέδων 25-OHD με πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος σε ασθενείς με ΣΕΛ (20.0 ± 9.7 έναντι 19.9 ± 8.7 ng/ml, ns). **Ε.** Αντίστροφη συσχέτιση της οστικής πυκνότητας (BMD) στο ισχίο με τις τιμές IMT σε ασθενείς με ΣΕΛ, μέσω Pearson's τεστ. **Ζ.** Υψηλότερα ποσοστά οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΣΕΛ με παρουσία αθηρωματικής πλάκας (19.5% έναντι 5.3%, $p=0.017$).

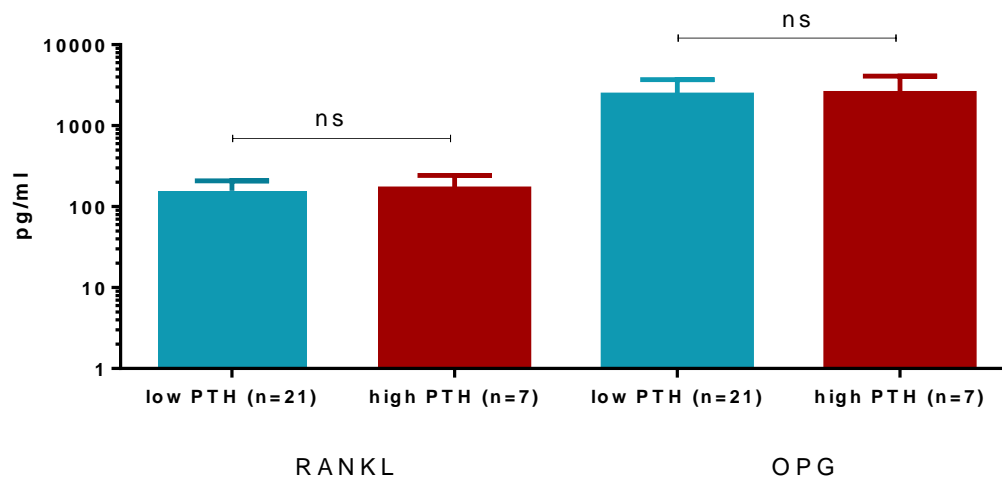
Συμπληρωματική Εικ 1.

Έλλειψη συσχέτισης των υψηλών συγκεντρώσεων παραθορμόνης (PTH) και επιπέδων Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand (RANKL) σε ασθενείς με ΣΕΛ (2496.75 ± 1597.87 vs 2390.43 ± 1299.32 pg/ml, ns). Έλλειψη συσχέτισης των υψηλών συγκεντρώσεων παραθορμόνης (PTH) και επιπέδων osteoprotegerin (OPG) σε ασθενείς με ΣΕΛ (164.94 ± 77.33 vs 156.60 ± 51.51 pg/ml, ns).

Εικόνα 1



Συμπληρωματική Εικ 1



Πίνακας 1: Ποσοστά υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης και διαταραχών οστικού μεταβολισμού, κοινοί κλασσικοί και σχετιζόμενοι με το νόσημα παράγοντες κινδύνου και δείκτες οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο (ΣΕΛ) και σε υγιείς μάρτυρες (ΥΜ), ns: μη σημαντικό, NA: μη εφαρμόσιμο, ΚΣ: κορτικοστεροειδή.

