



EFFECTO LEGADO COMO ESTRATEGIA DE MANEJO EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES, REVISION DE TEMA A PROPOSITO DE UN FENOMENO CLINICO COMPLEJO

Valentina Ochoa ¹ , Jorge Hernández ² , Luis Dulcey ³ , Diana Villamizar ⁴ ,
Juan Theran ⁵ , Badillo Laura ⁶ , Jaime Gómez ⁷ , Jerson Quitian ⁸ 

1. Estudiante de pregrado, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia
2. Médico Interno, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia
3. Médico Internista, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.
4. Médica especialista en rehabilitación física, Universidad Industrial de Santander.
5. Residente de medicina familiar, Universidad de Santander.
6. Médica especialista en medicina familiar, Universidad de Santander.
7. Médico especialista en medicina interna, Universidad Industrial de Santander.
8. Médico especialista en Cardiología, Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia

EMAIL: jorgeandreshernandez2017@gmail.com

RESUMEN

En medicina, un efecto legado se define como el efecto beneficioso sostenido de un tratamiento determinado sobre los resultados de la enfermedad, incluso después de la interrupción de la intervención. Descrito inicialmente en el control optimizado de la



diabetes, también se observó en ensayos clínicos que exploraban estrategias de intensificación para otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión o la hipercolesterolemia. Los mecanismos del legado se descifraron particularmente en la diabetes, lo que llevó al concepto de memoria metabólica. De manera más discreta, también se describieron otros fenómenos de la memoria en estudios preclínicos que demostraron efectos deletéreos de larga duración de los lípidos o la angiotensina II sobre los componentes de la pared vascular. Curiosamente, los cambios epigenéticos y las especies reactivas de oxígeno (ROS) parecen ser características comunes de la "memoria" de la pared vascular.

PALABRAS CLAVE: metabólico; diabetes; hipertensión; genética; epidemiología.

LEGACY EFFECT AS A MANAGEMENT STRATEGY IN CARDIOVASCULAR DISEASES, TOPIC REVIEW REGARDING A COMPLEX CLINICAL PHENOMENON

ABSTRACT

In medicine, a legacy effect is defined as the sustained beneficial effect of a given treatment on disease outcomes, even after cessation of the intervention. Initially described in optimized control of diabetes, it was also observed in clinical trials exploring intensification

strategies for other cardiovascular risk factors, such as hypertension or hypercholesterolemia. Mechanisms of legacy were particularly deciphered in diabetes, leading to the concept of metabolic memory. In a more discreet manner, other memory phenomena were also described in preclinical studies that demonstrated long-lasting deleterious effects of lipids or angiotensin II on vascular wall components. Interestingly, epigenetic changes and reactive oxygen species (ROS) appear to be common features of “memory” of the vascular wall.

KEYWORDS: metabolic; diabetes; hypertension; genetic; epidemiology.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo, con un gran impacto no solo en los países desarrollados sino también en los países de ingresos bajos y medios, donde representan casi el 30 % de todas las muertes (1). Los factores de riesgo son bien conocidos: diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo, hipertensión, obesidad, envejecimiento, antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares precoces o

sedentarismo. El control de los factores de riesgo cardiovascular modificables es esencial para reducir la incidencia de ECV, especialmente en las primeras etapas, antes de que se desarrolle el daño vascular (2, 3). Legacy en inglés se refiere a lo que una generación pasa a la siguiente o algo que queda de un tiempo anterior. En medicina, un efecto legado se define como el efecto beneficioso sostenido de un tratamiento determinado sobre los resultados o las complicaciones de una enfermedad, incluso después de la

interrupción de la intervención. El término se utilizó inicialmente en el contexto de la diabetes cuando se revelaron los resultados de seguimiento a largo plazo de dos ensayos de control de la diabetes: el Ensayo de control y complicaciones de la diabetes (DCCT) y el Estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS) (4, 5). Se observó un efecto duradero similar en los ensayos de reducción de lípidos y control de la presión arterial (6).

En este artículo, revisamos los ensayos clínicos que revelaron un efecto legado y establecieron este concepto en la medicina cardiovascular. Se realizaron búsquedas en la base de datos PubMed MEDLINE de estudios escritos en inglés utilizando términos específicos: "efecto legado", "memoria metabólica", "diabetes", "hipertensión" e "hipercolesterolemia". La gran mayoría de los ensayos incluidos fueron ensayos controlados aleatorios, con un período de seguimiento abierto. Paralelamente,

resumimos datos clave de la investigación básica que apuntan al mecanismo fisiopatológico potencial de los efectos legados, basados en estudios previos sobre la memoria metabólica.

