

# Δυσλιπιδαιμία κατά την πανδημία COVID-19: Πώς να αντιμετωπιστεί ένας δυνητικός παράγοντας κινδύνου

Γ. ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ, Β. ΒΟΥΔΡΗΣ,  
Γ. Δ. ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΣ

Καρδιολογικός Τομέας Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου

Ιδιαίτερες κατηγορίες ασθενών την τρέχουσα περίοδο της πανδημίας, είναι αυτές με δυσλιπιδαιμία. Παρά το ότι ο ρόλος της δυσλιπιδαιμίας στην έκβαση του COVID-19 παραμένει ασαφής, εν τούτοις η προηγούμενη λήψη στατινών συνιστά ευνοϊκή προγνωστική παράμετρο.

Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία, κατά τη νόσηση COVID-19 ασθενών που βρίσκονται ήδη σε στατίνες βάσει των ισχυουσών οδηγιών, συνιστάται όπως συνεχίζεται η αγωγή τους επειδή οι καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι συχνές στη κατηγορία αυτή των ασθενών.

Η λοίμωξη COVID-19, πέραν του αναπνευστικού συνδρόμου επιφέρει δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων. Κατά συνεπαγωγή, πάσχοντες με υποκείμενες συννοσηρότητες, είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι. Μετα-ανάλυση 6 μελετών επί συνόλου 1.558 ασθενών κατέδειξε ότι η συνύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου σχετιζόμενο με τη πρόγνωση της πορείας εξέλιξης της λοίμωξης με COVID-19.<sup>1</sup>

## Επίπεδα Λιπιδίων και Έκβαση COVID-19

Ιδιαίτερες κατηγορίες ασθενών την τρέχουσα περίοδο της πανδημίας, είναι αυτές με δυσλιπιδαιμία, που είναι ευεπίφορες σε κλινικό σύνδρομο στεφανιαίας νόσου και περιφερική αγγειοπάθεια.

Εν μέσω αβεβαιοτήτων που υφίστανται στην έκβαση του COVID-19, τα στοιχεία που αφορούν τον ειδικό ρόλο της δυσλιπιδαιμίας στη σοβαρότητα της νόσου και τις επακόλουθες προγνωστικές επιπτώσεις εξακολουθούν να είναι ασαφή. Πρόδρομα, τον Μάιο του 2020, αναδρομική κινεζική μελέτη διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ αλλαγών στα επίπεδα χοληστερόλης και πρόγνωσης σε περίπου 600 ασθενείς με COVID-19, οι οποίοι αντιστοιχήθηκαν κατά ηλικία και φύλο με υγιείς μάρτυρες.<sup>2</sup>

### Λέξεις ευρετηρίου

COVID-19, δυσλιπιδαιμία, στατίνες

### Επικοινωνία

Γ. Χ. Χατζηγεωργίου  
Υπεύθυνος Ιατρείου Χρόνιου Στεφανιαίου Συνδρόμου-  
Δυσλιπιδαιμίας  
Καρδιολογικός Τομέας Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού  
Κέντρου  
E-mail: hatzigeorgiou@gmail.com

Πρώτον, παρατηρήθηκε ότι η χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) και τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με COVID-19. Δεύτερον, υπήρξε τάση για τα επίπεδα LDL-C και ολικής χοληστερόλης να μειώνονται καθώς η σοβαρότητα της λοίμωξης αυξήθηκε (ήπια, σοβαρή και κρίσιμη, αντίστοιχα). Τα επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL-C) μειώθηκαν επίσης σε σοβαρές περιπτώσεις.

Παρόμοια δεδομένα παρατηρήθηκαν από άλλη μελέτη όπου τα επίπεδα LDL-C αντιστρόφως συσχετίστηκαν με τη σοβαρότητα του COVID-19.<sup>3</sup> Αυτά τα δεδομένα συνηγόρησαν στην πιθανή σχέση μεταξύ χαμηλών επιπέδων χοληστερόλης και επιδείνωσης της της έκβασης σε COVID-19.

