

REVIEW ARTICLES

Endothelial dysfunction and the pleiotropic effects of statins

E. Panfile

Department of Acquired Cardiac Malformations, Institute of Cardiology
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: p.a.n.f.i.l.e@rambler.ru. Manuscript received March 31, 2015; accepted June 08, 2015

Abstract

Background: Growing clinic evidences indicate the role of endothelial dysfunction in pathogenesis of cardiovascular disorders, an evidence proven by use of many specific and reliable markers. More than that, endothelial dysfunction is viewed and promoted as an important therapeutic target in which regard statins occupy a special position due to their pleiotropic effects. This article is aimed at the evaluation of most important predictors of endothelial dysfunction and its mechanisms concerning coronary remodeling as well as the latest data of statin efficiency in patients with coronary lesion. Endothelial dysfunction facilitates smooth vascular cell migration to neointima due to activation of metalloproteinases and extracellular matrix degradation. It also leads to activation of oxidative stress and systemic inflammation resulting in oxi-LDL and mononuclear cells accumulation in neointimal zone contributing to atheromatous plaque destabilization and prothrombotic state. Endothelial dysfunction is a crucial factor of major cardiovascular events' (MACE) risk after angioplasty. Most important predictors of endothelial dysfunction are: decreased nitric oxide, endothelial progenitor cells, tetrahydrobiopterin, flow mediated brachial artery dilation, and increased intima-media thickness and C reactive protein. Statins demonstrated in many randomized trials beneficial effect on ischemic heart disease and coronary remodeling. Statins, especially in high doze, improve endothelial markers, reduce the rate of MACE after angioplasty inclusive of in-stent restenosis, and mitigate the oxidative stress and inflammatory response. In the recent trial (IBIS-4, 2015) statins showed a capacity of atherosclerotic plaque regression in patient with ST-segment of elevation myocardial infarction assayed by intravascular ultrasonography.

Conclusions: The endothelial dysfunction markers use can optimize the cardiovascular diagnostics and prognostics, and statins improve coronary remodeling.

Key words: endothelial dysfunction, coronary remodeling, statins.

Disfuncția endotelială și efectele pleiotrope ale statinelor

Rolul leziunilor endoteliale în evoluția aterosclerozei și periclitarea reactivității vasculare a preluat noi valențe conceptuale odată cu relatarea lui P. Ludmer și colab. (1986), care au demonstrat în premieră fenomenul coronarconstricției arterelor coronariene aterosclerotizate la acțiunea acetilcolinei [1]. Cel mai potent vasodilatator constitutiv a produs un efect opus patternului fiziologic colinergic, indicând asupra semnificației endotelului vascular în controlul motricității vasculare.

Viziunile conceptuale privind aportul endotelului în biologia și fiziopatologia vasculară au fost concludent fundamentate și aprofundate prin cercetările efectuate vizavi de oxidul nitric (NO) și dovezile acțiunii versatile ale acestui factor derivat de endotelium asupra proceselor funcționale, mitotice, de creștere și remodelare vasculară.

Mai mult decât atât, acțiunea diferitor factori de risc cardiovascular asupra homeostaziei circulatorii se află în relație strânsă cu fezabilitatea endotelului, cantitatea și vitalitatea oxidului nitric [2]. Pe de altă parte, disfuncția endotelială este un factor de risc cardiovascular independent, deci fără ajustare la prezența dislipidemiilor, hipertensiunii arteriale, hiperhomocisteinemiei, sindromului metabolic etc.

Totodată, endotelium vascular se impune prin capacitatea de sinteză a factorilor vasoconstrictori (e.g. ET-1, Ang II), precum și a moleculelor de adeziune intercelulară.

Explorarea și validarea markerilor disfuncției endoteliale

a fortificat arsenalul diagnostic și pronostic al afecțiunilor cardiovasculare, aceștia fiind în conexiune cu procesele ce se desfășoară în peretele vascular și modulate de endotelium (i.e. inflamația sistemică, stresul oxidativ, activarea statusului protrombotic, migrarea și proliferarea celulară etc.) [3].

Evaluarea markerilor circulanți ai disfuncției endoteliale este inteligibil asociată de estimarea markerilor morfo-funcționali, cum ar fi grosimea complexului intima-media a arterei carotide și rata dilatării arterei brahiale mediate de flux și sistemul NO-NOsec (enzima de sinteză constitutivă endotelială a NO).

Evaluarea microscopică a endoteliocitelor preluate prin tehnici speciale de pe peretele vasului (așa numita biopsie endotelială) are drept scop aprecierea structurii proteice a membranei celulare și a organitelor intracelulare, cum ar fi mitocondriile [4].

Creșterea nivelurilor circulante ale microparticulelor derivate de celulele endoteliale se anunță drept un marker al disfuncției endoteliale și un predictor al dishomeostaziei circulatorii, inclusiv în impactul diabetogen și metabolic [5]. Aceste microparticule (fragmente veziculare eliberate în cadrul injuriei endoteliale, inclusiv moartea celulară prin apoptoză) indică nu numai asupra leziunilor endoteliale, dar și potențialului de declanșare a răspunsului inflamator și evenimentelor protrombotice.

Disfuncția endotelială este la ora actuală tranșată drept o țintă a aderențelor farmacologice privind prevenirea și tratamentul afecțiunilor cardiovasculare [6, 7].

În formatul strategiilor abordate, statinele ocupă o poziție specială, care se datorează în fond efectelor sale pleiotrope independente de acțiunea hipolipemiantă.

Sub aceste aspecte am consolidat **scopul** relatării: exegeza conceptului contemporan ce vizează implicarea și predictorii disfuncției endoteliale în remodelarea vasculară și efectele pleiotrope ale statinelor.

Predictorii disfuncției endoteliale și mecanismele de promovare a remodelării coronariene

Remodelarea coronariană reprezintă în formatul clasic de definiție o modificare structurală a peretelui vascular declanșată *imprimis* de injuriile endoteliale aterogene și protrombotice, care angrenează media musculară și, chiar adventicea, susținută prin diferite celule și mesageri, determinând *per ansamblu* afectarea reactivității coronariene și instalarea ischemiei progresive a miocardului.

Elementele-cheie ale procesului de remodelare sunt formarea și hiperplazia neointimei, care evoluează în contiguitate cu implicarea celulelor musculare netede vasculare (CMNV), care grație preluării fenotipului secretor devin capabile să migreze și să prolifereze în zona neointimei, determinând astfel, caracterul și severitatea remodelării vasului periferic sau coronarian [8].

