

Η επίδραση της χορήγησης των στατινών στην καρδιαγγειακή λειτουργία των ασθενών με προοδευτικό συστηματικό σκληρόδερμα

Β. ΣΠ. ΤΣΑΛΚΑΝΗΣ¹ Ν. Γ. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ², ΚΑΚΟΥΔΑΚΗΣ Ν. ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ¹

¹Καρδιολογικό Τμήμα ΕΣΥ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

²Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Λέξεις ευρετηρίου: προοδευτικό συστηματικό σκληρόδερμα, σκληρόδερμα, στατίνες

Σκοπό της ανασκόπησης αυτής αποτελεί η διερεύνηση του ρόλου της χρήσης στατινών στις κλινικές εκδηλώσεις και στην αιτιοπαθογένεια του προοδευτικού συστηματικού σκληροδέρματος (ΠΣΣ). Βασίστηκε στη πληροφορία από τη βάση δεδομένων PubMed μέχρι το Μάρτιο του 2020, με τη χρήση των λέξεων κλειδιών systemic progressive scleroderma, scleroderma, και statins. Το προοδευτικό συστηματικό σκληρόδερμα (ΠΣΣ) αποτελεί νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από αυξημένη σύνθεση και εναπόθεση στους ιστούς ινών κολλαγόνου (δέρμα, καρδιά, πνεύμονες, νεφροί, γαστρικός σωλήνας, κ.ά.) σε συνδυασμό με προσβολή των αγγείων (φαινόμενο Raynaud, πάχυνση του τοιχώματος και πιθανόν απόφραξη των αγγείων διαφόρων συστημάτων όπως καρδιάς, νεφρών, κ.ά.). Διακρίνεται ανάλογα με την έκταση και κατανομή της προσβολής του δέρματος σε περιορισμένο που προσβάλλεται το δέρμα του προσώπου και των άκρων από τους αγκώνες ή τα γόνατα και περιφερικότερα και σε διάχυτο που προσβάλλει το δέρμα του κορμού και ολόκληρης της έκτασης των άκρων. Προσβάλλει κατά προτίμηση την ηλικιακή ομάδα των 30-50 ετών χωρίς να εξαιρούνται χαμηλότερης (όπως

παιδιά και έφηβοι) ή μεγαλύτερης ηλικίας άτομα, 3-5 φορές συχνότερα τις γυναίκες έναντι των ανδρών (προκειμένου για μετεμνησσιακές γυναίκες 2,4 φορές) (1). Η επίπτωση της νόσου εκτιμήθηκε στις 4-100 περιπτώσεις ενώ ο επιπολασμός στις 0,6-18,7 περιπτώσεις για κάθε εκατομμύριο ατόμων του μελετηθέντος πληθυσμού (2,3).

Εισαγωγή

Στην αιτιοπαθογένεια του ΠΣΣ σημαντικός είναι ο ρόλος της προσβολής των αγγείων (όλων των μεγεθών με προτίμηση τα μικρού μεγέθους αγγεία όπως των τριχοειδών), της παραγωγής αριθμού αυτοαντισωμάτων και της αύξησης του πολλαπλασιασμού και της ενεργοποίησης των ινοβλαστών των ιστών για παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων ινών κολλαγόνου που επικάθεται στους ιστούς προκαλώντας βλάβη της λειτουργίας τους, μεταξύ των οποίων και στο καρδιαγγειακό σύστημα (ΚΑΣ). Στην καρδιά πιθανόν να προκαλέσει περικαρδίτιδα (το συνηθέστερο με ήπια συλλογή περικαρδιακού υγρού), μυοκαρδιοπάθεια (με δυσλειτουργία των καρδιακών κοιλιών και πιθανόν ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας) ή ίνωση του ερεθισμα-

ταγωγού συστήματος με διαταραχές του καρδιακού ρυθμού.

Ιδιαίτερη σημασία έχει η προσβολή της μικροκυκλοφορίας με κυρίαρχη εκδήλωση το φαινόμενο Raynaud, η διαταραχή δηλαδή του χρώματος του δέρματος μετά έκθεση στο κρύο ή/και έντονη ψυχική φόρτιση σε επιφάνειες του σώματος που εκτίθενται στο κρύο, πρώτιστα στα δάκτυλα. Το φαινόμενο Raynaud κλασικά εξελίσσεται στην πρώτη φάση που αντιστοιχεί στον έντονο αγγειόσπασμο οπότε το δέρμα γίνεται λευκό, στη δεύτερη που αντιστοιχεί στη λίμναση του αίματος με το δέρμα να γίνεται κυανούν (μελανό) και στην τρίτη που αντιστοιχεί στην αγγειοδιαστολή με το δέρμα να γίνεται έντονα ερυθρό (1).

Οι στατίνες αποτελούν μια κατηγορία φαρμάκων που παρεμβαίνουν στη παραγωγή χοληστερόλης από το υδροξυμέθυλο-γλουταρυλοσυνένζυμο Α (Hydromethylglutaryl-CoA: HMG-CoA). Αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου HMG-CoA ρεδουκτάσης η οποία καταλύει την παραγωγή του μεβαλονικού οξέος από το HMG-CoA συμβάλλοντας έτσι στη σύνθεση χοληστερόλης. Η χορήγησή τους συνοδεύεται από μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης και των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (low density lipoproteins: LDLs) του ορού (4,5). Έχει μια ιδιαίτερα ευεργετική επίδραση στα αγγεία, ιδιαίτερα των ασθενών με στεφανιαία νόσο, που αποδίδεται όχι μόνον στη μείωση των επιπέδων των LDLs του ορού (6-8) αλλά και σε άλλους μηχανισμούς όπως τη σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, τη μείωση της φλεγμονής στα αγγεία, την αποκατάσταση της βλάβης του ενδο-

θηλίου και τη μείωση της δημιουργίας θρόμβων (9,10).

Πριν αναφερθούμε στην επίδραση της χορήγησης στατινών, είναι ανάγκη προηγουμένως να αναφερθούμε συνοπτικά στην αιτιοπαθογένεια της μικροαγγειοπάθειας του ΠΣΣ καθώς και στον τρόπο που οι στατίνες επιδρούν στη λειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων.

