

# **Función de los Inhibidores de la Hidroxi-Metilglutaril Coenzima A Reductasa en la enfermedad Cardiovascular**

**G Arab<sup>1</sup>, J Avilé<sup>1</sup>, M Rivera<sup>2</sup>, N Sánchez<sup>1</sup>, MA de la Parte-Pérez<sup>2</sup>, F Contreras<sup>2</sup> y M Collazo<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup> Médicos Residentes I.V.S.S

<sup>2</sup> Médicos docentes. Escuela de Enfermería U.C.V.

## **RESUMEN**

En este trabajo de investigación se define arterioesclerosis, los diferentes tipos de lesiones descritas, las teorías explicativas, los factores de riesgo relacionados con esta patología y sus complicaciones. Incluye el metabolismo y transporte del colesterol y los hallazgos de estudios donde ha sido demostrado que el colesterol y los triglicéridos (TG) son factores de riesgo para las enfermedades coronarias y para la aterosclerosis. Describe también, la disfunción endotelial y su relación con los eventos tempranos de la enfermedad vascular y los diferentes factores de riesgo para la enfermedad coronaria.

Se revisa la acción y pertinencia de las estatinas (inhibidores competitivos de la acción de la enzima HMG CoA reductasa, a nivel hepático, impidiendo la conversión de la HMGC<sub>o</sub>A a ácido mevalónico, principal precursor del colesterol endógeno) en la enfermedad cardiovascular y su relación con la producción de óxido nítrico, en la interacción leucocito-endotelio, su acción antioxidante y antitrombótica, citoprotectora y otros efectos descritos para estos medicamentos y los beneficios de su administración para la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

**Palabras Clave:** Estatinas, Aterosclerosis, Función endotelial.

## **ABSTRACT**

We are including revision on atherosclerosis, the different types of tisular changes described in this pathology, the theories that could explain its physiopathology, the risk factors and its complications. The cholesterol metabolism and transport is described and the findings of several studies demonstrating cholesterol and triglyceride high serum levels as risk factors for atherosclerosis and coronary events. Description is made of the endothelial dysfunction and its relation with early cardiovascular events.

The action and use of statins (competitive inhibitors of the action of the hepatic enzyme hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase -HMG CoA reductase-, stopping the conversion of HMGC<sub>o</sub>A to mevalonic acid, the principal precursor of endogenous cholesterol) in the prevention of cardiovascular events. How statins have actions in the production of nitric oxide, interaction white blood cell and the endothelium, antioxidant, antithrombotic and cytoprotective actions. There are also included other effects described for these drugs and the benefits when administered for the prevention of cardiovascular diseases.

**Key Words:** Statins, Atherosclerosis, Endothelial function.

## **INTRODUCCIÓN**

La aterosclerosis y sus complicaciones (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y vasculopatías periféricas) constituyen el 50% de las muertes en Estados Unidos<sup>(1)</sup>. Es por ello, que se han creado estrategias terapéuticas dirigidas a enfrentar este problema; una de ellas está representada por los inhibidores de la 3 hidroxil- 3 metilglutaril coenzima A reductasa. En 1976, Endo y colaboradores aislaron de cultivos de especies de *Penicillium*, una estatina llamada mevastatina<sup>(2)</sup>. Posteriormente, en 1988, Alberts describió otro inhibidor denominado lovastatina. Desde entonces, se han aprobado distintas formas de estos compuestos con modificaciones químicas (simvastatina y pravastatina) y formas sintéticas (fluvastatina), entre otros.

Las estatinas inhiben de manera competitiva la acción de la enzima HMG CoA reductasa, a nivel hepático, impidiendo la conversión de la HMGC<sub>o</sub>A a ácido mevalónico, principal precursor del colesterol endógeno, disminuyendo así las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad. Recientemente se han descubierto efectos cardiovasculares claramente independientes de la reducción del colesterol. A continuación, se analizan estos efectos que relacionan las estatinas con el mejoramiento y prevención de enfermedades cardiovasculares.

## **ARTERIOSCLEROSIS**

La arterioesclerosis, es un término genérico que alude al engrosamiento y endurecimiento de la pared arterial. Un tipo de arterioesclerosis es la aterosclerosis. La aterosclerosis se define como la degeneración y proliferación de células musculares lisas, con producción de grandes cantidades

de tejido de la matriz extracelular como el colágeno, fibras elásticas, proteoglicanos y acumulación intra y extra celular de lípidos. También se define como la interrelación entre propiedades estructurales y metabólicas de las paredes arteriales, influencias hemodinámicas y diversos elementos constituyentes de la sangre.

