

Universitatea de Medicină și Farmacie

« Carol Davila »

ATEROSCLEROZA LA PACIENȚII

CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

(aspecte clinice, imunologice, imagistice și terapeutice)

– Teză de doctorat –

Coordonator:

prof. dr. Alexandru Ioan

Autor

dr. Valer Pompilian

București 2009

PREMISE TEORETICE

Ateroscleroza reprezintă o problemă de sănătate publică de însemnată deosebită, având în vedere importanta morbiditate și mortalitate pe care o generează. Studiile de biologie moleculară ale ultimilor ani au dus la evidențierea caracterului inflamator al aterosclerozei, reconfirmând o ipoteză genial enunțată de către Rudolf Virchow acum mai bine de un veac și jumătate.

Lupusul eritematos sistemic (LES) este, cum bine se știe, un prototip al bolilor prin agresiune autoimună. Una din numeroasele fațete ale tabloului clinic al acestei boli este ateroscleroza accelerată. O afirmație amplu citată este aceea a lui Urowitz care găsește ateroscleroza responsabilă de cel de-al doilea vârf de mortalitate în LES (1). O altă dată epidemiologică clasică este aceea că pe segmentul de populație reprezentat de femeile între 35-45 ani boala cardiacă ischemică apare de 50 ori mai frecvent la pacientele cu LES decât la populația de control (2). Sub acest aspect LES constituie un veritabil „model experimental” uman de ateroscleroză. Prevalența crescută a aterosclerozei la pacienții cu LES a fost inițial atribuită unui exces de factori de risc clasici prezenți la lupici. O analiză epidemiologică atentă a relevat însă că singur acest exces de factori de risc clasici este insuficient pentru a explica frecvența mare a aterosclerozei (3). Au fost incriminați, în mod suplimentar, factori ce țin de patogenia inflamatorie a LES, dar și de tratamentul acestuia. Situația coexistenței a două boli inflamatorii – una „clasică” (LES) și alta „atipică” poate furniza informații utile pentru a înțelege mai bine numeroasele aspecte încă necunoscute privind patogenia celor două boli.

Interferențele: LES-ateroscleroză-inflamație au și consecințe terapeutice: medicamente cu acțiune antiinflamatorie de tipul hidroxiclorochinului sau citotoxicelor au și efect antiaterosclerotic la pacienții cu LES, iar pe de altă parte statinele, folosite curent în profilaxia aterosclerozei au și efect antiinflamator, iar

unele studii le atribuie și diminuarea activității LES. În fine, molecule biologice precum anexina A5, a cărei implicare în afectarea vasculară a fost studiată până acum doar în laborator, au pătruns și în terapie.

Sindromul antifosfolipidic, conturat în ultimele decade drept o entitate bine definită, prezent fie ca atare, fie însoțind o patologie de tip imunoinflamator, infecțios sau neoplazic, este asociat la o minoritate de pacienți cu manifestări nu numai trombotice, ci și cu ateroscleroză accelerată. Mecanismul acesteia pare a fi cel puțin parțial descifrat, prin descoperirea capacității B2GPI de a se lega de oxLDL, anticorpilor împotriva acestui complex fiind un marker important de risc vascular, atât trombotic, cât și aterosclerotic.

Interferențele între inflamație, tromboză și ateroscleroză constituie un domeniu fascinant și totodată o provocare pentru studii viitoare.

SCOPURILE LUCRĂRII:

- Evidențierea lupusului eritematos sistemic (LES) drept factor important de risc pentru apariția aterosclerozei (atât a celei precoce, subclinice cât și a complicațiilor acesteia).
- Stabilirea de corelații între aterogeneza la lupici și particularități fiziopatologice ale bolii de fond-și anume: activitatea LES, prezența sindromului antifosfolipidic (SAFL) secundar, tulburări ale metabolismului lipidic cu implicare autoimună precum anticorpi antiapoB100 și antioxLDL, procesul de apoptoză, nivelul anexinei A5 (ANXA5);
- Evaluarea influențelor pro- sau antiaterogene exercitate de medicația utilizată în terapia LES;
- Elaborarea unui profil al pacientului cu LES și ateroscleroză accelerată;
- Formularea unor recomandări terapeutice pentru profilaxia primară și secundară a complicațiilor aterosclerozei la pacienții cu LES.
- Pe un plan mai general: de a determina dacă mecanisme autoimune se manifestă în determinismul și progresia inflamației în ateroscleroză.

CAZUISTICA, MATERIAL SI METODE:

Studiul, de tip prospectiv, a cuprins 132 pacienți cu LES internați în clinica medicală a spitalului clinic Colentina între 2003-2008. Aceștia au fost subîmpărțiți într-un lot care prezenta manifestări clinice atribuibile aterosclerozei (lotLES/ATS, n=32) și altul fără asemenea manifestări (lot LESnonATS, n=100). Manifestările avute în vedere au fost: infarct miocardic (acut sau sechelar), angor pectoris, ischemie EKG, hipokinezie segmentală (ecografic), AVC ischemic, boala arterială periferică. Pentru o parte din determinări s-a constituit și un grup de persoane sănătoase (martori sănătoși, n= 50).

Pacienții cu LES satisfăceau criteriile ACR pentru acest diagnostic; pacienții cu sindrom antifosfolipidic secundar întruneau criteriile Sapporo. Pacienții au fost evaluați clinic, biologic și cardiovascular timp de 1 an. Au fost excluși din studiu : pacienții cu insuficiență renală severă (creatinină > 3mg/dl), gravidele, cazurile cu debut sub 6 luni, fumătorii.

Protocolul de evaluare a inclus următoarele:

- examen clinic
- probe paraclinice „uzuale”
- teste imunologice: probe „convenționale”; teste ELISA pentru diagnosticul LES (anti ADN dublucatenar, antiRo, antiSm, antiLa); teste (de coagulare și ELISA) pentru anticorpi antifosfolipidici; markeri ai perturbărilor imunologice ale metabolismului lipidic (antioxLDL, antiapoB100); anexina A5 (nivel seric); markeri ai procesului de apoptoză (fas-apoI-nivel seric).
- explorare cardiovasculară: EKG, ecografie Doppler carotidiană cu estimarea indexului intimomedial (intimomedial thickness, IMT) - ca marker al încărcăturii aterosclerotice și a vasodilatației flux-mediate (flow-mediated dilation, FMD) - ca marker al disfuncției endoteliale. La pacienții simptomatici din punct de vedere cardiovascular s-a completat investigația cu: EKG de efort, test Holter, eventual coronarografie.

Metodele statistice: a fost utilizat un pachet statistic tip SPSS, cu ajutorul căruia au fost realizate următoarele estimări: statistică descriptivă, comparații, corelații, estimări de riscuri, regresie multiplă.

REZULTATE:

1) STATISTICA DESCRIPTIVĂ:

- Prevalența manifestărilor clinice ale LES în cele două loturi înregistrează o predominanță a manifestărilor cutanate, articulare, neurologice și a serozitelor în lotul LESnonATS față de celălalt lot.
- Activitatea LES în lotul cu ateroscleroză clinic manifestă a fost mai mică decât în celălalt lot (fig. Nr 1):