Endoteliul vascular este conceput în acest sens drept o interfață cu acțiune complexă de manieră inhibitoare asupra migrării și proliferării CMNV. La baza acestui fenomen se află mai multe mecanisme, unul din care impune efectul inhibitor al oxidului nitric asupra metaloproteinazelor matricei extracelulare [9, 10].

Carența de NO este unul din markerii incipienti ai disfuncției endoteliale și se datorează micșorării expresiei NOsec și/sau reducerii viabilității NO datorită interacțiunii acestuia cu superoxidul anion, rezultând cu formarea peroxinitritului (ONOO⁻).

Capacitatea redusă de sinteză a oxidului nitric determină și micșorarea ratei dilatării arterei brahiale sau femurale mediate de flux.

Acumularea miocitelor netede vasculare în zona neointimei reprezintă substratul creșterii grosimii complexului intima-media, un alt predictor important al disfuncției endoteliale.

De remarcat, că ameliorarea capacității de sinteză a NO se traduce implacabil nu numai prin majorarea ratei dilatării arterei brahiale mediate de flux, dar chiar și reducerea grosimii complexului intima-media al arterei carotide.

Degradarea matricei extracelulare (MEC) în urma activării metaloproteinazelor conduce la deprecierea nu numai a colagenului fibrilar, dar și a lamininei, proteinglicanului care inhibă nu numai migrarea CMNV, dar și proliferarea lor.

Disfuncția endotelială promovează prin intermediul activării MMP, determinate de deficitul NO, și procesul de perturbare a legăturilor dintre celulele musculare netede vasculare realizate prin N-caderină, integrină, care asigură și legătura dintre celule și MEC.

Un alt factor de activare a metaloproteinazelor matricei extracelulare este reprezentat de radicalii liberi de oxigen, sinteza cărora este augmentată în disfuncția endotelială.

J. Lee și colab. (2013) au demonstrat, că pe fundalul activării NAD(H)-oxidazei membranelor celulare, care induce formarea excesivă de radicali liberi de oxigen (RLO) se intensifică procesul de migrare și proliferare a celulelor musculare netede vasculare, intermediat de receptorii Toll-like [11].

Acumularea CMNV se estimează drept o condiție de augmentare a răspunsului inflamator și disfuncției endoteliale, dat fiind că miocitul cu fenotip sintetic devine o celulă metabolic activă, care secretă citokine proinflamatoare, proteaze, factori de creștere și cu acțiune mitotică, activatori ai apoptozei etc [12].

Eliberarea de către celulele musculare netede vasculare sintetice a proteinglicanilor facilitează sechestrarea lipoproteinilor grație expresiei receptorilor specifici de captare, fapt ce contribuie la accentuarea aterogenității și formarea celulelor spumoase pe baza CMNV.

Activarea proceselor de migrare și proliferare a CMNV este importantă în formarea și hiperplaziei neointimei în cadrul injuriei arterei coronariene, declanșată de angioplastia cu balon sau implantare de stent. Manevra de implantare a stentului impune o presiune de expandare egală în medie cu 15 atm și induce o traumatizare concludentă a endoteliului și mediei musculare.

Disfuncția endotelială este augmentată în diabetul zaharat, care compromite eliberarea și viabilitatea oxidului nitric, depleția căruia determină creșterea expresiei galactinei-3, ce poate funcționa ca un receptor de captare a produselor finale ale glicării similar receptorului RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products). La rândul său produsele finale ale glicării stimulează *per se* producția radicalilor liberi de oxigen.

Activarea receptorilor RAGE în disfuncția endotelială conduce, de asemenea, la destabilizarea plăcii ateromatoase și riscul evenimentelor vasculare coronariene și cerebrale acute [13].

Factorii intrinseci care promovează disfuncția endotelială sunt implicați în diseminarea leziunilor inerente și în alte segmente de artere, fiind cunoscut la această conotație fenomenul de afectare a reactivității arterelor periferice în leziunile coronariene.

Astfel, A. Manganaro și colab. (2014) au relatat reducerea semnificativă a ratei de dilatare a arterei brahiale mediate de flux la pacienții cu leziuni coronariene, consemnând valoarea de predictor al acestui marker al disfuncției endoteliale privind riscul afecțiunilor ischemice ale miocardului [14].

Afectarea dilatării arterei brahiale mediate de flux se consideră și un predictor de creștere dublă a riscului ischemiei silențioase la persoanele aparent sănătoase independent de alți factori de risc cardiovascular [15].

Remodelarea coronariană evoluează mult mai rapid și concludent pe fundalul disfuncției endoteliale, unul din markerii acesteia fiind valoarea relativă a dilatării arterelor coronariene la administrarea acetilcolinei.

K. Ghiadoni și G. Grassi coroborează opinia, potrivit căreia disfuncția endotelială determină nu numai rezerva

funcțională coronariană, dar și incidența fenomenelor „*no-reflow*” și „*low-reflow*” după revascularizarea prin tratament trombolitic sau angioplastie cu implantare de stent care, la rândul său, influențează patternul remodelării post-infarct a miocardului și pronosticul pacientului [16].

Reactivitatea coronariană poate fi ameliorată prin creșterea ratei de reendotelizare a arterelor coronariene sau accentuarea mecanismului de hiperpolarizare a miocitului neted coronarian. Acesta din urmă reprezintă un mecanism compensator al fenomenului coronarian Gregg în incompetența sistemului NO-NOSec și este determinat de coronarodilatarea mediată prin activarea canalelor de potasiu [17, 18].

Reendotelizarea coronariană asociată de revirimentul funcției endoteliale este datorată celulelor endoteliale progenitoare rezidente sau circulante, numărul cărora, precum și capacitatea lor de proliferare fiind estimate drept predictorii ai disfuncției endoteliale.

Reducerea stresului hemodinamic se apreciază drept un factor de micșorare a expresiei NOSec, care se corelează cu nivelurile circulante scăzute ale celulelor endoteliale progenitoare și riscul destabilizării plăcii aterosclerotice [19].

Potrivit conceptului expus de B. Jugdutt și N. Dhalla în lucrarea de sinteză (2013), activarea ECA2 (enzimei de conversie a angiotensinei-2 sau carboxipeptidazei) ameliorează repercusiunile funcționale ale disfuncției endoteliale, efect mediat prin acțiunea Ang 1-7 și receptorii *mas* [20]. Autorii susțin că efectele mitogene și de creștere ale Ang II, proiectate asupra remodelării coronariene și miocardice pot fi atenuate prin Ang 1-7, o oligopeptidă importantă a sistemului renină-angiotensin-aldosteron.