Se han descrito 3 tipos de lesiones:

La *Estría Lipoidea*: puede comenzar desde la infancia, aumentando su frecuencia después de los 25 años en un 50%. Se caracteriza por acúmulos de lípidos que se depositan en la superficie arterial constituidos por macrófagos y células musculares lisas; se dice que es un proceso reversible.

La *Placa Fibrosa o Lesión Proliferativa*: Se caracteriza por acúmulos de células musculares lisas llenas de colesterol rodeadas de lípidos, colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos, produciendo un levantamiento de la íntima (color gris pálido).

El *Ateroma*: Se caracteriza por ser una lesión avanzada, formada por una placa fibrosa que se ha vascularizado y alterado por hemorragias, calcificaciones, necrosis celular y trombosis mural<sup>(1,2)</sup>.

Entre una de las hipótesis más recientes sobre la formación del proceso de aterogénesis, se plantea la posibilidad de una alteración funcional del endotelio bien sea por hipertensión, hipercolesterolemia etc, provocando un desbalance de la permeabilidad, que permite el paso de las lipoproteínas de baja densidad y el colesterol, seguida de la adherencia de plaquetas con liberación de los factores de crecimiento de las plaquetas, macrófagos, endotelio, y así a la proliferación de las células musculares lisas, acúmulos de ésteres de colesterol, captación celular de lipoproteínas y así la formación del ateroma.

Una teoría universalmente aceptada sobre la patogenia de la aterosclerosis que concuerda con distintos datos experimentales, es la hipótesis de la reacción contra una agresión. Según esta idea, las células endoteliales de la íntima están sometidas a lesiones repetidas. La lesión endotelial puede ser mínima o grave y provoca una pérdida de la función normal de las células, y actúan como barrera a la permeabilidad. En los casos extremos, las células pueden descamarse. Son ejemplos de agresiones al endotelio, la hipercolesterolemia y homocistinemias crónicas, el estrés mecánico de la hipertensión arterial y las lesiones inmunológicas que se producen tras el trasplante renal. La disminución de las células endoteliales funcionantes en los puntos susceptibles del árbol arterial provocaría la exposición del tejido subendotelial a las grandes concentraciones de constituyentes del plasma<sup>(2,3)</sup>.

Esto puede desencadenar una secuencia de sucesos que incluyen la adhesión de monocitos y plaquetas, la migración de monocitos al interior de la íntima para convertirse en macrófagos, la agregación plaquetaria y la formación de microtrombos, y la liberación de los productos secretorios de plaquetas y macrófagos, entre factores de crecimiento y citoquinas (como el factor de crecimiento de las plaquetas, interleukina 1, factores estimulantes de colonias) junto a componentes del plasma, entre ellos lipoproteínas y hormonas como la insulina<sup>(3)</sup>. Esto podría estimular la proliferación de las células musculares lisas de la íntima en estos lugares de lesión. Las células musculares lisas proliferadas originarían un depósito de matriz conjuntiva y la acumulación de lípidos, un proceso que aumentaría particularmente en caso de hiperlipidemia. Los macrófagos derivados de los monocitos también pueden acumular lípidos, algunos de los cuales están en forma de complejos lípido-proteína característicos de las lipoproteínas oxidadas. Las células endoteliales y los macrófagos pueden elaborar una proteína quimiotáctica que mantiene la acumulación de monocitos derivados de los macrófagos.

La primera anomalía celular de la aterogénesis es la adherencia de los monocitos a las células endoteliales alteradas y su emigración a través de la pared arterial para transformarse en macrófagos fijos. La agresión crónica o repetida puede así causar una lesión lentamente progresiva que produce un aumento progresivo de las células musculares lisas, macrófagos, tejido conectivo y lípidos. Las áreas de mayor riesgo son aquellas en la que existe una mayor fricción sobre las células endoteliales, como son los puntos de las ramificaciones o bifurcaciones de los vasos. A medida que progresa y la íntima se hace más gruesa<sup>(3)</sup>, se altera el flujo en estas zonas, lo que coloca a las células endoteliales en una situación de mayor riesgo a las agresiones adicionales, produciéndose un círculo inexorable de acontecimientos que culmina en la lesión complicada. Sin embargo, una lesión única o algunos episodios lesivos ocasionarían una

respuesta proliferativa que podría involucionar, en contraste con una respuesta continuada o crónica. Esta hipótesis de reacción a la agresión concuerda con el conocido engrosamiento de la íntima que se produce por el envejecimiento normal, y explicaría como muchos de los factores etiológicos implicados en la aterogénesis pueden estimular la formación de las lesiones y, podría aclarar, como el tratamiento dirigido a reducir los factores de riesgo puede interrumpir la progresión o incluso producir la regresión de las lesiones ateromatosas.