2. Diabetes

2.1. Efecto legado en pacientes diabéticos

Históricamente, el concepto de efecto legado surgió a principios del siglo XXI a partir de dos estudios clínicos realizados en pacientes diabéticos. El estudio DCCT estaba evaluando el efecto del control intensivo de la glucemia en comparación con la terapia convencional en una cohorte de 1441 pacientes diabéticos tipo 1. Después de más de 6 años de intervención, el desarrollo de complicaciones microvasculares disminuyó significativamente en el grupo de tratamiento intensivo, es decir, retinopatía grave (en un 53 %), neuropatía clínica (en un 40 %) y microalbuminuria (en un 61 %) (4). Después del ensayo, los

pacientes fueron seguidos durante 17 años en el estudio de Epidemiología de las Intervenciones y Complicaciones de la Diabetes (EDIC). A pesar de la interrupción del control intensivo de la glucemia (7,9 % de Hb1Ac en el grupo de tratamiento intensivo previo; 7,8 % en el grupo convencional), los autores observaron una reducción persistente en la incidencia de eventos cardiovasculares (IM no fatal, accidente cerebrovascular o muerte por ECV de 57 %) y nefropatía (del 46%) en el antiguo grupo de tratamiento intensivo (9).

Posteriormente se observaron resultados concordantes en UKPDS, un estudio realizado en 3867 pacientes diabéticos tipo 2 recién diagnosticados. En el período de intervención, después de una dieta de tres meses, los pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento hipoglucemiante intensivo (sulfonilurea, insulina, metformina) o a un tratamiento dietético convencional y se les dio seguimiento durante 10 años. La

reducción intensiva de glucosa se asoció con una disminución significativa en cualquier punto final relacionado con la diabetes (del 12 %), cualquier muerte relacionada con la diabetes (del 10 %) y puntos finales microvasculares (del 25 %). En este punto, no hubo una reducción significativa en los criterios de valoración macrovasculares (5). Otros 10 años de seguimiento de esta cohorte mostraron un beneficio persistente a pesar de que no hubo diferencias en la HbA1c después de 1 año. En el primer grupo tratado intensivamente, las reducciones relativas del riesgo persistieron para cualquier criterio de valoración relacionado con la diabetes (en un 9 %) y para la enfermedad microvascular (24 %) y se ampliaron también para el infarto de miocardio (en un 15 %) y para la muerte por cualquier causa (13 %) (10).

Posteriormente, varios otros estudios no lograron reproducir el mismo efecto legado: el Ensayo de Diabetes de Asuntos de Veteranos (VADT) realizado en

pacientes diabéticos tipo 2 de larga evolución (11, 12, 13), el ensayo Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular en la Diabetes (ACCORD) con más de 10 000 pacientes diabéticos tipo 2 de larga evolución (14, 15), o el estudio Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicron (ADVANCE) en 11140 pacientes diabéticos tipo 2 (16, 17). El seguimiento a largo plazo no reveló ningún beneficio a largo plazo del período de intervención en todas estas cohortes. Una característica común de estos ensayos aleatorizados fue la inclusión de pacientes diabéticos de larga duración (alrededor de 10 años de enfermedad) y, en algunos estudios, una alta proporción de pacientes que ya presentaban un evento cardiovascular en la aleatorización (p. ej., VADT).

Por otro lado, estudios adicionales de la vida real reforzaron la teoría del efecto legado en el control de la diabetes, como el Fremantle Diabetes Study (18), el Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive

Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION) (19, 20), y el Estudio de Diabetes y Envejecimiento (DAS) (21).

Tomados en conjunto, los datos mencionados anteriormente sugieren que para obtener un efecto legado, las intervenciones sobre el control glucémico deben implementarse temprano en la enfermedad, ciertamente antes de cualquier evento cardiovascular, quizás incluso dentro del primer año. La evidencia acumulada luego condujo a un nuevo concepto en la atención clínica de la diabetes: cuanto antes, mejor. Por el contrario, la imposibilidad de obtener un efecto favorable del tratamiento intensivo en pacientes diabéticos de larga duración y bajo control podría atribuirse a una "memoria metabólica" subyacente a un efecto legado adverso, como se explica a continuación.