Αιτιοπαθογένεια της μικροαγγειοπάθειας του προοδευτικού συστηματικού σκληροδέρματος

Στους ασθενείς με ΠΣΣ αναφέρθηκε προσβολή του τόνου των αγγείων με έντονη αγγειοσύσπαση καθώς και προσβολή του ενδοθηλίου και του αγγειακού τοιχώματος με φλεγμονώδη διήθηση και πάχυνση από εναπόθεση ινών κολλαγόνου με αποτέλεσμα τη στένωση ή απόφραξη τους. Στη διαδικασία της αγγειοσύσπασης ρόλο έχουν μια σειρά ουσιών με σημαντικότερες την ενδοθηλίνη, το οξείδιο του αζώτου (NO) και τα ανιόντα του υπεροξειδίου (11-13).

- Η ενδοθηλίνη επηρεάζει τον τόνο των αγγείων προκαλώντας αγγειοσύσπαση, ενώ ενοχοποιήθηκε και για ενίσχυση της έναρξης της διαδικασίας των αγγειακών βλαβών από την εναπόθεση ινών κολλαγόνου (14-17).
- Το NO έχει επίδραση που ανταγωνίζεται την αγγειοσυσπαστική επίδραση της ενδοθηλίνης. Η παραγωγή του βρέθηκε μειωμένη στο πλάσμα των ασθενών με ΠΣΣ (18), χωρίς ωστόσο σε αυτό να συμφωνούν όλοι οι ερευνητές (19). Τα επίπεδά του σχετίστηκαν αρνητικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης αρτηριακής πνευμονικής υπέρτασης (20).

- Τα ανιόντα του υπεροξειδίου απελευθερώνονται από το ενδοθηλίο και έχουν την ικανότητα να προσβάλλουν τη λειτουργία εξουδετερώνοντας το NO και οξειδώνοντας LDLs, οι οποίες σχετίζονται με τοξική επίδραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα (21).

Σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΠΣΣ κυκλοφορούν αντισώματα κατά των ενδοθηλιακών κυττάρων (ΕΚ) τα οποία προκαλούν αυξημένη έκφραση στην επιφάνεια τους μορίων προσκόλλησης καθώς και απόπτωση των κυττάρων αυτών (22-25). Έχει αναφερθεί αυξημένη έκφραση στην επιφάνεια των ΕΚ σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα στην κυκλοφορία μορίων προσκόλλησης όπως του μεταξύ των κυττάρων μορίου προσκόλλησης-1 [intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)], του μορίου προσκόλλησης-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα [vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)] και του ενδοθηλιακού των λευκοκυττάρων μορίου προσκόλλησης-1 [endo-thelial leukocyte adhesion molecule-1, (E-σελεκτίνης)] (26-29) τα οποία σχετίστηκαν με τη διήθηση του τοιχώματος των αγγείων από φλεγμονώδη μονοκύτταρα (30). Αναφέρθηκε επίσης αυξημένος αριθμός φυσικών κυτταροκτόνων T λεμφοκυττάρων με ικανότητα προσκόλλησης στα ΕΚ και πρόκλησης βλάβης τους (31). Ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα στην κυκλοφορία των ασθενών με ΠΣΣ που μεταναστεύουν στη θεμέλια εξωκυττάρια ουσία των ιστών εμφανίζουν στην επιφάνεια τους μόρια ιντεγκρινών (μορίων προσκόλλησης) που τους επιτρέπουν τη σύνδεση με ινοβλάστες και μια σειρά συστατικά των ιστών αυτών με δυσμενή αποτελέσματα στη σύνδεσή τους (32-34).

Η βλάβη των ΕΚ πιθανόν να προκύψει από μια σειρά αίτια, σημαντικό ρόλο ωστόσο στη διατήρηση και επιδείνωση της βλάβης τους έχει η ανεπάρκεια του φυσιολογικού μηχανισμού επιδιόρθωσής της (35). Στην ομοιοστασία (στην αναγέννηση) των ΕΚ έχουν σημαντικό ρόλο τα κυκλοφορούντα προγονικά ΕΚ [circulating endothelial precursors (CEPs)] τα οποία εκφράζουν στην επιφάνειά τους τον υποδοχέα 2 του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου [vascular endothelial growth factor receptor type 2 (VEGFR-2)] που εκφράζεται στην επιφάνεια των ΕΚ και τα μόρια CD34 και CD133 που εκφράζονται στην επιφάνεια των στελεχειαίων (προγονικών) κυττάρων από τα οποία προέρχονται τα ΕΚ και επιστρατεύονται από το μυελό των οστών με την επίδραση παραγόντων όπως του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου (VEGF), του προερχομένου από το στρώμα του κυττάρου παράγοντα 1 [stromal cell-derived factor 1 (SDF-1)] και του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 4 [fibroblast growth factor 4 (FGF-4)], και εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία προκειμένου να καταλήξουν στα τοιχώματα των αγγείων και διαφοροποιηθούν σε ώριμα ΕΚ (36).

Σε χαμηλό αριθμό αριθμού και μειωμένη επιστράτευση των κυκλοφορούντων προγονικών ΕΚ αυξάνει ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων.

- Οι Werner και συν-2005 μελέτησαν 519 ασθενείς με στεφανιαία νόσο (επιβεβαιωμένη με στεφανιογραφία) μετρώντας τον αριθμό των προγονικών ΕΚ [θετικά για CD34 και kinase insert domain receptor: (KDR)] με τη χρήση κυτταρομετρίας ροής. Μετά παρακο-

λούθηση ενός έτους 43 ασθενείς αποβίωσαν (οι 23 από καρδιαγγειακές αιτίες) ενώ σε 214 ασθενείς παρατηρήθηκε ένα πρώτο μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο. Τα επίπεδα των προγονικών ΕΚ σχετίζονταν θετικά με τον αθροιστικό χρόνο χωρίς να παρατηρηθεί κάποιο καρδιαγγειακό επεισόδιο (θάνατος από καρδιαγγειακές αιτίες, πρώτο μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο, θεραπευτική παρέμβαση για επαναγγείωση και νοσηλεία). Μετά την εκτίμηση της επίδρασης του φύλου, της ηλικίας, των παραγόντων αγγειακού κινδύνου και άλλων μεταβλητών, διαπιστώθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα των προγονικών ΕΚ σχετίζονταν με μειωμένο κίνδυνο θανάτου [hazard ratio (HR)=0,31 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,16-0,63 και $p=0,001$], πρώτου μείζονος καρδιαγγειακού επεισοδίου (HR=0,74 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,62-0,89 και $p=0,002$), παρέμβαση για επαναγγείωση (HR=0,77 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,62-0,95 και $p=0,02$) και νοσηλεία (HR=0,76 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,63-0,94 και $p=0,01$) (37).