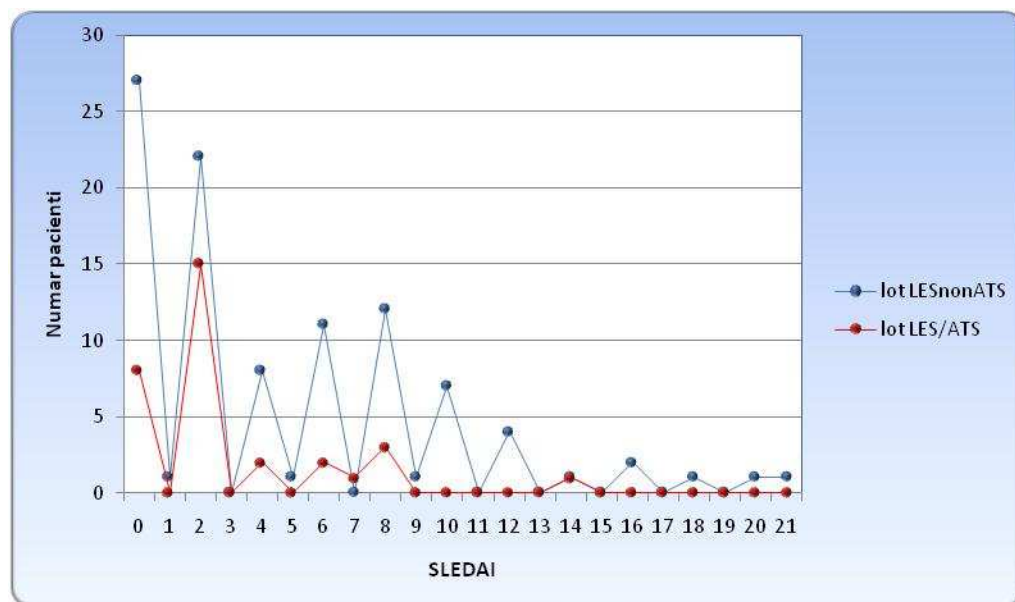


Fig. Nr. 1: Scorul SLEDAI la cele două grupuri de pacienți

- Principalele manifestări atribuibile aterosclerozei au fost: ischemia EKG (37%), angorul stabil (18%), modificările ecocardiografice: hipokinezie segmentală-12%, disfuncție diastolică-10%, scădere fracție ejeție VS-6%, insuficiență cardiacă (4%), boală arterială periferică (4%), antecedente infarct miocardic acut (2%), antecedente accident vascular cerebral (2%).
- Tratamentul cu hidroxiclorochin a fost folosit în proporții similare în lotul LES/ATS (81,25%) și nonATS (84,0%).
- Medicația imunosupresoare a fost utilizată la 9,38% din pacienții lotului LES/ATS și la 13,0% din cei nonATS; probabil procentul mai mare în acest ultim lot se datorează scorului SLEDAI superior.
- Doza medie de prednison a fost de 12,87 mg/zi în lotul LES/ATS și de 19,47 mg/dl în lotul nonATS.
- Statinele au fost utilizate la 62,5% din pacienții lotului LES/ATS și la 31,05 % dintre cei nonATS
- Factorii de risc clasici ai aterosclerozei au fost întâlniți cu frecvențe similare în cele două loturi: HTA 30,3% în lotul LES/ATS față de 24% în cel nonATS; dislipidemiile (42,42% vs 37%); diabet zaharat (6,06% vs.7%).
- Anticorpii antifosfolipidici au fost întâlniți cu frecvență mai mare în lotul LES/ATS față de cel nonATS: lupus anticoagulantul-24,24% vs. 20,0%, anticorpii anticardioplină-24,24% vs. 17,0%, antiB2GPI-15,15 vs. 10,0%.
- Principalii parametri estimați ecografic (FMD,IMT) si ELISA (antiapoB100, antioxLDL, anexina A5, fas/apoI) sunt redați în tabelul nr 1:

	Martor					LESnonATS					LES/ATS				
	N	Min	Max	VM	SD	N	Min	Max	VM	SD	N	Min	Max	VM	SD
FMD	50	6,000	16,000	10,830	2,027	100	1,000	6,400	3,655	1,321	32	0,500	5,400	1,900	1,347
IMT	50	0,540	0,780	0,664	0,043	100	0,540	0,990	0,783	0,1026	32	0,660	1,050	0,924	0,0965
antiapoB100	50	48,100	72,300	61,248	6,151	100	56,762	1978,200	388,422	405,988	32	5,386	1470,900	499,722	335,139
antioxLDL	50	121,700	178,600	151,558	10,679	100	33,413	640,000	295,442	125,489	32	107,616	605,446	383,662	135,464
Anexina A5	50	1,000	4,600	2,849	1,009	100	1,096	82,377	9,691	13,362	32	2,904	50,737	18,994	15,807
FAS/APO I	50	2,870	8,550	5,732	1,150	100	22,220	87,740	62,079	11,681	32	22,220	85,470	59,190	13,837

Tabel nr 1: Principalii parametri estimați ecografic (FMD,IMT) si ELISA (antiapoB100, antioxLDL, anexina A5, fas/apoI) în cele trei loturi de pacienți

2) COMPARAȚII ÎNTRE LOTURI:

Comparație:LES/ATS-LESnonATS-martor (tabel nr 2):

- Există diferențe semnificative între lotul LES/ATS și cel LESnonATS în privința:IMT,antioxLDL,anexinaV (în sensul unor valori mai MARI în lotul LES/ATS) și FMD (mai MIC în lotul LES/ATS).
- Ambele loturi de pacienti cu LES (LES/ATS+LESnonATS) au valori semnificativ diferite ale celor 6 parametri față de grupul de martori sănătoși.

	Lot Martor – Lot LESnonATS			Lot LESnonATS – Lot LES/ATS			Lot Martor – Lot LES/ATS		
	Semnif.	Sig	CI (95%)	Semnif.	Sig	CI (95%)	Semnif.	Sig	CI (95%)
FMD	Da	0,00	6,55 ÷ 7,80	Da	0,00	1,22 ÷ 2,29	Da	0,00	9,12 ÷ 9,74
IMT	Da	0,00	-0,01 ÷ -0,09	Da	0,00	-0,18 ÷ -0,10	Da	0,00	-0,30 ÷ -0,22
antiapoB100	Da	0,00	-407,75 ÷ -246,60	Nu	0,16	-268,11 ÷ 45,51	Da	0,00	-559,32 ÷ -317,63
antiOxLDL	Da	0,00	-168,95 ÷ -118,81	Da	0,00	-139,63 ÷ -36,81	Da	0,00	-281,03 ÷ -183,18
Anexina A5	Da	0,00	-9,51 ÷ -4,18	Da	0,00	-15,54 ÷ -3,09	Da	0,00	-21,85 ÷ -10,44
Fas/apoI	Da	0,00	-58,69 ÷ -54,01	Nu	0,25	-2,02 ÷ 7,80	Da	0,00	-58,46 ÷ -48,46

Tabel nr. 2: comparație între parametrii ecografici și ELISA la LES/ATS, LESnonATS și martori sănătoși

3) ESTIMAREA RISCULUI:

Am estimat riscul pentru boală cardiacă ischemică folosind tabele de tip crosstab, Risk Estimate și Mantel-Haenszel. Din tabelul nr .3 rezultă că la pacienții cu LES prezența anticorpilor antifosfolipidici se asociază cu un risc mare de ischemie, comparabil cu cel conferit de diabetul zaharat și superior celui asociat cu hipertensiunea arterială.

Factor	OR	95% CI	Sig	Risc
Vespertilio	0,25	0,07 – 0,90	0,033	Fără risc
Purpura	0,51	0,06 – 4,36	0,535	Fără risc
Raynaud	1,28	0,55 – 2,99	0,565	Risc mic
Livedo	0,43	0,19 – 0,98	0,045	Fără risc
Artrita	0,45	0,14 – 1,42	0,174	Fără risc
Pleurezie	-	-	-	-
Pericardita	-	-	-	-
Angor	-	-	-	-
TVP	0,61	0,07 – 5,45	0,613	Fără risc
Insuf. card.	-	-	-	-
SNC	0,17	0,02 – 1,33	0,091	Fără risc
SNP	0,51	0,14 – 1,85	0,302	Fără risc
Tulb. psihice	-	-	-	-
HTA	1,66	0,70 – 3,93	0,250	Risc mediu
FR (UI/ML)	1,14	0,38 – 3,45	0,820	Risc mic
AACL	9,38	3,82 – 23,05	0,000	Risc mare
LAC	10,22	4,10 – 25,48	0,000	Risc mare
ANTIB2GP	39,00	12,95 – 117,42	0,000	Risc mare
Diabet	43,82	14,28 – 134,44	0,000	Risc mare

Tab nr. 3: Riscul aterogen asociat cu diferite manifestări ale LES

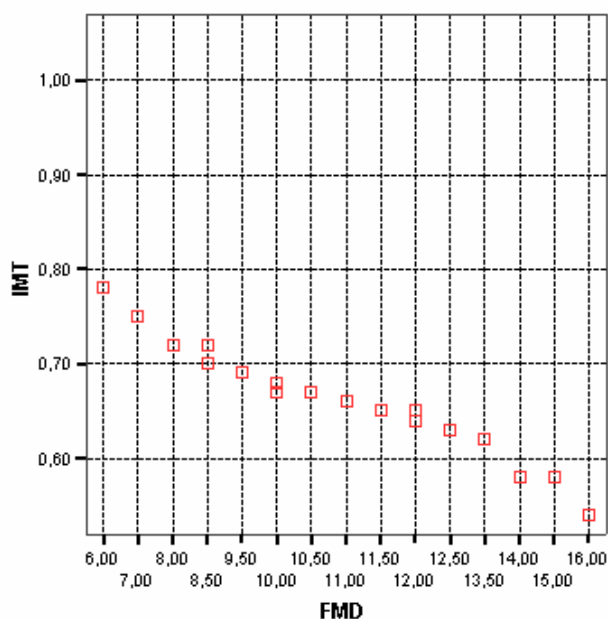
4) CORELAȚII STATISTICE:

Menționam în cele ce urmează câteva dintre corelațiile mai semnificative constatate la cele trei grupuri de pacienți.