2.2. “Memoria metabólica”: lo que se esconde detrás del efecto legado

El fenómeno de la “memoria metabólica” ya se había descrito en modelos animales antes de que el concepto de efecto legado surgiera de los estudios clínicos. En 1987, en un modelo canino de retinopatía diabética, Engerman *et al.* observaron que los animales con optimización de inicio tardío del control glucémico tenían una mayor incidencia de progresión de esta complicación microvascular de la diabetes (22). Unos años más tarde, la palabra “memoria” apareció en la literatura científica con la observación de una sobreexpresión duradera de ARNm de fibronectina en varios órganos (p. ej., riñón y corazón) de ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina, a pesar de la restauración de la euglucemia. Los mismos autores observaron sobreexpresión de fibronectina y colágeno IV en células endoteliales cultivadas expuestas a hiperglucemia. Este aumento de la expresión se mantuvo en el tiempo a pesar de la normalización

de la concentración de glucosa en los medios de cultivo y los pases celulares posteriores (23). La observación de que el trasplante de islotes temprano, pero no tardío, es decir, antes de los cambios en la retina, evitó la progresión de la retinopatía en ratas Cohen diabéticas alimentadas con sacarosa, confirmó aún más la teoría de la memoria (24). La memoria metabólica se ilustró aún más en varios modelos *in vitro* e *in vivo*, incluidas las células de músculo liso vascular o endotelial en cultivo, pero también en modelos animales de aterosclerosis, nefropatía diabética y retinopatía (25, 26).

Estos modelos permitieron la propuesta de algunos mecanismos putativos de la siguiente manera: la hiperglucemia induce una sobreproducción de superóxido mitocondrial. El estrés oxidativo resultante conduce a la activación de cinco vías principales: aumento de la formación de AGE (productos finales de glicación avanzada),

expresión de su receptor (RAGE), activación de las isoformas de la proteína quinasa C, hiperactividad de la vía de la hexosamina y la vía de los polioles que, en a su vez, activa las reacciones inflamatorias. Los mismos mediadores también producen cambios epigenéticos duraderos que impulsan la expresión sostenida de genes proinflamatorios, a pesar de la restauración del control glucémico, lo que lleva a la memoria hiperglucémica observada (27, 28, 29, 30), por lo tanto, manteniendo el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y los daños vasculares (31, 32, 33).

Además, tras el perfil del epigenoma de los glóbulos blancos de los pacientes del ensayo DCCT, se observó un enriquecimiento de las marcas de acetilación de histonas como promotores de genes inflamatorios y otros genes relacionados con complicaciones diabéticas en pacientes seleccionados con retinopatía progresiva y nefropatía en comparación con los controles. Esta

marca epigenética también se correlacionó significativamente con la HbA1C media durante el ensayo (34).

3. Hipercolesterolemia

3.1. Efecto legado de la optimización del perfil de lípidos

En cuanto a los pacientes diabéticos y el control glucémico optimizado, las terapias hipolipemiantes también mostraron un beneficio a largo plazo en los resultados cardiovasculares. En el ensayo Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), la pravastatina administrada en prevención secundaria durante 6 años redujo la mortalidad y los eventos cardiovasculares en pacientes con síndromes coronarios agudos previos (35). Después de un período abierto posterior de 2 años, en el que a los pacientes se les ofreció pravastatina independientemente de su terapia original asignada, se observó un beneficio significativo sostenido de la intervención



inicial sobre la mortalidad por todas las causas, la mortalidad por enfermedad coronaria, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular (36).

En el Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), 10.000 pacientes hipercolesterolémicos e hipertensos con al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular fueron aleatorizados para recibir atorvastatina o placebo en prevención primaria. El ensayo se detuvo prematuramente (mediana de 3,3 años de intervención) debido a una reducción del riesgo relativo del 36 % en el resultado primario (que consiste en infarto de miocardio no mortal y enfermedad coronaria mortal) a favor de atorvastatina y una reducción no significativa en Muertes CV (del 16 %) y mortalidad por todas las causas (del 13 %) (37). En el seguimiento a largo plazo (mediana de 11 años), la mortalidad por todas las causas pareció significativamente menor en los pacientes a los que originalmente se les

asignó atorvastatina (disminución del 14%).