- Οι Hill και συν-2003 μελέτησαν τη λειτουργία των αγγείων (αυτή που εξαρτάται και αυτή που δεν εξαρτάται από το ενδοθήλιο) 45 ανδρών ηλικίας 50 ± 2 ετών χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, με τη χρήση υψηλής διακριτικής ικανότητας υπερηχογραφήματος στη βραχιόνια αρτηρία. Μέτρησαν επίσης τον αριθμό των μονάδων που δημιουργούν αποικίες (colony-forming units) προγονικών ΕΚ στη συστηματική τους κυκλοφορία. Διαπίστωσαν ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού τους και του σκορ του συνδυα-

στικού παράγοντα κινδύνου Framingham για καρδιαγγειακή νόσο ($r=-0,47$ με $p=0,001$) καθώς και της θετικής συσχέτισης με τη λειτουργία της βραχιόνιας αρτηρίας στο βαθμό που αυτή εξαρτάται από το ενδοθήλιο της (την αντίδραση της ροής της στο υψηλής διακριτικής ικανότητας υπερηχογράφημα) ($r=0,59$ με $p<0,001$). Τα επίπεδα των προγονικών ΕΚ σχετίζονταν με τη λειτουργία αυτή της βραχιόνιας αρτηρίας ικανοποιητικότερα συγκριτικά με την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Επίσης στους άνδρες που βρίσκονταν σε υψηλό κίνδυνο συγκριτικά με τους άνδρες που βρίσκονταν σε χαμηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, τα επίπεδα των κυττάρων αυτών εμφάνιζαν υψηλότερους ρυθμούς γήρανσης (in vitro senescence). Τα παραπάνω οδήγησαν τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι τα χαμηλά επίπεδα των προγονικών ΕΚ καθώς και ο αυξημένος ρυθμός γήρανσης με απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας τους, σχετίζονται ικανοποιητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης κάποιου καρδιαγγειακού επεισοδίου (38).

- Οι Kuwana και συν-2004 μέτρησαν τα προγονικά ΕΚ (θετικά για CD34, CD133, και τύπου 2 υποδοχέα του VEGF) με τη χρήση τεχνικών όπως cell sorting και τρίχρωμη κυταρομετρία ροής, στο περιφερικό αίμα 11 ασθενών με ΠΣΣ, 11 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 11 υγιών μαρτύρων. Μελέτησαν τη διαφοροποίηση των προγονικών ΕΚ σε ώριμα ΕΚ εκτιμώντας την υπερέκφραση (upregulation) του παράγοντα von Willebrand. Διαπίστωσαν ότι ο απόλυτος αριθ-

μός των προγονικών ΕΚ ήταν χαμηλότερα στην ομάδα των ασθενών με ΠΣΣ συγκριτικά με τις δύο άλλες ομάδες ($p < 0,0001$). Το ποσοστό επίσης διαφοροποίησής τους σε ώριμα ΕΚ στην ομάδα των ασθενών με ΠΣΣ ήταν χαμηλότερο συγκριτικά με την ομάδα των μαρτύρων ($p < 0,0001$). Οι ερευνητές οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι στους ασθενείς με ΠΣΣ παρατηρήθηκε δυσλειτουργία σχετικά με τη διαδικασία αναγέννησης του ενδοθηλίου που σχετίζεται με το μειωμένο αριθμό των προγονικών ΕΚ σε συνδυασμό με το χαμηλό ρυθμό διαφοροποίησής τους σε ώριμα ΕΚ (39).

Ιδιαίτερη σημασία στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου έχει το γεγονός ότι στην κυκλοφορία των ασθενών παρατηρούνται χαμηλοί αριθμοί προγονικών κυττάρων των ΕΚ καθώς και μη φυσιολογική ωρίμανσή τους σε ώριμα ΕΚ με αποτέλεσμα ανεπάρκεια στην ανανέωση του ενδοθηλίου και επιδιόρθωσης βλαβών τους (40). Οι Mulligan-Kehoe και συν-2007 μελέτησαν στους ορούς 30 ασθενών με ΠΣΣ και 10 ασθενών χωρίς ΠΣΣ. Η έκθεση φυσιολογικών ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων από το δέρμα στο πλάσμα ασθενών με ΠΣΣ οδήγησε σε μείωση της μετανάστευσης ($\text{mean SEM} = 52 \pm 5\%$) και της δημιουργίας ΕΚ ($\text{mean} \pm \text{SEM} = 34 \pm 6\%$) συγκριτικά με την έκθεση σε πλάσμα ασθενών χωρίς ΠΣΣ ($p < 0,001$ για αμφότερα). Το πλάσμα των ασθενών με ΠΣΣ περιείχε 2,9 φορές περισσότερο plasminogen kringle 1-3 fragments [αγγειοστατίνης (angiostatin)]. Η προσθήκη της αγγειοστατίνης στο πλάσμα των ασθενών χωρίς ΠΣΣ και η έκθεση στη συνέχεια φυσιολογικών ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων από το