- **Corelații lot martor-sănătoși (fig. nr. 2):**

**Fig. nr. 2: Corelații FMD-
IMT-lot martor sănătoși**

(Se observă o corelație înaltă între IMT și FMD: $R=-0,875$, $p=0,000$) care se va regăsi și la celelalte două grupuri de pacienți. Este vorba despre o ilustrare a legăturilor dintre ateroscleroza subclinică și disfuncția endotelială. Corelația este inversă, în sensul că valorile mai mari ale IMT sunt asociate cu valorile mai mici ale FMD).



- **Corelații lot LESnonATS:**

- IMT-FMD: corelație înaltă ($R=-0,911$, $p=0,000$); a se vedea explicația de la figura precedentă.
- Anexina A5-FMD: corelație moderată ($R=-0,425$, $p=0,000$). Ea reflectă legătura dintre înlocuirea ANXA5 de pe endoteliu, cu creșterea nivelului seric al acesteia și disfuncția endotelială. Este deosebit de important faptul că există o corelație între ANXA5 și disfuncția endotelială chiar și la pacienții fără complicații clinic manifeste ale aterosclerozei și deci cu leziuni ateromatoase aflate în stadii precoci. Literatura recentă descrie un

rol al ANXA5 în stadiile tardive ale aterogenezei (mai precis în procesul de aterotromboză, dar nu și în cele precoci.

- Anexina A5-IMT: corelație moderată ($R=0,422$, $p=0,000$) ce ilustrează conexiunile între ANXA5 și ateroscleroza subclinică (a se vedea și explicația de la paragraful anterior)
- Anexina A5-antioxLDL: corelație mică ($R=0,203$, $p=0,043$); sugerează asocierea statusului proaterogen caracterizat prin nivel seric ridicat al ANXA5 cu prezența antioxLDL; aceștia din urmă apar drept posibil proaterogeni.
- Anticorpul antiRo-HDLcolesterol: corelație mică ($R=-0,367$, $p=0,000$); ea este interesantă deoarece surprinde asocierea între un fenomen autoimun și dislipidemie la pacienții cu LES

- **Corelații lot LES/ATS:**

- IMT-FMD: corelație înaltă ($R=-0,890$, $p=0,000$), similară celei întâlnite la celelalte două grupe de pacienți.
- Anexina A5-FMD: corelație moderată ($R=-0,411$, $p=0,019$); a se vedea comentariul similar de la lotul LESnonATS
- Fas/apoI-antiADNdublucatenar: corelație moderată ($R=0,612$, $p=0,000$) care sugerează că procesul de apoptoză este mai intens la pacienții cu LES activ
- Fas/apoI-FMD: corelație slabă ($R=-0,372$, $p=0,036$) care sugerează asocierea apoptozei cu disfuncția endotelială.
- HDL-antiADNdc: corelație mică ($R=-0,389$, $p=0,028$); este un nou exemplu de proces imun asociat cu dislipidemie la pacienți cu LES (a se vedea mai sus asocierea HDL-antiRo).
- HDLcolesterol-trigliceride: corelație inversă, de slabă intensitate ($R=-0,415$, $p=0,018$) tipică pentru sindromul metabolic.

5) Regresie multiplă:

Prin această metodă statistică am încercat să determinăm măsura în care FMD și IMT sunt determinați de valorile a 4 parametri și anume: ANXA5, antiapoB100, antioxLDL, antifosfatidilserina. Ca metodă de lucru au fost folosite tabele tip: model summary, ANOVA, coefficients, correlation and tolerance.

Centralizarea rezultatelor:

FMD:

$$\text{FMD}_{\text{LESnonATS}} = -0,157 \cdot \text{antiApoB100} + 0,021 \cdot \text{antioxLDL} - 0,538 \cdot \text{AnexinaA5} - 0,001 \cdot \text{Antifosf.serina}$$

$$\text{FMD}_{\text{LES/ATS}} = -0,104 \cdot \text{antiApoB100} + 0,179 \cdot \text{antioxLDL} - 0,565 \cdot \text{AnexinaA5} - 0,130 \cdot \text{Antifosf.serina}$$

IMT:

$$\text{IMT}_{\text{LESnonATS}} = 0,175 \cdot \text{antiApoB100} - 0,025 \cdot \text{antioxLDL} + 0,519 \cdot \text{AnexinaA5} - 0,071 \cdot \text{Antifosf.serina}$$

$$\text{IMT}_{\text{LES/ATS}} = -0,103 \cdot \text{antiApoB100} + 0,202 \cdot \text{antioxLDL} + 0,366 \cdot \text{AnexinaA5} + 0,285 \cdot \text{Antifosf.serina}$$

Coeficienții numerici din ecuații măsoară gradul în care FMD, respectiv IMT depind de cele patru variabile.

Comentarii:

- În cazul FMD:
 - sunt diferențe majore între loturi;
 - ANXA5 este importantă și evoluția ei marchează valorile FMD;
 - La lotul LESnonATS doar ANXA5 influențează puternic valorile FMD;

- La lotul LES/ATS dispăre influența antiapoB100; ANXA5 are o influență de 2,5 ori mai puternică decât anti-oxLDL și de 4 ori mai puternică decât anti-fosfatidilserina.
- În cazul IMT:
 - sunt diferențe majore între loturi;
 - ANXA5 este importantă și evoluția ei marchează valorile IMT;
 - la lotul LESnonATS toți predictorii au influență asupra IMT, influența majoră având-o tot ANXA5;
 - la lotul cazurilor dispăre influența antiapoB100 și se nivelează influența celorlalte trei.
- Diferențele importante între lotul LES/ATS și nonATS sugerează un răspuns diferit al endoteliului vascular la stimuli proaterogeni în cele două loturi.

6) Influența factorilor de risc tradiționali ai aterogenezei:

Primele încercări ale cercetătorilor de a explica aterogeneza accelerată din LES au fost legate de faptul că acești pacienți prezintă un exces de factori de risc tradiționali. Într-un studiu clasic, Esdale a demonstrat că singur excesul de factori de risc tradiționali este insuficient pentru a explica acest fenomen și deci că mecanismele aterogene sunt în mare măsură intrinseci bolii (probabil de natură imunoinflamatorie). Am încercat să evaluăm influența factorilor de risc tradiționali selecționând din cele două loturi acei pacienți care prezintă câte un factor de risc clasic-ex: lupici hipertensivi, lupici dislipidemici șamd. Tabelele nr 4 și 5 ilustrează rezultatele obținute. Se observă că indiferent de factorul de risc luat în considerare: HTA, dislipidemie, diabet, nefropatie valorile IMT sunt mai mari, iar FMD mai mici la pacienții cu decât la cei fără ateroscleroză clinic manifestă. De asemenea, tendința IMT de a crește cu vârsta și a FMD de a scădea cu vârsta sunt mai

accentuate la pacienții din lotul LES/ATS decât la cei din lotul LESnonATS. Reiese clar că este vorba de influențe proaterogene ale lupusului și nu doar de un exces de factori de risc tradiționali.

FMD	Lot LES nonATS			Lot LES/ATS		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
HTA	24	3,2625	1,28767	11	1,6045	1,14115
DZ	7	2,8857	,98899	3	,5500	,05000
Dislipidemie	38	3,5421	1,29961	20	1,9350	1,49465
Fara factori de risc	47	3,9255	1,30991	6	2,3500	1,26293

IMT	Lot LES nonATS			Lot LES/ATS		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
HTA	24	,8158	,09855	11	,9445	,07942
DZ	7	,8471	,06626	3	1,0333	,02887
Dislipidemie	38	,7945	,10762	20	,9260	,10595
Fara factori de risc	47	,7621	,09684	6	,8950	,09439

Tabel nr 4 si 5: IMT și FMD la pacienții cu LES care asociază factori de risc tradiționali pt ateroscleroză

DISCUȚII:

1) Prevalența înaltă a aterosclerozei la pacienții cu lupus eritematos sistemic:

Lotul nostru de pacienți cu lupus eritematos sistemic este caracterizat de o prevalență înaltă a aterosclerozei clinic manifeste. Dintr-un total de 138 pacienți cu lupus, 37 au avut evenimente clinice atribuibile aterosclerozei, ceea ce reprezintă o prevalență de 26,81% - cifră deosebit de mare pentru o populație relativ tânără și predominant feminină.