Se observaron menos muertes cardiovasculares (11 % menos; no significativas), así como muertes no cardiovasculares (15 %; alcanzando la significación), en los que anteriormente se les asignó atorvastatina, a pesar de la amplia transición al tratamiento con estatinas después del final del ensayo inicial. Esta reducción fue intrigantemente impulsada por una reducción en las muertes debido a infecciones y enfermedades respiratorias, lo que plantea aún la pregunta sin respuesta de los mecanismos subyacentes (38). En el Estudio de prevención coronaria del oeste de Escocia (WOSCOPS), se propuso a los hombres pravastatina como prevención primaria o placebo durante 5 años. Una vez más, el tratamiento con estatinas durante el ensayo produjo un efecto beneficioso frente al placebo en los infartos de miocardio no mortales (en un 31 %), la



muerte por enfermedad coronaria (en un 28 %) y la muerte por todas las causas cardiovasculares (en un 32 %), a pesar de la baja adherencia en este punto (se encontró que solo el 38,7% del grupo de intervención tomaba estatinas a los 5 años) (39).

Más de 20 años de seguimiento revelaron un efecto beneficioso sostenido sobre la mortalidad por todas las causas (en un 13 %), atribuible principalmente a una disminución del 21 % en la muerte cardiovascular (40), nuevamente a pesar del cambio a estatinas en el grupo original de placebo después del ensayo. El estudio ACCORD mencionado anteriormente incluyó un brazo de lípidos (ACCORD-Lipid), en el que los pacientes con diabetes tipo 2 fueron aleatorizados para recibir simvastatina más fibrato o simvastatina más placebo durante 5 años. Al final de la intervención, no hubo evidencia de un efecto beneficioso de la terapia combinada en comparación con las estatinas solas sobre los resultados

cardiovasculares y la mortalidad (41). Sin embargo, el estudio de seguimiento (ACCORDION) mostró que la asignación al brazo de tratamiento combinado con fibratos y estatinas durante el período de prueba tuvo un efecto legado beneficioso sobre la mortalidad por todas las causas (35 %), además de una disminución de las tasas de incidencia de enfermedades no mortales. infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria importante y mortalidad por ECV (42).

El ensayo Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3 evaluó el beneficio de la terapia de reducción de lípidos (usando rosuvastatina) y/o la optimización de la presión arterial (usando candesartán más hidroclorotiazida) en 12000 pacientes de riesgo intermedio, por ejemplo, pacientes con al menos una enfermedad cardiovascular. Factor de riesgo, sin ningún evento cardiovascular previo. Para tener en cuenta, la inclusión en el ensayo



no exigió niveles específicos de lípidos o presión arterial antes de la aleatorización. Cada intervención se comparó con un placebo (el estudio también incluyó un tratamiento combinado) durante casi 6 años. El tratamiento con rosuvastatina se asoció con una disminución significativa (del 24 %) para el primer resultado coprimario, a saber, MACE-1 (compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal), y consistentemente (43). En el análisis recientemente publicado del seguimiento a largo plazo de 8,7 años, el beneficio de la rosuvastatina se mantuvo con una reducción del riesgo de MACE-1 del 21 % y una reducción del riesgo de MACE-2 del 21 % para el seguimiento total.

Para tener en cuenta, solo al 36 % de los pacientes inicialmente aleatorizados a rosuvastatina y al 38 % de los aleatorizados a placebo se les prescribió una estatina después de la fase activa del estudio (44). Un metaanálisis reciente

evaluó el efecto legado del tratamiento hipolipemiente con estatinas, analizando ocho estudios aleatorizados, ya sea en prevención primaria o secundaria. Globalmente, los efectos directos durante el ensayo fueron mayores que los efectos posteriores al ensayo (probablemente atribuibles a efectos cruzados), con respecto a la mortalidad cardiovascular y por todas las causas. No hubo evidencia de un efecto legado significativo sobre la mortalidad por ECV, pero sí alguna evidencia de un efecto legado sobre la mortalidad por todas las causas; un análisis de subgrupos de los tres ensayos realizados como prevención primaria también demostró un efecto legado tanto en la mortalidad por ECV (en un 13 %) como en la mortalidad por todas las causas (en un 10 %) (45).