	ΣΕΛ (n=138)	ΥΜ (n=25)	p-value
Υποκλινική αθηροσκλήρυνση			
Πλάκα (%)	55.3	25	0.004
Πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος (%)	37.1	15.8	ns
IMT score (mean± SD) (mm)	0.879±0.283	0.492±0.399	0.0001
Διαταραχές οστικού μεταβολισμού			
Οστεοπόρωση (%)	14.5	9.1	ns
Οστεοπενία (%)	22.5	22.7	ns
Κατάγματα (%)	5.1	5	ns
Κοινοί κλασσικοί παράγοντες κινδύνου			
Ηλικία (mean± SD) έτη	44.7±13.6	47.8±2.7	ns
BMI (mean± SD) g/m ²	25.4±5.3	26.4±4.4	ns
Κάπνισμα (%)	49	21.1	0.028
Πρώιμη εμμηνόπαυση (%)	9.6	0	ns
Επίπεδα TSH (mean± SD) μIU /dl	1.7±1.1	2.0±1.8	ns
Παράγοντες σχετιζόμενοι με τη νόσο			
Διάρκεια νόσου (mean± SD) έτη	12.7±8.7	NA	
SLEDAI (mean± SD)	8.8±7.2	NA	
SLICC (mean± SD)	1.04±1.28	NA	
Τρέχουσα δόση ΚΣ (mean± SD) mg	10.7±13.7	NA	
Συνολική δόση ΚΣ (mean± SD) gr	25.4±29.4	NA	
Δείκτες οστικού μεταβολισμού			
PTH (mean± SD) pg/ml	45.1±24.3	46.7±22.7	ns
Υπερπαραθυρεοειδισμός (>65pg/ml)(%)	15.4	20.0	ns
25-OH vitamin D3 (mean± SD) ng/ml	20.1±8.9	21.6±8.3	ns
Ανεπάρκεια βιτ D3 (<20ng/ml)(%)	49.6	57	ns
Ca (mean± SD) mmol/L	9.4±0.5	9.2±2.2	ns
P (mean± SD) mmol/L	3.3±0.6	3.3±0.4	ns
Ca ούρων 24ωρου (mean± SD)gr	0.14±0.16	0.02±0.05	0.002
CTX (mean± SD) ng/ml	0.4±0.3	0.4±0.2	ns
NTX (mean± SD) ng/ml	36.7±28.2	36.3±16.1	ns

p-value ΣΕΛ έναντι ΥΜ

Πίνακας 2: Επίδραση κλασσικών και σχετιζόμενων με το νόσημα παραγόντων κινδύνου για το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας σε καρωτίδες και μηριαίες αρτηρίες και για την πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος (IMT>0.90mm) στους ασθενείς με ΣΕΛ, ns: μη σημαντικό, ΚΣ: κορτικοστεροειδή.

	Πλάκα (n=77)	Όχι πλάκα (n=61)	p-value	IMT>0.9 mm (n=52)	IMT≤0.9 mm (n=86)	p-value
Κλασσικοί παράγοντες κινδύνου						
Ηλικία (mean± SD) έτη	52.1±11.2	35.0±10.1	<0.0001	55.1±10.7	38.1±11.1	<0.0001
BMI (mean± SD) g/m ²	26.6±5.6	23.7±4.6	0.002	27.7±5.7	23.8±4.6	<0.0001
Κάπνισμα (mean± SD) πακέτα/έτη	12.3±17.2	6.3±10.2	ns	13.6±19.4	7.3±10.6	ns
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (%)	22.7	18.6	ns	20.0	21.4	ns
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	10.4	3.3	ns	13.5	3.5	0.04
Αρτηριακή υπέρταση (%)	46.8	11.5	<0.0001	55.8	16.3	<0.0001
Χοληστερίνη (mean± SD) mg/dl	189±34	181±41	ns	192±38	182±37	ns
HDL (mean± SD) mg/dl	49±15	53±23	ns	48±13	52±22	ns
LDL (mean± SD) mg/dl	113±36	104±33	ns	117±37	107±33	0.02
Τριγλυκερίδια (mean± SD) mg/dl	125±48	104±53	0.003	130±53	104±49	0.008
Πρώιμη εμμηνόπαυση (%)	11.0	5.0	ns	6.5	10	ns
Σχετιζόμενοι με το νόσημα παράγοντες κινδύνου						
Διάρκεια νόσου (mean± SD) έτη	12.4±9.7	5.8±5.7	<0.0001	11.8±10.0	8.0±7.6	0.02
SLEDAI (mean± SD)	8.6±6.8	9.2±7.8	ns	8.5±6.9	9.1±7.4	ns
Τρέχουσα δόση ΚΣ (mean± SD) mg	9.0±12.5	11.0±14.0	ns	6.9±11.6	12.3±14.3	0.008
Συνολική δόση ΚΣ (mean± SD) gr	33.9±32.9	16.4±22.6	0.003	29.7±31.2	24.0±29.2	ns

Πίνακας 3: Επίδραση διαταραχών και ρυθμιστών οστικού μεταβολισμού στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας καρωτίδων/μηριαίων αρτηριών και στην πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος (IMT>0.90mm) στους ασθενείς με ΣΕΛ, ns: μη σημαντικό.