În contrast cu aceasta surprinde numărul extrem de mic de infarcte miocardice acute (2 cazuri în antecedente, nici unul în perioada de urmărire). Aceasta reprezintă o prevalență de 5,4% din totalul pacienților cu lupus eritematos sistemic. B. Hahn (4) estima prevalența infarctului miocardic acut la pacienții cu lupus eritematos sistemic într-o plajă largă între 4 și 45 % (cifrele mai mari erau obținute în studiile ce utilizau markeri surogat). Este greu de furnizat o explicație a acestei prevalențe reduse a IMA la pacienții noștri. Este posibil ca ea să țină de prezența unor forme clinice particulare de lupus, de terenul genetic al pacienților sau de medicația utilizată. În legătură cu acest ultim aspect, menționăm îndeosebi folosirea extrem de frecventă la pacienții noștri a hidroxiclorochinului (ale carui proprietăți antiaterogene le vom discuta ulterior), dar și a imunosupresoarelor și statinelor.

2) Aterogeneza accelerată asociată altor boli cu patogenie imună/inflamatorie:

Frecvența leziunilor aterosclerotice la lupici este impresionantă. Situația nu este însă nicidecum unică; exacerbaria aterogenezei este comună multor boli cu

patogenie imunoinflamatorie. Sunt foarte numeroase situațiile în care „focul” inflamației este urmat de „cenușa” aterosclerozei.

Redau doar câteva exemple mai ilustrative:

- a) Poliartrita reumatoidă: Ateroscleroza accelerată este recunoscută drept o trăsătură a acestei boli (5, 6, 7). Folosirea medicației inductoare a remisiei și îndeosebi a medicației biologice, antiTNF alfa sau anti CD20 (8, 9, 10) a produs o scădere a riscului cardiovascular; analiza statistică a evidențiat în această privință o relație doză-efect.
- b) Boala Takayasu: Furnizează un bun exemplu, deoarece topografia leziunilor vasculare se suprapune în linii mari cu cea a aterosclerozei. Seyahi și colaboratorii (11) au evidențiat în boala Takayasu semne de ateroscleroză subclinică (plăci, index intimomedial crescut) cu o frecvență comparabilă cu cea din lupusul eritematos sistemic.
- c) Vasculitele ANCA pozitive, la care afectarea este cu precădere de vase medii și mici, sunt și ele asociate cu ateroscleroză precoce (12). Aceste date au alimentat speculații privind riscul aterogen conferit de anticorpii anticitoplasmă de neutrofil.
- d) Ateroscleroza posttransplant: după un transplant de cord, un factor major de limitare a supraviețuirii grefei este dezvoltarea unei boli arteriale hiperplazice mai adecvat denumită *arterioscleroză*. Aceasta are particularități morfologice ce o disting de ateroscleroza obișnuită: leziuni concentrice, difuze, cu afectare frecventă a arterelor intramurale. Un fapt important este acela că leziunile arteriale apar în ritm accelerat chiar la bolnavii care inițial nu aveau factori de risc pentru ateroscleroză (de exemplu: cei transplantați pentru cardiomiopatie dilatativă idiopatică). Aceasta sugerează un mecanism patogen diferit de cel al aterosclerozei comune. O altă constatare morfologică importantă este aceea că

arterioscleroza posttransplant se dezvoltă exclusiv pe vasele grefonului, nu și pe cele ale gazdei. Aceasta reflectă o patogenie imună, legată de diferențele antigenice între grefă și gazdă (13).

e) Afectarea luetică a aortei: favorizează dezvoltarea aterosclerozei rădăcinii aortei (localizare mai rară pentru ateroscleroza tipică), putând evolua către ocluzia ostiilor coronariene (14).

3) Factorii de risc tradiționali pentru ateroscleroză:

Nu au diferit semnificativ între pacienții cu și fără ateroscleroză clinic manifestă (hipertensiune arterială: 30,3 vs 24%, dislipidemie 42,42 vs 37 %, diabet zaharat 6,06 vs 7 %). Această diferență mică susține ideea că factorii de risc clasici, deși prezenți în exces la pacienții cu lupus eritematos sistemic, nu sunt în întregime responsabili de prevalența crescută a aterosclerozei; la aceasta contribuie suplimentar un cumul de factori legați de activitatea bolii, dar și de tratamentul acesteia (3). Exemple în acest sens sunt: inflamația cronică, anticorpii antioxLDL, anti β 2GPI și antiapoAI, oxidarea lipoproteinelor serice, corticoterapia.

4) Gradul de activitate al LES-influențe asupra aterogenezei:

În studiul nostru activitatea LES exprimată prin scorul SLEDAI este semnificativ mai mică ($p=0,019$) la lotul cu ateroscleroză clinic manifestă decât la cei fără. Această constatare este în sensul lucrărilor lui Roman și Asanuma (15, 16) care observaseră de asemenea o mai mare frecvență a aterosclerozei la pacienții cu activitate mai redusă a bolii. Pacienții cu cea mai mică prevalență a aterosclerozei erau cei cu scoruri SLEDAI mari, cu o pleoră de autoanticorpi (îndeosebi antiSm, dar și antiRNP și anticardiolipinici) și cu tratamente energice: corticoterapie în doză mare, imunosupresie. În studiile menționate absența anticorpilor antiSm s-a corelat

cu ateroscleroza. La pacienții noștri absența anticorpilor antiRo a constituit un factor de risc pentru ateroscleroză. Forma mai „mocnită” a LES ar fi cea mai aterogenă. Este greu de spus dacă aceasta este consecința profilului citokinic diferit sau dacă este un efect al terapiei (aspecte privind efectele pro- și antiaterogene ale terapiei LES vor fi discutate mai jos).

5) Implicații terapeutice în aterogeneza din LES:

O multitudine de medicamente utilizate în terapia LES au efecte semnificative pro- sau antiaterogene. Vom discuta în cele ce urmează câteva clase importante și anume: corticoterapia, imunosupresoarele, statinele, glitazonele, fibratii, hidroxiclorochinul.

a) Corticoterapia:

Este clasic percepută drept proaterogenă. Mai multe studii identifică doza cumulativă de prednison printre factorii de risc ai aterosclerozei în LES (17). Un alt argument al efectului proaterogen al corticoizilor este acela ca în sindromul și boala Cushing ateroscleroza accelerată constituie o trăsătură clinică principală. Cauza principală este insulinorezistența indusă de corticoizi. (O observație clinică semnificativă este aceea că dispoziția țesutului adipos în Cushing seamănă cu cea din sindromul metabolic, caracterizat prin insulinorezistență).

Dovezi privind efectul proaterogen al corticoizilor vin și din zona experimentelor de laborator. Hermanowsky-Vosatka (18) arată că, la șoarece, inhibarea 11 β hidroxisteroiddehidrogenazei tipI (enzima implicată în conversia intracelulară a cortizonului inactiv în cortizon activ) are efect antiaterosclerotic și de asemenea ameliorează sindromul metabolic.

Există însă și opinia contrară, anume că medicația corticoidă ar avea efecte antiaterogene. Aici pot fi incluse mai vechile experimente pe șoarecele Watanabe (model experimental de hipercolesterolemie familială), datând din

1989, în care administrarea de hidroclortison acetat avea efect frenator asupra inițierii și progresiei plăcilor de aterom (19).

Efectul proaterogen al corticoizilor este pus sub semnul întrebării și de studiile lui Roman și Asanuma, pe care le-am mai menționat anterior. Autorii au observat că tocmai pacienții cu mai puține plăci de aterom și cu index intimomedial mai mic erau cei cu doza mai mare de prednison.

