

## Στατίνες και υπέρταση

Η υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία αποτελούν συνεργικούς παράγοντες για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αυτοί οι δύο παράγοντες δείχνουν ένα βαθμό συσχέτισης διαμέσου κοινών μηχανισμών παθογένεσης, συμπεριλαμβανομένων της αντίστασης προς την ινσουλίνη και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Τα γενικά κλινικά οφέλη, που παρατηρούνται με τη θεραπεία των στατινών, φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερα από τα αναμενόμενα, λόγω της δράσης τους στα επίπεδα χοληστερόλης του ορού, γεγονός που δείχνει ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα των στατινών επεκτείνονται και πέρα από τα αποτελέσματά τους στα επίπεδα της χοληστερόλης ορού. Πράγματι, πρόσφατα πειραματικά και κλινικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι μερικές ανεξάρτητες από τη χοληστερόλη ή «πλειοτροπικές» δράσεις των στατινών περιλαμβάνουν τη βελτίωση ή την αποκατάσταση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, την ενίσχυση της σταθερότητας των αθηροσκληρυντικών πλάκων και τη μείωση του οξειδωτικού stress και της αγγειακής φλεγμονής. Πολλά από αυτά τα πλειοτροπικά αποτελέσματα των στατινών οφείλονται στη δυνατότητά τους να αναστέλλουν τη σύνθεση σημαντικών ενδιάμεσων παραγώγων, των ισοπρενοειδών, τα οποία λειτουργούν ως λιπιδικά προσδέματα για ποικίλα ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μόρια. Ιδιαίτερα, η αναστολή των μικρών G πρωτεϊνών Rho, Ras και Rac, των οποίων η κατάλληλη μεμβρανική εντόπιση και η λειτουργία εξαρτάται από την ισοπρενυλίωσή τους, ενδεχομένως διαδραματίζει σημαντικό μεσολαβητικό ρόλο για τις άμεσες κυτταρικές δράσεις των στατινών στο κυτταρικό τοίχωμα. Οι στατίνες, σε μερικές μικρές κλινικές δοκιμές, δείχνουν μια ικανότητα μείωσης της αρτηριακής πίεσης. Εντούτοις, στοιχεία από μεγάλης κλίμακας παρεμβατικές μελέτες είναι είτε απόντα είτε διφορούμενα. Απαιτούνται μεγάλης κλίμακας καθοριστικές μελέτες για την αντιυπερτασική δράση των στατινών, αν και είναι ήδη σε εξέλιξη δοκιμές που βρίσκονται στην τελική φάση και οι οποίες εξετάζουν την αλληλεπίδραση των στατινών και των αντιυπερτασικών φαρμάκων, για να καθορίσουν τους βέλτιστους συνδυασμούς. Σε αυτό το άρθρο γίνεται ανασκόπηση των στοιχείων με τα οποία οι στατίνες, με άμεσους τρόπους δράσης, μπορεί να έχουν αντιυπερτασικά αποτελέσματα ή, τουλάχιστον, να τροποποιούν θετικά την αρτηριακή υπέρταση.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### 1.1. Στατίνες, ισοπρενοειδή και μικρές G πρωτεΐνες

Η υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία αποτελούν τους συχνότερους και σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.<sup>1</sup> Από επιδημιολογικά στοιχεία, φαίνεται ότι υψηλά επίπεδα χοληστερόλης παρατηρούνται συχνά σε υπερτασικούς ασθενείς.<sup>2</sup> Αυτή η συσχέτιση ίσως να εξηγείται από την ευκαιριακή συνύπαρξη, λόγω της ευρείας κατανομής αυτών των δύο παραγόντων κινδύνου, ή μπορεί να αντανακλά την πα-

ρουσία μιας μεταβολικής διαταραχής που προκαλεί την εμφάνιση και των δύο παραγόντων κινδύνου.<sup>3</sup>

Πρόσφατα, παρατηρήθηκε ότι μερικά φάρμακα, προορισμένα για την αντιμετώπιση της υπέρτασης ή της υπερχοληστερολαιμίας, μπορεί να βελτιώνουν και τον άλλο παράγοντα, όταν συνυπάρχουν και οι δύο.<sup>3</sup> Σε αυτό το άρθρο γίνεται ανασκόπηση των υπάρχοντων στοιχείων, σύμφωνα με τα οποία οι στατίνες μπορεί να μειώνουν την αρτηριακή υπέρταση με μηχανισμούς άλλους από εκείνους που εφαρμόζονται για τη μείωση της υπερλιπιδαιμίας.

Γ. Ράμμος,<sup>1</sup>  
Σ. Ζιάκκα<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Παθολογικός Τομέας,  
Π.Γ.Ν.Α. «Αθήνα»  
<sup>2</sup>Νεφρολογικό Τμήμα,  
Π.Γ.Ν. «Ερυθρός Σταυρός», Αθήνα

### Statins and hypertension

*Abstract at the end of the article*

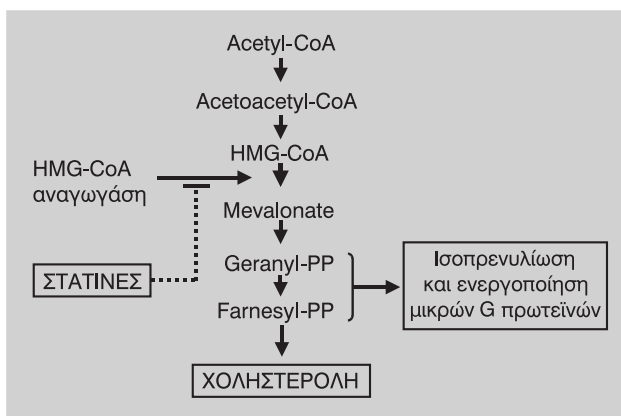
#### Λέξεις ευρετηρίου

Ισοπρενυλίωση  
Μικρές G πρωτεΐνες  
Στατίνες  
Υπέρταση  
Χοληστερόλη

Υποβλήθηκε 24.2.2003  
Εγκρίθηκε 21.4.2004

Οι στατίνες χρησιμοποιούνται ευρύτατα για την αντιμετώπιση της υπερκολληστερολαιμίας και της υπερτριγλυκεριδαίμιας και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές στη μείωση της LDL, αλλά μέτριας αποτελεσματικότητας στην αύξηση της HDL. Οι στατίνες δρουν αναστέλλοντας το ένζυμο υδροξυμεθυλγλουταρυλ-συνένζυμο Α αναγωγάση [hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase], που αποτελεί το τελικό και χωρίς δυνατότητα επιστροφής βήμα για τη σύνθεση της χοληστερόλης, στο σημείο όπου το HMG-CoA μετατρέπεται σε μεβαλονικό οξύ (mevalonate) (εικ. 1). Η προκύπτουσα μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στο ηπατοκύτταρο, από τη δράση των στατινών, πυροδοτεί την αύξηση της έκφρασης των ηπατικών υποδοχέων της LDL, με αποτέλεσμα να αποσύρεται η LDL και οι πρόδρομες μορφές αυτής από την κυκλοφορία.<sup>4</sup>

Ο ρόλος της υπερκολληστερολαιμίας στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης είναι πλέον γενικά αποδεκτός και οι στατίνες θεωρείται ότι ασκούν ευνοϊκή δράση στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.<sup>5</sup> Αν και είναι λογικό να αποδώσει κάποιος τα θεραπευτικά οφέλη από τη χρήση των στατινών στη μείωση των λιπιδίων του ορού, πρόσφατες μελέτες οδηγούν και σε άλλα συμπεράσματα. Έτσι, από αγγειογραφικές μελέτες, η κλινική βελτίωση εμφανίζεται δυσανάλογα μεγαλύτερη σε σχέση με τη βελτίωση των αθηροσκληρυντικών βλαβών.<sup>6</sup> Η ανάλυση σε υποομάδες μεγάλων κλινικών μελετών, όπως οι 4S, WOSCOP, CARE και HPS, έδειξε ότι η ευνοϊκή δράση των στατινών δεν σχετίζεται με τις αρχικές τιμές της χοληστερόλης ούτε με το βαθμό μείωσης αυτής.<sup>7</sup> Δηλαδή, φαίνεται ότι οι στατίνες μειώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα και με μηχανισμούς διαφορετικούς από την αντιλιπιδαιμική τους δράση. Αυτά τα ευνοϊκά κλινικά αποτελέσματα, που εμ-



**Εικόνα 1.** Βιοσυνθετική οδός χοληστερόλης, ενεργοποίηση μικρών G πρωτεϊνών και τύπος ανασταλτικής δράσης των στατινών.

φανίζονται ανεξάρτητα από την κεντρική ηπατική δράση των στατινών, μπορεί να εξηγηθούν με διάφορους μηχανισμούς, περιλαμβανομένων (α) της πρόληψης της πάχυνσης του έσω χιτώνα των αγγείων, διαμέσου της επαγωγής της απόπτωσης των λείων μυϊκών κυττάρων (ΛΜΚ) των αγγείων,<sup>8</sup> (β) της αναστολής της μετανάστευσης και της υπερπλασίας των ΛΜΚ,<sup>9</sup> (γ) της μείωσης της χημειοταξίας των μονοκυττάρων και της αλληλεπίδρασης αυτών με τα ενδοθηλιακά κύτταρα,<sup>10</sup> (δ) της αύξησης της ινωδολυτικής δραστηριότητας,<sup>11</sup> (ε) της σταθεροποίησης της αθηρωματικής πλάκας<sup>12</sup> και (στ) της αυξημένης δραστηριότητας της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS).<sup>13,14</sup>

Αυτές οι δράσεις μπορούν να αποδοθούν στο ότι οι στατίνες, λόγω της αναστολής της σύνθεσης του μεβαλονικού, προλαβαίνουν τη σύνθεση ενδιάμεσων παραγώγων της βιοσυνθετικής οδού της χοληστερόλης, όπως είναι τα ισοπρενοειδή (isoprenoid), με τις κυριότερες μορφές αυτών τα farnesylpyrophosphate (F-PP) και geranylgeranylpyrophosphate (GG-PP)<sup>15</sup> (εικ. 1).