### **METABOLISMO DEL COLESTEROL**

El colesterol circula en la sangre en fracciones transportadas por complejos de lipoproteínas: los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las proteínas de densidad intermedia (IDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Dicho sistema transporta dos clases de lípidos plasmáticos: los triglicéridos (TG) o ésteres del glicerol y los ésteres del colesterol, que son hidrolizados para liberar ácidos grasos y colesterol no esterificado, para que puedan ser utilizados por las células<sup>(3)</sup>.

Las grasas provenientes de la dieta son emulsionadas por los ácidos biliares en el intestino, formando así los quilomicrones, ricos en TG, colesterol y fosfolípidos, entrando a la circulación y llevados al tejido adiposo y muscular donde la enzima lipoproteína lipasa 1, hidroliza los TG y la molécula restante o remanente de quilomicron conteniendo gran cantidad de esteres de colesterol, apo-B100 y E, interactuando con el receptor hepático específico para el, a través de la apo-E, y de esta forma se entran los esteres de colesterol en el hígado, para ser utilizados en la biosíntesis de los ácidos biliares y las VLDL por el hígado.

Las VLDL contienen TG, colesterol esterificado y las apo-B100 y E, y en el músculo y tejido adiposo son hidrolizadas por la acción de la lipoproteína lipasa, constituyendo las IDL, ricas en esteres de colesterol y continúa con las partículas estabilizadoras apo-100 y E, siendo esta última la de mayor afinidad por el receptor LDL ligándose a ellos para ser llevados al hígado y liberar los esteres de colesterol que van a ser utilizados en la formación de ácidos biliares y nuevamente VLDL. Las IDL que no son captadas permanecen mayor tiempo en la circulación, probablemente debido a la pérdida de apoE y van a constituir las LDL, que se unirán al receptor LDLc a través de la apo-B100; el colesterol liberado se une a las HDL nacientes y es esterificado por la lecitin-colesterol aciltransferasa (LCAT).

El Colesterol y la LDLc están directamente relacionados con enfermedad coronaria, sin embargo nuevos estudios han sugerido que el LDLc no es el mejor predictor de riesgo coronario en personas sanas, donde se han propuesto las concentraciones de apo-B y apo-A1, constituyentes principales de las LDL, como mejores factores predictivos. Por el contrario los niveles de HDLc tienen una relación inversa con la enfermedad coronaria.

En múltiples estudios se ha demostrado que el colesterol y TG son factores de riesgo para enfermedades coronarias y para la aterosclerosis.

### **DISFUNCIÓN ENDOTELIAL**

La disfunción endotelial está relacionada con los eventos tempranos de la enfermedad vascular; junto con la enfermedad coronaria, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaquismo, isquemia miocárdica y cerebral, constituyen factores de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis<sup>(4)</sup>. En estos estados de enfermedad cardiovascular, la disfunción del endotelio juega un papel importante al reducir la estabilidad de la enzima generadora del óxido nítrico (eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial) y por ende, disminuye la producción del mismo e incrementa su catabolismo lo que provoca la producción endotelial y vascular de radicales libres de oxígeno.

### **FACTORES DE RIESGO PARA ATEROSCLEROSIS**

Ciertas circunstancias y hábitos se presentan con más frecuencia que desarrollan aterosclerosis. Los factores de riesgo más potentes en la etiología de la aterosclerosis son la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo<sup>(3)</sup>. Con las técnicas modernas de tratamiento preventivo, algunos de estos factores pueden revertirse. Por lo tanto la edad, el género y los factores genéticos se consideran actualmente irreversibles ([Tabla 1](#)).