Με βάση αυτά τα ευρήματα, υποτέθηκε ότι η χρήση θεραπειών μείωσης λιπιδίων όπως οι στατίνες θα μπορούσε να επιδεινώσει το κλινικό σύνδρομο COVID-19. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι τα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό μπορεί να μειωθούν σε ασθενείς με ενεργές ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις<sup>4,5</sup> δεδομένου ότι τόσο η LDL όσο και η HDL<sup>6</sup> έχουν διαμεσολαβητικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα.<sup>4,5</sup>

Από την άλλη πλευρά, η υπερλιπιδαιμία μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την ανοσολογική απόκριση και να επιδεινώσει περαιτέρω την φλεγμονώδη κατάσταση του COVID-19.

Στη λοίμωξη με COVID-19, ανευρέθηκε αντίστροφη συσχέτιση των επιπέδων LDL και HDL με τα επίπεδα CRP.<sup>2,3,7</sup> Μετά την ανάρρωση από COVID-19, τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό επιστρέφουν στα επίπεδα που υπήρχαν προ της μόλυνσής.<sup>3,7,8</sup> Σε ασθενείς που απεβίωσαν κατά τη νοσηλεία τους, τα επίπεδα LDL και HDL ήταν χαμηλά κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και παρουσίαζαν προοδευτική μείωση καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας τους.<sup>3</sup>

Έχει προταθεί ότι μειώνοντας τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, αυξάνεται η προδιάθεση λοίμωξης, με την υπόθεση ότι η LDL προσκολλάται και απενεργοποιεί τους μικροοργανισμούς και τις τοξίνες τους, με αποτέλεσμα να αυξηθεί η νοσηρότητα και θνησιμότητα στους πάσχοντες από σοβαρό COVID-19.<sup>9</sup>

Αναφορικά με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, το τοπίο είναι ασαφές. Υπήρξαν ασθενείς

με χαμηλά, φυσιολογικά και με υψηλά επίπεδα. Πιθανολογείται ότι μπορεί να οφείλεται στη μειωμένη πρόσληψη τροφής και αλκοόλ κατά τη νοσηλεία, από το πότε έγινε η μέτρηση αυτών και φυσικά από τη χρήση φαρμάκων που δύναται να επηρεάσουν τις τιμές των τριγλυκεριδίων (π.χ. γλυκοκορτικοειδή).<sup>2,4</sup>

Για τη λιποπρωτεΐνη α-Lp(a), δεν έχουμε επίσης σαφή δεδομένα. Γνωρίζοντας ότι η φλεγμονή δύναται να αυξήσει τα επίπεδα της Lp(a), πιθανολογείται ότι μπορεί να υπάρξει αύξηση<sup>2</sup> καθώς και να συμμετέχει σε θρομβώσεις που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια σοβαρών λοιμώξεων.<sup>10</sup>

## Μηχανισμοί Δράσης Στατινών

Εκτός από τη μείωση των προ-αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών, οι στατίνες έχουν και άλλες καλά τεκμηριωμένες συστηματικές επιδράσεις, όπως βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, καθώς και αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές ιδιότητες που οδηγούν<sup>11</sup> στη σταθεροποίηση των αθηροσκληρωτικών πλακών.<sup>12</sup> Μετααναλύσεις τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών έδειξαν ότι οι στατίνες μπορούν να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, του παράγοντα vonWillebrand και της ενδοθηλίνης-1.<sup>10,13</sup>

Υφίστανται δεδομένα ευνοϊκής προγνωστικής συνεισφοράς των στατινών σε ιογενείς λοιμώξεις χωρίς διευκρινισμένο μηχανισμό δράσης. Μελέτη παρατήρησης με 3.043 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω λοιμώξεως από ιό της γρίπης διαπίστωσε χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας σε εκείνους που χρησιμοποιούν στατίνες, πριν ή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων 0.59).<sup>14</sup> Το όφελος από τις στατίνες παρατηρήθηκε επίσης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ιογενή πνευμονία, με αποτέλεσμα χαμηλότερη θνησιμότητα και ανάγκη για διασωλήνωση (προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων 0,26).<sup>15</sup>

Ειδικότερα σε σχέση με την παθογενετικότητα του ιού SARS-CoV και ενδεχόμενη συσχέτιση με στατίνες υφίστανται τα ακόλουθα δεδομένα:

**1.** Προκλινικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι στατίνες (όπως και οι αναστολείς του μετατρεπτικού εν-

ζύμου και οι αναστολείς της αγγειοτενσίνης) μπορούν να συμβάλουν στην αυξημένη έκφραση υποδοχέων ACE2 και συνεπακόλουθη επιγενετική τροποποίηση.<sup>16</sup> Καθώς οι υποδοχείς ACE2 χρησιμεύουν ως σημείο εισόδου για το SARS-CoV-2, παραμένει να γίνει πλήρως κατανοητό πώς η διαμόρφωση και η τροποποίηση των επιπέδων υποδοχέων ACE2 μπορεί να επηρεάσει τον ιικό αναδιπλασιασμό και τη μολυσματικότητα. Δεν έχει εισέτι διευκρινισθεί εάν η αύξηση των υποδοχέων ACE2 αποτελεί παράγοντα κινδύνου, ή στα σοβαρά στάδια της μόλυνσης αποτελεί ένα προστατευτικό παράγοντα.<sup>17</sup>

**2.** Οι λειτουργικές μικροδομές της κυτταρικής μεμβράνης αποτελούνται από χοληστερόλη και σφιγγολιπίδια<sup>18,19</sup> και οι ιοί μπορούν να εισέλθουν στα κύτταρα μέσω υποδοχέων των οποίων η λειτουργική ακεραιότητα συναρτάται από την δομική επάρκεια του μεμβρανικού υποστρώματος.<sup>20</sup> Έχει θεωρηθεί, ότι η μεσολαβούμενη από στατίνη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης μπορεί να μεταβάλλει επαρκώς τη σύνθεση αυτών των λιπιδικών σχηματισμών<sup>20</sup> ενδεχομένως εμποδίζοντας ή μειώνοντας την πιθανότητα για ιογενή μόλυνση ή αντιγραφή και συνεπώς τη σοβαρότητα της νόσου.

**3.** Επιπλέον, διεξήχθη πρόσφατα υπολογιστική ανάλυση σύνδεσης για να εκτιμηθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ μιας σημαντικής πρωτεΐνης του SARS-CoV-2 (Mpro)<sup>21</sup> και στατινών.<sup>22</sup> Είναι ενδιαφέρον ότι αρκετές στατίνες έδειξαν ισχυρότερες αλληλεπιδράσεις με το Mpro από μερικούς αναστολείς πρωτεΐνης, εμπλέκοντας έναν μηχανισμό με τον οποίο οι στατίνες μπορεί να είναι σε θέση να παρεμβαίνουν στην αντιγραφή του SARS-CoV-2.

## Αντιθρομβωτικές Δράσεις Στατινών

Σε υποανάλυση της μελέτης Jupiter,<sup>12</sup> αναλύθηκε η επίπτωση πνευμονικής εμβολής ή φλεβικής θρόμβωσης. Αν και δεν υπήρχαν διαφορές στα ποσοστά πνευμονικής εμβολής μεταξύ των ομάδων (ροσουβαστατίνη και εικονικό φάρμακο), η ομάδα που έλαβε τη στατίνη έδειξε 43% μείωση των ποσοστών φλεβικής θρόμβωσης.<sup>23</sup>

Διαταραχές στη πήξη κατά την νόσηση COVID-19, σχετίζονται με θρομβωτικά συμβάντα (πνευμονική εμβολή, ισχαιμικά ΑΕΕ, έμφραγμα μυοκαρδίου, περιφερικές θρομβώσεις).

Αναφέρεται ότι ποσοστό περί 1/3 των ασθενών με COVID-19 δύναται να εμφανίσει κάποια από τις προαναφερθείσες επιπλοκές.<sup>24</sup> Οι στατίνες γνωρίζουμε ότι έχουν αντιαιμοπεταλιακή δράση<sup>25</sup> καθώς και αντιθρομβωτική δράση μέσω μείωσης της πρωτεΐνης που μετατρέπει τον παράγοντα Χ σε Χα και ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου.<sup>26</sup>

## Θετικές Ενδείξεις Στατινών για την πρόγνωση σε COVID-19

Ήδη πρώιμα σε μικρές μελέτες είχαν επισημανθεί θετικά προγνωστικά δεδομένα.