În studiul nostru anterior s-a demonstrat, că blocarea *in vitro* a receptorilor *mas* augmentează efectul vaso- și coronarconstrictor al Ang II, iar premedicația inelelor izolate de aortă sau a cordului perfuzat în regim izovolumic cu Ang 1-7, dimpotrivă, se manifestă prin deprecierea semnificativă a acestuia [21].

Efectul vaso- și coronarodilatator *per se* al Ang 1-7 este mediat prin oxidul nitric și prostacilină (*i.e.* PGI₂), factori eliberați la activarea receptorilor *mas* [20].

Mai mult, activarea ECA2 previne disfuncția endotelială prin atenuarea răspunsului inflamator declanșat de Ang II, în primul rând a expresiei MCP-1 (proteina chemoattractantă a monocitelor), fapt ce rezultă în reducerea acumulării monocitelor în zona subendotelială.

Nu sunt dovezi privind rolul Ang 1-7 în reendotelizarea coronariană și neoangiogeneza miocardului, dar este sugerat rolul familiei de enzime MARK (*Mitogen Activated Protein Kinase*), activarea celulelor endoteliale progenitoare, diferențierea și proliferarea lor. Blocarea MARK periclitează funcționalitatea sistemului celulelor progenitoare endoteliale, desemnat pentru prima dată în 1997 de T. Asahara și colab., ca fiind de pattern circulant și rezident.

Celulele endoteliale progenitoare (CEP) circulante (derivate de măduva oaselor) expresează pe suprafața lor o serie de markeri (CD34) similari celor de pe suprafața endoteliocitelor în zona leziunilor vasculare, ischemie și hipoxie [22].

Captarea CEP de către celulele endoteliale se realizează

grație prezenței receptorului VEGF (factorul endotelial vascular de creștere) pe celulele endoteliale progenitoare (VEGFR-2), acțiunea căruia este intermediată prin MARK. Următoarele etape sunt diferențierea în celulele endoteliale și proliferarea acestora [23].

Astfel, CEP sunt implicate în procesul de reparare a endoteliului lezat (*i.e.* reendotelizarea) și determină respectiv fezabilitatea sistemului NO-NOSec.

Nivelul circulant scăzut al CEP se corelează cu injuriile endoteliale inițiale ale arterelor periferice și coronariene. Evoluția leziunilor miocardice ischemice severe, însă, se anunță pe fundalul declinului cantitativ al celulelor endoteliale progenitoare în sânge, care se estimează drept un predictor al prognozei cardiopatiei ischemice [24].

Este strânsă relația nivelului circulant al CEP cu acțiunea diferitor factori de risc cardiovascular.

Mai multe studii indică asupra deprecierei cantitative a celulelor endoteliale progenitoare la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și 2 [25, 26]. Pentru diabetul zaharat sunt caracteristice deranjamentele de recrutare a CEP circulante, capacitatea de proliferare a cărora este diminuată. Prin urmare, leziunile vasculare diabetogene au la bază și incompetența sistemului natural de reendotelizare.

Hiperglicemia conduce la micșorarea expresiei NOSec și a producției de oxid nitric în detrimentul reactivității vasculare mediate de endoteliu.

Dislipidemiile, de asemenea, sunt însoțite de niveluri scăzute ale CEP, iar hipercolesterolemia este vizată drept un factor de afectare a mobilizării CEP din zona medulară.

Activarea neuroendocrină, în special elevarea concentrației sanguine a Ang II reduce nivelul circulant al CEP, iar administrarea inhibitorilor ECA ameliorează, potrivit rezultatelor studiului EPCAD (*Endothelial Progenitor Cells in Coronary Artery Disease*), procesul de reendotelizare și funcționalitatea endoteliului vascular [27].

Capacitatea reparativă a endoteliului este importantă în evoluția leziunilor aterosclerotice ale vaselor, iar nivelul circulant al CEP se notează drept un predictor al progresiei aterosclerozei.

H. Wang și colab. (2014) au adus la apel rolul micro-ARN-361 în micșorarea expresiei VEGF și, respectiv, a capacității funcționale a celulelor endoteliale progenitoare [28]. Autorii au stabilit la pacienții cu leziuni coronariene majorarea conținutului sanguin al micro-ARN-361 și reducerea nivelului circulant al CEP, devierile respective fiind în raport cu severitatea afecțiunilor coronariene. Modularea farmacologică a expresiei micro-ARN-361 poate fi o abordare inedită a terapiei cardiopatiei ischemice.

Alterarea endoteliului și procesului de reendotelizare sunt evenimente oportune în angioplastia cu implantare de stent (PCI). Manevra PCI reprezintă un impact traumatic concludent asupra structurilor peretelui vascular, iar denudarea segmentului de arteră coronariană este asociată de activarea celulelor musculare netede vasculare, precum și degradarea matricei extracelulare.

Repararea adecvată a endoteliului coronarian este o condiție crucială privind evoluția remodelării coronariene negative manifestate prin restenoza intra-stent.

N. Kipshidze și colab. (2004) coroborează la această notație beneficiul stenturilor acoperite cu celule endoteliale progenitoare, care vor optimiza reendotelizarea, determinând micșorarea migrării și proliferării celulare, în primul rând a CMNV și, deci, a hiperplaziei neointimei [29].

Mai multe cercetări experimentale au demonstrat în acest sens că infuzia CEP a indus reducerea grosimii neointimei în injuriile vasculare mecanice, iar acoperirea stenturilor cu integrine (receptori pentru celulele endoteliale progenitoare circulante) a accelerat reendotelizarea coronariană, atenuând hiperplazia neointimei și restenoza intra-stent.

Este remarcabil și original prin abordarea sa trialul clinic randomizat MAGIC Cell-3-DES, care a dovedit la pacienții supuși angioplastiei cu implantarea stentului farmacologic activ (Sirolimus) beneficiul infuziei intracoronariene a celulelor stem ce au influențat notabil reendotelizarea segmentului coronarian alterat și, totodată, reducerea riscului restenozei intra-stent [30].

Rapamicina, polimerul stenturilor DES posedă acțiune citostatică și antiproliferativă. Studiul *in vitro* a constatat acțiunea inhibitoare a rapamicinei asupra diferențierii, migrării și proliferării celulelor endoteliale progenitoare. Astfel, efectul de periclitare a reendotelizării inerent stentului DES, poate fi în parte contracarat prin acoperirea lor cu CEP.

Y. Matsuo și colab. (2006) au stabilit la pacienții, care dezvoltă restenoză intra-stent (RIS) după angioplastie, celule endoteliale progenitoare circulante cu capacitate proliferativă redusă (*i.e.* CEP senescente) [31].