	Πλάκα (n=77)	Όχι πλάκα (n=61)	p-value	IMT>0.9mm (n=49)	IMT≤0.9mm (n=76)	p-value
Δείκτες οστικού μεταβολισμού						
PTH (mean± SD) pg/ml	51.1±27.7	37.4±18.4	0.003	54.0±32.7	40.0±18.3	0.02
Υπερπαραθυρεοειδισμός (>65pg/ml) (%)	25.0	3.9	0.002	27	8.7	0.012
25 OH vit D3 (mean± SD) ng/ml	20.2±9.4	20.2±8.4	ns	20.0±9.7	19.9±8.7	ns
Ανεπάρκεια βιτ D (<20ng/ml) (%)	50.8	50.9	ns	58.3	51.4	ns
Ca (mean± SD) mmol/L	9.4±0.5	9.4±0.4	ns	9.4±0.5	9.4±0.4	ns
P (mean± SD) mmol/L	3.4±0.6	3.3±0.6	ns	3.5±0.6	3.3±0.6	ns
Ca ούρων (mean± SD) gr/24h	0.13±0.13	0.16±0.20	ns	0.09±0.06	0.16±0.19	ns
P urine (mean± SD) gr/24h	0.65±0.37	0.58±0.32	ns	0.60±0.25	0.64±0.40	ns
CTX (mean± SD) ng/ml	0.35±0.28	0.39±0.28	ns	0.38±0.34	0.35±0.25	ns
NTX (mean± SD) ng/ml	36.8±29.3	35.6±27.2	ns	38.4±33.7	35.4±26.5	ns
Διαταραχές οστικού μεταβολισμού						
Οστεοπόρωση (%)	19.5	5.3	0.017	18.4	9.2	112 ns
Οστεοπενία (%)	26.0	15.8	ns	26.5	21.1	ns
Κατάγματα (%)	6.5	1.8	ns	6.1	3.9	ns
Θεραπεία οστεοπόρωσης						
Χορήγηση ασβεστίου (%)	74.0	75.4	ns	75.5	76.3	ns
Χορήγηση βιτ D (%)	77.9	75.0	ns	81.6	76	ns

Πίνακας 4: Συσχετίσεις των υψηλών τιμών PTH (>65 pg/ml) με δημογραφικές, μεταβολικές, σχετιζόμενες με το νόσημα και σχετιζόμενες με τον οστικό μεταβολισμό παραμέτρους σε 117 ασθενείς με ΣΕΛ, ns: μη σημαντικό, ΚΣ: κορτικοστεροειδή.

	Υψηλή PTH (n=18)	Φυσιολογική PTH (n=99)	p-value
Δημογραφικά στοιχεία			
Ηλικία (mean± SD) έτη	54.9±11.9	43.5±13.1	0.002
Θήλυ φύλο (%)	100	95	ns
BMI (mean±SD) kg/m ²	25.2±3.9	25.3±5.2	ns
Μεταβολικές και σχετιζόμενες με το νόσημα παράμετροι			
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	11.1	5.9	ns
Αρτηριακή υπέρταση (%)	50.0	30.7	ns
Χοληστερίνη (mean±SD) mg/dl	208±35	184±37	ns
HDL (mean±SD) mg/dl	52±11	50±17	ns
LDL (mean±SD) mg/dl	135±33	106±34	0.004
Τριγλυκερίδια (mean±SD) mg/dl	116±35	117±33	ns
Διάρκεια νόσου (mean±SD) έτη	10.3±9.9	9.7±8.7	ns
Φωτοευαισθησία(%)	61.1	63.4	ns
Νεφρίτιδα (%)	22.2	28.7	ns
Επηρεασμένη ωεφρική λειτουργία (%)	11.1	3.0	ns
SLEDAI (mean±SD)	8.1±5.9	10.1±7.8	ns
SLICC (mean±SD)	1.44±1.14	1.09±1.31	ns
Συνολική δόση ΚΣ (mean±SD) gr	26.6±29.6	25.9±29.6	ns
Τρέχουσα δόση ΚΣ (mean±SD) mg	12.1±19.4	11.0±13.2	ns
Παράμετροι σχετιζόμενες με τον οστικό μεταβολισμό			
Οστεοπόρωση	22.2	15.8	ns
Οστεοπενία	27.8	23.6	ns
Οστεοπορωτικά κατάγματα	11.1	5.0	ns
25-OH vitD3 (mean± SD) ng/ml	14.3±5.9	21.1±8.7	0.003
Ανεπάρκεια vit D (<20ng/ml) (%)	70.6	47.4	ns
Ca (mean± SD) mmol/L	9.3±0.4	9.4±0.5	ns
P (mean± SD) mmol/L	3.1±0.4	3.4±0.6	ns
Ca ούρων (mean± SD) gr/24ώρου	0.13±0.09	0.15±0.17	ns
P ούρων (mean± SD) gr/24ώρου	0.57±0.25	0.62±0.36	ns
CTX (mean± SD) ng/ml	0.46±0.39	0.35±0.25	ns
NTX (mean± SD) ng/ml	46.8±41.8	34.3±24.9	ns
Διφωσφονικά (%)	44.4	40.0	ns