δέρμα, οδήγησε σε παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της έκθεσης στο πλάσμα των ασθενών με ΠΣΣ (40). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η προοπτική μη-τυχαιοποιημένη μελέτη, open-label μελέτη των Perin και συν-2003 σε 21 ασθενείς με σοβαρή χρόνια ισχαιμική καρδιοπάθεια. Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν στην έναρξη της μελέτης κλινικά, με δοκιμασία άσκησης (exercise stress) και εργαστηριακά με 2D Doppler υπερηχοκαρδιογράφημα, σπινθηρο-γράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου (SPECT: single-photon emission computed tomography Myocardial perfusion imaging scan) και 24-ωρη παρακολούθηση Holter. Συλλέχθηκαν μονοπύρρηνα κύτταρα από το μυελό των οστών. Οι ασθενείς διακρίθηκαν στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με υπενδοκάρδια έγχυση στο μυοκάρδιο των παραπάνω κυττάρων (14 ασθενείς) και στην ομάδα που υποβλήθηκαν μόνο σε συμβατική θεραπεία (θεωρήθηκε ως η ομάδα μαρτύρων). Οι δύο ομάδες δε διέφεραν μεταξύ τους σχετικά με τις επιδημιολογικές παραμέτρους και την ανταπόκρισή τους στη δοκιμασία στην άσκηση. Η εκτίμηση του βιώσιμου (viable) μυοκαρδίου έγινε με τη χρήση ηλεκτρομηχανικής χαρτογράφησης (unipolar voltage $\geq 6,9$ mV). Μετά 2 μήνες η ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκε σε έγχυση εμφάνιζε σημαντική μείωση του ολικού αναστρέψιμου ελλείμματος αιμάτωσης (total reversible defect) και βελτίωση της συνολικής συνολικής συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας συγκριτικά με την έναρξη της μελέτης και την ομάδα των μαρτύρων ($p = 0,02$) στην ανάλυση με σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου, ενώ μετά 4 μήνες σημαντική βελτίωση στο κλάσμα εξώθησης ($p = 0,003$), και σημαντική

μείωση στον τελοσυστολικό όγκο ($p=0,03$) συγκριτικά με την έναρξη της μελέτης. Στην ηλεκτρομηχανική χαρτογράφηση διαπιστώθηκε επίσης στο τετράμηνο σημαντική μηχανική βελτίωση στα τμήματα του μυοκαρδίου που υποβλήθηκαν σε έγχυση ($p<0,0005$) συγκριτικά με την έναρξη της μελέτης. Η έγχυση λοιπόν αυτή συνοδεύτηκε από βελτίωση της ροής αίματος στις πάσχουσες περιοχές του μυοκαρδίου και της περιοχικής και συνολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (41).

Επίδραση της χορήγησης στατινών στη λειτουργία του ενδοθηλίου

Η χορήγηση στατινών σε πειραματόζωα και ασθενείς με ΠΣΣ συνοδεύτηκε από αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων προγονικών των ΕΚ που μετατρέπονται σε ώριμα ΕΚ που επιδιορθώνουν βλάβες του ενδοθηλίου των αγγείων. Στη μελέτη των Bitto και συν-2016 σε μοντέλο επιμύων με ΠΣΣ που προκλήθηκε με την καθημερινή υποδόρια χορήγηση υδροχλωρικού οξέος, τους οποίους διέκριναν στην ομάδα που χορηγήθηκε μόνον υδροχλωρικό οξύ, στην ομάδα που χορηγήθηκε υδροχλωρικό οξύ και simvastatin (40mg/kg) και στην ομάδα που χορηγήθηκε μόνο εικονικό φάρμακο, για 6 εβδομάδες. Αξιολογήθηκαν ιστολογικά δείγματα από την αορτή και μικρού μεγέθους αρτηρίες από τους νεφρούς. Για την αξιολόγηση της διαφοροποίησης των ινοβλαστών και τη λειτουργία του ενδοθηλίου εκτιμήθηκαν ιστοχημικά η α-λείων μυϊκών ινών ακτίνη [α -smooth muscle actin (SMA)], ο υποδοχέας 2 του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου [vascular endothelial

growth factor receptor 2 (VEGFR2)] και η πρωτεΐνη CD31 (η οποία εντοπίζεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, των μονοκυττάρων, των ουδετεροφίλων και κάποιων ομάδων Τ λεμφοκυττάρων και έχει ρόλο στη λειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων). Στην ομάδα που χορηγήθηκε μόνο υδροχλωρικό οξύ διαπιστώθηκε πάχυνση του μέσου-έσω χιτώνα που συνοδεύτηκε από στένωση του αυλού των αγγείων. Η χορήγηση simvastatin ανέστειλε την ανάπτυξη των παραπάνω εκδηλώσεων. Η διαφοροποίηση των ινοβλαστών (έκφραση SMA) ήταν χαμηλότερη στην ομάδα υδροξυχλωρικού οξέος/simvastatin συγκριτικά με την ομάδα μόνον του υδροξυχλωρικού οξέος. Επίσης η χορήγηση simvastatin βελτίωσε τη λειτουργία του ενδοθηλίου (μείωση της έκφραση VEGFR2 και CD31 από τη χορήγηση υδροξυχλωρικού οξέος) (42).

Οι Dimmeler και συν-2001 σε ποντικούς που χορήγησαν στατίνη (atorvastatin) διαπίστωσαν αύξηση της διαφοροποίησης των μονοκυττάρων και των CD34 θετικών αιμοποιητικών στελεχιαίων κυττάρων στην συστηματική κυκλοφορία σε προγονικά ΕΚ. Διαπίστωσαν επίσης ότι οδήγησε και σε αύξηση του αριθμού των c-kit(+)/Sca-1(+) θετικών αιμοποιητικών στελεχιαίων κυττάρων του μυελού των οστών που διαφοροποιήθηκαν στη συνέχεια σε προγονικά ΕΚ (43). Στη μελέτη επίσης των Kalka και συν-2000 σε ασθενείς με ισχαιμία άκρου χορήγησαν γονίδιο μεταφορέα αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου [(VEGF) gene transfer] που οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων του VEGF, που αποτελεί απόδειξη ότι εκφράστηκε το γονίδιό του. Αυτό οδήγησε στη συνέχεια σε σημαντική αύξηση των επιπέδων των προγονικών ΕΚ στην περι-

φέρεια (219%, $p < 0,001$) που ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερα συγκριτικά με τα επίπεδα ομάδας ασθενών που πήρε empty vector και δεν είχαν μεταβολή των επιπέδων ($p < 0,001$) καθώς και εθελοντών που χορηγήθηκαν εγχύσεις φυσιο-λογικού ορού (χλωριούχου νατρίου) ($p < 0,005$). Δηλαδή ο VEGF ευνοεί την αύξηση των επιπέδων των κυκλοφορούντων προγονικών ΕΚ (44).