Pe de altă parte, numărul CEP senescente la pacienții, care n-au dezvoltat RIS după angioplastie, este semnificativ redus.

Aplicarea CEP în prevenirea restenozei intra-stent ar fi mult mai efektivă, dacă s-ar reuși controlul diferențierii celulelor-CD34 de celulele endoteliale și evitarea populației de leucocite proinflamatoare, care tind să cantoneze segmentul cu injurie coronariană.

Unii marekeri ai disfuncției endoteliale și inflamației sistemice (*e.g.* LDL-oxi și proteina C reactivă) inhibă *per se* proliferarea celulelor endoteliale progenitoare și pot fi factori de compromitere ai reendotelizării.

Factorul de necroză a tumorii (TNF-alpha), un marker notabil al inflamației sistemice, stimulează capacitatea adezivă a endoteliului față de plachete și celulele proinflamatoare circulante în detrimentul sechestrării din sânge a CEP.

Stresul oxidativ, de asemenea, afectează funcționalitatea sistemului CEP și majorează numărul de CEP senescente în defavoarea procesului de reendotelizare și restabilire cantitativă a oxidului nitric. Fiabilitatea sistemului antioxidant (cu referire, în primul rând, la teoredoxină, superoxid-dismutază și catalază) este importantă în protecția CEP în fața radicalilor liberi de oxigen.

Y. Luo și colab. (2010) au evaluat nivelul circulant al celulelor endoteliale progenitoare la pacienții supuși angioplastiei în corelare cu markerii disfuncției endoteliale, inflamației și stresului oxidativ [32]. Conținutul sanguin al CEP, estimat înainte de angioplastie, este diminuat comparativ cu indicele persoanelor sănătoase, dar după 24 de ore de la manevra PCI s-a decelat o redresare cantitativă pertinentă.

Alte studii au confirmat elevarea nivelului circulant al celulelor endoteliale progenitoare în primele 24 de ore după angioplastie, dar după 4 zile acesta revine la valoarea preintervențională.

Un alt predictor al disfuncției endoteliale este tetrahidrobiopterina, consemnată drept un cofactor al activității catalitice a NOsec.

Carența de tetrahidrobiopterină se corelează în proporție directă cu cantitatea de oxid nitric, precum și cu gradul manifestărilor disfuncției endoteliale. Administrarea tetrahidrobiopterinei s-a impus prin creșterea producției de NO și ameliorarea reactivității endoteliu dependente.

Catabolismul exagerat al tetrahidrobiopterinei este o repercusiune a acțiunii mediatorilor răspunsului inflamator și radicalilor liberi de oxigen, iar cofactorul NO intervine drept o manetă importantă de promovare a disfuncției endoteliale iminente acțiunii inflamației sistemice și stresului oxidativ.

Micșorarea tetrahidrobiopterinei la pacienții cu afecțiuni coronariene diabetogene este asociată de creșterea expresiei arginazei-1, care metabolizează L-arginina pe cale ornitinică în detrimentul sintezei de oxid nitric [33]. Nivelul circulant sau activitatea plasmatică a arginazei posedă, de asemenea, valoare predictivă asupra disfuncției endoteliale și pronosticului evoluției afecțiunilor coronariene.

De menționat că peroxinitritul, format în interacțiunea dintre oxidul nitric și superoxidul anion, este un factor cu acțiune de reducere a cantității tetrahidrobiopterinei, iar pe de altă parte, de majorare a expresiei arginazei-1 și arginazei-2. Aceste procese sunt îndeosebi accentuate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Studiul LURIC a demonstrat că la pacienții diabetici nivelul circulant al L-argininei este redus, iar administrarea aminoacidului exogen duce la ameliorarea notabilă a funcției endoteliului vascular, reviriment asociat de creșterea afinității receptorilor față de insulină. Micșorarea insulinorezistenței este *per se* o posibilitate de reducere a expresiei citokinelor proinflamatoare, ratei de formare a radicalilor liberi de oxigen, precum și de creștere a tetrahidrobiopterinei.

F. Crea și colab. (2014) trec în evidență rolul disfuncției endoteliale în perturbarea motricității arteriolelor coronariene și fenomenului coronarian Gregg, chiar în formatul unui proces de ateroscleroză neaccentuată sau subclinică, fapt care promovează leziunile ischemice ale miocardului [34].

Efectele pleiotrope ale statinelor în tratamentul cardiovascular

Deși statinele au intrat în cadrul terapeutic al dishomeostaziei circulatorii prin efectul lor hipolipemiant, pozițiile de supremație a inhibitorilor 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzimA-reductazei sunt la ora actuală datorate efectelor lor pleiotrope.

Efectele pleiotrope ale statinelor sunt independente de efectul de ameliorare a profilului lipidic și sunt proiectate pe mai multe verigi patogenetice importante ale patologiei vasculare și cardiace, care în fond însumă:

- efectul de stimulare a sintezei tetrahidrobiopterinei;
- efectul de segregare și creștere a expresiei NOsec;
- acțiunea antiinflamatoare;

- acțiunea de atenuare a stresului oxidativ;
- efectul antiproliferativ și de inhibiție a migrării celulare;
- efectul antitrombotic;
- efectul de stabilizare a membranei celulare;
- efectul de stabilizare a plăcii ateromatoase;
- efectul de activare a sistemului fibrinolitic.

Y. Hattori și colab. (2003) au demonstrat printre primii acțiunea stimuloare a statinelor asupra expresiei guanozin-trifosfat ciclin-hidrolazei, un element-cheie în lanțul de sinteză a tetrahidrobiopterinei [35]. Acest efect s-a asociat cu majorarea ratei de formare a oxidului nitric, ameliorarea reactivității vasculare endoteliale dependente și reducerea expresiei NAD(H)-oxidazei membranare.

Statinele induc segregarea NOS din caveola endotelială, ameliorând accesul enzimei la stimulii naturali vasodilatatori. Acetilcolina determină, în acest context, un efect vasodilatator majorat în arterele periferice și coronariene.

Acțiunea statinelor de segregare a NOsec este asociată de efectul antiinflamator și de stabilizarea plăcii ateromatoase.

Studiul PROSPECT (*Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree*) a individualizat predictorii morfologici ai leziunilor coronariene vizavi de riscul evoluției sindromului coronarian acut [36]. Printre predictorii mai importanți explorați prin tehnici de ultrasonografie intravasculară (IVUS) și tomografie angiografică computerizată s-au decelat: fibroaterom cu o capsulă subțire, aria lumenului mai mică de 4 mm², precum și volumul plăcii ≥ 70%.