Τα ισοπρενοειδή χρησιμεύουν ως λιπιδικά συμπληρώματα ή προσδέματα για την τροποποίηση αρκετών ενδοκυττάρων σηματοδοτικών πρωτεϊνών. Αυτή η ισοπρενυλίωση (isoprenylation) των πρωτεϊνών επιτρέπει την ενεργοποίηση και τη μετακίνησή τους προς την κυτταρική μεμβράνη, απ' όπου θα σηματοδοτήσουν την έναρξη διαφόρων κυτταρικών λειτουργιών.<sup>16</sup> Οι μεταβολές των επιπέδων των ισοπρενοειδών φαίνεται ότι είναι υπεύθυνες για τις πολυποίκιλες δράσεις των στατινών, εκτός από αυτή της μείωσης των λιπιδίων.

Οι μικρές G πρωτεΐνες αποτελούν μια υπεροικογένεια με περισσότερα από 100 μέλη, τα οποία ταξινομούνται από δομική άποψη σε τουλάχιστον 5 οικογένειες: Ras, Rho, Rab, Sar1/Arf και Ran. Αυτές ρυθμίζουν πολυάριθμες κυτταρικές λειτουργίες ως βιοχρονοδιακόπτες (biological timers, biotimers), δηλαδή καθορίζουν το χρόνο που θα διαρκέσει μια ειδική κυτταρική λειτουργία, προσδιορίζοντας την έναρξη και την παύση αυτής. Επιπλέον, παίζουν ρόλο πρωταγωνιστή, γι' αυτές τις κυτταρικές λειτουργίες, όχι μόνο στον καθορισμό της διάρκειας του χρόνου αλλά και του χώρου. Η οικογένεια Ras ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση, η Rho ρυθμίζει την κυτταροσκελετική αναδιοργάνωση και τη γονιδιακή έκφραση, οι Rab και Sar1/Arf ρυθμίζουν την ενδοκυττάρια διακίνηση και η Ran ρυθμίζει την επικοινωνία μεταξύ κυτταροπλάσματος και πυρήνα, καθώς και τη μικροσωληνιακή οργάνωση.<sup>17</sup>

Ειδικότερα, η αναστολή των μικρών G πρωτεϊνών Rho, Ras και Rac, των οποίων η κατάλληλη μεμβρανική

μετατόπιση και η συνακόλουθη ενεργοποίηση εξαρτάται από την ισοπρενυλίωση, ενδεχομένως κατέχει σημαντικό ρόλο στη μεσολάβηση για την υλοποίηση των βιολογικών δράσεων των στατινών. Πράγματι, οι στατίνες, αναστέλλοντας την ισοπρενυλίωση των RhoA και Rac1,<sup>7</sup> προκαλούν μεταβολές της ακτίνης του κυτταροσκελετού και της οργάνωσης-διευθέτησης των συμπλεγμάτων εστιακής προσκόλλησης (focal adhesion). Εκτός από την επίδρασή τους στον κυτταροσκελετό, η αναστολή της RhoA από τις στατίνες αυξάνει την έκφραση της eNOS και μειώνει τη βαρύτητα της ισχαιμίας σε πειραματόζωα με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>10,18</sup> Επίσης, οι στατίνες αυξάνουν την έκφραση του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tissue-type plasminogen activator)<sup>19</sup> και αναστέλλουν την έκφραση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor-1),<sup>19</sup> καθώς και της ενδοθηλίνης-1.<sup>20</sup> Επειδή οι Ras και Rho ρυθμίζουν επίσης τον κυτταρικό κύκλο, μπορεί να αποτελούν στόχο για την άμεση αντι-υπερπλαστική δράση των στατινών. Πράγματι, οι στατίνες αναστέλλουν την υπερπλασία των ΛΜΚ των αγγείων<sup>21</sup> και παρουσιάζουν ευνοϊκή δράση στον καρκίνο του μαστού.<sup>22</sup> Τέλος, η αναστολή της ισοπρενυλίωσης της πρωτεΐνης Rac1, η οποία επάγει τη δραστηριότητα της NAD(P)H οξειδάσης, αποδυναμώνει την προκαλούμενη από την αγγειοτασίνη II παραγωγή των ελεύθερων οξειδωτικών ριζών την προκαλούμενη από την αγγειοτασίνη II στα ΛΜΚ των αγγείων και στα καρδιακά μυοκύτταρα.<sup>21,22</sup>

Ακολουθώντας, θα αναφερθούν τα στοιχεία που αφορούν στις δράσεις των στατινών επί των αγγειοδραστικών μορίων του μονοξειδίου του αζώτου (NO), της αγγειοτασίνης II, της ενδοθηλίνης-1, του μηχανισμού της απόπτωσης και της ευαισθητοποίησης του ασβεστίου των λείων μυϊκών κυττάρων, καθώς και το αποτέλεσμα των μεταβολών αυτών στα επίπεδα της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, σε πειραματική και κλινική εφαρμογή.

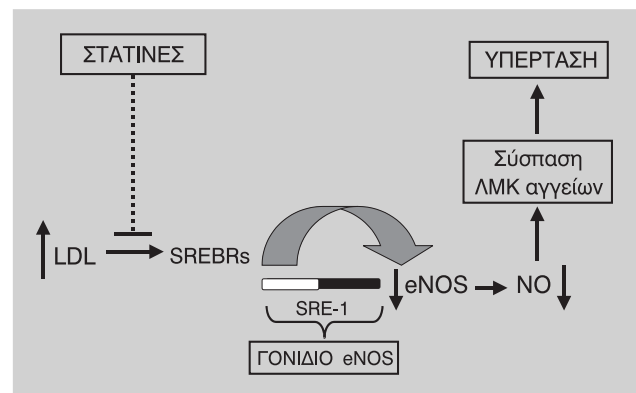
**2. ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ (NO), ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ**

Η διαταραγμένη αγγειοδιαστολή, που εξαρτάται από τη μείωση του NO, είναι κεντρικής σημασίας για τη στεφανιαία και περιφερική ισχαιμική νόσο, καθώς και για την υπέρταση, και μπορεί να προέρχεται είτε από μειωμένη παραγωγή είτε από αυξημένο καταβολισμό του NO.<sup>1</sup> Και οι δύο περιπτώσεις μπορούν να διορθωθούν με τη χορήγηση l-arginine ή tetrahydrobiopterin *in vivo*<sup>23</sup> και αυτό δείχνει ότι η eNOS παραμένει ως έκ-

φραση στο δυσλειτουργούν ενδοθήλιο, αλλά δεν ενεργοποιείται σε επαρκή βαθμό. Από αυτή την άποψη, οι στατίνες ευαισθητοποιούν την eNOS προς παραγωγή NO. Η ελεύθερη LDL και η μη τροποποιημένη (native LDL, nLDL) δρουν με διαφορετικούς μηχανισμούς η καθεμιά για τη μείωση του NO. Θα περιγραφούν τα υπάρχοντα στοιχεία για τους μηχανισμούς, καθώς και την παρέμβαση των στατινών σε αυτούς και στην παραγωγή του NO.

**2.1. 1ος μηχανισμός μείωσης NO σε μεταγραφικό επίπεδο**

Η ελεύθερη LDL-χοληστερόλη διατηρεί σε ισοζύγιο τα επίπεδά της με τη βοήθεια των πρωτεϊνών SREBPs (sterol regulatory element binding proteins), οι οποίες ενεργοποιούν γονίδια απαραίτητα για τη βιοσυνθετική οδό της χοληστερόλης και την πρόσληψη αυτής από τα περιφερικά κύτταρα και το ήπαρ. Δηλαδή, επί αυξημένων επιπέδων της ελεύθερης χοληστερόλης οι πρωτεΐνες SREBPs μειώνονται και αντιστρόφως. Δείχθηκε ότι το γονίδιο της eNOS διαθέτει την ειδική αλληλουχία SRE-1, η οποία αδρανοποιείται από τα μειωμένα επίπεδα των πρωτεϊνών SREBPs, με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση της eNOS και την επακόλουθη μείωση της παραγωγής του NO. Έτσι, σε υπερχοληστερολαιμία, η χορήγηση στατινών μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης και αυξάνει τα αντίστοιχα των SREBPs με τον περιγραφέντα μηχανισμό, με αποτέλεσμα την παραγωγή NO και τη βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που εμφανίζεται στην υπέρταση<sup>24</sup> (εικ. 2).