Οι στατίνες εκτός της επίδρασής τους στα κυκλοφορούντα προγονικά ΕΚ παρεμβαίνουν με μια σειρά μηχανισμούς στη διατήρηση φυσιολογικού του ενδοθηλίου των αγγείων μέσα από μια σειρά μηχανισμούς όπως:

1. Την αναστολή των μικρού μεγέθους G πρωτεϊνών (rho, ras, and rac) που ευνοούν την μεταφορά των σημάτων που οδηγούν στην έκφραση φλεγμογόνου/προφλεγμονώδους (που ενισχύει δηλαδή τη φλεγμονή) φαινοτύπου στα ΕΚ (45).
2. Την αναστολή της ενεργοποίησης της Akt (πρωτεΐνη κινάση B, μιας σερίνηθρεονίνης κινάσης) που συμμετέχει στην απόπτωση των ΕΚ όπως φάνηκε στη μελέτη των Dimmeler και συν-2001 σε ποντικούς που χορήγησαν στατίνες (43).
3. Τη διατήρηση φυσιολογικού του ενδοθηλίου στις "φωλιές" του μυελού των οστών (MO) που γίνεται η παραγωγή τους. Στη μελέτη των Avicilla και συν-2004 φάνηκε ότι η διαντίδραση των προγονικών κυττάρων των μεγακαρυοκυττάρων (αναλόγων των κυκλοφορούντων προγονικών κυττάρων των ΕΚ) του MO με το ενδοθήλιο ευνοεί την ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων και την παραγωγή αιμοπεταλίων (46).

Θα αναφερθούμε αμέσως παρακάτω συνοπτικά στα ευρήματα αριθμού πρόσφατων μελετών που δείχνουν την ευνοϊκή επίδραση των στατινών στο φαινόμενο Raynaud, στις εξελκώσεις που προκάλεσε η νόσος στα δάκτυλα, στην επιδείνωση από το ΠΣΣ της κατάσταση υγείας των ασθενών, στον αριθμό των κυκλοφορούντων προγονικών ΕΚ και στο ενδοθήλιο και γενικότερα στη μικροκυκλοφορία, που διατηρήθηκε ωστόσο μόνο στο χρονικό διάστημα της χορήγησής τους (47-50).

- Στη μελέτη των Kuwana και συν-2006 σε 14 ασθενείς με ΠΣΣ που πήραν 10mg/ημέρα atorvastatin για 12 εβδομάδες και παρακολούθηθηκαν στην συνέχεια για 4 επιπλέον εβδομάδες, διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση του φαινομένου Raynaud. Διαπιστώθηκε επίσης μια 1,7 ως 8 φορές αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων προγονικών ΕΚ συγκριτικά με την πριν τη χορήγηση μέτρηση ($p < 0,0001$), που όμως μετά τη διακοπή της χορήγησης επέστρεψαν στην πριν τη χορήγηση μέτρηση. Σε 8 ασθενείς (62%) παρατηρήθηκε προοδευτική μείωση ακόμη και κατά τη διάρκεια της χορήγησης σε συνδυασμό με σημαντική αύξηση των αγγειοκινητικών παραγόντων και μείωση των δεικτών ενεργοποίησης/ βλάβης των ΕΚ στη διάρκεια της χορήγησης που και αυτοί επέστρεψαν στην πριν τη χορήγηση κατάσταση μετά τη διακοπή της atorvastatin (47).
- Στην μελέτη των Kuwana και συν-2009 διάρκειας 24 εβδομάδων σε 10 ασθενείς με ΠΣΣ που πήραν 10mg/ημέρα atorvastatin διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση του φαινομένου Raynaud στη διάρκεια της χορήγησης (με

τη μέτρηση του Raynaud's Condition Score, $p=0,01$) καθώς και της κατάστασης υγείας (με οπτική αναλογική κλίμακα, $p=0,0003$) σε συνδυασμό με σημαντική αύξηση των αγγειοκινητικών παραγόντων με μείωση των δεικτών ενεργοποίησης/βλάβης των ΕΚ στη διάρκεια της χορήγησης (με $p<0,01$ σε αμφότερα) ιδιαίτερα τον 12^ο και 24^ο μήνα της χορήγησης. Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων προγονικών ΕΚ (όπως εκτιμήθηκε με τη χρήση τεχνικών cell sorting και τρίχρωμη κυτταρομετρία ροής) τον πρώτο μήνα της χορήγησης ($p<0,01$) που όμως στη συνέχεια υποχώρησε (48).

- Στη μελέτη των Abou-Raya και συν-2008 σε 84 ασθενείς με ΠΣΣ και δευτεροπαθές φαινόμενο Raynaud ανθεκτικού στη χορήγηση αγγειοδιασταλτικών, που διακρίθηκαν στην ομάδα (56 ασθενών) που πήρε 40mg/ημέρα atorvastatin για 4 εβδομάδες και στην ομάδα (28 ασθενών) που πήραν εικονικό φάρμακο και συγκρίθηκαν με 75 υγιείς εθελοντές μάρτυρες, αξιολογήθηκε κάθε μήνα το φαινόμενο Raynaud και η παρουσία εξελκώσεων των δακτύλων, η κατάσταση υγείας των ασθενών που έχει να κάνει με την επίδραση του ΠΣΣ [όπως αξιολογήθηκε με τη χρήση modified Scleroderma Health Assessment Questionnaire Disability Index (modified SHAQ-DI)], οι δείκτες βλάβης του ενδοθηλίου καθώς και η αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο (endothelium-dependent flow-mediated dilatation) όπως εκτιμήθηκε με υψηλής διακριτικής ικανότητας echo-Doppler υπερηχογράφημα. Στην ομάδα των

ασθενών που πήραν atorvastatin συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών που πήραν εικονικό φάρμακο διαπιστώθηκε μείωση του συνολικού αριθμού των εξελκώσεων των δακτύλων (μέση τιμή ανάπτυξης νέων εξελκώσεων 1,6 έναντι 2,5), καθώς και της βαρύτητας των εξελκώσεων αυτών, σημαντική βελτίωση του φαινομένου Raynaud και του modified SHAQ-DI σκορ καθώς και των δεικτών ενεργοποίησης του ενδοθηλίου και της αγγειοδιαστολής που εξαρτάται από το ενδοθήλιο (49).