Totodată, acumularea macrofagelor în zona ateromului, activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare și stresului oxidativ, expresia selectinelor și integrinelor sunt factori trigger ai procesului inflamator în peretele vascular, fisurarea și/sau ruperea plăcii.

Beneficiul statinelor asupra peretelui vascular este determinat în mod crucial de stabilizarea capșonului ateromului.

Evaluarea statusului morfologic al ateromului coronarian și capșonului acestuia prin IVUS și tomografie optică coerentă a stabilit ameliorarea prin terapia cu statine (e.g. pitavastatina), pentru o perioadă de 9 luni, a indicilor morfologici ai leziunilor coronariene: reducerea semnificativă a indicelui de volum al plăcii, indicelui de volum al incluziunilor lipidelor, precum și creșterea grosimii capșonului cu circa 52 μm [37].

De remarcat, că îngroșarea capșonului plăcii se urmărește în paralel cu sinteza matricei extracelulare, în special a colagenului fibrilar de tip III, o familie de protiene interstițiale importante în reparația leziunilor peretelui vascular.

Datele mai multor trialuri, în care s-au angrenat tehnici sofisticate de vizualizare a leziunilor vasculare, au confirmat eficiența statinelor privind stabilizarea plăcii la ameliorarea evoluției leziunilor aterosclerotice.

Astfel, trialurile REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*) și ASTEROID (*Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*) au demonstrat capacitatea atorvastatinei (doze agresive) și, respectiv, a rosuvastatinei (40 mg/zi) de reducere a indicelui de volum al plăcii ateromatoase cu până la 6,8% la pacienții cu sindrom coronarian acut [38].

Trialul SATURN (*Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin*) a confirmat beneficiul acestor două statine asupra leziunilor coronariene, la tratamentul cărora regresia plăcii s-a decelat în 63-68%, iar rata mortalității s-a coborât până la 1,9% [39].

Diferite cercetări histologice, care au vizat caracterul modificării plăcii arterei carotide la acțiunea statinelor pentru o perioadă de 3 luni, au adus la apel reducerea infiltrării plăcii cu lipide și macrofage, expresiei și activității MMP-2 (metaloproteinazei-2), iar pe de altă parte, creșterea expresiei inhibitorului tisular specific al MMP-2, asociată de sinteza sporită a colagenului fibrilar de tip I și III, remanieri cruciale la conotația fenomenului de stabilizare a plăcii ateromatoase.

În prezent rămâne actuală relația efectelor pleiotrope ale statinelor cu dozajul remediilor.

În acest sens, A. Tawakol și colab. (2013) au relatat datele unui studiu dublu-orb, multicentric, în care au fost comparate efectele atorvastatinei administrate în doză mică (10 mg/zi; n = 41) și mare (80 mg/zi; n = 42) asupra leziunilor arterei carotide, utilizând tomografia computerizată și cea cu emisie de pozitron [40]. Autorii au stabilit după 12 luni un efect semnificativ mai pronunțat al statinei în doză mare, deși deja după 4 luni, au fost detectate ameliorări incipiente (e.g. reducerea activității plăcii) în ambele loturi de pacienți înrolați.

Autorii consideră că reducerea activității plăcii după 4 luni de tratament, în măsură egală pentru ambele doze (mică și agresivă) de atorvastatină, este în conexiune cu atenuarea procesului inflamator, asupra căruia indică reducerea nivelurilor circulante ale markerilor specifici proteina C reactivă înalt senzitivă (PCRhs) și TNF-α.

Efectul de reducere a PCRhs inerent statinelor a fost pentru prima dată stabilit în trialul JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), care a înrolat persoane aparent sănătoase, cu forme ușoare de dislipidemie, dar cu elevarea PCRhs, confirmând astfel entitatea efectelor pleiotrope ale statinelor, care se manifestă prin reducerea ratei incidenței evenimentelor cardiovasculare majore.

De menționat că PCR este depistată în placa ateromatoasă, atribuindu-i-se acțiune de activare a macrofagelor și limfocitelor T, care se soldează cu eliberarea excesivă de citokine proinflamatoare, inclusiv a interferonului-γ. Aceasta din urmă activează proteinele p53 și p21, declanșând apoptoza celulelor musculare netede vasculare și macrofagelor, conducând la formarea miezului lipidic și destabilizarea plăcii.

Studii recente au demonstrat capacitatea statinelor de a influența mai multe mecanisme ale răspunsului inflamator, printre care oportun se notează inhibiția factorului nuclear-κB și moleculelor de adeziune intercelulară (e.g. ICAM, VECAM).

A. Raza și colab. (2012) au estimat caracterul modificării conținutului seric al TNF-α, ICAM-1, precum și rata de extravazare a neutrofilelor care activează inflamația sistemică la pacienții cu operații pe cord deschis la administrarea preoperativă a statinelor în doze mici (10-30 mg/zi) și mari (40-80 mg/zi) [41].

Statinele în doze mari au redus mai concludent nivelul

circulant al TNF-alpha și rata extravazării neutrofilelor, iar declinul moleculei solubile de ICAM-1 a avut proporții similare în ambele doze de statine.

Statinele reduc expresia proteinei chemoattractante a monocitelor (MCP-1) și, respectiv, acumularea mononuclearelor în zona neointimei, efect fiind considerat unul determinant vizavi de acțiunea antiinflamatoare, care la rândul său, asigură beneficiile funcționale vasculare și regresia leziunilor aterosclerotice [42, 43]. Acestea din urmă sunt asociate de micșorarea nivelului circulant al PCRhs.

Proteina C reactivă facilitează *per se* adeziunea monocitelor, iar deprecierea ei cantitativă sub acțiunea statinelor se anunță o piesă importantă a efectului lor antiinflamator, nivelul PCR fiind un indiciu plauzibil al eficienței acestuia [44].

Trialul MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) a fost unul din primele studii, care a trecut în evidență relația dintre nivelul circulant al PCRhs și rata mortalității cardiace (infarct miocardic acut) la bărbații de vârstă medie cu risc cardiovascular.

O meta-analiză a 54 de studii, ERFC (*Emerging Risk Factor Collaboration*), care a cuprins *per total* 160039 de persoane, a consolidat asociația strânsă dintre nivelul circulant al PCRhs și riscul evoluției cardiopatiei ischemice și accidentului vascular cerebral, precum și al decesului de cauze cardiovasculare sau generale [45].

Potrivit datelor relatate de L. Zhang și colab. (2010), obținute în cadrul unei meta-analize a mai multor studii clinice, statinele reduc semnificativ PCRhs și ICAM-1 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [46]. Cu toate acestea, declinul concentrației serice a TNF α -alpha și IL-6 nu s-a constatat a fi veritabil.