Βιβλιογραφικές αναφορές ειδικού μέρους 3

- [1] D. den Uyl, M.T. Nurmohamed, L.H. van Tuyl, H.G. Raterman, W.F. Lems, (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis, *Arthritis Res Ther*, 13 (2011) R5.
- [2] P.A. Marcovitz, H.H. Tran, B.A. Franklin, W.W. O'Neill, M. Yerkey, J. Boura, M. Kleerekoper, C.Z. Dickinson, Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease, *Am J Cardiol*, 96 (2005) 1059-1063.
- [3] L. Jorgensen, O. Joakimsen, G.K. Rosvold Berntsen, I. Heuch, B.K. Jacobsen, Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study, *Am J Epidemiol*, 160 (2004) 549-556.
- [4] P.E. Norman, J.T. Powell, Vitamin D and cardiovascular disease, *Circ Res*, 114 (2014) 379-393.
- [5] S. Pilz, N. Verheyen, M.R. Grubler, A. Tomaschitz, W. Marz, Vitamin D and cardiovascular disease prevention, *Nat Rev Cardiol*, 13 (2016) 404-417.
- [6] E. Giovannucci, Y. Liu, B.W. Hollis, E.B. Rimm, 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study, *Arch Intern Med*, 168 (2008) 1174-1180.
- [7] M. Verdoia, A. Schaffer, C. Sartori, L. Barbieri, E. Casetti, P. Marino, G. Galasso, G. De Luca, Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease, *Eur J Clin Invest*, 44 (2014) 634-642.
- [8] I. Al Mheid, R. Patel, J. Murrow, A. Morris, A. Rahman, L. Fike, N. Kavtaradze, I. Uphoff, C. Hooper, V. Tangpricha, R.W. Alexander, K. Brigham, A.A. Quyyumi, Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans, *J Am Coll Cardiol*, 58 (2011) 186-192.
- [9] A.L. Carrelli, M.D. Walker, H. Lowe, D.J. McMahon, T. Rundek, R.L. Sacco, S.J. Silverberg, Vitamin D deficiency is associated with subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan study, *Stroke*, 42 (2011) 2240-2245.
- [10] M. Blondon, M. Sachs, A.N. Hoofnagle, J.H. Ix, E.D. Michos, C. Korcarz, A.D. Gepner, D.S. Siscovick, J.D. Kaufman, J.H. Stein, B. Kestenbaum, I.H. de Boer, 25-Hydroxyvitamin D and parathyroid hormone are not associated with carotid intima-media thickness or plaque in the multi-ethnic study of atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 33 (2013) 2639-2645.
- [11] S. Knox, P. Welsh, V. Bezlyak, A. McConnachie, E. Boulton, K.A. Deans, I. Ford, G.D. Batty, H. Burns, J. Cavanagh, K. Millar, I.B. McInnes, J. McLean, Y. Velupillai, P. Shiels, C. Tannahill, C.J. Packard, A. Michael Wallace, N. Sattar, 25-Hydroxyvitamin D is lower in deprived groups, but is not associated with carotid intima media thickness or plaques: results from pSoBid, *Atherosclerosis*, 223 (2012) 437-441.
- [12] S. Shekarkhar, M. Foroughi, M. Moatamedi, L. Gachkar, The association of serum parathyroid hormone and severity of coronary artery diseases, *Coron Artery Dis*, 25 (2014) 339-342.
- [13] E. Hagstrom, P. Hellman, T.E. Larsson, E. Ingelsson, L. Berglund, J. Sundstrom, H. Melhus, C. Held, L. Lind, K. Michaelsson, J. Arnlov, Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community, *Circulation*, 119 (2009) 2765-2771.