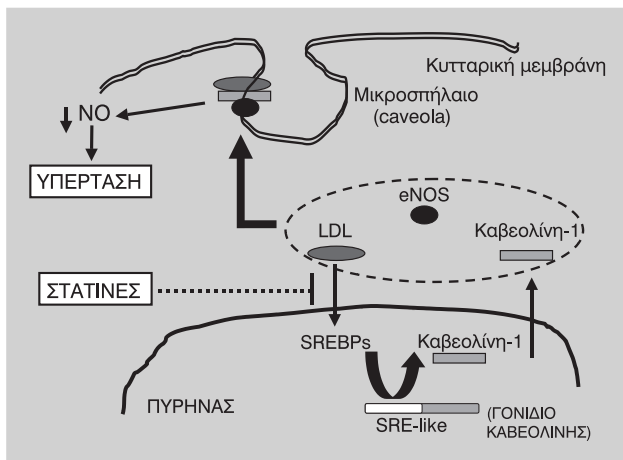


**Εικόνα 2.** Μηχανισμός μειωμένης παραγωγής NO σε υπερλιπιδαιμία και η αναστολή αυτού από τη δράση των στατινών. ΛΜΚ: Λεία μυϊκά κύτταρα.

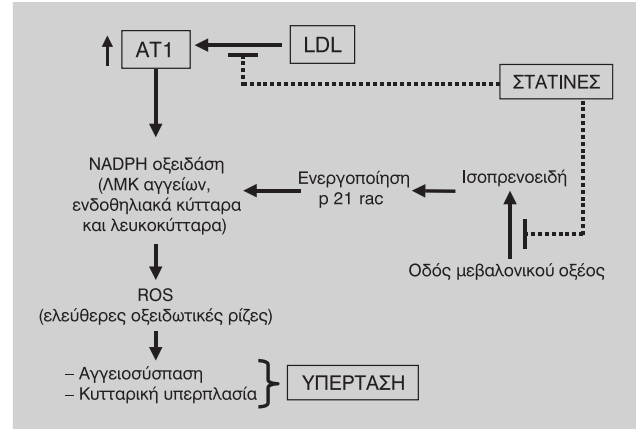
2.2. 2ος μηχανισμός μείωσης NO σε επίπεδο μετά τη μεταγραφή

Σε υπερχοληστερολαιμία, οι μικρές πρωτεΐνες Rho, που έχουν υποστεί ισοπρενυλίωση από τα αυξημένα επίπεδα των ισοπρενοειδών, μειώνουν τη δραστηριότητα της eNOS και ταυτόχρονα την αποσταθεροποιούν στην κυτταροσκελετική θέση όπου αυτή εντοπίζεται, δηλαδή αποκλειστικά στα καβεόλια.<sup>24</sup> Το *μικροσπήλαιο* ή *μικρή κοιλότητα* (caveola=little cave), μια λιπιδική μεμβρανική συσκευή η οποία αποτελείται κυρίως από χοληστερόλη και σφιγγολιπίδια, σε συνεργασία με την πρωτεΐνη καβεολίνη-1 (caveolin-1, Cav-1) και την ενδοκυττάρια χοληστερόλη, συμμετέχουν σε διάφορες σηματοδοτικές οδούς, εξασφαλίζοντας τη διαμερισματοποίηση ή την ανεξάρτητη λειτουργία αυτών, όπως των G πρωτεϊνών, των υποδοχέων της τυροσινικής κινάσης (tyrosine kinase), καθώς και της eNOS. Επιπλέον, σε υπερχοληστερολαιμία, τα μικροσπήλαια συμμετέχουν στην αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης. Αυτοί οι φαινομενικά διαφορετικοί ρόλοι, που έχουν τη δυνατότητα ταυτόχρονης εμφάνισης, πραγματοποιούνται συμπληρωματικά και χωρίς αντιπαράθεση<sup>25</sup> (εικ. 3).

Τα αυξημένα επίπεδα της LDL προάγουν την παραγωγή και τη μετατόπιση της καβεολίνης-1 στα καβεόλια της κυτταρικής μεμβράνης, με σκοπό τη μεγαλύτερη εκροή της ενδοκυττάριας χοληστερόλης στα πλαίσια του μηχανισμού της αντίστροφης μεταφοράς αυτής προς το ήπαρ<sup>26</sup> (εικ. 4). Δείχθηκε ότι η ευοδωτική περιοχή (promoter) του γονιδίου για την καβεολίνη-1 διαθέτει SRE-like αλληλουχίες, που, όταν συνδεθούν με την πρωτεΐνη SREBP-1, αναστέλλουν τη μεταγραφή του γονιδίου. Η φυσιολογική σημασία του γεγονότος αυτού είναι ότι,



Εικόνα 3. Μηχανισμός αδρανοποίησης της eNOS σε υπερλιπιδαιμία και τρόπος δράσης των στατινών.



Εικόνα 4. Αυξημένη έκφραση υποδοχέων αγγειοτασίνης-1, πρόκληση οξειδωτικού stress σε υπερλιπιδαιμία και οι τρόποι παρέμβασης των στατινών. ΛΜΚ: Λεία μυϊκά κύτταρα. AT1: Αγγειοτασίνη-1.

όταν τα επίπεδα χοληστερόλης είναι αυξημένα, οι πρωτεΐνες SREBPs μειώνονται, με αποτέλεσμα απελευθέρωση της μεταγραφικής δραστηριότητας του γονιδίου για την καβεολίνη-1, αυξημένη παραγωγή της πρωτεΐνης καβεολίνη-1 και, τελικά, βελτίωση της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης.<sup>27,28</sup> Όμως, η αυξημένη παραγωγή και η μεμβρανική μετατόπιση της καβεολίνης-1 έχει ως επιπλέον δράση το σχηματισμό συμπλέγματος αυτής με την eNOS, με αποτέλεσμα την αδρανοποίηση της eNOS και τη μειωμένη παραγωγή του NO. Η φυσιολογική σημασία της σύνδεσης eNOS/καβεολίνης-1 σχετίζεται με την προφύλαξη του κυττάρου από ανεπιθύμητη και πιθανόν κυτταροτοξική δράση του NO και των παραγώγων του, έναντι μικρών διακυμάνσεων της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του ασεβστίου.<sup>25</sup>

Η χορήγηση στατινών, με τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης, μειώνει και την παραγωγή της καβεολίνης-1 και τα συμπλέγματα αυτής με την eNOS, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα της τελευταίας και σε ενδοκυττάρια πλέον παραγωγή του NO.<sup>26</sup> Έτσι, σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων, όπου τα μικροσπήλαια αφθονούν, η προσθήκη ατορβαστατίνης μείωσε σημαντικά την έκφραση της καβεολίνης και τη σύνδεση καβεολίνης/eNOS, ενώ αύξησε τη δραστηριότητα της eNOS.<sup>29</sup> Μπορεί κάποιος να υποθέσει ότι, μειώνοντας τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης με τις στατίνες, είναι δυνατό να αναστραφεί η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διαμέσου της μείωσης της καβεολίνης, γεγονός που θα αποσταθεροποιήσει το ανασταλτικό (για την παραγωγή NO) σύμπλεγμα καβεολίνης/eNOS. Επίσης, μετά τη χορήγηση ατορβαστατίνης παρατηρήθηκε για πρώτη φορά αυξημένη παραγωγή NO στα ΛΜΚ των αγγείων, η οποία δεν ήταν αποτέλεσμα ενεργοποι-

νης της eNOS αλλά της iNOS. Ο μηχανισμός παραμένει προς το παρόν αδιευκρίνιστος.<sup>30</sup>

Συμπερασματικά, η αυξημένη παραγωγή NO, με τη χορήγηση στατινών, ακόμη και σε μηδενικά επίπεδα εξωκυττάριας LDL-χοληστερόλης, μπορεί να επεκτείνει τη χρησιμότητα αυτών των φαρμάκων και σε άλλα νοσήματα όπου παρατηρείται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εξαρτώμενη από το NO, όπως είναι η υπέρταση και η καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>29</sup>

### 3. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ AT1, ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ

Είναι πλέον γνωστό, αλλά χωρίς τεκμηρίωση του μηχανισμού αλληλεπίδρασης, ότι η υπέρταση συχνά επιδεινώνεται από την ύπαρξη υπερχοληστερολαιμίας, αλλά και το αντίστροφο, έτσι ώστε η μια κατάσταση να ενισχύει την άλλη.<sup>31</sup> Ένα πιθανό αίτιο αυτής της συσχέτισης είναι ότι η υπερχοληστερολαιμία προκαλεί αυξημένη έκφραση των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης II (AII), σε καλλιέργειες κυττάρων αλλά και σε πειραματόζωα. Έχει δειχθεί ότι η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (low-density lipoprotein, LDL) προκαλεί αύξηση της έκφρασης (upregulation) των AT1 υποδοχέων σε μεμονωμένα ΛΜΚ αγγείων, αλλά και σε πειραματόζωα.<sup>32,33</sup> Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μπορούν ίσως να εξηγήσουν τη συσχέτιση της υπερχοληστερολαιμίας με την υπέρταση και την αθηροσκλήρυνση, επειδή η υπερέκφραση των AT1 υποδοχέων μπορεί να ευθύνεται για την αυξημένη παραγωγή των ελεύθερων οξειδωτικών ριζών, την κυτταρική υπερπλασία και την αγγειοσύσπαση,<sup>34,35</sup> που αποτελούν χαρακτηριστικά της υπέρτασης (εικ. 4).