Efectul antiinflamator al statinelor este vizat drept o interfață a acțiunii lor de atenuare a stresului oxidativ și modulare a statusului trombotic. În acest context, este importantă creșterea capacității antioxidante totale sub acțiunea statinelor (e.g. atorvastatină), atestată la pacienții cu cardiopatie ischemică [47].

Sunt oportune evidențele recent relatate de G. Moon și colab. (2014) privind reducerea nivelurilor circulante ale produselor de peroxidare a lipidelor și produselor proteice în tratamentul cu statine (rosuvastatina, 20 mg/zi) la pacienții cu leziuni aterosclerotice ale vaselor cerebrale și riscul real de stroke [48].

Statinele reduc intensitatea stresului oxidativ prin mai multe mecanisme [49]:

1. Creșterea producției de NO și, respectiv, a A-nitrosilării enzimelor proteice antioxidante, cum ar fi teoredoxina, potențând captarea radicalilor liberi de oxigen.
2. Reducerea acumulării celulelor proinflamatoare, care sunt surse importante ale RLO.
3. Micșorarea expresiei factorului catalitic (gp91-phox) al NADH-oxidazei membranare și inhibiția producției de NO.
4. Activarea oxigenazei hematiilor, conducând la formarea bileverdinii, care posedă acțiune antioxidantă.
5. Inhibiția translocării factorului citoplasmatic Rac-1 la suprafața plasmolemei, care intră în componența NA-

DH-oxidazei. De remarcat, că TNF-alpha induce activarea stresului oxidativ prin stimularea NADH-oxidazei membranelor celulelor endoteliale și musculare netede vasculare. Prin urmare, există o interdependență între repercusiunile statinelor proiectate asupra răspunsului inflamator și stresului oxidativ.

6. Diminuarea sintezei angiotensinei II și endotelinei-1, deci a factorilor cu acțiune prooxidantă.

Efectele antioxidante ale statinelor atenuază expresia citokinelor proinflamatoare, moleculelor de adeziune intercelulară și a metaloproteinazelor matricei extracelulare, precum și activarea plachetelor, care rezultă cu acțiune antitrombotică.

Rolul efectului antioxidant în promovarea acțiunii antiinflamatoare a statinelor este dovedită prin augmentarea beneficiilor statinelor la pacienții cu afecțiuni coronariene în contextul suplirii lor cu Co-Q10 [50].

Efectele antiinflamatoare și antioxidante, precum și de stimulare a apoptozei celulare în doze mari, au determinat în fond aplicarea lor în tratamentul cancerului [51].

Sub aspectul beneficiilor determinate de efectele pleiotrope, statinele continuă să fie subiectul abordării terapeutice la pacienții supuși angioplastiei cu implantare de stent, în scopul prevenirii evoluției evenimentelor cardiovasculare majore, care se dezvoltă la o rată înaltă (35-55%) după PCI, inclusiv infarctul miocardic acut (IMA).

A. Nusca și colab. (2010) au comunicat, în acest sens, eficiența administrării preintervenționale a atorvastatinei privind riscul evoluției periprocedurale a IMA [52]. Aplicarea atorvastatinei în doze mari, chiar pentru o perioadă preintervențională scurtă, reduce concludent rata IMA în primele 48 de ore după PCI.

Rata incidenței evoluției periprocedurale a IMA se notează la cote de 10-40% și se remarcă prin faptul că poate fi însoțită de elevări neaccentuate ale markerilor specifici (troponinele T, I și creatinkinaza-MB). Cauzele majore ale IMA se referă în fond la disecție, tromboză, tromboembolie distală și sindromul „no-reflow”.

J. Herrmann și colab. (2002) au constatat că administrarea preintervențională a diferitor statine pentru o perioadă > 1 săptămână reduce semnificativ riscul de IMA și nivelurile sanguine ale creatinkinazei-MB [53].

Studiile inițiale observaționale prospective și retrospective au demonstrat, că administrarea statinelor înainte cu 3-7 zile de PCI, are beneficii asupra evoluției IMA periprocedural și mortalității generale la distanța de 30 de zile, 6 și 12 luni [54, 55, 56, 57]. Rezultatele nu au fost ajustate la doza statinelor și indicii profilului lipidic.

Trialul LIPS (*Lescol Intervention Prevention Study*), care a înrolat 1677 de pacienți supuși PCI, este primul studiu randomizat, placebo-controlat, ce a demonstrat că efectul fluvastatinei asupra riscului MACE la distanța de 4 ani și, în special, a restenozei intra-stent după 6 luni nu este în relație cu nivelul colesterolului total [58].

Ulterior, K. Sattler și colab. (2009) au indicat asupra corelării inverse între nivelul preintervențional al colesterolului HDL și riscul evoluției cardiovasculare agravate după angioplastie, sugerând în acest context necesitatea unei terapii agresive cu

statine la pacienții cu nivelul HDL < 40 mg/dl [59], fiind de altfel evidentă consonanța cu datele trialului ARMYDA.

Studiul ARMYDA (*Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty*) a fost primul trial randomizat, placebo-controlat, dublu orb, care a demonstrat beneficiul administrării atorvastatinei (40 mg/zi) pentru o perioadă pre-intervențională de 7 zile asupra evoluției IMA după PCI [60].

G. Mood a constatat în cadrul unei meta-analize a 6 trialuri randomizate că pretratarea PCI cu statine reduce semnificativ incidența postintervențională a IMA: 3 vs 5,2% (statină vs placebo), precum și rata mortalității din toate cauzele: 2 vs 2,3% (statină vs placebo) [61].

Importante sunt rezultatele obținute în trialul randomizat NAPLES II, care au demonstrat că chiar o singură administrare a atorvastatinei în doză mare (80 mg/zi), cu 24 de ore înainte de PCI, se impune benefic asupra riscului evoluției periprocedurale a IMA [62]. Incidența elevării nivelului sanguin al CK-MB la cote de 3 ori și semnificativ mai mică în lotul pacienților (n = 338) cu atorvastatină, față de lotul control (n = 330): 9,5 vs 15,8%, p = 0,014.

Interesant este faptul că o analiză *post hoc* a trialului a depistat un efect cardioprotector al atorvastatinei mai concludent la pacienții cu valori bazale (preintervenționale) ale PCR crescute.