#### **Tabla 1**

### Factores de riesgo para aterosclerosis

1. Género masculino.
2. Historia familiar de cardiopatía isquémica prematura (< de 55 años en progenitor o hermano).
3. Hiperlipidemia.
4. Consumo de cigarrillos (>10 cig/día).
5. Hipertensión arterial.
6. Diabetes mellitus.
7. Colesterol HDL bajo (< 35 mg/dL).
8. Hiperinsulinemia.
9. Obesidad.
10. Lipoproteína A elevada.
11. Historia personal de enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica oclusiva.

### ACCIÓN DE LAS ESTATINAS EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Numerosos trabajos de investigación han demostrado que los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, reducen significativamente los eventos cardiovasculares, aunque la mayoría de los efectos se le atribuyen sobre la acción que tienen en el perfil lipídico.

La proteína c reactiva (PCR) tiene un rol importante en la enfermedad coronaria, por lo que la reducción de los mediadores de la inflamación (IL-1, FNT e IL-6) y la disminución de los niveles de la PCR pueden ser una estrategia adicional potencial en la prevención de las enfermedades cardiovasculares<sup>(5)</sup>.

Se ha demostrado que los pacientes que tienen un nivel alto de PCR, tienen un gran beneficio con la terapia con pravastatina<sup>(6)</sup>, y que los niveles de PCR disminuyen en un 17,4%<sup>(7)</sup>.

Una PCR elevada se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y el tratamiento con simvastatina y atorvastatina además de reducir los niveles de LDL colesterol y de triglicéridos reducen en un 81,8% los niveles de PCR lo cual disminuiría el riesgo de enfermedad coronaria<sup>(7)</sup>.

### ESTATINAS Y PRODUCCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico actúa inhibiendo la síntesis de mevalonato y de GGPP (isoprenoides geranylgeranyl pirofosfato), este último, es importante en las modificaciones post-transduccionales de proteínas como: eNOS, Ras (dentro de este grupo las proteínas Rho que inhiben la producción de eNOS y disminuye la producción de nitritos)<sup>(8)</sup>. El óxido nítrico actúa preservando las funciones de dos órganos vitales: el cerebro, incrementando el flujo sanguíneo cerebral<sup>(9)</sup> y el corazón, disminuyendo la infiltración de leucocitos que ocurre en la reperfusión posterior a isquemia miocárdica<sup>(10)</sup>.

Los inhibidores de la HMGCoA reductasa mejoran la estabilidad de ARN-m de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), lo que se traduce en el aumento de los niveles de ON preservándose las funciones ON dependientes del endotelio vascular coronario y cerebral. Sheperd y colaboradores<sup>(11)</sup> demostraron que la pravastatina disminuye la tasa de mortalidad por eventos coronarios en un 28%.

En un estudio realizado por Di Napoli, et al<sup>(12)</sup> se demostró que la simvastatina preserva la función endotelial mediante la inhibición del ARN-m de la iNOS (ON sintetasa inducible posterior a isquemia-reperfusión) y elevación de eNOS. En este estudio se discutió sobre los efectos del ON en la isquemia-reperfusión; los efectos beneficiosos son la inhibición del inositol 1,4,5 trifosfato lo que disminuye la sobrecarga de Ca<sup>2+</sup> mediante la traslocación de la proteína C quinasa, e inhibiendo el daño causado por los neutrófilos; mientras que entre los efectos adversos del ON se encuentra la producción de superóxido (peroxinitritos) un agente altamente citotóxico. Además, se concluyó que la inducción de iNOS por la isquemia (FNTalfa, IL-1 e IF gamma) induce daño y deterioro de la actividad miocárdica.

Las estatinas mejoran la función endotelial de la circulación periférica de pacientes con hipocholesterolemia, así como también en pacientes con enfermedad coronaria estable y angina

inestable, estos hallazgos explican los efectos favorables de las estatinas en la sintomatología y pronóstico de pacientes con enfermedad coronaria<sup>(13)</sup>.

### **ESTATINAS E INTERACCION LEUCOCITO-ENDOTELIO**

Las estatinas inhiben la interacción de los leucocitos con el endotelio a través de los siguientes mecanismos<sup>(14)</sup>:

a) Disminuyen la infiltración leucocitaria (principalmente de neutrófilos) en las regiones donde ocurre el proceso inflamatorio.

b) Atenúan la adherencia leucocitaria que se da como respuesta a una diversidad de estímulos proinflamatorios como:

Trombina y L-name (relacionados con la activación primaria del endotelio) y Leucotrieno B4 (LTB4) y factor activador de plaquetas (FAP) asociados con la activación primaria de leucocitos; lo que trae como consecuencia la disminución de la migración leucocitaria; además, disminuyen la expresión de otras moléculas de adhesión como; ICAM-1, CD18, CD11b y P-selectina.