El ensayo de tratamiento antihipertensivo y reductor de lípidos para prevenir ataques cardíacos (ALLHAT) incluyó un subgrupo en el que los pacientes hipertensos con al menos otro factor de



riesgo cardiovascular recibieron pravastatina en comparación con la atención habitual. No se observó ningún efecto de la intervención en la mortalidad por todas las causas ni en la cardiopatía coronaria. Esto puede deberse a la modesta diferencia en el perfil de lípidos entre el grupo de intervención y el grupo de atención habitual (16,7 % menos de C-LDL en comparación con el control). Además, el estudio no fue ciego, en un período de publicación de una serie de pautas que estimulan la optimización del perfil lipídico y el uso de estatinas contribuyó a los cruces de tratamiento. De hecho, el seguimiento del ensayo mostró una disminución en el colesterol total y LDL-C con el tiempo en ambos grupos (46). De manera consistente, el seguimiento a largo plazo no reveló ningún efecto legado de la pravastatina en este ensayo (47). El Segundo Estudio Nacional Australiano de PA (ANBP2) fue un estudio abierto que incluyó a pacientes hipertensos mayores y fue diseñado para comparar dos terapias antihipertensivas.

En un análisis post hoc de la cohorte ANBP2, los pacientes se estratificaron según el tratamiento hipolipemiante al ingreso como prevención primaria versus atención habitual. Los resultados se compararon independientemente de su tratamiento aleatorio. El tratamiento hipolipemiante se asoció significativamente con una disminución a largo plazo (11 años) de la mortalidad por todas las causas y no por ECV (del 22 % y el 30 %, respectivamente); sin embargo, no se observó una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad a corto plazo (4 años) (48). Además del efecto legado beneficioso del control optimizado del perfil de lípidos, también se han demostrado los efectos perjudiciales a largo plazo de una exposición transitoria a la hipercolesterolemia. En un estudio en adultos jóvenes nacidos prematuramente, se comparó la función endotelial evaluada mediante mediciones de la velocidad de la onda del pulso entre quienes recibieron lípidos por vía intravenosa en una etapa

temprana de la vida como parte de la nutrición parenteral y controles emparejados con características perinatales equivalentes que no recibieron dichos suplementos. La hiperlipemia perinatal secundaria a la administración intravenosa de lípidos se asoció con una función endotelial significativamente alterada en comparación con los controles en la vida adulta (49).

3.2. Inmunidad entrenada: "Memoria en la oxidación de las LDL"

En cuanto a la memoria metabólica, varios estudios *in vitro* evaluaron los efectos de la exposición transitoria a las lipoproteínas en la pared vascular o sus componentes, lo que llevó al concepto de inmunidad entrenada (50) resultante del cebado de diferentes tipos de células con oxLDL.

Tras la preincubación con oxLDL *in vitro* y la estimulación adicional por un agonista del receptor tipo toll (TLR), como el lipopolisacárido (LPS) o el

lipopéptido PAM3cys4, las células endoteliales expresaron ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina, que son moléculas de adhesión que controlan el rodamiento, la adhesión y la migración transendotelial de los leucocitos. Paralelamente, el cebado de oxLDL también indujo el enriquecimiento de las marcas de histonas activadoras (H3K27ac y H3K4me3) en el promotor ICAM-1 (51). En células de músculo liso coronario humano *in vitro*, oxLDL indujo de manera similar un efecto de preparación proinflamatorio con un aumento significativo en la producción de IL6, IL8 y MCP1 luego de la reestimulación con un agonista de TLR. Este aumento fue bloqueado por la inhibición de las vías de señalización de mTOR y TRL y por el inhibidor de la histona metiltransferasa metiltioadenosina (MTA) (52). Se observaron resultados similares en monocitos humanos aislados preexuestos a oxLDL *in vitro*: cuando se prepararon con oxLDL (y no con LDL no oxidada), la estimulación posterior con un

agonista de TLR, como LPS, indujo la expresión de varias proteínas proaterogénicas (p. ej., IL-6, TNF- α , MCP-1 y MMP 2 y 9), mejoró la formación de células espumosas y aumentó H3K4me3 en la región promotora de TNF α , IL-6, genes IL-18 y MCP-1.