Studiul PCI-PROVE IT a cercetat efectele comparative ale administrării atorvastatinei în doză mare (80 mg/zi) și rosuvastatinei în doză moderată (40 mg/zi) asupra supraviețuirii pacienților după angioplastie (n = 2868), ratei IMA, restenozei intra-stent și revascularizării repetate [63]. Analiza finală a scos în evidență beneficiul superior al statinei administrate în doză agresivă.

Studiul ARMYDA-ACS (*The ARMYDA-Acute Coronary Syndromes*) a evaluat efectul atorvastatinei, administrate la 86 de pacienți cu SCA (< 48 de ore) în doză de 80 mg cu 12 ore pre-PCI și 40 mg cu 2 ore pre-PCI asupra evoluției post-PCI a MACE (rata mortalității, IMA și restenozei intra-stent) pentru o perioadă de 30 de zile, comparativ cu datele lotului control (85 de pacienți care nu au administrat statine) [64]. Incidența cumulativă a MACE a fost net inferioară în lotul pacienților, care au administrat statină: 5 vs 17%; p = 0,01.

Efectul atorvastatinei s-a manifestat și printr-un declin în prima lună după PCI a nivelului circulant al PCR, comparativ cu markerul control.

Efecte similare au fost obținute și de K. Yun și colab. (2009), care au administrat 40 mg de rosuvastatină, cu 16 ore înainte de angioplastie la pacienții cu sindrom coronarian acut [65]. Incidența MACE în primele 30 de zile după PCI a fost semnificativ mai mică în lotul cu rosuvastatină: 6,7 vs 15,9%; p = 0,002.

Cu toate acestea, multe opțiuni legate de tratamentul postintervențional al statinelor, administrate în doze mari și mici nu sunt pe deplin stabilite în vederea aprecierii eficienței prevenirii MACE la o distanță mare (e.g. 12 luni).

Rămâne actuală și abordarea răspunsului inflamator estimat prin dinamica postintervențională a markerilor specifici (în primul rând PCRhs), inclusiv în funcție de diabetul zaharat, vârsta și sex.

Totodată, este oportună și evaluarea acțiunii statinelor asupra incidenței MACE după PCI în contiguitatea influenței lor asupra markerilor inflamației sistemice.

Trialul IBIS-4 a relatat recent (2015) eficiența terapiei agresive și îndelungate cu statine (rosuvastatină, 40 mg/zi, timp de 13 săptămâni) la pacienții cu IMA cu elevarea segmentului ST, manifestată prin regresia aterosclerozei arterelor coronariene dispensabile de zona de infarct prin intermediul IVUS [66]. Beneficiul respectiv se consideră a fi determinat, în primul rând, de acțiunea antiinflamatoare a tratamentului agresiv al statinelor, deși nu poate fi încă explicat efectul minor asupra leziunilor coronariene din zona infarctului miocardic.

Concluzii

1. Disfuncția endotelială are un rol oportun în evoluția leziunilor vasculare și remodelării coronariene după revascularizarea miocardului prin angioplastie, mecanismele principale fiind determinate de activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare, migrării și proliferării celulelor musculare netede vasculare, expresiei citokinelor proinflamatoare și periclitarea sistemului intrinsec de stabilizare a plăcii aterogene.

2. Predictorii principali ai disfuncției endoteliale sunt: micșorarea oxidului nitric, celulelor progenitoare endoteliale, tetrahidrobiopterinei, ratei dilatării arterei brahiale mediate de flux, precum și creșterea complexului intima-media.

3. Statinele sunt remediile de bază în tratamentul disfuncției endoteliale, iar beneficiul efectelor lor pleiotrope, în special al dozelor agresive, se traduce prin reducerea ratei evenimentelor cardiovasculare majore după angioplastie, regresia plăcii ateromatose, atenuarea stresului oxidativ și inflamației sistemice, precum și ameliorarea reactivității vasculare datorită segregării NOsec din caveola endotelială.

Referințe bibliografice

- Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by Ach in atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 1986;315:1046-1051.
- Flammer AJ, Anderson T, Celmaj DA, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126:753-767.
- Ganz P, Hsue PY. Endothelial dysfunction in coronary heart disease is more than a systemic process. *Eur. Heart. J.* 2013;34(27):2025-2027.
- Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation.* 2011;124:444-453.
- Amabile N, Cheng S, Renard JM, et al. Association of circulating endothelial microparticles with cardiometabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Eur. Heart. J.* 2014;35:2972-2979.
- Versari D, Daghini E, Virdis A, et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2009;32(2Suppl.):314-321.
- Gouveia J, Stapor P, Carmeliet P. Principles of targeting endothelial cell metabolism to treat angiogenesis and endothelial cell dysfunction in disease. *EMBO. Molecular. Medicine.* 2014;6(9):1105-1120.
- Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur. Heart. J.* 2013;34:719-728.
- Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart. J.* 2012;33:829-837.
- Johnson JL. Emerging regulators of vascular smooth muscle cell function in the development and progression of atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2014;103(4):452-460.