Σε αναδρομική μελέτη<sup>27</sup> αξιολογήθηκαν 154 ασθενείς (μέση ηλικία: 86 ετών) που είχαν προσβληθεί από COVID-19 και παρατηρήθηκε σημαντική πιθανότητα για απουσία συμπτωμάτων σε εκείνους που έλαβαν προηγουμένως στατίνες (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 2,91). Αναδρομική μελέτη διαπίστωσε επίσης χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας με προηγούμενη χρήση στατινών. Σε αυτή τη μελέτη, 1.219 ασθενείς έλαβαν στατίνες και η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες στις 28 ημέρες σε αυτή την ομάδα ήταν 5,2%, ενώ στην ομάδα μη στατίνης ήταν 9,4% (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 0,58).<sup>28</sup>

Σε μελέτη με 87 ασθενείς με COVID-19 που απαιτήθηκε να νοσηλευτούν στη μονάδα εντατικής θεραπείας, βρέθηκε βραδύτερη εξέλιξη σε θάνατο σε εκείνους που έλαβαν ατορβαστατίνη.<sup>29</sup>

Σε αναδρομική μελέτη ασθενών που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 στις Ηνωμένες Πολιτείες, η χρήση στατινών συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο για επεμβατικό μηχανικό αερισμό (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 0,45).<sup>30</sup>

Σε μεταανάλυση 8.990 ασθενών από τέσσερις αναδρομικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με COVID-19 που ελάμβαναν στατίνη εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για θάνατο ή σοβαρή ασθένεια σε σύγκριση με τους μη λαμβάνοντες στατίνη (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 0,70).<sup>31</sup> Καθώς η πλειοψηφία αυτών

των μελετών επικεντρώθηκε σε ασθενείς από την Κίνα, μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικοί των χαρακτηριστικών των ασθενών και της επιβάρυνσης των καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων στους Δυτικούς πληθυσμούς.

Πιο πρόσφατα, μεταανάλυση επικεντρώθηκε αποκλειστικά στους πληθυσμούς ασθενών της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής και μόνο μία από τις επτά μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ήταν κοινή με την προαναφερθείσα ανάλυση από τους Kowetal.<sup>32</sup>

Να σημειωθεί ότι οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν και στις δύο αυτές μεταanalύσεις διέφεραν σημαντικά όσον αφορά τους πληθυσμούς των ασθενών, τις συμπληρωματικές θεραπείες που χορηγήθηκαν, τον χρόνο χορήγησης (κατά τη νοσηλεία είτε ως εξωτερικοί ασθενείς) καθώς τα είδη/ δοσολογίες στατινών.

Σε εκτεταμένη αναδρομική μελέτη στις ΗΠΑ 1.296 ασθενών (648 με και 648 χωρίς στατίνη) που ταυτοποιήθηκαν με αυστηρή αντιστοίχιση χαρακτηριστικών, η προηγηθείσα χρήση στατίνης ανευρέθηκε ότι συσχετίζεται σημαντικά με χαμηλότερες πιθανότητες θνητότητας κατά την νοσηλεία έως και τον πρώτο μήνα (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 0,47).<sup>33</sup>

Τα πλέον πρόσφατα δεδομένα αφορούν καταγραφή συστηματική των ΗΠΑ που περιέλαβε 10.541 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν λόγω COVID-19 και δημοσιεύθηκε τον Ιούλιο 2021. Διαπιστώθηκε ότι η προηγούμενη χρήση στατινών, σε προϋπάρχον ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, συνεπαγόταν σημαντική μείωση της θνητότητας (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 0,59). Ωστόσο, επί απουσίας σχετικού ιστορικού η σχετική αναλογία μειώσεως κινδύνου θνητότητας ήταν στατιστικά ασήμαντη. Κατά συνέπεια η συστηματική χορήγηση στατινών κατά την περίοδο της πανδημίας τεκμηριώνεται ως επιβεβλημένη, με βάση πάντοτε τις ενδείξεις των κατευθυντήριων οδηγιών.<sup>34</sup>

Ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη από κορωνοϊό, δύναται να εμφανίσουν σε ποσοστό έως και 19% μυαλγίες ή και ραβδομύωση.<sup>35</sup> Για το λόγο αυτό συστήνεται διακοπή της λήψης στατινών επί εμφανίσεως συμπτωματολογίας στους σκελετικούς μύς. Ίδια σύσταση ισχύει και επί εμφανίσεως τρανσαμινασαιμίας, διότι ποσοστό 16-53% των ασθενών με μετρίου έως σοβαρή εκδήλωση COVID-19 θα εμφανίσουν αύξηση των ηπατικών τους ενζύμων.<sup>36</sup>

## Λοιπές φαρμακευτικές αγωγές

Σε ότι αφορά τις λοιπές θεραπείες αντιμετώπισης της δυσλιπιδαιμίας, η εξετιμίμπη σε μια μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που την ελάμβαναν είχαν μειωμένες πιθανότητες για νοσηλεία (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 0,51).<sup>37</sup> Ο μηχανισμός για το αποτέλεσμα αυτό δεν είναι σαφής.

Για τα μονοκλωνικά αντισώματα PCSK9, δεν υπάρχουν σχετικές πληροφορίες. Το ίδιο ισχύει για τις φιβράτες<sup>38</sup> και τα Ω3 λιπαρά.<sup>39</sup>

Ιδιαίτερος προβληματισμός υπάρχει για τη λομεταπίδη, επειδή μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω του CYP3A4 λόγω πιθανών αλληλεπιδράσεων.<sup>40</sup>

**Συμπερασματικά**, από την υπάρχουσα βιβλιογραφία, προτείνεται σε άτομα με COVID-19 που βρίσκονται ήδη σε στατίνες, να συνεχίζεται η αγωγή τους επειδή οι καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι συχνές στη κατηγορία αυτή των ασθενών. Διακοπή των στατινών θα υπάρξει μόνο επί παρουσίας μυοσίτιδος ή αύξησης τρανσαμινασών. Η ισορροπία οφέλους και κινδύνου στη χρήση των στατινών δεν είναι αποσαφηνισμένη, με αποτέλεσμα να μη θεωρείται κλινικά συνετό να αρχίσει η χρήση αυτών κατά την νόσηση COVID-19.<sup>41,42</sup>

## Βιβλιογραφία

1. B. Wang, R Li, Zhong Lu, Yan Huang. : Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging* 2020 Apr 15; 12(7): 6049–6057.
2. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*. 2020;14(3):297-304.
3. Fan J, Wang H, Ye G, et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020 Jun;107:154243.
4. Alvarez C, Ramos A.: Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. *Clin Chem*. 1986;32(1):142-5.
5. Sammalkorpi K, Valtonen V, Kerttula Y, et al: Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections. *Metabolism*. 1988;37(9):859-65.
6. Han R. Plasma lipoproteins are important components of the immune system. *Microbiol Immunol*. 2010;54(4):246-53

7. Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. *Clin Chim Acta*. 2020;510:105–110.
8. Tanaka S, De Tymowski C, Assadi M, et al. Lipoprotein concentrations over time in the intensive care unit COVID-19 patients: Results from the ApoCOVID study. *PLoS One*. 2020;15:e0239573.
9. Ravnskov U. Cholesterol-lowering treatment may be a major cause of serious Covid-19 infections. *BMJ*. 2020;368
10. Moriarty PM, Gorby LK, Stroes ES, et al: Lipoprotein(a) and Its Potential Association with Thrombosis and Inflammation in COVID-19: a Testable Hypothesis. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22:48
11. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III39–43.
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. : Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–207
13. Sahebkar A, Kotani K, Serban C, et al. : Statin therapy reduce plasma endothelin-1 concentrations: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):433–42
14. Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis*. 2012;205(1):13–9.
15. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, et al: Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018;31(4):419–23
16. Alexander S. et al. A rational roadmap for SARS-CoV-2/COVID-19 pharmacotherapeutic research and development. *IUPHAR . Br. J. Pharmacol*. 177, 4942–4966 (2020).
17. Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, et al. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6:258–9
18. Guo, H. et al. : The important role of lipid raft-mediated attachment in the infection of cultured cells by coronavirus infectious bronchitis virus beaudette strain. *PLoS ONE* 12, e0170123 (2017).
19. Lu Y, Liu D, Tam J: Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 369, 344–349 (2008).
20. Bifulco, M., Gazzero, P. Statins in coronavirus outbreak: It's time for experimental and clinical studies. *Pharmacol. Res*. 156, 104803 (2020).
21. Jin, Z. et al. : Structure of M(pro) from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature* 582, 289–293 (2020).
22. Reiner, Z. et al.: Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch. Med. Sci*. 16, 490–496 (2020).
23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al.: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–207
24. F. Klok, J. Kruip, N. van der Meer et al. : Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 *Thromb Res*, 191(2020), pp.145–147
25. L. Puccetti, A.L. Pasqui, A. Auteri, F. Bruni : Mechanisms for antiplatelet action of statins. *Curr Drug Targets - Cardiovasc Hematol Disord*, 5(2005), pp.121–126
26. Z. Lin, A. Kumar, S. Sen Banerjee, et al.: Kruppel-like factor 2 (KLF2) regulates endothelial thrombotic function. *Circ Res*, 96(2005), e48–e57
27. DeSpiegeleer A, Bronselaer A, Teo J T, et al.: The Effects of ARBs, ACEis, and statins on clinical outcomes of COVID-19 infection among nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2020; 21(7):909–14.e2.
28. Rodriguez-Nava G, Trelles-Garcia DP, Yanez-Bello MA, et al: Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):429.
29. Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, et al. : Relation of statin use prior to admission to severity and recovery among COVID-19 inpatients. *Am J Cardiol*. 2020 Dec 1;136:149–55.
30. Song SL, Hays SB, Panton CE, et al. : Statin use is associated with decreased risk of invasive mechanical ventilation in COVID-19 patients: a preliminary study. *pathogens*. 2020;9(9):759.
31. Kow, C. S., Hasan, S. S. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Am. J. Cardiol*. 134, 153–155 (2020).
32. Onorato, D. et al. Protective effects of statins administration in European and North American patients infected with COVID-19: a meta-analysis. *Semin. Thromb. Hemost.* (2021).
33. A. Gupta, M. V. Madhavan T. Poterucha et al: Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Nature Communications* (2021)12:1325
34. Lori B. Danielsl, Junting Ren, Kris Kumar et al: Relation of prior statin and anti-hypertensive use to

- severity of disease among patients hospitalized with COVID-19: Findings from the American Heart Association's COVID-19 Cardiovascular Disease Registry PLoS One 2021 Jul 15;16(7):e0254635.
35. L. Mao, H Jin, M.Wang, et al.: Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan China. JAMA Neurol 77 (2020), pp 683-690
36. E.Ridruejo, A.Sozza.: The liver in times of COVID-19: what hepatologists should know Ann Hepatol(2020), 10.1016/j.aohep.2020.05.001
37. Israel A, Schaffer A, Cicurel A, et al: Large population study identifies drugs associated with reduced COVID-19 severity. Version 2. medRxiv. Preprint. NaNNaN [revised 2020 Oct 18].doi: 10.1101/2020.10.13.20211953
38. Delerive P, Fruchart JC, Staels B. : Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. J Endocrinol.2001;169:453–459.
39. Li K, Huang T, Zheng J, Wu K, Li D. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha: a meta-analysis. PLoS One. 2014;9: e88103.
40. Iqbal Z, Ho JH, Adam S, et al: Managing hyperlipidemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. Atherosclerosis. 2020;313:126–136.
41. Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic: [31 jul. 2020]. <<https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>>.
42. Greenhalgh T, Koh H, Car J. :Covid-19: a remote assessment in primary care. BMJ. 2020 Mar 25;368:1182.

## Dyslipidemia during COVID-19 pandemic: How to handle a potential risk factor

G. Hatzigeorgiou, V. Voudris, G. D. Athanassopoulos

*Cardiology Section OCSC*

**Summary:** Specific categories of patients in the current period of the pandemic are those with dyslipidemia. Even though the role of dyslipidemia in the outcome of COVID-19 remains unclear, however, the previous intake of statins represents a favorable prognostic parameter.

From the existing literature, during COVID-19 disease patients already on statins according to current recommendations, should continue their treatment because cardiovascular complications are common in this category of patients.

**Keywords:** COVID-19, dyslipidemia, statins.