- Στη μελέτη των Furukawa και συν-2006 σε 16 ασθενείς με ΠΣΣ χωρίς υπερλιπιδαιμία που διακρίθηκαν στην ομάδα 9 ασθενών που πήραν τη χαμηλή δοσολογία των 10mg/ημέρα pravastatin και την ομάδα των υπόλοιπων 9 ασθενών που δεν πήραν pravastatin, και συγκρίθηκαν με ίδιου φύλου και παρόμοιας ηλικίας ομάδα μαρτύρων χωρίς ΠΣΣ. Κατά την έναρξη της μελέτης και 56 ημέρες αργότερα μετρήθηκαν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, των LDLs, των HDLs, της δραστηριότητας του παράγοντα von Willebrand (vWF), της θρομβίνης, του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης καθώς και των διαλυτών μορίων προσκόλλησης, όπως sICAM-1, sVCAM-1 και της P-σελεκτίνης, που βρέθηκαν παρόμοια στις δύο ομάδες των ασθενών με ΠΣΣ και στην ομάδα των μαρτύρων, με εξαίρεση τα επίπεδα του vWF, της θρομβίνης, του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης καθώς και των διαλυτών μορίων προσκόλλησης διαλυτού του μεταξύ των κυττάρων μορίου προσκόλλησης-1 (sICAM-1,VCAM-1) που βρέθηκαν υψηλότερα

στους ασθενείς με ΠΣΣ. Στους ασθενείς που πήραν pravastatin η δραστηριότητα του vWF και του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης την 56^η ημέρα παρουσίαζαν σημαντική μείωση συγκριτικά με τους ασθενείς και τους μάρτυρες που δεν πήραν pravastatin ($p=0,024$). Συμπερασματικά η χορήγησή της στην τόσο χαμηλή δοσολογία συνοδεύτηκε από προφύλαξη των ΕΚ (50).

- Στη μελέτη των Timár και συν-3013 σε 28 ασθενείς με ΠΣΣ που χορηγήθηκαν 20mg την ημέρα rosuvastatin για ένα εξάμηνο, εκτιμήθηκε με τη χρήση ECG-synchronized υπερηχογραφήματος η διαμεσολαβούμενη από τη ροή του αίματος διάταση [flow-mediated dilation (FMD)] της βραχιόνιας αρτηρίας, το πάχος του μέσου-έσω χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών [carotid artery intima-media thickness (ccIMT)] και η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος καρωτίδας-μηριαίας και αορτής-μηριαίας [carotid-femoral και aorto-femoral pulse wave-velocity (PWV)]. Εκτιμήθηκε επίσης ο ποδοκνημικής-βραχιόνιας δείκτης [ankle-brachial index (ABI)] με Doppler και η μικροκυκλοφορία του δέρματος στο αντιβράχιο με Laser Doppler perfusion monitoring. Διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση της rosuvastatin οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της FMD της βραχιόνιας αρτηρίας ($2,2\% \pm 3,3\%$ πριν έναντι $5,7\% \pm 3,9\%$ μετά τη χορήγηση με $p=0,0002$). Η βελτίωση παρατηρήθηκε πρώτιστα στους 21 ασθενείς με περιορισμένο ($p=0,001$) και λιγότερο στους 7 ασθενείς με διάχυτο ΠΣΣ ($p=0,25$). Δεν παρατηρήθηκε ωστόσο σημαντική μεταβολή των τιμών PWV, ccIMT και ABI. Παρατηρήθηκε

όμως σημαντική μείωση της μέσης τιμής των τριγλυκεριδίων ($1,7 \pm 0,97$ έναντι $1,3 \pm 0,46$ mmol/l με $p=0,0004$), της ολικής χοληστερόλης ($5,3 \pm 1,6$ mmol/l έναντι $4,2 \pm 1,3$ mmol/l με $p=0,0003$), των LDLs ($3,0 \pm 1,3$ έναντι $2,2 \pm 1,0$ mmol/l με $p=0,005$) καθώς και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [C-reactive protein levels (CRP)] ($5,1 \pm 5,2$ έναντι $3,4 \pm 2,7$ με $p=0,01$) (51).

Ευνοϊκή επίδραση ωστόσο στα προγονικά ΕΚ δεν αναφέρθηκε ωστόσο από όλους τους ερευνητές. Στην τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη των Sadik και συν-2010 σε 36 ασθενείς με ΠΣΣ που διακρίθηκαν τυχαίοποιημένα στην ομάδα που πήρε 20mg/ημέρα atorvastatin ή εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες και αξιολογήθηκαν στην έναρξη της μελέτης και 4 και 8 εβδομάδες αργότερα, δε διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σχετικά με την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο (αξιολόγηση με την απάντηση σε ιοντοφόρηση με acetylcholine chloride και απεικόνιση με laser Doppler) και τη μικροκυκλοφορία όπως αυτή αξιολογήθηκε με βίντεοτριχοειδοσκόπηση (videocapillaroscopy) (52). Στη μελέτη επίσης των Del Papa και συν-2008 σε 20 ασθενείς με ΠΣΣ και φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης και σε 20 ασθενείς χωρίς ΠΣΣ με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης που πήραν 20mg/ημέρα simvastatin για 12 εβδομάδες αξιολογήσαν πριν έναρξη και κατά την ολοκλήρωση της μελέτης καθώς και 4 εβδομάδες αργότερα, τον αριθμό των κυκλοφορούντων προγονικών ΕΚ και των ωρίμων κυκλοφορούντων ΕΚ (τρίχρωμη κυτταρομετρία ροής με FacScan) καθώς και τα επίπεδα της διαλυτής Ε-σελεκτίνης, του ενδοθηλιακού των λευ-

κοκυττάρων μορίου προσκόλλησης-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule-1), του μορίου προσκόλλησης-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα [vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)], της διαλυτής ιντερλευκίνης-6 (sIL-6), και της ενδοθηλίνης-1 με ELISA. Συγκριτικά με ομάδα μαρτύρων διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων προγονικών ΕΚ στην ομάδα των ατόμων με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης αλλά όχι στους ασθενείς με ΠΣΣ (πρώτιστα σε αυτούς με μακροχρόνια νόσο). Ο αριθμός ωστόσο των κυκλοφορούντων προγονικών ΕΚ των ασθενών με ΠΣΣ ήταν στην έναρξη της μελέτης σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με ΠΣΣ και στη διάρκεια της χορήγησης simvastatin μειώθηκε σημαντικά. Τα επίπεδα των soluble E-σελεστίνη, intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, IL 6, και ενδοθηλίνης-1 μειώθηκαν σημαντικά σε αμφότερες τις ομάδες (53).

