



REVIEW ARTICLE

Statins and oxidative stress in chronic heart failure[☆]



Sónia Costa^{a,1}, Marta Reina-Couto^{a,b,c,1}, António Albino-Teixeira^{a,b,*}, Teresa Sousa^{a,b,*}

^a Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^b MedInUP – Centro de Investigação Farmacológica e Inovação Medicamentosa, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^c Departamento de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

Received 28 April 2015; accepted 13 September 2015

Available online 27 January 2016

KEYWORDS

Statins;
Heart failure;
Oxidative stress;
Endothelial nitric
oxide synthase;
Nicotinamide adenine
dinucleotide
phosphate oxidases;
Antioxidant/anti-
inflammatory effects;
Clinical trials

Abstract Statins are the most commonly prescribed drugs for the treatment of dyslipidemia. They are also recommended in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. In addition to decreasing cholesterol synthesis, statins interfere with the synthesis of isoprenoid intermediates, which may explain many of their pleiotropic properties, including their antioxidant effects.

Oxidative stress is defined as an imbalance between the synthesis of reactive oxygen species and their elimination by antioxidant defense systems, with a prevailing pro-oxidant status that results in macromolecular damage and disruption of cellular redox signaling. Reactive oxygen species interfere with various processes that affect cardiac structure and function, contributing to the contractile dysfunction, myocardial hypertrophy and fibrosis observed in the pathophysiology of heart failure. By regulating several molecular pathways that control nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase and endothelial nitric oxide synthase activity, statins help restore redox homeostasis. These drugs also contribute to the control of inflammation and appear to have a protective role in various diseases. The results of observational studies and clinical trials with statins in heart failure have not been consensual.

This review aims to analyze the role of oxidative stress in heart failure and the molecular mechanisms underlying statins' antioxidant properties. It also examines current scientific evidence on the use of these drugs as a specific treatment for heart failure.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

[☆] Please cite this article as: Costa S, Reina-Couto M, Albino-Teixeira A, Sousa T. Estatinas e stresse oxidativo na insuficiência cardíaca crónica. Rev Port Cardiol. 2016;35:41–57.

* Corresponding authors.

E-mail addresses: albinote@med.up.pt (A. Albino-Teixeira), tsousa@med.up.pt (T. Sousa).

¹ These authors contributed equally to this work.

PALAVRAS-CHAVE

Estatinas;
Insuficiência
cardíaca;
Stresse oxidativo;
Sintetase endotelial
de monóxido de
azoto;
Nicotinamida adenina
dinucleótido fosfato
oxidase;
Efeitos
antioxidantes/anti-
inflamatórios;
Ensaios clínicos

Estatinas e stresse oxidativo na insuficiência cardíaca crónica

Resumo As estatinas são os fármacos mais prescritos no tratamento da dislipidemia, estando recomendadas na prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares. Para além de diminuir a síntese de colesterol, interferem com a síntese de intermediários isoprenóides, o que poderá explicar muitos dos seus efeitos pleiotrópicos, incluindo a ação antioxidante.

O stresse oxidativo é definido como um desequilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigénio e a sua eliminação por sistemas de defesa antioxidantes, com prevalência de um estado pró-oxidante com efeitos deletérios nas macromoléculas orgânicas e na sinalização *redox* celular. As espécies reativas de oxigénio podem interferir com vários processos que afetam a estrutura e função cardíacas, contribuindo para a disfunção contrátil, fibrose e hipertrofia do miocárdio observadas na fisiopatologia da insuficiência cardíaca. As estatinas promovem a restauração do equilíbrio *redox* pela regulação de várias vias moleculares responsáveis pelo controlo da atividade de enzimas como a NADPH oxidase e a sintetase endotelial de monóxido de azoto. Estes fármacos contribuem também para o controlo de processos inflamatórios e parecem desempenhar um papel protetor em várias patologias. Os resultados de estudos observacionais e ensaios clínicos, realizados com o objetivo de esclarecer o efeito das estatinas na insuficiência cardíaca, não têm sido consensuais. Esta revisão tem como principal objetivo analisar o papel do stresse oxidativo na insuficiência cardíaca e os mecanismos moleculares inerentes às propriedades antioxidantes das estatinas. Pretende ainda reunir a evidência científica atual relativa à utilização destes fármacos como terapêutica específica da insuficiência cardíaca.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

List of abbreviations

8-OHdG 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
15-epi-LXA4 15-epi-lipoxin A4
5-LOX 5-lipoxygenase
ACC American College of Cardiology
AF atrial fibrillation
Akt protein kinase B
AMPK adenosine monophosphate-activated protein kinase
AP-1 activator protein 1
ASK1 apoptosis signal-regulating kinase 1
BH4 tetrahydrobiopterin
BNP brain-type natriuretic peptide
CAD coronary artery disease
CORONA Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure
COX-2 cyclooxygenase 2
CVD cardiovascular disease
DDB2 DNA damage-binding protein 2
EC-SOD extracellular superoxide dismutase
eNOS endothelial nitric oxide synthase
ERK1/2 extracellular signal-regulated kinases 1 and 2
ESC European Society of Cardiology
FPP farnesyl pyrophosphate
GGPP geranylgeranyl pyrophosphate

GISSI-HF Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-Heart Failure
GPx glutathione peroxidase
GSH glutathione
GTP guanosine triphosphate
GTPCH guanosine triphosphate cyclohydrolase
H₂O₂ hydrogen peroxide
HClO hypochlorous acid
HDL high-density lipoprotein
HF heart failure
HMG-CoA hydroxymethylglutaryl-coenzyme A
HO-1 heme oxygenase 1
LDL low-density lipoprotein
LVEF left ventricular ejection fraction
MAO monoamine oxidase
MAPK mitogen-activated protein kinase
MDA malondialdehyde
MI myocardial infarction
MMPs matrix metalloproteinases
MnSOD manganese-dependent superoxide dismutase
MPO myeloperoxidase
mRNA messenger ribonucleic acid
NADPH nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NF-κB nuclear factor kappa B
NO nitric oxide

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3020050>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3020050>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)