Η AII δικαιολογεί το ρόλο της στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης και της υπέρτασης,<sup>36</sup> αφού προκαλεί την παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (extracellular matrix) και την έκφραση διαφόρων αυξητικών παραγόντων στα ΛΜΚ των αγγείων,<sup>37</sup> με αποτέλεσμα υπερτροφία του αρτηριακού τοιχώματος.<sup>38</sup>

Σε πειραματόζωα γενετικά μεταλλαγμένα (double transgenic rat model, dTGR), τα οποία παράγουν μεγάλες ποσότητες αγγειοτασίνης II, χορηγήθηκε σεριβαστατίνη και παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ενεργοποίησης των μεταγραφικών παραγόντων NF-κB και AP-1, της ιντερλευκίνης-6 και του βασικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (basic fibroblast growth factor, bFGF).<sup>39,40</sup> Επίσης, και η ατορβαστατίνη ανέστειλε την ενεργοποίηση του NF-κB μετά τη διέγερσή του με TNF-α.<sup>41</sup> Τονίζεται ότι, ακόμη και σε καλλιέργειες κυττάρων ελεύθερες από την παρουσία LDL-χοληστερόλης, η αναστο-

λή της HMG-CoA αναγωγάσης εξουδετέρωσε την παραγωγή των c-jun και c-fos (συστατικών του παράγοντα AP-1), που προκαλείται από τη δράση της AII.<sup>42</sup> Τα αποτελέσματα της αδρανοποίησης του NF-κB είναι η μείωση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης, της φλεγμονώδους διήθησης, του ιστικού παράγοντα, της παραγωγής της θεμέλιας ουσίας και της κυτταρικής υπερπλασίας.<sup>40</sup>

Πειραματικά στοιχεία και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι οι στατίνες ίσως έχουν αντι-αθηροσκληρωτική δράση, ανεξάρτητα από τη μείωση των επιπέδων της LDL. Μεταξύ των πολλαπλών δράσεων των στατινών είναι και η αναστολή της υπερπλασίας των ΛΜΚ,<sup>43</sup> η μείωση της έκφρασης των μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας (matrix metalloproteinase)<sup>44</sup> και η διέγερση του αντιθρομβωτικού συστήματος.<sup>45</sup> Επιπλέον, η σιμβαστατίνη αυξάνει τη δραστηριότητα της ανθρωπίνης παραοξινάσης (paraoxonase), ενός ενζύμου που δρα ανασταλτικά στην οξείδωση της LDL.<sup>46</sup>

Είναι ελκυστικό να υποθέσει κάποιος, παρά τη σχετική αυθαιρεσία, ότι, αδρά, οι στατίνες ασκούν αντίθετη δράση από αυτήν της AII. Στη συνέχεια, παρατίθενται στοιχεία ενισχυτικά αυτής της άποψης.

Η αυξημένη παραγωγή των ελεύθερων οξειδωτικών ριζών (reactive oxygen species, ROS) αποτελεί σημαντικό στοιχείο στην παθογένεια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που χαρακτηρίζει την αθηροσκλήρυνση και την υπέρταση.<sup>47</sup> Η συμμετοχή των ROS στην παθογένεια της υπέρτασης είναι πλέον βέβαιη,<sup>48,49</sup> ενώ προτείνεται ο ρόλος της φλεγμονής και ως υπόστρωμα για την παθογένεια της υπέρτασης.<sup>50</sup> Πράγματι, σε καλλιέργειες λεμφοβλαστών προερχόμενων από υπέρτατους ασθενείς παρατηρείται αυξημένη παραγωγή των ROS που προέρχονται από τη NAD(P)H οξειδάση.<sup>51</sup>

Η σημαντικότερη πηγή παραγωγής των ROS είναι το σύστημα οξειδάσης NAD(P)H, που βρίσκεται στη μεμβράνη των ΛΜΚ των αγγείων και το οποίο αποτελείται από διάφορες υπομονάδες, όπως rac1, p22phox, gp91phox, nox1, p40phox, p47phox και p67phox.<sup>52</sup> Αν και η υπομονάδα p22phox είναι σημαντική για τη λειτουργία της NAD(P)H οξειδάσης, η ενεργοποίηση και μετατόπιση (από το κυτταρόπλασμα στη μεμβράνη) της μικρής G πρωτεΐνης rac1 αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη δραστηριοποίηση της NAD(P)H οξειδάσης.<sup>53</sup> Η AII προκαλεί την αυξημένη έκφραση της πρωτεΐνης rac1 στην κυτταρική μεμβράνη των ΛΜΚ των αγγείων και ακολούθως την αυξημένη παραγωγή των ROS, ενώ, αντίθετα, η χορήγηση στατίνης αναστρέφει αυτή τη σειρά των γεγονότων.<sup>54</sup>

Έτσι, η χορήγηση ατορβαστατίνης σε καλλιέργειες ΛΜΚ αγγείων, αλλά και *in vivo* σε υπερτασικά ποντίκια, μείωσε σημαντικά την προκαλούμενη από την ΑΙΙ παραγωγή των ROS. Δηλαδή, η προσθήκη στατίνης σε ενδοθηλιακά κύτταρα, μειώνοντας τα επίπεδα των ισοπρενοειδών, παραβιάζει τη δράση της πρωτεΐνης rac1 και, επομένως, αναστέλλει τα αποτελέσματα της ΑΙΙ.<sup>55</sup> Δείχθηκε ότι η χορήγηση σιμβαστατίνης προλαβαίνει την εμφάνιση της υπέρτασης, της καρδιακής και αγγειακής υπερτροφίας, καθώς και της πρωτεϊνουρίας, που εμφανίζονται μετά από έγχυση ΑΙΙ, διάρκειας 10 ημερών, σε ποντίκια.<sup>38</sup> Επομένως, η μη παραγωγή των ROS από τα ενδοθηλιακά κύτταρα,<sup>55</sup> τα λεία μυϊκά κύτταρα<sup>54</sup> και τα φαγοκύτταρα,<sup>56</sup> με τη δράση των στατινών, πρέπει να αποδοθεί στη μη μετακίνηση της πρωτεΐνης p21 Rac, την εξαρτώμενη από την ισοπρενυλίωση αυτής. Η άποψη αυτή ισχυροποιείται από το ότι η πρόσθεση μεβαλονικού οξέος και ισοπρενοειδών επαναφέρει την προηγούμενη αυξημένη παραγωγή των ROS.<sup>56</sup> Επιπλέον της μείωσης του οξειδωτικού stress, η σιμβαστατίνη και η ατορβαστατίνη μειώνουν τον αριθμό των AT1 υποδοχέων στα αιμοπετάλια υπερχοληστερολαιμικών ασθενών.<sup>34</sup> Σε νεαρά ποντίκια (spontaneously hypertensive rats, SHR) ηλικίας 4 εβδομάδων, η χορήγηση λοβαστατίνης για 4 εβδομάδες μείωσε τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, όπως βέβαια και η χορήγηση υδραλαζίνης, αλλά η επαναδιαμόρφωση των ενδονεφρικών αρτηριδίων διορθώθηκε μόνο με τη λοβαστατίνη.<sup>57</sup> Όλα τα παραπάνω δείχνουν ότι οι στατίνες προλαβαίνουν την εμφάνιση και την εξέλιξη της υπέρτασης, καθώς και τις μεταβολές των οργάνων-στόχων μετά από παρατεταμένη έγχυση ΑΙΙ σε ποντίκια.

Το συμπέρασμα είναι ότι η χορήγηση στατινών, μειώνοντας τις ROS, πιθανόν να βελτιώνει την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της υπέρτασης. Το ερώτημα, βέβαια, που παραμένει προς το παρόν αναπάντητο είναι αν οι στατίνες μπορούν να είναι αποτελεσματικές και κατά τη χρονία φάση, δηλαδή στη φάση όπου έχει εγκατασταθεί πλέον υπέρταση από την ΑΙΙ.

#### 4. ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗ-1, ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ

Η ρύθμιση του αγγειακού τόνου αποτελεί μια πολύπλοκη διεργασία, για την οποία απαιτείται η αρμονική συνεργασία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, των φυσικών δυνάμεων και των ενδοκρινών, παρακρινών και αυτοκρινών λειτουργιών.<sup>18</sup> Μεταξύ των παρακρινών αγγειοσυσπαστικών μορίων που παράγονται από το ενδοθήλιο είναι και το πεπτιδίο ενδοθηλίνη-1 (ET-1), το

οποίο προκαλεί *σύσπαση* και *υπερπλασία* των ΛΜΚ των αγγείων,<sup>58</sup> στοιχεία που το καθιστούν σημαντικό παράγοντα για την παθογένεια της υπέρτασης.