- [14] R.D. Kurmann, R. Mankad, Atherosclerotic vascular disease in the autoimmune rheumatologic woman, *Clin Cardiol*, 41 (2018) 258-263.
- [15] K.S. Lee, A. Kronbichler, M. Eisenhut, K.H. Lee, J.I. Shin, Cardiovascular involvement in systemic rheumatic diseases: An integrated view for the treating physicians, *Autoimmun Rev*, 17 (2018) 201-214.
- [16] O. Berardicurti, P. Ruscitti, P. Cipriani, F. Ciccia, V. Liakouli, G. Guggino, F. Carubbi, P. Di Benedetto, G. Triolo, R. Giacomelli, Cardiovascular Disease in Primary Sjogren's Syndrome, *Rev Recent Clin Trials*, 13 (2018) 164-169.
- [17] S.T. Choi, S.R. Kwon, J.Y. Jung, H.A. Kim, S.S. Kim, S.H. Kim, J.M. Kim, J.H. Park, C.H. Suh, Prevalence and Fracture Risk of Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Comparative Study of the FRAX and WHO Criteria, *J Clin Med*, 7 (2018).
- [18] I.E.M. Bultink, Bone Disease in Connective Tissue Disease/Systemic Lupus Erythematosus, *Calcif Tissue Int*, 102 (2018) 575-591.
- [19] M. Giannelou, C.P. Mavragani, Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update, *J Autoimmun*, 82 (2017) 1-12.
- [20] G. Cramarossa, M.B. Urowitz, J. Su, D. Gladman, Z. Touma, Prevalence and associated factors of low bone mass in adults with systemic lupus erythematosus, *Lupus*, 26 (2017) 365-372.
- [21] C.C. Mok, Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update, *Expert Rev Clin Immunol*, 9 (2013) 453-463.
- [22] M.C. Hochberg, Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum*, 40 (1997) 1725.
- [23] G. Vaudo, E.B. Bocci, Y. Shoenfeld, G. Schillaci, R. Wu, N. Del Papa, C. Vitali, F. Delle Monache, S. Marchesi, E. Mannarino, R. Gerli, Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum*, 52 (2005) 3890-3897.
- [24] M. Giannelou, A. Nezos, S. Fragkioudaki, D. Kasara, K. Maselou, N. Drakoulis, D. Ioakeimidis, H.M. Moutsopoulos, C.P. Mavragani, Contribution of MTHFR gene variants in lupus related subclinical atherosclerosis, *Clin Immunol*, 193 (2018) 110-117.
- [25] F. Gravani, I. Papadaki, E. Antypa, A. Nezos, K. Masselou, D. Ioakeimidis, M. Koutsilieris, H.M. Moutsopoulos, C.P. Mavragani, Subclinical atherosclerosis and impaired bone health in patients with primary Sjogren's syndrome: prevalence, clinical and laboratory associations, *Arthritis Res Ther*, 17 (2015) 99.
- [26] E.V. Grigoriou, G. Trovas, N. Papaioannou, P. Makras, P. Kokkoris, I. Dontas, K. Makris, S. Tournis, G.V. Dedoussis, Serum 25-hydroxyvitamin D status, quantitative ultrasound parameters, and their determinants in Greek population, *Arch Osteoporos*, 13 (2018) 111.
- [27] J.C. Huang, T. Sakata, L.L. Pflieger, M. Bencsik, B.P. Halloran, D.D. Bikle, R.A. Nissenson, PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG, *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 19 (2004) 235-244.
- [28] S. Ajeganova, T. Gustafsson, T. Jogestrand, J. Frostegard, I. Hafstrom, Bone mineral density and carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a controlled cross-sectional study, *Arthritis Res Ther*, 17 (2015) 84.
- [29] J. Pepe, C. Cipriani, C. Sonato, O. Raimo, F. Biamonte, S. Minisola, Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review, *Eur J Endocrinol*, 177 (2017) R297-R308.