El pretratamiento de los monocitos con el inhibidor de la histona metiltransferasa MTA evitó por completo el fenotipo proinflamatorio inducido por oxLDL (53). Otra vía involucrada en el cebado de oxLDL en monocitos *in vitro* es la producción de ROS a través de la activación de mTOR de NADPH oxidasa: la producción de ROS citosólica y mitocondrial fue inducida por el cebado de oxLDL en monocitos en cultivo. Este aumento fue bloqueado por la inhibición farmacológica de mTOR, y el desarrollo del fenotipo de inmunidad entrenada fue bloqueado por el tratamiento antioxidante (8). En estudios preclínicos en pacientes con aterosclerosis establecida, los

monocitos circulantes también mostraron una mayor producción de citocinas proinflamatorias tras la estimulación con LPS que los controles sanos, asociado con remodelación epigenética (menor H3K27me3 en el promotor TNF??) y una mayor expresión de enzimas limitantes de la glucólisis vía y la vía de las pentosas fosfato. Curiosamente, este fenotipo proinflamatorio estuvo presente solo en pacientes con aterosclerosis coronaria sintomática grave y no en pacientes con aterosclerosis carotídea asintomática leve (55).

Más recientemente, se observó una regulación al alza concomitante de la actividad glucolítica y el consumo de oxígeno en monocitos primarios humanos cebados con oxLDL. En voluntarios sanos se evaluó el impacto de la variación genética (SNPs) en genes glucolíticos sobre la capacidad de entrenamiento de monocitos: variantes de genes que codifican la isoenzima 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6- PFK-2/FBPasa

inducible la bifosfatasa 3 (PFKFB3) y la fosfofructoquinasa (PFKP) se asociaron con la potenciación de la producción de TNF- α e IL-6 tras la preparación con oxLDL. La validación funcional posterior con inhibidores del metabolismo glucolítico reveló una inhibición dependiente de la dosis de la inmunidad entrenada in vitro. In vivo, la administración de metformina, un modulador del metabolismo de la glucosa, anuló la capacidad de los monocitos humanos para montar una respuesta entrenada a oxLDL ex vivo (54).

4. Hipertensión

4.1. Efecto legado del control optimizado de la presión arterial

Un metanálisis de 18 ensayos clínicos aleatorizados que utilizaron medicamentos para reducir la presión arterial (incluidos 132 854 pacientes en total) mostró una mortalidad más baja (en un 16 %) en los diferentes grupos de

intervención durante el período de prueba. La mortalidad también fue más baja (en un 15 %) durante las fases de seguimiento abiertas, cuando se aconsejó a todos los pacientes que tomaran el mismo tratamiento, y las tasas de tratamiento activo fueron similares en los dos grupos (56). En el ensayo Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), la terapia basada en clortalidona resultó en una tasa más baja de eventos cardiovasculares (accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca) a los 4,5 años, pero no tuvo un efecto significativo sobre la mortalidad cardiovascular y por todas las causas (57). En el seguimiento a largo plazo de 22 años, se observó un aumento significativo de la esperanza de vida, libre de muertes relacionadas con ECV, en el grupo de intervención, correspondiente a 1 día de vida ganado por cada mes de tratamiento (58). En el ensayo Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP), los pacientes con diabetes

tipo 2 con al menos otro factor de riesgo cardiovascular fueron asignados para recibir olmesartan o placebo durante casi 3 años, con un resultado favorable principal de aparición de microalbuminuria significativamente retrasada en el grupo de intervención (59). En el seguimiento observacional de 3,3 años, a pesar de un aumento en la presión arterial sistólica media en ambos grupos, las incidencias de retinopatía diabética e insuficiencia cardíaca congestiva fueron significativamente menores (OR 0,34 y 0,23, respectivamente) en el grupo de intervención original. Además, los pacientes que desarrollaron microalbuminuria durante el ensayo tuvieron una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (OR 1,77) (60).

El estudio ASCOT mencionado anteriormente también incluyó un brazo de control de la presión arterial, en el que los pacientes fueron asignados a un

régimen basado en amlodipina (con perindopril si se requería) o atenolol (con bendroflumetiazida si se requería). Aunque la reducción media de la presión arterial fue similar en ambos grupos, los eventos cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas fueron significativamente menores en el grupo de amlodipina (más perindopril), lo que sugiere que los medicamentos hipotensores no son iguales en la prevención de las ECV (61). El seguimiento a largo plazo hasta los 16 años no mostró ninguna diferencia general en la mortalidad por todas las causas, pero significativamente menos muertes por accidente cerebrovascular (en un 29 %) en el grupo de amlodipino (más perindopril) (62).