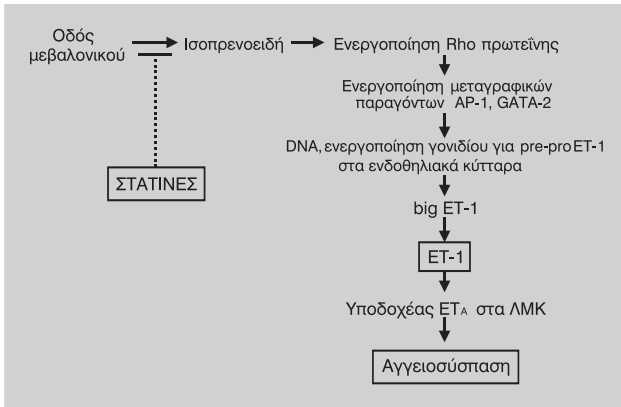
Η ET-1 προέρχεται από το πρόδρομο πεπτιδίο big ET-1, το οποίο προέρχεται και αυτό από μια σειρά ενδοκυττάρων πρωτεολυτικών αντιδράσεων από το προπεπτιδίο pre-proET-1, με τη δράση ειδικών μεταλλοπρωτεϊνών, που ονομάζονται «μετατροπικά ένζυμα της ενδοθηλίνης» (endothelin-converting enzymes).<sup>59</sup> Μετά την έκκρισή της από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η ET-1 δρα στα ΛΜΚ διαμέσου του υποδοχέα τύπου ET<sub>A</sub>, προκαλώντας σύσπαση των αγγείων αντίστασης.<sup>60</sup>

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι μια παθοφυσιολογική οντότητα, στην οποία η φυσιολογική ικανότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων να προάγουν τη χάλαση, μετά από διέγερση με αγωνιστές αυτών, όπως η ακετυλοχολίνη, είναι διαταραγμένη.<sup>61</sup> Η χορήγηση στατινών σχετίζεται με μερική αναστροφή αυτής της δυσλειτουργίας, όπως αποδεικνύεται με μη επεμβατικές μεθόδους, χωρίς αυτή να συνδέεται αναγκαία με μείωση των επιπέδων χοληστερόλης του ορού.<sup>62</sup> Η έκθεση των ενδοθηλιακών κυττάρων σε στατίνες συνδέεται με μειωμένα επίπεδα ET-1 και μειωμένη έκφραση του γονιδίου *pre-proET-1*. Οι στατίνες μειώνουν την έκφραση της ET-1 σε μεταγραφικό επίπεδο και οι Rho πρωτεΐνες συμμετέχουν στο μηχανισμό έκφρασης του γονιδίου *preproET-1*.<sup>18,59</sup> Η ισοπρενυλίωση αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την έκφραση του γονιδίου *preproET-1*: έτσι, οι Rho πρωτεΐνες αποτελούν το δεσμό μεταξύ της ET-1, του αγγειακού τόνου και της κυτταρικής υπερπλασίας.

Φαίνεται, δηλαδή, ότι οι Rho πρωτεΐνες διεγείρουν την ευδοκική περιοχή (promoter) του γονιδίου για την *pre-proET-1*, πιθανόν μέσω της ρύθμισης της δραστηριότητας των μεταγραφικών παραγόντων AP-1 και GATA-2, που απαιτούνται για την έκφραση της *pre-proET-1*,<sup>63,64</sup> διαμέσου των c-Fos serum response elements.<sup>65</sup> Πράγματι, διαπιστώθηκε μια ανασταλτική δράση των στατινών στην έκφραση των c-Fos και c-Jun mRNA και των πρωτεϊνών αυτών στην υπερπλασία των επιθηλιακών νεφροσωληναριακών κυττάρων.<sup>66</sup> Έτσι, η καταστολή της έκφρασης του γονιδίου *preproET-1*, που παρατηρείται με τη χορήγηση στατινών, οφείλεται στη μη τροποποίηση (=μη ισοπρενυλίωση) των Rho πρωτεϊνών, γεγονός που τις καθιστά ανενεργές (εικ. 5). Η ικανότητα των στατινών να προκαλούν τις παραπάνω δράσεις υποστηρίζεται από την αναστροφή των δράσεων αυτών μετά από χορήγηση μεβαλονικού.<sup>59</sup>

Σε υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων παρατηρείται μια αντίστροφη σχέση μεταξύ NO και ET-1,<sup>67</sup>





**Εικόνα 5.** Η επίδραση των παραγών της βιοσυνθετικής οδού κοληστερόλης στην παραγωγή της ενδοθηλίνης-1 (ET-1) και η ανασταλτική δράση των στατινών. ΛΜΚ=Λεία μυϊκά κύτταρα.

με ενδιάμεσο μεσολαβητή τις Rho πρωτεΐνες. Από αυτή την άποψη, σήματα-ερεθίσματα που πυροδοτούν την ενεργοποίηση των Rho πρωτεϊνών εντός του αγγειακού τοιχώματος αυξάνουν την αγγειοσυσπαστική και υπερπλαστική απόκριση, ενώ ταυτόχρονα καταστέλλουν τα αγγειοδιασταλτικά και ανασταλτικά της ανάπτυξης μόρια, όπως το NO. Έτσι, φαίνεται λογικό ότι οι Rho πρωτεΐνες αποτελούν έναν πιθανό φαρμακολογικό στόχο για την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την υπερπλασία των κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος, δηλαδή των στοιχείων που χαρακτηρίζουν την αρτηριακή υπέρταση.

**5. ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΑΠΟΠΤΩΣΗ ΛΕΙΩΝ ΜΥΪΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ**

Η απόπτωση είναι μια διεργασία ιδιαίτερα σημαντική για τη φυσιολογική ανάπτυξη και την ομοιοστάση των πολυκυτταρικών οργανισμών.<sup>68</sup> Η απορρύθμιση της απόπτωσης έχει νοσηρά αποτελέσματα, όπως φαίνεται στα διάφορα ανθρώπινα νοσήματα, περιλαμβανομένων του AIDS, των νευροεκφυλιστικών διαταραχών, των νεοπλασμάτων και της αθηροσκλήρυνσης.<sup>69</sup>

Οι μεταβολές του ρυθμού της απόπτωσης συνδέονται με μεταβολές της διαπερατότητας των μιτοχονδρίων, η οποία ρυθμίζεται κυρίως από τα μέλη της γονιδιακής οικογένειας Bcl-2.<sup>70</sup> Η πρωτεΐνη Bcl-2 έχει αντιαποπτωτική δράση, η οποία αποδίδεται στην αναστολή της κυταροτοξικής δράσης της πρωτεΐνης Bax.<sup>71,72</sup> Μερικές μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες προάγουν την απόπτωση σε διάφορα είδη κυττάρων.<sup>73,74</sup> Πρόσφατα, δείχθηκε ένας ρόλος της μικρής G πρωτεΐνης Rho A p-21 στην επαγωγή της έκφρασης της Bcl-2.<sup>75</sup> Επίσης, βρέθηκε ότι

οι στατίνες προάγουν την απόπτωση των ΛΜΚ των αγγείων ποντικών σε καλλιέργειες,<sup>7</sup> διαμέσου της μειωμένης έκφρασης της Bcl-2, χωρίς να τροποποιείται η έκφραση της Bax, ενώ η χορήγηση μεβαλονικού ή ισοπρενοειδών (F-PP, GG-PP) προκαλεί αναστροφή των αποτελεσμάτων των στατινών.<sup>69</sup>

Η απόπτωση των ΛΜΚ των αγγείων φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της εξέλιξης της πάχυνσης του έσω χιτώνα (neointimal thickening),<sup>76</sup> η οποία συμμετέχει στην παθογένεια της υπέρτασης. Επομένως, η κατανόηση του μηχανισμού της δράσης των στατινών στη διεργασία της απόπτωσης, παρά το ότι δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία από *in vivo* μελέτες, μπορεί να αποδώσει καινούργιους τρόπους για την πρόληψη ή και την αντιμετώπιση της πάχυνσης του έσω χιτώνα στην εξέλιξη της υπέρτασης.

**6. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΤΩΝ ΛΕΙΩΝ ΜΥΪΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΠΟ ΤΗ Rho ΠΡΩΤΕΪΝΗ**

Ειδικό αγωνιστές, όπως η ενδοθηλίνη, προκαλούν αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Ca<sup>2+</sup> και ακολούθως ενεργοποίηση της κινάσης της ελαφράς αλυσού της μυοσίνης (myosin light chain kinase, MLCK) των ΛΜΚ, που εξαρτάται από την ενεργοποίηση του συμπλέγματος Ca<sup>2+</sup>/καλμοδουλίνης. Η MLC-κινάση φωσφορυλιώνει την ελαφρά αλυσού της μυοσίνης και ενεργοποιεί τη μυοσίνη ΑΤΡάσης, προκαλώντας έτσι τη σύσπαση των ΛΜΚ.<sup>77</sup> Όμως, επειδή τα επίπεδα της φωσφορυλίωσης της ελαφράς αλυσού της μυοσίνης και ο βαθμός της σύσπασης των ΛΜΚ δεν είναι πάντα αντίστοιχος των επιπέδων του ενδοκυττάριου Ca<sup>2+</sup>, έχει προταθεί ένας επιπλέον μηχανισμός που ρυθμίζει τη φωσφορυλίωση της μυοσίνης και τη σύσπαση των ΛΜΚ, χωρίς ανάλογη αύξηση του ενδοκυττάριου Ca<sup>2+</sup>. Αυτός ο μοριακός μηχανισμός οφείλεται στην ενεργοποίηση της οδού Rho/Rho-κινάσης (εικ. 6). Η ενεργοποιημένη Rho-κινάση (από τη Rho πρωτεΐνη, που ήδη έχει υποστεί ισοπρενυλίωση) φωσφορυλιώνει μια ειδική πρωτεΐνη, τη CPI-17, η οποία αναστέλλει τη φωσφατάση της μυοσίνης.<sup>78</sup> Ταυτόχρονα, η Rho-κινάση φωσφορυλιώνει την ελαφρά αλυσού της μυοσίνης στο ίδιο σημείο που φωσφορυλιώνεται από την MLC-κινάση και έτσι ενεργοποιείται η μυοσίνη ΑΤΡάσης.<sup>79</sup> Και τα δύο γεγονότα θεωρούνται αναγκαία για την αύξηση της φωσφορυλίωσης της ελαφράς αλυσού της μυοσίνης και την ακόλουθη αγγειοσύσπαση. Έτσι, η προκαλούμενη ευαισθητοποίηση από τη Rho-κινάση, για σύσπαση των ΛΜΚ, ίσως εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης και του