Πρέπει να έχουμε κατά νου ότι η χορήγηση στατινών για βραχύ χρονικό διάστημα όπως κάποιων εβδομάδων δεν επιδρά σημαντικά στην προφύλαξη της λειτουργίας του ενδοθηλίου των αγγείων. Ο Kotyla PJ-2018 μελέτησαν 25 ασθενείς με ΠΣΣ στους οποίους χορήγησαν 20 mg simvastatin την ημέρα για μόνον 4 εβδομάδες. Δε διαπίστωσαν σημαντικές μεταβολές των επιπέδων των μορίων προσκόλλησης όπως sICAM-1, sVCAM-1, sP-selectin, και sL-selectin, που σχετίζονται με τη καλή λειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων (54). Σημαντικό είναι ότι η χορήγηση στατινών σε ασθενείς με ΠΣΣ μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της ακεραιότητας και της λειτουργίας της μικροκυκλοφορίας, όπως φάνηκε στη μελέτη των Gargani L και συν-2019

με τη χρήση της τεχνικής Optical Near-InfraRed Spectroscopy (NIRS) του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης του αίματος [HbO₂ saturation (stO₂)], ικανής να αξιολογήσει την ισορροπία της μεταφοράς/κατανάλωσης οξυγόνου στους ιστούς που εξετάζονται (55). Επίσης η χρήση στατινών σε ασθενείς με ΠΣΣ μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση των επιπέδων μεγάλου αριθμού κυτταροκινών, κατά τρόπο δοσοεξαρτώμενο. Οι Goncalves RSG και συν-2019 μέτρησαν τα επίπεδα των κυτταροκινών IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN-γ, IL-17A, και IL-17F, σε μονοπύρηνια κύτταρα του περιφερικού αίματος που ερεθίστηκαν με την προσθήκη 50 μM simvastatin και atorvastatin, 21 ασθενών με ΠΣΣ. Διαπίστωσαν ότι προσθήκη simvastatin και atorvastatin οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων των κυτταροκινών αυτών με εξαίρεση των επιπέδων της IL-6, που μειώνονταν μετά την προσθήκη μόνο simvastatin (56).

Σύνοψη

Η χορήγηση στατινών σε ασθενείς με προοδευτικό συστηματικό σκληρόδερμα (ΠΣΣ) συνοδεύτηκε από ευνοϊκή επίδραση στη μικροκυκλοφορία των ασθενών μέσα από την αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων και τη διαφοροποίησή τους σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα (υπεύθυνων για την αποκατάσταση βλαβών του ενδοθηλίου) καθώς και άμεσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα την ανανέωσή του και την αποκατάσταση των βλαβών του και στη βελτίωση της λειτουργίας του. Συνοδεύτηκε επίσης από σημαντική μείωση της φλεγμονής [με μείωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, C-reactive protein (CRP)], την έκφραση μορίων προσκόλ-

λησης όπως του μεταξύ των κυττάρων μορίου προσκόλλησης-1 [intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)], του μορίου προσκόλλησης-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα [vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)] και του ενδοθηλιακού των λευκοκυττάρων μορίου προσκόλλησης-1 [endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (E-σελεκτίνης)] τα οποία σχετίστηκαν με την διήθηση του τοιχώματος των αγγείων από φλεγμονώδη μονοκύτταρα καθώς και von Willebrand (vWF), της θρομβίνης, του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης που σχετίζονται με θρόμβωση των αγγείων. Αναφέρθηκε επίσης βελτίωση της διαμεσολαβούμενης από τη ροή του αίματος διάταση [flow-mediated dilation (FMD)] της βραχιόνιας αρτηρίας και της αγγειοδιαστολής που εξαρτάται από ενδοθήλιο (endothelium-dependent flow-mediated dilatation). Ανάγκη στην αρχική αξιολόγηση, την επιλογή της θεραπείας και στην παρακολούθηση των ασθενών με ΠΣΣ, πρέπει πάντοτε να αξιολογείται η ανάγκη και η προσφορά της χορήγησης στατινών.

Βιβλιογραφία

1. M B Bolster and R M Silver. Clinical features of systemic sclerosis. Chapter 132. In Rheumatology 4th Edition. Edited by: M C Hochberg, A J Silman, J S Smolen, M E Weinblatt, M H Weisman. Mosby 2008.
2. E A Smith and B Kahaleh. Systemic sclerosis: etiology and pathogenesis. Chapter 133. In Rheumatology 4th Edition. Edited by: M C Hochberg, A J Silman, J S Smolen, M E Weinblatt, M H Weisman. Mosby 2008.
3. C P Denton and C M Black. Management of systemic sclerosis. Chapter 134. In Rheumatology 4th Edition. Edited by: M C Hochberg, A J Silman, J S Smolen, M E Weinblatt, M H Weisman. Mosby 2008.
4. Hatzitolios AI, Athyros VG, Karagiannis A, et al. IMPROVE Collaborative Group Implementation of strategy for the management of overt dyslipidemia: the IMPROVE-dyslipidemia study. *Int J Cardiol* 2009;134:322-329.
5. Hmelin BA, Turgeon J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:26-37.
6. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995;345:1274.
7. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440.
8. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109:III39.
9. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1.
10. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207.
11. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346:425.
12. Sato S. Abnormalities of adhesion molecules and chemokines in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11:503.
13. Claman HN, Giorno RC, Seibold JR. Endothelial and fibroblastic activation in scleroderma.

The myth of the "uninvolved skin". *Arthritis Rheum* 1991; 34:1495.

14. Sollberg S, Peltonen J, Uitto J, Jimenez SA. Elevated expression of beta 1 and beta 2 integrins, intercellular adhesion molecule 1, and endothelial leukocyte adhesion molecule 1 in the skin of patients with systemic sclerosis of recent onset. *Arthritis Rheum* 1992; 35:290.

15. Gruschwitz M, von den Driesch P, Kellner I, et al. Expression of adhesion proteins involved in cell-cell and cell-matrix interactions in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:169.

16. Sfrikakis PP, Tesar J, Baraf H, et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with systemic sclerosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 68:88.

17. Carson CW, Beall LD, Hunder GG, et al. Serum ELAM-1 is increased in vasculitis, scleroderma, and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;20:809.

18. Denton CP, Bickerstaff MC, Shiwen X, et al. Serial circulating adhesion molecule levels reflect disease severity in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:1048.