În studiul nostru, doza medie de prednison a fost mai mică în lotul cu ateroscleroză clinic manifestă față de cel fără ateroscleroză. (12,87 mg față de 19,47 mg), fapt concordant cu un scor SLEDAI mai mic la primul grup comparativ cu cel de-al doilea. Analiza statistică arată însă că diferența între doze a fost nesemnificativă ($p=0,270$). Este neclar dacă diferențele reflectă existența unor subseturi de LES mai aterogene decât altele sau dacă există un efect real antiaterogen al cortizonului.

b) Hidroxiclorochinul:

A fost utilizat frecvent (81,25% - la lotul cu ateroscleroza clinic manifesta și 84% la lotul fără). Aceasta explică poate faptul că prevalența unor complicații severe ale aterosclerozei precum infarctul miocardic acut este mai mică la pacienții noștri față de datele clasice din literatura internațională. Efectele ateroprotective ale hidroxiclorochinului la pacienții cu LES au fost demonstrate în cohorta Hopkins (20) și de asemenea în studiul lui M. Roman, anterior citat. Efectele pozitive ale hidroxiclorochinului sunt probabil multifactoriale, incluzând diminuarea activității LES, scăderea nivelului anticorpilor antifosfolipidici, efecte antiagregante, hipolipemiante și - nu în ultimul rând - corticoid-sparing. Unele dintre aceste efecte sunt mediate de diminuarea funcției lizozomale. Efectele antiagregante al hidroxiclorochinului au fost intuite încă din anii '70 de un grup de ortopezi britanici care au folosit acest medicament pentru profilaxia trombozelor postoperatorii.

c) Statinele:

Au fost utilizate în terapie în procent de 62,5% în lotul LES/ATS și de 31% în cel de LESnonATS. Diferența contrastează cu cea mult mai mică înregistrată între prevalențele dislipidemiilor în cele două loturi, fiind deci clar că în multe situații statinele au fost utilizate pentru efectele nonlipidice.

Statinele exercită un indiscutabil efect antiaterosclerotic, realizat pe de-o parte prin mecanism hipolipemiant (reduc colesterolul și trigliceridele, cresc HDL colesterolul) iar pe de altă parte prin efecte antiinflamatoare și imunomodulatoare.

Efectele antiinflamator și imunomodulator (așa-numite „pleiotrope”) sunt realizate prin reglarea procesului de prenilare posttranscripțională a unei varietăți de proteine, inclusiv Ras și Rho. Acestea din urmă au roluri în mobilitate, proliferare, diferențiere și supraviețuire celulară. Reglarea prenilării este efectuată de metaboliții situați „în aval” de HMGCoA reductaza (geraniil și farnozilpirofosfatul), ceea ce face ca efectele hipolipemiante și pleiotrope ale statinelor să interfere.

Prezența efectelor imunomodulatoare și antiinflamatoare ale statinelor a deschis largi orizonturi de utilizare a acestora în boli dintre cele mai diverse, precum: scleroza multiplă, artrita reumatoidă, imunosupresie posttransplant, boli renale cronice, sindrom antifosfolipidic și multe altele.

În ceea ce privește efectul ateroprotector, reamintim faptul că studii clasice precum 4S au arătat o puternică scădere a numărului de evenimente vasculare, în contrast cu o mult mai modestă reducere a încărcăturii aterosclerotice (de circa un procent). Recent a fost realizat trialul ASTEROID, ce a utilizat terapie de mare intensitate cu statine (rosuvastatin 40 mg/zi). În aceste condiții, autorii au obținut o scădere a volumului ateroamelor de 9,1% sugerând că la doze foarte mari este posibilă chiar regresia francă a leziunilor aterosclerotice.

Statinele în LES au fost studiate experimental pe o sușă de șoareci (gld.apoE-/-) (146), care dezvoltă spontan atât LES cât și hipercolesterolemie. Aceștia au fost tratați cu statine iar ulterior s-a observat (histopatologic)

diminuarea severității leziunilor lupice, reducerea nivelului unor citokine proinflamatorii –și aceasta în condițiile în care colesterolemia nu scăzuse notabil.

Utilizarea tot mai extensivă a statinelor pentru „protecție vasculară” într-o varietate de boli este pe cale să transforme această clasă terapeutică într-o veritabilă „aspirină a secolului XXI”.

Siguranța în utilizare a statinelor este o problemă ce framântă lumea medicală, îndeosebi având în vedere larga utilizare a acestui grup de medicamente. În 2006, grupul de studiu pentru siguranța statinelor din cadrul National Lipid Association din SUA (21) a elaborat câteva concluzii, sistematizate pe patru domenii: ficatul, mușchiul striat, rinichiul, sistemul nervos.

- Ficatul: cel mai adesea statinele produc hepatocitoliza asimptomatică, de mică amplitudine, adesea cu remisie spontană în ciuda menținerii tratamentului. Citoliza dispare totdeauna după oprirea medicației și nu determină afecțiuni hepatice sechelare. Aceste constatări fac ca necesitatea de monitorizare a transaminazelor sub tratament cu statine să fie relativă.
- Mușchiul striat: ocazional se produc mialgii sau creșteri de creatinkinază (1,5-3% cazuri) dar o miozita francă și severă este rară (miopatia, cu nivele CK de peste 10 ori normalul are prevalența de 5/100000 iar rabdomioliza -1,6/100000). Efectul a fost descris la toate statinele; acesta pare a fi mai redus la fluvastatină și pravastatină (corelat probabil cu efectul mai redus de inhibiție a HMGCoA al acestora). Cerivastatina (retrasă de pe piață în 2001) avea o toxicitate musculară de 5-7 ori mai mare decât a celorlalte statine, producând inclusiv rabdomioliză și deces. Grupul de studiu menționat recomandă monitorizarea CK doar la pacienții simptomatici; oprirea statinei este necesară numai în caz de simptome intolerabile sau rabdomioliză.

- Rinichiul: este afectat semnificativ în cursul tratamentului cu statine doar în cazul excepțional al rabdomiolizei. A mai fost rar descrisă o proteinurie izolată, lipsită de importanță și a cărei prezență nu necesită oprirea tratamentului.
- Sistemul nervos: rar a fost descrisă o neuropatie periferică asociată cu tratamentul cu statine. Apariția acesteia impune în primul rând excluderea unor cauze mai frecvente de polineuropatie și abia ulterior retragerea statinei și observarea evoluției afectării neurologice.

Concluzia poate fi aceea că reacțiile adverse ale statinelor sunt relativ rare și cel mai adesea blânde, fapt ce trebuie pus în cumpănă cu importantul lor efect de protecție vasculară.

d) Imunosupresoarele:

- Ciclofosfamida: a fost utilizată mai frecvent la grupul de pacienți fără ateroscleroză clinic manifestă decât la celălalt grup. Explicația poate rezida fie în scorul SLEDAI mai mare pe care îl au în studiul nostru pacienții fără manifestări clinice ale aterosclerozei, fie într-un efect antiaterogen propriu-zis al ciclofosfamidei.

În studiile lui Roman și Asanuma pacienții tratați cu ciclofosfamidă aveau semnificativ mai puține plăci decât cei netratați. O ipoteză patogenică interesantă este aceea că tratamentul cu ciclofosfamidă induce o „resetare” a parametrilor endoteliului vascular, făcându-l mai rezistent la acțiunea factorilor proaterogeni.

- Azatioprina: aprecierile din literatură în legătură cu acest medicament sunt aparent contrare celor enunțate despre ciclofosfamidă. Astfel, un studiu (22) identifică tratamentul cu azatioprină drept factor de risc pentru ateroscleroza subclinică în LES. Faptul, curios la prima vedere, ar putea fi explicat prin corelația: nefropatie-tratament cu imuran (insuficiența renală cronică este, după cum se știe, un factor de risc pentru

ateroscleroză). O altă explicație, complementară celei dintâi, este că azatioprina are un efect antiinflamator și imunosupresor mai mici decât ciclofosfamida și deci efectele benefice asupra endoteliului sunt de amploare mai redusă.

e) Glitazonele (tiazolidindione): au fost utilizate la doar doi pacienți din lotul nostru, ambii asociind diabet zaharat tip II, unul din grupul cu ateroscleroză clinic manifestă, celălalt din grupul fără manifestări clinice aterosclerotice. Numărul mult prea mic nu permite o evaluare a efectului cardiovascular al medicamentului.

Experiența clinică internațională cu glitazonele, datând din 1997, găsește aceste medicamente utile în primul rând în tratamentul diabetului zaharat. Acțiunea este de sensibilizare la insulină (preponderent periferică, la nivelul țesuturilor insulinosensibile). Mecanismul este mediat de modularea receptorilor activați de proliferatorii peroxizomilor-tip gamma (peroxisome proliferator activated receptors). Modularea activității receptorilor PPAR nu mediază doar efectele antidiabetice, ci și efectele antiaterosclerotice (23). PPAR sunt membri ai familiei receptorilor nucleari. Ei formează factori transcripționali care reglează căi metabolice importante. PPAR gamma sunt activați de către glitazone, iar PPAR alfa- de către fibrați. Totodată glitazonele au stârnit interes și prin alte efecte independente de cel antidiabetic: reducerea indexului intimomedial, normalizarea funcției endoteliale, diminuarea dislipidemiilor, scăderea tensiunii arteriale, ameliorarea coagulării și a fibrinolizei. Aceste efecte vor determina o utilizare crescândă a glitazonelor pentru protecție vasculară, chiar și la pacienții fără diabet zaharat.