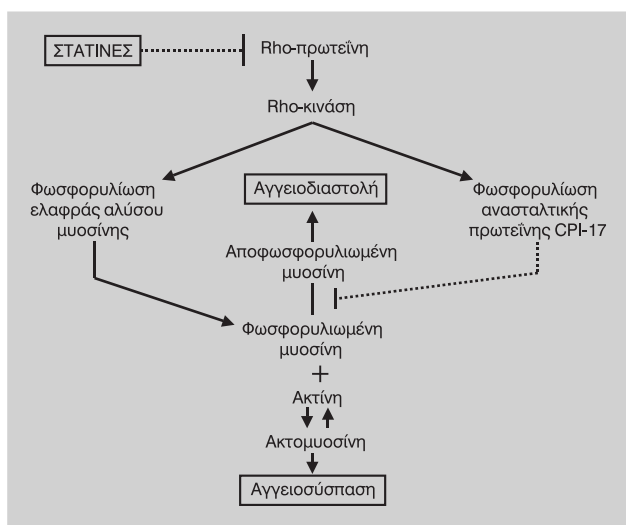
αγγειόσπασμου.<sup>80</sup> Πράγματι, αυτός ο μηχανισμός ευαισθητοποίησης προς το  $Ca^{2+}$  των ΛΜΚ των αγγείων, διαμέσου της οδού Rho/Rho-κινάσης, έχει διαπιστωθεί ότι είναι αυξημένος σε υπερτασικά πειραματόζωα.<sup>81</sup> Έτσι, η Rho-κινάση μπορεί να θεωρηθεί ως νέος θεραπευτικός στόχος για την υπερτασική αγγειακή νόσο, ο οποίος προς το παρόν αντιμετωπίζεται, τουλάχιστον μερικά, από τη δράση των στατινών (εικ. 6).

## 7. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η συχνότητα εμφάνισης της υπερκολλητερολαιμίας (ΥΧ) αυξάνεται σε ασθενείς με υπέρταση, επομένως η θεραπευτική βαρύτητα των στατινών ενισχύεται όταν η ΥΧ συνοδεύεται από υπέρταση.<sup>3</sup> Η πλέον ενδιαφέρουσα παρατήρηση για την ευνοϊκή δράση των στατινών σε ασθενείς με υπέρταση είναι η ικανότητά τους να μειώνουν σημαντικά το βαθμό αναγκαιότητας φαρμακευτικού ελέγχου της υπέρτασης.<sup>82</sup>

### 7.1. Στατίνες σε θεραπευόμενους ή όχι υπερτασικούς ασθενείς

Σε μελέτη πενταετούς παρακολούθησης για τη μείωση της υπέρτασης, αυτοί που ελάμβαναν και στατίνες παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ και ΔΑΠ) σε σχέση με εκείνους που ήταν σε δίαιτα με χαμηλή περιεκτι-



**Εικόνα 6.** Μηχανισμός αγγειοσύσπασης εξαρτώμενος από την ενεργοποίηση της οδού Rho/Rho-κινάσης και η αναστολή του από τη δράση των στατινών.

κόπτητα σε λίπος. Πρέπει να τονιστεί ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης ήταν ανεξάρτητη από τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης πλάσματος.<sup>83</sup> Το τελευταίο στοιχείο είναι σύμφωνο και με άλλες μελέτες, δηλαδή ότι οι στατίνες ασκούν τη δράση τους στην αρτηριακή πίεση παρεμβαίνοντας σε μηχανισμούς που ήδη αναφέρθηκαν στα προηγούμενα και οι οποίοι ευθύνονται για την εμφάνιση και διατήρηση της υπέρτασης.<sup>84-86</sup>

Η δράση των στατινών στην υπέρταση έγινε περισσότερο εμφανής μετά από τη διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, μελέτη των Glorioso et al.<sup>87</sup> όπου μειώθηκε η ΣΑΠ και ΔΑΠ καθώς και η πίεση παλμού σε μη θεραπευόμενους υπερτασικούς ασθενείς. Επίσης, και σε αυτή τη μελέτη τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από τα επίπεδα της LDL και της HDL-χοληστερόλης κατά την έναρξη της θεραπείας. Πρόσφατα, η δράση των στατινών δείχθηκε και στη μεμονωμένη συστολική υπέρταση.<sup>88</sup>

Από την αναζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία διαπιστώσαμε 7 κλινικές μελέτες, όπου χορηγήθηκαν στατίνες σε μη θεραπευόμενους υπερτασικούς ασθενείς, στις οποίες αναφέρεται μείωση της υπέρτασης,<sup>87-93</sup> καθώς και 11 μελέτες με χορήγηση στατινών σε θεραπευόμενους υπερτασικούς, από τις οποίες οι 4 δεν αναφέρουν μεταβολή της αρτηριακής πίεσης,<sup>94-97</sup> ενώ στις υπόλοιπες 7 αναφέρεται μείωση.<sup>98-104</sup> Είναι χαρακτηριστικό ότι σε μία από τις προηγούμενες μελέτες<sup>103</sup> η χορήγηση σιμβαστατίνης μείωσε τη διαστολική πίεση αλλά και τα επίπεδα λευκωματινουρίας σε διαβητικούς τύπου II.

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χορήγηση στατινών φαίνεται ότι δρα ευνοϊκά στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, αν όχι ως μονοθεραπεία, τουλάχιστον όταν συγχρηγοούνται με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, των οποίων η δοσολογία ενδεχομένως να απαιτήσει μείωση. Οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II φαίνεται ότι ωφελούνται περισσότερο από τη δράση των στατινών στη μείωση της υπέρτασης, ιδίως όταν συγχρηγοούνται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II, αναστολείς των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης II και αναστολείς διαύλων ασβεστίου. Η αντιυπερτασική δράση των στατινών φαίνεται ότι ασκείται ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι υπερλιπιδαιμίας. Η έρευνα σε μοριακό επίπεδο για την περαιτέρω διευκρίνιση των μηχανισμών της αντιυπερτασικής δράσης των στατινών ήδη έχει αποδώσει τα πρώτα αποτελέσματα με την προσπάθεια δημιουργίας νέων εξειδικευμένων φαρμάκων κατά της υπέρτασης.



## ABSTRACT

**Statins and hypertension**G. RAMMOS,<sup>1</sup> S. ZIAKKA<sup>2</sup><sup>1</sup>*Department of Internal Medicine, "Alexandra" General Hospital,* <sup>2</sup>*Department of Nephrology, "Hellenic Red Cross" Hospital, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(1):23–35*

Hypertension and hyperlipidemia are synergistic factors for cardiovascular events. Both show a degree of cross-correlation through common mechanisms of pathogenesis, including insulin resistance and endothelial dysfunction. The overall clinical benefits observed with statin therapy appear to be greater than what might be expected from changes in lipid profile alone, suggesting that the beneficial effects of statins may extend beyond their effects on serum cholesterol levels. Indeed, recent experimental and clinical evidence indicates that some of the cholesterol-independent or "pleiotropic" effects of statins involve improving or restoring endothelial function, enhancing the stability of atherosclerotic plaques, and decreasing oxidative stress and vascular inflammation. Many of these pleiotropic effects of statins are mediated by their ability to block the synthesis of important isoprenoid intermediates, which serve as lipid attachments for a variety of intracellular signaling molecules. In particular, the inhibition of small G proteins Rho, Ras, and Rac, whose proper membrane localization and function are dependent on isoprenylation, may play an important role in mediating the direct cellular effects of statins on the vascular wall. Statins have shown a capability to lower blood pressure, in some small clinical trials. However, data from large-scale intervention trials are either absent or ambiguous. Definitive large-scale trials to investigate the antihypertensive effects of statins are required. End point studies examining the interaction of lipid lowering and antihypertensive drugs, to determine optimum combinations, are already under way. This article reviews the evidence that statins may, by their direct modes of action, be antihypertensive and may at least modulate blood pressure.