- [30] J. Wetzel, S. Pilz, M.R. Grubler, A. Fahrleitner-Pammer, H.P. Dimai, D. von Lewinski, E. Kolesnik, S. Perl, C. Trummer, V. Schwetz, A. Meinitzer, E. Belyavskiy, J. Volkl, C. Catena, V. Brandenburg, W. Marz, B. Pieske, H. Brussee, A. Tomaschitz, N.D. Verheyen, Plasma parathyroid hormone and cardiovascular disease in treatment-naive patients with primary hyperparathyroidism: The EPATH trial, *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 19 (2017) 1173-1180.
- [31] H. Fujii, Association between Parathyroid Hormone and Cardiovascular Disease, *Ther Apher Dial*, 22 (2018) 236-241.
- [32] A. Tomaschitz, S. Pilz, J. Rus-Machan, A. Meinitzer, V.M. Brandenburg, H. Scharnagl, M. Kapl, T. Grammer, E. Ritz, J.H. Horina, M.E. Kleber, B. Pieske, E. Kraigher-Krainer, B.O. Hartaigh, H. Toplak, A.J. van Ballegooijen, K. Amrein, A. Fahrleitner-Pammer, W. Marz, Interrelated aldosterone and parathyroid hormone mutually modify cardiovascular mortality risk, *Int J Cardiol*, 184 (2015) 710-716.
- [33] G. Rashid, J. Bernheim, J. Green, S. Benchetrit, Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways, *Am J Physiol Renal Physiol*, 292 (2007) F1215-1218.
- [34] Z.Y. Cheng, T. Ye, Q.Y. Ling, T. Wu, G.Y. Wu, G.J. Zong, Parathyroid hormone promotes osteoblastic differentiation of endothelial cells via the extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 and nuclear factor-kappaB signaling pathways, *Exp Ther Med*, 15 (2018) 1754-1760.
- [35] A.L. Carrelli, M.D. Walker, M.R. Di Tullio, S. Homma, C. Zhang, D.J. McMahon, S.J. Silverberg, Endothelial function in mild primary hyperparathyroidism, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 78 (2013) 204-209.
- [36] V. Gupta, V. Tangpricha, E. Yow, G.A. McComsey, L. Schanberg, A.B. Robinson, Analysis of relationships between 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone and cathelicidin with inflammation and cardiovascular risk in subjects with paediatric systemic lupus erythematosus: an Atherosclerosis Prevention in Paediatric Lupus Erythematosus (APPLE) study, *Lupus Sci Med*, 5 (2018) e000255.
- [37] A. Nitsa, M. Toutouza, N. Machairas, A. Mariolis, A. Philippou, M. Koutsilieris, Vitamin D in Cardiovascular Disease, *In Vivo*, 32 (2018) 977-981.
- [38] J.A. Reynolds, A.Z. Rosenberg, C.K. Smith, J.C. Sergeant, G.I. Rice, T.A. Briggs, I.N. Bruce, M.J. Kaplan, Brief Report: Vitamin D Deficiency Is Associated With Endothelial Dysfunction and Increases Type I Interferon Gene Expression in a Murine Model of Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis Rheumatol*, 68 (2016) 2929-2935.
- [39] J.A. Reynolds, S. Haque, J.L. Berry, P. Pemberton, L.S. Teh, P. Ho, R. Gorodkin, I.N. Bruce, 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)*, 51 (2012) 544-551.
- [40] J.A. Reynolds, S. Haque, K. Williamson, D.W. Ray, M.Y. Alexander, I.N. Bruce, Vitamin D improves endothelial dysfunction and restores myeloid angiogenic cell function via reduced CXCL-10 expression in systemic lupus erythematosus, *Sci Rep*, 6 (2016) 22341.
- [41] L.L. Ritterhouse, S.R. Crowe, T.B. Niewold, D.L. Kamen, S.R. Macwana, V.C. Roberts, A.B. Dedeker, J.B. Harley, R.H. Scofield, J.M. Guthridge, J.A. James, Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis*, 70 (2011) 1569-1574.
- [42] E.C. Somers, W. Zhao, E.E. Lewis, L. Wang, J.J. Wing, B. Sundaram, E.A. Kazerooni, W.J. McCune, M.J. Kaplan, Type I interferons are associated with