Eficiența glitazonelor în protecția vasculară a fost sugerată în studiul PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events); studiul a demonstrat o scădere semnificativă a endpointurilor secundare de

tipul: mortalitate de toate cauzele, infarct miocardic nonfatal și accident vascular cerebral; endpointul primar (mortalitate de toate cauzele, infarct miocardic nonfatal, accident vascular cerebral, sindroame coronariene acute, intervenții chirurgicale sau endovasculare la nivelul coronarelor sau arterelor periferice, amputații) a suferit însă o scădere nesemnificativă (24).

f) Fibratii: Au fost utilizați în studiul nostru la un număr redus de pacienți (2 în lotul cu manifestări clinice ale aterosclerozei, 3 în celălalt lot) care nu permite elaborarea vreunei concluzii. În literatură, fibratii sunt recunoscuți pentru efectele: hipolipemiant, antiinflamator, de protecție vasculară. Toate acestea sunt mediate de stimularea receptorilor PPAR alfa.

Efectele lipidice sunt următoarele: scăderea trigliceridelor; creșterea HDLcolesterolului (medicate de creșterea transcripției lipoproteinlipazei și de represiia inhibitorului acesteia, apoCIII); creșterea expresiei HDLapolipoproteinelor apoAI și apoAII.

Efectele antiinflamatoare pot fi exemplificate de: scăderea expresiei moleculelor de adeziune (ex: VCAM1), scăderea expresiei factorului tisular la nivelul monocitelor, scăderea eliberării matrixmetaloproteinazelor de către monocite. Multe gene inhibate de fibratii depind de NFkB.

Efectele de protecție cardiovasculară ale fibratilor au fost demonstrate în patru mari studii: BIP (Benzofibrate Infarction Prevention), FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), HHS (Helsinki Heart Study) și VA-HIT (Veterans Affairs HDL Intervention Trial). Toate aceste studii au evidențiat scăderea semnificativă a riscului de evenimente cardiovasculare majore.

Teoretic efectele (lipidice și nonlipidice) ale fibratilor și statinelor pot fi complementare și sinergice.

6) Anticorpii antifosfolipidici:

Au fost semnalati mai frecvent în lotul de pacienți cu ateroscleroză clinic manifestă decât în celălalt lot de bolnavi lupici. Faptul este compatibil cu un efect proaterogen al AAFL.

În literatură sunt multe date care susțin că un subset de pacienți cu SAFL dezvoltă ateroscleroză precoce. Încă din anii 80 se descoperise că pacienții cu SAFL dezvoltă mai frecvent infarct miocardic acut. Se considera pe atunci că AAFL apar secundar leziunii miocardice. Alte studii, precum cel al lui Jimenez (25) descriu - în mod previzibil - o prevalență crescută a aterosclerozei la pacienții cu LES și SAFL secundar, în schimb la pacienții cu SAFL primar observă o prevalență similară cu cea de la subiecții sănătoși.

Efectul proaterogen al AAFL și-a găsit confirmarea și în experimentele de laborator ale lui George (26). Autorul a demonstrat un efect proaterogen al AAFL β 2GPI dependenți și β 2GPI independenți și de asemenea a evidențiat faptul că și imunitatea celulară contra β 2GPI are efect de exacerbare a aterogenezei.

Mecanismul prin care AAFL intervin în patogenia aterosclerozei este legat de proprietatea oxLDL de a forma complexe imune nedisociabile cu β 2GPI. Asemenea complexe imune au fost identificate într-o gamă largă de boli având drept numitor comun suferința vasculară, precum: LES, SAFL, insuficiența renală cronică, diabetul zaharat și chiar la unii bolnavi cu infarct miocardic acut. Complexul oxLDL- β 2GPI este puternic imunogen și determină apariția unor autoanticorpi tip IgG, care au fost identificați doar în LES și SAFL și sunt puternic corelați cu trombozele arteriale. Acești autoanticorpi pot de asemenea fi priviți ca markeri serologici de risc aterogen în SAFL și boli autoimune. Complexele imune menționate sunt endocitate rapid și masiv de către macrofage, fapt mediat atât de receptorii tip scavenger cât și de receptorii Fc γ R.

7) Anexina A5:

a) În studiul nostru , valorile serice ale anexinei A5 sunt semnificativ mai mari la pacienții cu față de cei fără ateroscleroză clinic manifestă. Este de presupus că sursa anexinei A5 este reprezentată de substanța dislocată de pe endoteliu. Anexina A5 este o moleculă cu proprietăți antitrombotice și antiaterosclerotice importante. Tulburările metabolismului anexinei A5 au fost incriminate în patogenia avorturilor spontane, a trombozelor și a aterosclerozei precoci la pacienții cu LES. Mecanismul major al acestor tulburări este tocmai dislocarea anexinei A5 de pe endoteliu de către AAFL și în mai mică măsură de către alți autoanticorpi legați de activitatea LES (27).

b) În lotul de pacienți cu ateroscleroză clinic manifestă, anexina A5 se corelează cu FMD ($R = -0,41$, $p = 0,01$) sugerând faptul că disfuncția endotelială se asociază cu înlocuirea anexinei A5 de pe endoteliul vascular. Aceasta are drept consecințe pe de-o parte creșterea nivelului seric al anexinei A5, iar pe de altă parte un fenotip protrombotic și proaterogen al endoteliului.

c) În lotul de lupici fără ateroscleroză clinic manifestă corelația anexină A5 - vasodilatație flux-mediată a fost similară cu cea de la pacienții cu ateroscleroză ($R = -0,425$, $p = 0,01$). Faptul este de o extremă însemnătate, întrucât sugerează implicarea ANXA5 încă din stadiile precoce ale aterogenezei; literatura medicală recentă relevă un rol al ANXA5 doar în stadiile tardive ale plăcii de aterom, mai precis în procesul de aterotromboză (27).

d) Utilitatea anexinei A5 în diagnostic și terapie: studiile ultimilor ani acordă o importanță crescândă anexinei V, atât pentru implicarea sa în patologia vasculară, cât și pentru rolul său în sindromul antifosfolipidic, pentru corelația cu procesul de apoptoză, pentru efectul antitrombotic și pentru capacitatea de internalizare celulară a acestei molecule (28).

- Interferența anexinei A5 cu procesul de apoptoză a permis utilizarea sa pentru detectarea in vitro dar și in vivo a celulelor apoptotice.
- Efectele antitrombotice vor permite - ca aplicație clinică - utilizarea anexinei A5 în tratamentul trombozelor vasculare.
- Capacitatea de internalizare celulară a anexinei A5 va permite administrarea sa ca vector pentru penetrarea intracelulară a unor medicamente cardiovasculare sau oncologice.

8) OxLDL și anticorpilor antioxLDL:

În studiul nostru, anticorpilor antioxLDL au fost identificați semnificativ mai frecvent la pacienții cu ateroscleroză clinic manifestă decât la cei fără ateroscleroză ($p=0,02$). Faptul poate sugera o semnificație proaterogenă a prezenței anticorpilor antioxLDL.

Există controverse în literatură privind efectul acestor autoanticorpi asupra aterogenezei: unele studii apreciază antioxLDL ca fiind proaterogeni (29, 30), altele-drept neutri sau chiar antiaterogeni (31). Probabil sursa acestor rezultate contradictorii este marea diversitate structurală și posibil funcțională a antioxLDL. OxLDL sunt un deosebit de important (poate cel mai important) promotor al aterosclerozei. Efectele proaterogene au mecanisme atât toxice cât și imunologice. Cele din urmă sunt de cel puțin trei tipuri: anticorpilor antioxLDL, imunitate celulară antioxLDL, maturarea celulelor dendritice.

Trebuie reamintit că nu doar oxLDL sunt proaterogene, ci și alți produși de oxidare a fosfolipidelor. Astfel sunt supuși oxidării: acizii grași polinesaturați, apoB100, HDL colesterolul. Referitor la acesta din urmă, el se transformă într-un HDL proinflamator (piHDL), caracterizat printr-o cantitate redusă de apoA1. piHDL a fost identificat la 40% din bolnavii cu LES, la 20% din pacienții cu artrită reumatoidă și la doar 4% din subiecții sănătoși. Prezența sa este considerată un marker de ateroscleroză subclinică. (32).