**Key words:** Cholesterol, Hypertension, Isoprenylation, Small G proteins, Statins

**Βιβλιογραφία**

1. AMERICAN HEART ASSOCIATION. *2002 Heart and Stroke statistical update*. American Heart Association, Dallas, Texas, 2001
2. KANNEL WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham study. *Am J Hypertens* 2001, 13:3S–10S
3. BORGHI C. Interactions between hypercholesterolemia and hypertension: implications for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002, 11:489–496
4. MARON DJ, FAZIO S, LINTON MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000, 101:207–213
5. LaROSA JC, HE J, VUPPUTURI S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Dir Assoc* 1999, 282:2340–2346
6. LIAO JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002, 110:285–288
7. GUIJARRO C, BLANCO-COLIO LM, ORTEGO M, ALONSO C, ORTIZ A, PLAZA JJ ET AL. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 1998, 83:490–500
8. CORSINI A, PAZZUCCONI F, ARNABOLDI L, PFISTER P, FUMAGALLI R, PAOLETTI R. Direct effects of statins on the vascular wall. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998, 31:773–778
9. DUNZENDORFER S, ROTHBUCHER D, SCHRATZBERGER P, REINISCH N, KAEHLER CM, WIEDERMANN CJ. Mevalonate-dependent inhibition of transendothelial migration and chemotaxis of human peripheral blood neutrophils by pravastatin. *Circ Res* 1997, 81:963–969
10. ESSIG M, NGUYEN G, PRIE D, ESCOUBET B, SRAER JD, FRIEDLANDER G. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res* 1998, 83:683–690
11. WILLIAMS JK, SUKHOVA GK, HERRINGTON DM, LIBBY P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31:684–691
12. LAUFS U, LA FATA V, PLUTZKY J, LIAO JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998, 97:1129–1135

13. KAESEMAYER WH, CALDWELL RB, HUANG J, CALDWELL RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33:234–241
14. GOLDSTEIN JL, BROWN MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990, 343:425–430
15. TAKAI Y, SASAKI T, MATOZAKI T. Small GTP-binding proteins. *Physiol Rev* 2001, 81:153–208
16. ENDRES M, LAUFS U, HUANG Z, NAKAMURA T, HUANG P, MOSKOWITZ MA ET AL. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95:8880–8885
17. LAUFS U, ENDRES M, STAGLIANO N, AMIN-HANJAN S, CHUI DS, YANG SX ET AL. Neuroprotection mediated by changes in the endothelial actin cytoskeleton. *J Clin Invest* 2000, 106:15–24
18. HERNANDEZ-PERERA O, PEREZ-SALA D, SORIA E, LAMAS S. Involvement of Rho GTPases in the transcriptional inhibition of preendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular endothelial cells. *Circ Res* 2000, 87:616–622
19. KOBASHIGAWA JA, KATZNELSON S, LAKS H, JOHNSON JA, YEATMAN L, WANG XM ET AL. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995, 333:621–627
20. DENOYELLE C, VASSE M, KORNER M, MISHAL Z, GANNE F, VANNIER JP ET AL. Cerivastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, inhibits the signaling pathways involved in the invasiveness and metastatic properties of highly invasive breast cancer cell lines: an *in vitro* study. *Carcinogenesis* 2001, 22:1139–1148
21. WASSMANN S, LAUFS U, BAUMER AT, MULLER K, KONKOL C, SAUER H ET AL. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol* 2001, 59:646–654
22. TAKEMOTO M, NODE K, NAKAGAMI H, LIAO Y, GRIMM M, TAKEMOTO Y. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2001, 108:1429–1437
23. WEVER RM, LUSCHER TF, COSENTINO F, RABELINK TJ. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998, 97:108–112
24. MARTINEZ JG, RAPOSO B, RODRIGUEZ C, BADIMON L. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition prevents endothelial NO synthase downregulation by atherogenic levels of native LDLs balance between transcriptional and post-transcriptional regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21:804–809
25. FERON O, KELLY RA. The caveolar paradox: Suppressing, inducing, and terminating eNOS signaling. *Circ Res* 2001, 88:129–131
26. DAVIS ME, HARRISON DG. Cracking down on caveolin: Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in modulating endothelial cell nitric oxide production. *Circulation* 2001, 103:2–4
27. BIST A, FIELDING PE, FIELDING CJ. Two sterol regulatory element-like sequences mediate up-regulation of caveolin gene transcription in response to low density lipoprotein free cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94:10693–10698
28. FERON O, DESSY C, MONIOTTE S, DESAGER JP, BALLIGAND JL. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1999, 103:897–905
29. FERON O, DESSY C, DESAGER JP, BALLIGAND JL. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2001, 103:113–118
30. KOLYADA AY, FEDTSOV A, MADIAS NE. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors upregulate inducible NO synthase expression and activity in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2001, 38:1024–1029
31. MARTIN MJ, HULLEY SB, BROWNER WS, KULLER LH, WENTWORTH D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986, ii:933–936
32. NICKENIG G, SACHINIDIS A, MICHAELSEN F, BOEHM M, SEEWALD S, VETTER H. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997, 95:473–478
33. NICKENIG G, JUNG O, STREHLOW K, ZOLK O, LINZ W, SCHOELEKENS BA ET AL. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1-receptor expression. *Am J Physiol* 1997, 272:H2701–H2707
34. NICKENIG G, BAEUMER AT, TEMUR Y, KEBBEN D, JOCKENHOEVEL F, BOEHM M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999, 100:2131–2134
35. CASTELLI WP, GARRISON RJ, WILSON PW, ABBOTT RD, KALOUSDIAN S, KANNEL WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. *JAMA* 1986, 256:2835–2838
36. GOODFRIEND TL, ELLIOTT ME, CATT KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996, 334:1649–1654
37. GIBBONS GH, PRATT RE, DZAU VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs hyperplasia: autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992, 90:456–461
38. DELBOSC S, CRISTOL JP, DESCOMPS B, MIMRAN A, JOVER B. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress. *Hypertension* 2002, 40:142–147
39. DECHEND R, FIEBELER A, PARK JK, MULLER DN, THEUER J, MERVAALA E ET AL. Amelioration of angiotensin II-induced cardiac injury by a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Circulation* 2001, 104:576–581
40. DECHEND R, MUELLER D, PARK JK, FIEBELER A, HALLER H, FRIEDRICH C. Luft statins and angiotensin II-induced vascular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17:349–353
41. ORTEGO M, BUSTOS C, HERNANDEZ-PRESA MAJ. Atorvastatin reduces NF-B activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1999, 147:253–261

42. KREUZER J, WATSON L, HERDEGEN T, LOEBE M, WENDE P, KUBLER K. Effects of HMG-CoA reductase inhibition on PDGF- and angiotensin II-mediated signal transduction: suppression of c-Jun and c-Fos in vascular smooth muscle cells *in vitro*. *Eur J Med Res* 1999, 4:135–143
43. BELLOSTA S, BERNINI F, FERRI N, QUARATO P, CANAVESI M, ARNABOLDI L ET AL. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 1998, 137(Suppl 1):S101–S109
44. IKEDA U, SHIMPO M, OHKI R, INABA H, TAKAHASHI M, YAMAMOTO K ET AL. Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Hypertension* 2000, 36:325–329
45. LOPEZ S, PEIRETTI F, BONARDO B, JUHAN-VAGUE I, NALBONE G. Effect of atorvastatin and fluvastatin on the expression of plasminogen activator inhibitor type-1 in cultured human endothelial cells. *Atherosclerosis* 2000, 152:359–366
46. TOMAS M, SENTI M, GARCIA-FARIA F, VILA J, TORRENTS A, COVASM ET AL. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20:2113–2119
47. HARRISON DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997, 20(Suppl):II-11–II-17
48. KOLLER A. Signaling pathways of mechanotransduction in arteriolar endothelium and smooth muscle cells in hypertension. *Microcirculation* 2002, 9:277–294
49. VAZIRI ND, NI Z, OVEISI F, TRNAVSKY-HOBBS DL. Effect of antioxidant therapy on blood pressure and NO synthase expression in hypertensive rats. *Hypertension* 2000, 36:957–964
50. SUEMATSU M, SUZUKI H, DELANO FA, SCHMID-SCHONBEIN GW. The inflammatory aspect of the microcirculation in hypertension: oxidative stress, leukocytes/endothelial interaction, apoptosis. *Microcirculation* 2002, 9:259–276
51. PETTIT AI, WONG RK, LEE V, JENNINGS S, QUINN PA, NG LL. Increased free radical production in hypertension due to increased expression of the NADPH oxidase subunit p22(phox) in lymphoblast cell lines. *J Hypertens* 2002, 20:677–683
52. LASSEUE B, SORESCU D, SZOEC S, YIN Q, AKERS M, ZHANG Y ET AL. Novel gp91phox homologues in vascular smooth muscle cells: nox1 mediates angiotensin II-induced superoxide formation and redox-sensitive signaling pathways. *Circ Res* 2001, 88:888–894
53. RINCKEL LA, FARIS SL, HITT ND, KLEINBERG ME. Rac1 disrupts p67phox/p40phox binding: a novel role for rac in NADPH oxidase activation. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 263:118–122
54. WASSMANN S, LAUFS U, MUELLER K, KONKOL C, AHLBORY K, BAEUMER AT ET AL. Cellular antioxidant effects of atorvastatin *in vitro* and *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22:300–305
55. WAGNER AH, KOHLER T, RUECKSCHLOSS U, JUST I, HECKER M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20:61–66
56. DELBOSC S, MORENA M, DJOUAD F, LEDOUCCEN C, DESCOMPS B, CRISTOL JP. Statins, HMG CoA reductase inhibitors, are able to reduce superoxide anion production by NADPH oxidase in THP-1 derived monocytes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002, 40:611–617
57. JIANG J, ROMAN RJ. Lovastatin prevents development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997, 30:968–974
58. HIRATA Y. Endothelin peptides. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996, 5:12–15
59. HERNANDEZ-PERERA O, PEREZ-SALA D, NAVARRO-ANTOLIN J, SANCHEZ-PASCUALA R, HERNANDEZ G, DIAZ C ET AL. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998, 101:2711–2719
60. WEBB D. Physiological role of the endothelin system in human cardiovascular and renal hemodynamics. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997, 6:69–73
61. HARRISON DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997, 100:2153–2157
62. O'DRISCOLL G, GREEN D, TAYLOR RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997, 95:1126–1131
63. LEE ME, BLOCH KD, CLIFFORD JA, QUERTERMOUS T. Functional analysis of the endothelin-1 gene promoter: evidence for an endothelial cell-specific cis-acting sequence. *J Biol Chem* 1990, 265:10446–10450
64. KAWANA M, LEE ME, QUERTERMOUS EE, QUERTERMOUS T. Co-operative interaction of GATA-2 and AP1 regulates transcription of the endothelin-1 gene. *Mol Cell Biol* 1995, 15:4225–4231
65. HILL CS, WYNNE J, TREISMAN R. The Rho family GTPases RhoA, Rac1, and CDC42Hs regulate transcriptional activation by SRF. *Cell* 1995, 81:1159–1170
66. VRTOVNIK F, COUETTE S, PRIE D, LALLEMAND D, FRIENDLANDER G. Lovastatin-induced inhibition of renal epithelial tubular cell proliferation involves a p21ras activated, AP-1-dependent pathway. *Kidney Int* 1997, 52:1016–1027
67. FLOWERS MA, WANG Y, STEWART RJ, PATEL B, MARSDEN PA. Reciprocal regulation of endothelin-1 and endothelial constitutive NOS in proliferating endothelial cells. *Am J Physiol* 1995, 269:H1988–H1997
68. RAFF MC. Social controls on cell survival and cell death. *Nature* 1992, 356:397–400
69. BLANCO-COLIO LM, VILLA A, ORTEGO M, HERNANDEZ-PRESA MA, PASCUAL A, PLAZA JJ ET AL. 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells by down-regulation of Bcl-2 expression and RhoA prenylation. *Atherosclerosis* 2002, 161:17–26
70. STELLER H. Mechanism and genes of cellular suicide. *Science* 1995, 267:1445–1449
71. TAO W, KURSCHNER C, MORGAN JI. Modulation of cell death in yeast by the Bcl-2 family of proteins. *J Biol Chem* 1997, 272:15547–15552