11. Lee JH, Joo JH, Kim J, et al. Interaction of NADPH oxidase 1 with Toll-like receptor 2 induces migration of smooth muscle cells. *Cardiovasc. Res.* 2013;99:483-493.
12. Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc. Res.* 2012;95:194-204.
13. Menini S, Iacobini C, Ricci C, et al. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2013;100:472-480.
14. Manganaro A, Ciraci L, Andre L, et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: insights from a flow-mediated dilation study. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2014;20(6):583-588.
15. Kulshreshtha A, Zheng Y, Quyyumi AA, et al. Endothelial dysfunction is associated with occult coronary artery disease detected by positron emission tomography. *IJC Metabolic and Endocrine.* 2014;4:28-32.
16. Ghiadoni K, Grassi G. Predictive value of endothelial dysfunction: a call to action. *J. Hypertension.* 2014;32(12):2355-2356.
17. Zhou HM, Zhong ML, Zhang YF, et al. Natakalin improves post-infarction left ventricular remodeling by restoring the coordinated balance between endothelial function and cardiac hypertrophy. *International. J. Mol. Med.* 2014;34(5):114-120.
18. Cobet V, Ciobanu L, Panfile E, et al. Compensatory mechanisms of coronary reserve regulation in heart failure. Congress of European Society of Cardiology, Heart Failure, 2014, Athena, abstr. (poster) 60996.
19. Puri R, Leong D, Nicholls D, et al. Low coronary arterial wall shear stress is associated with endothelial dysfunction and expansive arterial remodeling in vivo: implications for plaque vulnerability. *Heart. Lung. And. Circulation.* 2012;21(1 Suppl.):S43-S44.
20. Jugdutt BI, Dhalla NS. Cardiac remodeling: molecular mechanisms. Springer Science and Business Media. 2013;580.
21. Ciobanu L, Popovici M, Panfile L, Cobet V. Peripheral and coronary vasodilator response in chronic weary heart. *Cardiovasc. Res.* 2014;105(Suppl. 1):S30.
22. Yoder MC. Endothelial progenitor cell: a blood cell by many other names may serve similar functions. *J. Mol. Med. (Berl).* 2013;91(3):285-295.
23. Piatkowski A, Grieb G, Simons D, et al. Endothelial progenitor cells - potential new avenues to improve reendothelization. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* 2013;306:43-81.
24. Kunz GA, Liang G, Cuculi F, et al. Circulating endothelial progenitor cells predict coronary artery disease severity. *Am. Heart. J.* 2006;152:190-195.
25. Lev E, Singer J. Effect of intensive glycaemic control on endothelial progenitor cells in patients with long-standing uncontrolled type 2 diabetes. *Europ. J. of Preventive. Cardiology.* 2014;21(9):1153-1162.
26. Grisar JC, Haddad F, Gomari FA, Wu JC. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disease and chronic inflammation: from biomarker to therapeutic agent. *Biomark. Med.* 2011;5:731-744.
27. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:999-1007.
28. Wang HW, Lo HH, Chiu YL, et al. Dysregulated miR-361-5p/VEGF axis in the plasma and endothelial progenitor cells of patients with coronary artery disease. *PLoS. ONE.* 2014;9(5):e98070. doi:10.1371/journal.pone.0098070.
29. Kipshidze N, Dangas G, Tsapenko M, et al. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44:733-739.
30. Siddique A, Shantsila E, Lip G, Varma C. Endothelial progenitor cells: what use for the cardiologist? *J. Angiogenesis. Research.* 2010;2:6. doi:10.1186/2040-2384-2-6.
31. Matsuo Y, Imanishi T, Hayashi Y, et al. The Effect of senescence of endothelial progenitor cells on in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Intern. Med.* 2006;45:581-587.
32. Luo YS, Qian J, Zhang L, et al. Changes of CEPs in patients with coronary heart diseases before and after coronary intervention. *Eur. Heart. J.* 2010;38(2):126-130.
33. Bagi Z, Feher A, Dou H. Selective up-regulation of arginase-1 in coronary arteries of diabetic patients. *Front. Immunol.* 2013; doi: 10.3389/fimmu.2013.00293.
34. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur. Heart. J.* 2014;35(17):1101-1111.
35. Hattori Y, Nakanishi N, Akimoto K, et al. HMG-CoA reductase inhibitor increases GTP cyclohydrolase I mRNA and tetrahydrobiopterin in vascular endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003;23:176-182.
36. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. PROSPECT investigators: a prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:226-235.
37. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCR, grayscale and integrated-backscatter IVUS. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2012;5:169-177.
38. Moreno PR, Kini A. Resolution of inflammation, statins, and plaque regression. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2012;5(2):178-181.
39. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PL, et al. Effect of two intensive statins regimens on progression of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:2078-2087.
40. Tawakol A, Fayad ZA, Mogg R, et al. Intensification of Statin Therapy Results in a Rapid Reduction in Atherosclerotic Inflammation <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713020822> - item1: Results of a Multicenter Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography Feasibility Study. *Am J Coll cardiol.* 2013;62(10):909-917.
41. Raza A, Kennedy S, Fan Y, et al. Antiinflammatory effects of statins in cardiac surgery patients. *WJCS.* 2012;2(3):40-47.
42. Babelova A, Sedding DG, Brandes RP. Anti-atherosclerotic mechanisms of statin therapy. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13:1-5.
43. Quist-Paulsen P. Statins and inflammation: an update. *Current. Opinion. in. Cardiology.* 2010;25:399-405.
44. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971302086X> - item1: A Resolute Belief or an Elusive Link? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62(5):397-408.
45. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:132-140.
46. Zhang L, Zhang S, Jiang H, et al. Effects of statin therapy on inflammatory markers in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Med. Res.* 2010;41(6):464-471.
47. Buyukhatpoglu H, Sezen Y, Yildiz A, et al. Effects of statin use on total oxidant and antioxidant capacity and ceruloplasmin activity. *Clinical and. Investigative Medicine.* 2010;3(5):98-101.
48. Moon G, Kim S, Cho Y, et al. Antioxidant Effects of Statins in Patients with Atherosclerotic Cerebrovascular Disease. *J. Clin. Neurol.* 2014;10(2):140-147.
49. Levine TB, Levine AB. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases. *Wiley-Blackwell.* 2012;512.
50. Lee BJ. Effects of coenzyme Q10 supplementation (300 mg/day) on antioxidant and anti-inflammation in coronary artery disease patients during statins therapy. A randomized, placebo-controlled trial. *Nutr. J.* 2013;12(1):142-145.
51. Kabel AM. Statins: a new hope for cancer therapy. *J. of. Cancer Research. and. Treatment.* 2013;1(2):36-38.
52. Nusca A, Melfi R, Patti G, Sciasco G. Statin Loading before Percutaneous Coronary Intervention: Proposed Mechanisms and Applications. *Future. Cardiol.* 2010;6(5):579-589.
53. Herrmann J, Lerman A, Baumgart D, et al. Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106:2180-2183.
54. Nozue T, Yamagishi S, Takeuchi M, et al. Effect of statins on the serum soluble form of receptor for advanced glycation end-products and its association with coronary atherosclerosis in patients with angina pectoris. *Int. J. Cardiol.* 2014;4:47-52.
55. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, et al. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105:691-696.
56. Post S, Post MC, van den Branden BJ, et al. Early statin treatment prior to primary PCI for acute myocardial infarction: REPERATOR, a randomized placebo-controlled pilot trial. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2012;80(5):756-765.
57. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, et al. Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on periprocedural myocardial infarction. *Eur. Heart. J.* 2004;25:1822-1828.
58. Serruys PW, De Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:3215-3222.
59. Sattler KJ, Herrmann J, Yun S, et al. High-density lipoprotein-cholesterol reduces risk and extent of percutaneous coronary intervention-related

- myocardial infarction and improves long-term outcome in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart. J.* 2009;30(15):1894-1902.
60. Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation.* 2004;110:674-678.
61. Mood GR, Bavry AA, Roukoz H, Bhatt DL. Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2007;100:919-923.
62. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (NAPLES) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:2157-2163.
63. Gibson CM, Pride YB, Hochberg CP, et al. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: a PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) – substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54:2290-2295.
64. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49:1272-1278.
65. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2009;137:246-251.
66. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur. Heart. J.* 2015;36(8):490-500.