Efectul patogen al fosfolipidelor oxidate depășește clar cadrul aterosclerozei; aceste substanțe sunt implicate în patogenia unor boli extrem de variate, precum: LES, SAFL, artrita reumatoidă dar și: scleroza multiplă, boala Alzheimer, boala Parkinson (33).

9) Anticorpul antiapoB100 și profilul lipidic:

Acești autoanticorpi au fost semnalati semnificativ mai frecvent la lupicii cu decât la cei fără ateroscleroză clinic manifestă ($p=0,02$). Aceasta ilustrează modul în care interferențele între metabolismul lipidic și autoimunitate sunt implicate în aterogeneza la lupici.

Mai bine studiați au fost anticorpul antilipoproteinlipază, ce au fost identificați la peste 50% din pacienți. Ei determină o dislipidemie asociată puseului lupic, cu un profil foarte asemănător sindromului metabolic (34, 35).

Așadar, la pacienții cu lupus eritematos sistemic dislipidemia are în mare măsură o patogenie autoimună și poate fi privită atât ca un factor de risc tradițional pentru ateroscleroză, cât și ca un factor specific bolii.

10) Corelații: dislipidemie-autoimunitate:

La pacienții cu ateroscleroză clinic manifestă trigliceridele s-au corelat negativ cu antiADN dublucatenar ($R = -0,412$, $p=0,02$) și cu scorul SLEDAI ($R = -0,573$, $p=0,02$). S-a înregistrat tot la același lot o corelație pozitivă între HDL colesterol și antiADN dublucatenar ($R = 0,381$, $p=0,02$) și antiRo ($R = 0,547$, $p=0,01$). Toate aceste corelații au lipsit la lotul de lupici fără manifestări clinice de ateroscleroză. Interrelațiile dislipidemie-autoimunitate la lupici sunt cunoscute (vezi mai sus). În studiul nostru însă dislipidemia (cu creșterea trigliceridelor și scăderea HDL) a apărut mai degrabă la pacienții cu activitate mai redusă a bolii.

11) Fas/apoI (marker al apoptozei):

Acesta a înregistrat diferențe semnificative între pacienții cu LES și martori-sănătoși dar nu au existat diferențe semnificative între lupicii cu și fără ateroscleroză clinic manifestă. La pacienții cu ateroscleroză fas/apoI a înregistrat corelații cu nivelul antiADNdc ($R = -0,612$, $p = 0,00$) și cu SLEDAI ($R = -0,523$, $p = 0,002$); în lotul fără ateroscleroză aceste corelații au lipsit.

Fas/apoI este un marker al procesului de apoptoză. Acesta intervine în mod limitat în stadiile precoci ale aterogenezei (stadii în care poate chiar avea un rol antiaterogen). Rolul major al apoptozei se manifestă însă în stadiile tardive ale plăcii, fiind implicată în mecanismele rupturii și trombozei plăcii (36, 37). Inductorii apoptozei sunt numeroși și includ: fas ligand, TNF, TRAIL, starvation growth factor, specii de oxigen reactive. Indiferent de tipul inductorilor, apoptoza este mediata de către caspaze-o familie de cisteinilproteaze.

12) Corelații între indexul intimomedial (IMT) și vasodilatația fluxmediată (FMD):

Unul dintre cele mai semnificative rezultate obținute în studiul nostru se referă la corelația înaltă între IMT și FMD. Aceasta a fost observată la lupicii cu și fără ateroscleroză clinic manifestă, ca și la subiecții sănătoși. Pe de altă parte lupicii cu ateroscleroză clinic manifestă au prezentat valori IMT semnificativ mai mari și FMD semnificativ mai mici față de celelalte două grupe de pacienți.

Practic este vorba despre corelația între: ateroscleroza clinic manifestă, ateroscleroza subclinică și disfuncția endotelială. Totodată se reconfirmă marea valoare pe care o au cele două teste neinvazive pentru estimarea riscului aterogen.

Reamintim faptul că valoarea diagnostică a IMT ca estimare a încărcăturii aterosclerotice a fost confirmată de studii prestigioase, precum: ARIC, Rotterdam, Cardiovascular Health Study, SMART (38, 39).

În ceea ce privește corelația între FMD și evenimentele cardiovasculare, ea a fost subliniată de Yoshida (40) care, la un grup de pacienți cu ateroscleroză a observat la cei cu FMD mai mic decât media o incidență de peste două ori mai mare a evenimentelor cardiovasculare față de pacienții cu FMD mai mare decât media.

13) Corelații statistice la lupicii cu și fără ateroscleroză clinic manifestă:

Corelațiile discutate mai sus sunt mult mai slabe sau lipsesc la lotul de lupici fără ateroscleroză clinic manifestă. În cazul acestuia din urmă au fost semnalate corelații moderate între anexina A5 și FMD, între anexina A5 și IMT, ca și o corelație moderată între IMT și antiRo ($R=0,39$). Restul corelațiilor semnalate la lotul cu ateroscleroză clinic manifestă au lipsit în celălalt lot. De asemenea, regresia multiplă arată că ponderea diverșilor agenți proaterogeni în determinarea valorilor FMD și IMT este diferită la cele două grupuri de pacienți lupici. Acest fapt ridică problema unui răspuns diferit al endoteliului la stimuli proaterogeni în cazul pacienților cu LES cu și fără ateroscleroză clinic manifestă. Motivația acestei diferențe este neclară; ea poate furniza substanța unor studii viitoare.

14) Profilul pacientului cu lupus eritematos sistemic și ateroscleroză accelerată:

Marea complexitate a problemei face stabilirea unui asemenea profil extrem de dificilă. Ateroscleroza accelerată este o trăsătură generală a pacienților cu LES, dar există anumite subseturi de boala mai aterogene decât celelalte. Caracteristicile predispozante la ateroscleroză includ următoarele:

- exces de factori de risc tradiționali;
- scor SLEDAI mai mic;
- titru mai mic de autoanticorpi; lipsa anticorpilor antiRo și antiSm; lipsa autoanticorpilor multipli;
- (posibil) doza mai mică de cortizon;
- lipsa terapiei cu: imunosupresoare, hidroxiclorochin, statine;
- prezența sindromului antifosfolipidic secundar;

- prezența anticorpilor circulanți anti complex: oxLDL- β 2GPI (tip IgG);
- prezența HDL proinflamator (pi HDL);
- nivelul seric crescut al anexinei A5;
- valori reduse ale vasodilatației fluxmedate (FMD);
- valori crescute ale indexului intimomedial (IMT)

15) Sugestii terapeutice

Dat fiind marele impact al aterosclerozei asupra morbidității și mortalității tardive la lupici, problema prevenției aterosclerozei la acești pacienți este extrem de importantă. Măsurile profilactice includ: tratamentul prompt al factorilor de risc clasici, utilizarea pe scară largă a hidroxiclorochinului, a statinelor, a medicației antiagregante și- atunci când sunt indicate - a imunosupresoarelor; de asemenea, este recomandabilă și din punct de vedere al aterogenezei recurgerea la o doză cât mai mică de cortizon.

CONCLUZII:

- 1) Ateroscleroza este o problemă clinică majoră la pacienții cu LES, responsabilă de o cotă importantă de morbiditate și de cele mai multe decese tardive. LES este în prezent considerat cel mai important factor de risc pentru infarct miocardic la femeile tinere. În LES cresc prevalența atât a aterosclerozei subclinice cât și a complicațiilor acesteia.
- 2) Aterogeneza la acești pacienți apare atât din cauza unui exces de factori de risc tradiționali cât și sub efectul unor factori specifici LES și al medicației utilizate.
- 3) Mulți factori aterogeni legați de activitatea LES țin de patogenia inflamatorie (parțial) comună LES și aterosclerozei.
- 4) Ateroscleroza tinde să apară cu precădere în situația unei boli cu scor SLEDAI mic, cu titruri mai mici de autoanticorpi (anti Sm - în studiile lui Roman și Asanuma, anti Ro - în studiul nostru)
- 5) Hidroxiclorochinul exercită efecte antiaterosclerotice printr-o acțiune complexă de tip: hipolipemiant, antiagregant plachetar, antiinflamator, de scădere a nivelului AAFL și corticoid sparing.
- 6) Efectul proaterogen al glucocorticoizilor este incert, fiind contestat de studii bine argumentate.
- 7) Imunosupresoarele au efect antiaterogen, mediat probabil de efectele antiinflamatorii energice ale acestor medicamente.
- 8) Un subset (incomplet caracterizat) de pacienți cu LES și SAFL secundar dezvoltă ateroscleroză accelerată. Ca mecanism patogenic par a fi incriminate complexe imune:oxLDL-β2GPI care sunt imunogene ceea ce amplifică suferința imunologică a endoteliului vascular.