72. OLTWAI ZN, MILLIMAM CL, KOSMEYER SJ. Bcl-2 heterodimerizes *in vivo* with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993, 74:609–619
73. PEREZ-SALA D, COLLADO ESCOBAR D, MOLLINEDO F. Intracellular alkalinization suppresses lovastatin-induced apoptosis in HL-60 cells through the inactivation of a pH-dependent endonuclease. *J Biol Chem* 1995, 270:6235–6242
74. JONES KD, COULDWELL WT, HINTON DR, SU Y, HE S, ANKER L ET AL. Lovastatin induces growth inhibition and apoptosis in human glioma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994, 205:1681–1687
75. GOMEZ J, MARTINEZ AC, GIRY M, GARCIA A, REBOLLO A. Rho prevents apoptosis through Bcl-2 expression: implications for interleukin-2 receptor signal transduction. *Eur J Immunol* 1997, 27:2793–2799
76. BOCHANTON PIALLAT ML, GABBIANI F, REDARD M, DESMOILIERE A, GABBIANI G. Apoptosis participates in cellularity regulation during rat aortic intimal thickening. *Am J Pathol* 1995, 146:1059–1064
77. KAIBUCHI K, KURODA S, AMANO M. Regulation of the cytoskeleton and cell adhesion by the Rho family GTPases in mammalian cells. *Annu Rev Biochem* 1999, 68:459–486
78. SAKURADA S, OKAMOTO H, TAKUWA N, SUGIMOTO N, TAKUWA Y. Rho activation in excitatory agonist-stimulated vascular smooth muscle AJP. *Cell Physiol* 2001, 281:C571–C578
79. AMANO M, CHIHARA K, KIMURA K, FUKATA Y, NAKAMURA N, MATSUURA Y ET AL. Formation of actin stress fibers and focal adhesions enhanced by Rho-kinase. *Science* 1997, 275:1308–1311
80. MUKAI Y, SHIMOKAWA H, MATOBA T, KANDABASHI T, SATOH S, HIROKI J ET AL. Involvement of Rho-kinase in hypertensive vascular disease: a novel therapeutic target in hypertension. *FASEB J* 2001, 15:1062–1064
81. MASUMOTO A, HIROOKA Y, SHIMOKAWA H, HIRONAGA K, SETOGUCHI S, TAKESHITA A. Possible involvement of Rho-kinase in the pathogenesis of hypertension in humans. *Hypertension* 2001, 38:1307–1310
82. BORGHI C, DORMI A, VERONESI M, IMMORDINO V, AMBROSIONI E. Use of lipid lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 2002, 4:277–285
83. BORGHI C, GADDI A, AMBROSIONI E, DORMI A. Improved blood pressure control in hypertensive patients treated with statins. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37(Suppl A):233A–234A
84. MURAMATSU J, KOBAYASHI A, HASEGAWA N, YOKOUCHI S. Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin. *Atherosclerosis* 1997, 130:179–182
85. ANTONICELLI R, ONORATO G, PAGELLI P, PIERAZZOLI L, PACIARONI E. Simvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in elderly patients. *Clin Ther* 1990, 12:165–171
86. KOOL M, LUSTERMANS F, KRAGTEN H, STRUIJKER B, HOEKS A, RENEMAN R ET AL. Does lowering of cholesterol levels influence functional properties of large arteries? *Eur J Clin Pharmacol* 1995, 48:217–223
87. GLORIOSO N, TROFFA C, FILIGHEDDU F, DETTORI F, SORO A, PARPAGLIA P ET AL. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999, 34:1281–1286
88. FERRIER KE, MUHLMANN MH, BAGUET JP, CAMERON JD, JENNINGS GL, DART AM ET AL. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:1020–1025
89. STRAZNICKY NE, HOWES LG, LAM W, LOUIS WJ. Effects of pravastatin on cardiovascular reactivity to norepinephrine and angiotensin II in patients with hypercholesterolemia and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995, 75:582–586
90. JARAI Z, KAPOCSI J, FARSANG C, DETKI K, PADOS G, SEBESTYEN Z ET AL. Effect of fluvastatin on serum lipid levels in essential hypertension. *Orv Hetil* 1996, 137:1857–1859
91. ABETEL G, POGET PN, BONNABRY JP. Hypotensive effect of an inhibitor of cholesterol synthesis (fluvastatin): a pilot study. *Schweiz Med Wochenschr* 1998, 128:272–277
92. NAZZARO P, MANZARI M, MERLO M, TRIGGIANI R, SCARANO A, CIANCIO L ET AL. Distinct and combined vascular effects of ACE blockade and HMG-CoA reductase inhibition hypertensive subjects. *Hypertension* 1999, 33:719–725
93. MAGEN E, VISCOPER JR, HAIOMEIER R. Effects of low dose aspirin and simvastatin on blood pressure and endothelial dysfunction of hypertensive subjects with and without hyperlipemia (abstract). *Hypertension* 2000, 36:661
94. O'CALLAGHAN CJ, KRUM H, COWAY EL. Short-term effects of pravastatin on blood pressure in hypercholesterolemic hypertensive patients. *Blood Press* 1994, 3:404–406
95. D'AGOSTINO RB, KANNEL WB, STEPANIAN MN, D'AGOSTINO LC. Efficacy and tolerability of lovastatin in hypercholesterolemia in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993, 71:82–87
96. ARTEAGA J, SORBET M, ANDA E, ASIRON M. Atorvastatin associated with valsartan does not improve blood pressure control or proteinuria excretion in patients with diabetic nephropathy. *Am J Hypertens* 2002, 15:57A
97. MANCIA G, CREPALDI G, GALLUS G. Long-term statin administration and ambulatory blood pressure in the mild hypertensive and hypercholesterolemic patients: the PHYLLIS study (abstract). *J Hypertens* 2002, 20:54
98. FERRARI AU, MIRCOLI L, TERZOLI L. Do statins lower blood pressure? An ambulatory monitoring assessment (abstract). *Eur Heart J* 2001, 22:271
99. OFNER P. Effects of simvastatin on endothelial function on hypertensive, non-hyperlipidemic patients (abstract). Proceedings of "Drug affecting lipid metabolism", 2001:98
100. IKEDA T, YASMAMAMOTO K, OKADA J. Additive depressor effect of pravastatin beyond its effect on cholesterol in hypertensive patients treated with antihypertensives (abstract). *Am J Hypertens* 2002, 15:38A

101. MEGEN E, BEREZOVSKY A, PRILUK R. Atorvastatin but not vitamin C can improve blood pressure control in patients with resistant arterial hypertension and hyperlipidemia. *J Hypertens* 2002, 20:S241
102. VELUSSI M, CERNIGOI AM, TORTUL C, MERNI M. Atorvastatin for the management of type-2 diabetic patients with dyslipidemia: a mid-term: 9-month treatment experience. *Diabetes Nutr Metab* 1999, 12:407–412
103. TONOLO G, MELIS MG, FORMATO M, ANGIUS MF, CARBONI A, BRIZZI P ET AL. Additive effects of simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2000, 11:980–987
104. BORGHI C, PRANDIN MG, COSTA FV, BACCHELLI S, DEGLI ESPOSTI D, AMBROSIONI E. Use of statins and blood pressure control in hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000, 35:549–555
105. SHIMOKAWA H. Rho-kinase as a novel therapeutic target in treatment of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002, 39:319–327
106. NISHIKI K, TSURUOKA S, KAWAGUCHI A, SUGIMOTO K, SCHWARTZ GJ, SUZUKI M ET AL. Inhibition of Rho-kinase reduces renal Na-H exchanger activity and causes natriuresis in rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2003, 304:723–728

*Corresponding author:*

G. Rammos, 6 Semitelou street, GR-115 28 Athens, Greece

.....