- subclinical markers of cardiovascular disease in a cohort of systemic lupus erythematosus patients, *PLoS One*, 7 (2012) e37000.
- [43] Y. Liu, M.J. Kaplan, Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update, *Curr Opin Rheumatol*, 30 (2018) 441-448.
- [44] A.N. Kiani, H. Fang, L.S. Magder, M. Petri, Vitamin D deficiency does not predict progression of coronary artery calcium, carotid intima-media thickness or high-sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology (Oxford)*, 52 (2013) 2071-2076.
- [45] C.C. Mok, D.J. Birmingham, H.W. Leung, L.A. Hebert, H. Song, B.H. Rovin, Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis, *Rheumatology (Oxford)*, 51 (2012) 644-652.
- [46] J.Y. Jung, B.R. Koh, C.B. Bae, H.A. Kim, C.H. Suh, Carotid subclinical atherosclerosis is associated with disease activity but not vitamin D in Korean systemic lupus erythematosus, *Lupus*, 23 (2014) 1517-1522.
- [47] R.L. Ravenell, D.L. Kamen, J.D. Spence, B.W. Hollis, T.J. Fleury, M.G. Janech, J.S. Almeida, S.R. Shaftman, J.C. Oates, Premature atherosclerosis is associated with hypovitaminosis D and angiotensin-converting enzyme inhibitor non-use in lupus patients, *Am J Med Sci*, 344 (2012) 268-273.
- [48] W.D. Fraser, A.M. Milan, Vitamin D assays: past and present debates, difficulties, and developments, *Calcif Tissue Int*, 92 (2013) 118-127.
- [49] J.K. Lai, R.M. Lucas, E. Banks, A.L. Ponsonby, G. Ausimmune Investigator, Variability in vitamin D assays impairs clinical assessment of vitamin D status, *Intern Med J*, 42 (2012) 43-50.
- [50] S. Mellor-Pita, P. Tutor-Ureta, S. Rosado, K. Alkadi, F. Granado, C. Jimenez-Ortiz, R. Castejon, Calcium and vitamin D supplement intake may increase arterial stiffness in systemic lupus erythematosus patients, *Clin Rheumatol*, (2019).
- [51] J.E. Manson, N.R. Cook, I.M. Lee, W. Christen, S.S. Bassuk, S. Mora, H. Gibson, D. Gordon, T. Copeland, D. D'Agostino, G. Friedenberg, C. Ridge, V. Bubes, E.L. Giovannucci, W.C. Willett, J.E. Buring, V.R. Group, Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease, *N Engl J Med*, 380 (2019) 33-44.
- [52] P. Autier, P. Mullie, A. Macacu, M. Dragomir, M. Boniol, K. Coppens, C. Pizot, M. Boniol, Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials, *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5 (2017) 986-1004.
- [53] J.R. Lewis, M. Sim, R.M. Daly, The vitamin D and calcium controversy: an update, *Curr Opin Rheumatol*, 31 (2019) 91-97.
- [54] H. Mangge, D. Weghuber, R. Prassl, A. Haara, W. Schnedl, T.T. Postolache, D. Fuchs, The Role of Vitamin D in Atherosclerosis Inflammation Revisited: More a Bystander than a Player?, *Curr Vasc Pharmacol*, 13 (2015) 392-398.
- [55] L. Cianferotti, F. Bertoldo, H.A. Bischoff-Ferrari, O. Bruyere, C. Cooper, M. Cutolo, J.A. Kanis, J.M. Kaufman, J.Y. Reginster, R. Rizzoli, M.L. Brandi, Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO), *Endocrine*, 56 (2017) 245-261.
- [56] R. Ramsey-Goldman, S. Manzi, Association of osteoporosis and cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum*, 44 (2001) 2338-2341.

- [57] A. Mak, L.H. Ling, R.C. Ho, L. Gong, A.A. Cheak, H. Yee, S. Vasoo, D.R. Koh, P.A. Robless, Lumbar spine bone mineral density predicts endothelial reactivity in patients with systemic lupus erythematosus, *Clin Exp Rheumatol*, 29 (2011) 261-268.
- [58] C. Mendoza-Pinto, M. Garcia-Carrasco, M. Jimenez-Hernandez, R. Sanchez-Perez, R.O. Escarcega, A. Nava-Zavala, P. Munguia-Realpozo, A. Lopez-Colombo, L.J. Jara, R. Cervera, Carotid atherosclerosis is not associated with lower bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus, *Lupus*, 24 (2015) 25-31.
- [59] C. Lopez-Robles, R. Rios-Fernandez, J.L. Callejas-Rubio, E. Moreno-Escobar, N. Ortego-Centeno, Low bone mass and carotid atherosclerosis in lupus erythematosus patients from Granada, a city in the south of Spain, *Lupus*, 25 (2016) 223-224.
- [60] P. Anagnostis, A. Karagiannis, A.I. Kakafika, K. Tziomalos, V.G. Athyros, D.P. Mikhailidis, Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities?, *Osteoporos Int*, 20 (2009) 197-207.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