- 9) FMD (marker al disfuncției endoteliale) și IMT (indicator al încărcăturii aterosclerotice) sunt excelent corelate, ceea ce reconfirmă valoarea acestor două teste neinvazive pentru estimarea riscului aterogen.
- 10) Anticorpii antioxLDL par (în studiul nostru) a fi proaterogeni, întrucât apar semnificativ mai frecvent la LES/ATS decât la LESnonATS. Legătura antioxLDL-aterogeneză este sugerată și de studii care arată că respectivii autoanticorpi cresc în puseele evolutive ale aterosclerozei.
- 11) ANXA5 se corelează cu ATS clinic manifestă, cu disfuncția endotelială și cu scăderea C3. Studiul nostru sugerează faptul că dislocarea ANXA5 de pe endoteliu de către anticorpii antifosfolipidici determină un status nu numai protrombotic, ci și proaterogen.
- 12) Corelația moderată dintre pe de-o parte ANXA5 și pe de altă parte FMD și IMT existentă chiar și la pacienții fără ateroscleroză clinic manifestă atestă faptul că ANXA5 este implicată și în fazele precoci ale aterosclerozei (clasic rolul acesteia a fost evidențiat în procesul de aterotromboză-deci în faza tardivă).
- 13) Nivelul fas/apoI (marker al procesului de apoptoză) a fost semnificativ mai mare la pacienții cu LES decât la martorii sănătoși, neînregistrând însă diferențe semnificative între LES/ATS și LESnonATS. Apoptoza este una dintre fațetele proceselor imunopatologice din LES. Ea intervine de asemenea și în fazele tardive ale aterogenezei.
- 14) Răspunsul endoteliului la acțiunea factorilor proaterogeni pare a fi diferit la pacienții cu LES cu și fără ATS clinic manifestă.
- 15) Sugestiile terapeutice pentru profilaxia primară și secundară a aterosclerozei includ: tratamentul prompt al factorilor de risc clasici, folosirea pe scară largă a statinelor și hidroxiclorochinului, a antiagregantelor și imunosupresoarelor. În pofida unor controverse, este recomandabilă și din punct de vedere al aterogenezei recurgerea la o doză cât mai mică posibil de cortizon.
- 16) Hidroxiclorochinul apare ca o moleculă cu importante efecte antiaterosclerotice, ce pot fi utile nu numai la lupici ci și în populația generală. Hidroxiclorochina ar putea deveni o veritabilă „aspirină a secolului XXI”.

- 17) Prevalența înaltă a ATS la pacienții cu LES și SAFL vorbește de la sine despre interferențele între trei procese fiziopatologice importante: ATS, tromboză și inflamație.

BIBLIOGRAFIE:

1. Urowitz MB: „The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus” *Am J Med* 1976;60:221-5
2. Karrar A: „Coronary artery disease in systemic lupus erythematosus:a review of literature” *Semin Arthr Rheum* jun 2001;30(6):436-43
3. Esdale JM „Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in SLE” *Arthr Rheum* oct 2001;44(10):2331-7
4. Hahn,B: „Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis” *NEJM* 2003 Dec 18;349(25):2379-80
5. Van Dornen S: „Accelerated atherosclerosis:an extrinsic feature of rheumatoid arthritis” *Arthr Rheum* 2002;46:862-73
6. Avalos I: „Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus” *Clin Exp Rheumatol* 2008 sep-oct;26(suppl5):S5-13
7. Zinger H: „Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases-mechanism and clinical findings” *Clin Rev Allergy Immunol* 2008 Nov 8 (Epub ahead of print)
8. Von Halm VP: „DMARDs are associated with reduced risk for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis” *Arthr Res Ther* 2006;8(5):2151
9. Sidiropoulos PI: „Sustained improvement of vascular endothelial function during anti TNF alpha treatment in rheumatoid arthritis patients” *Scand J Rheumatol* 2008 Nov5:1-5
10. Gonzales-Juanatey C: „Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to TNF alpha blocker therapy” *Arthritis Rheum* 2008 Dec 15;59(12): 1821-4
11. Seyahi E: „Atherosclerosis in Takayasu arteritis” *Ann RheumDis* 2006 sept; 65(9):1202-7

12. Pagnon XC: „Link between small vessel vasculitis and atherosclerosis” *Future Lipidology* 2008;4(3):678-82
13. Libby P: „Vascular biology of atherosclerosis:overview and state of the art” *Am J Cardiol* 2003 Feb 6;91(3A):3A-6A
14. Kumar, Robbins and Cotran: „Pathological Basis of Disease” 7th ed, Saunders 2005,chapter 8: Infectious diseases
15. Roman MJ: „Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus” *NEJM* 2003 Dec 18;349(25):2399-406
16. Asanuma Y: „Premature coronary atherosclerosis in systemic lupus erythematosus” *NEJM* 2003 Dec;25(349):2407-15
17. Doria A: „Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus” *Ann Rheum Dis* 2003;62:1071-77
18. Hermanowsky-Vosatka A: „11betaSD1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice” *J Exp MED* 2005;202(4):517-27
19. Makheja AN: „Antiinflammatory drugs in experimental atherosclerosis” *Atherosclerosis* 1989,Apr;76(2-3): 155-61
20. Long B: „The role of antiphospholipid syndrome in cardiovascular disease” *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2008;22(1):79-94
21. McKenney J: „Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association statin assessment task force” *Am J Card* 2006;97(8A)
22. Doria A: „Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus” *Ann Rheum Dis* 2003;62:1071-77
23. Jandeleit-Dahm KA: „Direct antiatheroclerotic effects of PPAR agonists” *Curr Opin Lipidol* 2009 Feb; 20(1):24-9
24. Libby P: „Inflammation in diabetes mellitus:role of PPAR alpha and gamma agonists” *Am J Cardiol* 2007 feb;99(4A):27B-40B
25. Jimenez S: „Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome” *Rheumatology* 2005 44 (6):756-61
26. George J „Accelerated atherosclerosis,antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome” *Rheum Clin N Am* 2001 Aug;27(3):603-10
27. Cederholm A: „Annexins as a novel player in prevention of atherosclerosis in SLE and in general population”:*Ann NY Acad Sci* 2007 Jun;1108:96-103

28. Kenis H: „Annexin A5:shifting from a diagnostic toward a therapeutic realm” *Cell Mol Life Sci* 2007 nov;64(22):2859-62
29. Cederholm A: „Annexins as a novel player in prevention of atherosclerosis in SLE and in general population”: *Ann NY Acad Sci* 2007 Jun;1108:96-103
30. de Laat B: „Annexin V polymorphism and antiannexin in antiphospholipid syndrome” *ARD* 2006,nov;65(11):1468-72
31. Roch B: „Oxidatively modified lipoproteins and their antibodies in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus”: *Z Rheumatol* 2004, Aug,63(4):331-7
32. Hahn BH: „Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus:the role of altered lipids and of autoantibodies” *Lupus* 2008;17(5):368-70
33. Leitinger N: „The role of phospholipids oxidation products in inflammatory and autoimmune disease:evidence from animal models and in humans” *Subcell Biochem* 2008;49:325-50
34. Borba EF: „Mechanisms of dyslipidemias in SLE” *Clin Dev Immunol* 2006 jun-dec;13(2-4):203-8
35. de Carvalho JF: „Antilipoproteinlipase antibodies:a novel player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus?” *Arthritis Rheum* 2004 Nov;50(11):3610-5
36. Kolodgie F: „Apoptosis in cardiovascular diseases” *Cardiology Clinics* 2001 Feb;19(1):127-39
37. Kavurma MM: „Expression ,regulation and function of TRAIL in atherosclerosis” *Biochem Pharmacol* 2008 Apr 1;75(7):1441-50
38. Bots,ML: „Common carotid intima medial thickness and risk of stroke and myocardial infarction”;*Circulation*,1997;96:1432-1437.
39. Nichols,WW: „Carotid-artery intima-medial thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke”:*NEJM*, 1999;340(22):1762-3
40. Yoshida T: „Prognostic value of flow mediated dilation of the brachial artery in the patients with cardiovascular disease”;*Intrn Med*, 2006;45(9): 575-9