19. Rudnicka L, Majewski S, Blaszczyk M, et al. Adhesion of peripheral blood mononuclear cells to vascular endothelium in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1992;35:771.

20. Tan FK, Zhou X, Mayes MD, et al. Signatures of differentially regulated interferon gene expression and vasculotrophism in the peripheral blood cells of systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:694.

21. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992;69:11.

22. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1363.

23. Casciola-Rosen L, Wigley F, Rosen A. Scleroderma autoantigens are uniquely fragmented by metal-catalyzed oxidation reactions: implications for pathogenesis. *J Exp Med* 1997;185:71.

24. Lunardi C, Bason C, Navone R, et al. Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nat Med* 2000; 6:1183.

25. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1602.

26. Riemekasten G, Philippe A, Näther M, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:530.

27. Arnett FC. Is scleroderma an autoantibody mediated disease? *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:579.

28. Ruzek MC, Jha S, Ledbetter S, et al. A modified model of graft-versus-host-induced systemic sclerosis (scleroderma) exhibits all major aspects of the human disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:1319.

29. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from

- women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338:1186.
30. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998;351:559.
31. Artlett CM, Cox LA, Jimenez SA. Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens. *Arthritis Rheum* 2000;43:1062.
32. Johnson KL, Nelson JL, Furst DE, et al. Fetal cell microchimerism in tissue from multiple sites in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1848.
33. Nelson JL. Microchimerism and autoimmune disease. *N Engl J Med* 1998;338:1224.
34. Bashkin P, Doctrow S, Klagsbrun M, et al. Basic fibroblast growth factor binds to subendothelial extracellular matrix and is released by heparitinase and heparin-like molecules. *Biochemistry* 1989;28:1737.
35. Clancy RM. Preventing and repairing vascular damage in scleroderma: should we focus beyond vasodilatation to recruitment of endothelial precursor cells? *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1730-2.
36. Blann AD, Woywodt A, Bertolini F, Bull TM, Buyon JP, Clancy RM, et al. Circulating endothelial cells: biomarker of vascular disease. *Thromb Haemost* 2005;93:228-35.
37. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353:999-1007.
38. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;348:593-600.
39. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004;364:603-10.
40. Mulligan-Kehoe MJ, Drinane MC, Mollmark J, et al. Antiangiogenic plasma activity in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3448.
41. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-302.
42. Bitto A, Bagnato GL, Pizzino G, et al. Simvastatin prevents vascular complications in the chronic reactive oxygen species murine model of systemic sclerosis. *Free Radic Res*. 2016;50(5):514-22.
43. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001;108:391-7.
44. Kalka C, Masuda H, Takahashi T, et al. Vascular endothelial growth factor(165) gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects. *Circ Res* 2000;86:1198-202.
45. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002;110:285-8.
46. Avezilla ST, Hattori K, Heissig B, et al. Chemokine-mediated interaction of hematopoietic progenitors with the bone marrow vascular niche is required for thrombopoiesis. *Nat Med* 2004;10:64-71.

47. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al. Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1946-51.
48. Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J. Long-term beneficial effects of statins on vascular manifestations in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 2009;19(5):530-5.
49. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol.* 2008 Sep;35(9): 1801-8
50. Furukawa S, Yasuda S, Amengual O, et al. Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):1118-20.
51. Timár O, Szekanecz Z, Kerekes G, et al. Rosuvastatin improves impaired endothelial function, lowers high sensitivity CRP, complement and immunocomplex production in patients with systemic sclerosis-a prospective case-series study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R105.
52. Sadik HY, Moore TL, Vail A, et al. Lack of effect of 8 weeks on microvascular endothelial function in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(5):990-6.
53. Del Papa N, Cortiana M, Vitali C, et al. Simvastatin reduces endothelial activation and damage but is partially ineffective in inducing endothelial repair in systemic sclerosis. *Rheumatol.* 2008;35(7):1323-8.
54. Kotyla PJ. Short course of simvastatin has no effect on markers of endothelial activation in normolipidemic patients with systemic sclerosis. *J Int Med Res.* 2018 May;46(5):1893-1901. doi: 10.1177/0300060518762681.
55. Gargani L, Bruni C, Barskova T, Hartwig V, Marinelli M, Trivella MG, Matucci-Cerinic M, L'Abbate A. Near-infrared spectroscopic imaging of the whole hand: A new tool to assess tissue perfusion and peripheral microcirculation in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Apr;48(5):867-873. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.08.002.
56. Gonçalves RSG, Dantas AT, Pereira MC, de Almeida AR, Rego MJB, da Rocha Pitta I, Duarte ALBP, da Rocha Pitta MG. Statins Inhibit Cytokines in a Dose-Dependent Response in Patients with Systemic Sclerosis. *Inflammation.* 2019 Apr;42(2):407-411. doi: 10.1007/s10753-018-0907-3.

Υπεύθυνος Επικοινωνίας: Τσαλκάνης Βασίλειος,
Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
Τηλ: 6973484510
e-mail: vtsalkan@yahoo.com

The role of statins in the cardiovascular system of the patients with systemic progressive scleroderma

B. SP. TSALKANIS¹, N. G. GALANOPOULOS², EM. N. KAKOUDAKIS¹

¹Cardiology Department, University General Hospital of Alexandroupolis, Greece

²Outpatient Department of Rheumatology University General Hospital of Alexandroupolis, Greece.

The aim of the review was the role of the use of statins in the etiopathogenesis and the clinical manifestations of the patients with systemic progressive scleroderma, based on PubMed since July 2019, using the key words key systemic progressive scleroderma, scleroderma, and statins. The treatment with statins in patients with systemic progressive sclerosis leads to improvement of the microcirculation through to the increase of the number of circulating endothelial precursors (CEPs) and their differentiation to mature endothelial cells (ECs) as well as a beneficial effect of the ECs. This treatment can also lead to the decrease of the inflammation (decline of the C-reactive protein), the decline of the levels of adhesion molecules [intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and endothelial leukocyte adhesion molecule-1, (E-selectin)] which are correlated with endothelial damage and the decrease of levels of von Willebrand (vWF) and the thrombin-antithrombin complex related to thrombosis. In addition, has been observed improvement of the flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery as well as of the endothelium-dependent flow-mediated dilatation.

Key words: systemic progressive scleroderma, scleroderma, statins