La placa inestable contiene abundantes células inflamatorias, una de las más importantes relacionada con su fisiopatología, los macrófagos; así mismo moléculas que degradan la matriz (metaloproteinasas MMPs) y factor tisular que contribuyen a la ruptura de la placa y la formación de trombos<sup>(15)</sup>.

Entre las metaloproteinasas están MMP1 (colagenasa 1), MMP3 (estromelisin1) y MMP9 (gelatinasa B) y el factor tisular (que es un activador de la coagulación sanguínea), su sobreexpresión trae como consecuencia la inestabilidad de la placa de ateroma y la trombogénesis. Paralelamente, las células endoteliales del ateroma expresan moléculas que promueven el reclutamiento de monocitos, como MCSF (factor estimulador de colonias de macrófagos) que permiten la persistencia de macrófagos en las placas; la proliferación de estas células está dada por FECM, GM-CSF y la oxidación de LDL-colesterol.

También se ha demostrado que la cerivastatina retarda la progresión de la aterosclerosis en relación al tamaño de la placa y la acumulación de macrófagos, produce la apoptosis de dichas células y disminuye su proliferación, todas estas acciones son dosis dependientes.

### **ESTATINAS Y ACCIÓN ANTIOXIDANTE**

Los inhibidores de la HMGCoA reductasa disminuyen la biosíntesis de isoprenoides (generadores de superóxidos como NADPH oxidasa) y de los radicales hidroxilo; además tienen un efecto de "barrido" de los radicales libres dependientes de oxígeno, que junto con el incremento del ON tienen un efecto protector del endotelio.

### **ESTATINAS Y EFECTO ANTITROMBÓTICO**

Anteriormente se explicó que las estatinas disminuían la expresión del factor tisular (FT), también provocan el aumento del activador del plasminógeno tisular (PA<sub>t</sub>) e inhiben los niveles del inhibidor del plasminógeno (PAI1) a nivel endotelial y del músculo liso, lo que promueve la fibrinólisis. Actúan a nivel de estas células vasculares disminuyendo la expresión del precursor de la endotelina 1 (pre-proET1) así como la síntesis de ET-1, (de manera que se atenúa la proliferación de células musculares lisas reduciendo la aterogénesis y limitando la extensión de la reestenosis posterior a la angioplastia).

### **OTROS EFECTOS DE LAS ESTATINAS**

Efecto citoprotector a través de la atenuación de la apoptosis de las células endoteliales.

A nivel del transporte de membrana, modula la bomba Na/K ATPasa actuando sobre la contractilidad de los miocitos.

Disminuyen los niveles de LDL-colesterol a través del bloqueo competitivo de la HMGCoA reductasa a nivel hepático.

Disminuyen la proliferación del músculo liso vascular y la neoformación de la íntima arterial posterior a daño tisular.

Se habla de la disminución de la presión arterial, no se sabe si está relacionado con efectos sobre la función endotelial o la producción de ON. Gotto y colaboradores<sup>(16)</sup> explican que la simvastatina disminuye la presión arterial diastólica en pacientes diabéticos; así mismo disminuye el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus (WOSCOPS) e intolerancia a la glucosa.

Promueven la expresión de BMP (proteínas morfogénicas de hueso) PROCAM produciendo:

La proliferación de osteoblastos, formación de tejido óseo nuevo y disminuyendo la acción de

osteoclastos.

La regeneración de células renales (posterior a IRA).

La regeneración de células neurológicas (estimulando la sinaptogénesis), de manera que se ha demostrado una disminución del riesgo de demencia asociado además con el efecto neuroprotector del ON, y disminución del efecto trombótico y de los efectos inflamatorios (disminución de citoquinas y de la apoptosis del endotelio).

En resumen, el beneficio de las estatinas en la prevención de las enfermedades cardiovasculares se debe fundamentalmente a: 1) la reducción del colesterol que puede evitar la progresión de la aterosclerosis. Varios estudios así lo demuestran<sup>(17,18)</sup>, incluso en pacientes coronarios normocolesterolémicos, como describen Mac Mahon, et al<sup>(19)</sup> en el seguimiento de un grupo de pacientes del estudio LIPID. 2) Las estatinas pueden estabilizar la placa ateromatosa. Se ha argumentado que dado que la reducción de la placa es un efecto a largo plazo y la reducción de los eventos coronarios es precoz tras comenzar con estatinas, parte de esa reducción puede ser debida a cambios en la estabilidad y composición de la placa<sup>(20)</sup>. 3) Las estatinas pueden reducir los ictus secundarios a eventos coronarios. La reducción de ictus puede ser en parte un epifenómeno de la reducción de infartos y anginas, con una disminución de embolismos secundarios a arritmias, aneurismas, disfunción ventricular, etc. Aunque esto fuera así, es factible que solo explique una pequeña parte de los ictus evitados y, 4) trabajos recientes apoyan que las estatinas tienen un efecto farmacológico independiente de la inhibición de la HMG-Co A reductasa y por tanto de sus efectos sobre el colesterol o la placa. Pueden reducir los niveles de endotelina, evitar la degradación por LDL oxidada de la óxido nítrico sintetasa<sup>(21)</sup>, con un efecto vasodilatador indirecto, puede inhibir la proliferación celular<sup>(22)</sup> y otros como inhibir la trombogénesis, agregación plaquetaria o estabilización de la placa ateromatosa<sup>(23)</sup>. Estas consideraciones, además de que es más práctico, hacen que prefiramos el término "estatinas" al de "inhibidores de la HMG-Co A reductasa".

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Witztum J L. Fármacos usados en el tratamiento de hiperlipoproteinemias. Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ªed. México: Interamericana McGraw-Hill. p 937-962.
2. Endo A, Kuroda M, Tsurita Y. ML-236A; ML236B and ML236C New inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. J Antibio 1976; 29: 1346-1348.
3. Bierman E. Aterosclerosis y otras formas de Arterioesclerosis. Harrison. Principios de Medicina Interna. 13ª ed. España: Interamericana McGraw-Hill. 1994; 1274-1286.
4. Rivera M, Contreras F, Vázquez J, Velasco M. Disfunción Endotelial en la Hipertensión Arterial. Revista de la Facultad de Medicina 1999; 22(2): 101-108.
5. Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of Hydroxymethyl glutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor Therapy on High Sensitive C-Reactive Protein Levels. Circulation 2001; 103: 1933-1935.
6. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Circulation 1998; 98: 839-844.
7. Ridker PM, Rifai N, Pitman S, et al. Rapid reduction in C Reactive Protein with Cerivastatin Among 785 Patients with Primary Hypercholesterolemia. Circulation 2001; 103: 1191-1193.
8. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. J Biol Chem 1998; 273: 24266-24271.
9. Endres M, Laufs U, Huang Z. Stroke protection by 3-hydroxy 3-methylglutaryl (HMG) CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase (cerebral blood flow/cerebral ischemia). Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 8880-8885.
10. Lefer AM, Campbell B. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. Circulation 1999; 100: 178-184.
11. Sheperd J, Cobbe SM. Prevention of Coronary heart disease with Pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307.
12. Di Napoli P, Taccardi A, et al. Simvastatin reduces reperfusion injury by modulating nitric oxide synthase expression: an ex vivo study in isolated working rat hearts. Cardio Res 2001; 51:

283-293.

13. Spieker LE, Luscher TF, Noll G. Current strategies and Perspectives for Correcting Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *J Cardio Pharm* 2001; 38: S35-S41.
14. Lefer AM, Scalia R, Lefer DJ. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease *Card Research* 2001; 49: 281-287.
15. Aiwaka M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, Cerivastatin, suppresses Growth of Macrophages Expressing Matrix Metalloproteinases and Tissue Factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001; 103: 276-283.
16. Gotto AM Jr. Low high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report. *Circulation* 2001; 103: 2213-2218.
17. Crouse JR et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC\_II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-459.
18. Furberg C et al. Effect of Lovastatin on Early Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events. *Circulation* 1994; 90: 1679-87.
19. Mac Mahon S, et al. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation* 1998; 97(18): 1784-1790.
20. Fabris F, et al. Carotid plaque, aging and risk factors. A study of 457 subjects. *Stroke* 1994; 25(6): 1133-1140.
21. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). *Circulation* 1995; 92: 1758-1764.
22. Blankenhorn DH et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. *Circulation* 1993; 88: 20-28.
23. Hodis HN et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy. *Ann Intern Med* 1996; 124: 549-556.