El ensayo UKPDS también incluyó un subgrupo de pacientes diabéticos tipo 2 recién diagnosticados en los que se optimizó el control de la presión arterial. Se encontraron reducciones significativas del riesgo relativo durante el ensayo para

cualquier punto final relacionado con la diabetes, muerte relacionada con la diabetes, enfermedad microvascular y accidente cerebrovascular en el grupo que recibió un control estricto de la presión arterial en comparación con el control menos estricto (63). Sin embargo, este efecto no se mantuvo durante el seguimiento posterior al ensayo. Sin embargo, una reducción del riesgo de enfermedad vascular periférica asociada con un control estricto de la presión arterial siguió siendo significativa después de 10 años (64). Como se mencionó anteriormente, el estudio HOPE-3 incluyó un brazo para comparar candesartán más hidroclorotiazida en pacientes de riesgo intermedio. No surgió ningún efecto sobre ambos resultados compuestos (MACE-1 y MACE-2) después del período de intervención, excepto en un subgrupo de pacientes con presión arterial sistólica alta (>143,5 mmHg), con una disminución significativa del 27 % y 24 %, respectivamente. (65). El análisis de

seguimiento a largo plazo reveló un efecto legado de la terapia combinada en el mismo subgrupo de pacientes (>143,5 mmHg) con una disminución significativa (del 24 %) en el resultado compuesto MACE-1 (44).

Sin embargo, otros estudios aleatorios no lograron detectar ningún efecto legado en la reducción de la presión arterial. En el estudio ALLHAT previamente citado, más de 30.000 pacientes fueron aleatorizados para recibir clortalidona, amlodipina o lisinopril durante al menos 4 años (fase activa) con un período de observación de 8 a 13 años después. No se observó ningún efecto diferencial entre estas intervenciones durante la fase de prueba, lo que explica la ausencia del efecto legado (66). Como se mencionó anteriormente, el Segundo Estudio Nacional Australiano de PA (ANBP2) comparó a pacientes de edad avanzada en dos regímenes diferentes para bajar la presión arterial (perindopril versus diuréticos). Se observó un beneficio de la



inhibición de la ECA en eventos cardiovasculares y muertes, particularmente en hombres (67). El análisis post hoc observacional a largo plazo no logró identificar ningún efecto legado cuando se compararon los pacientes "sin tratamiento previo" con los tratados en el momento de la inclusión (68). Este resultado podría explicarse por una de las principales limitaciones de este estudio, es decir, un análisis post hoc no aleatorizado realizado en una cohorte de pacientes mayores (edad media 71 años). En un metanálisis de tres estudios aleatorizados, que incluyeron cerca de 5000 pacientes de mediana edad moderadamente hipertensos, el inicio temprano del tratamiento antihipertensivo no redujo la morbilidad o mortalidad cardiovascular en comparación con el inicio tardío. Por lo tanto, no se observó ningún efecto legado en el análisis post hoc observacional de seguimiento a largo plazo (69).

Sin embargo, una clase de terapia para bajar la presión arterial surgió de los estudios clínicos con un posible efecto beneficioso sobre los resultados cardiovasculares más allá de la reducción de la presión arterial. En pacientes con insuficiencia cardíaca resultante de un infarto de miocardio, un inhibidor de SRAA mejoró el pronóstico con un efecto mínimo (si lo hubo) sobre la presión arterial (70). Además, numerosos estudios en nefropatía diabética demostraron protección renal por inhibición del RAAS independientemente de su efecto hipotensor. Otros estudios mecanicistas llevaron a la proposición de que la renoprotección resulta de una disminución en el tono arteriolar eferente glomerular dependiente de angiotensina II, lo que reduce la presión de filtración (70).

Finalmente, en el estudio Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE), el bloqueo de AT1R, el inhibidor de RAAS evitó más

morbilidad y muertes cardiovasculares en comparación con atenolol, a pesar de una reducción similar de la presión arterial (71).

4.2. Angiotensina II “Memoria”

La angiotensina II, como principal producto y efector de la estimulación RAAS, es un regulador fisiológico de la presión arterial (72, 73). Las infusiones de Ang II se utilizan ampliamente de forma experimental para inducir la disfunción endotelial o imitar una condición hipertensiva in vivo (74, 75). Contrariamente a la memoria metabólica, la evidencia publicada sobre un supuesto efecto de memoria de Ang II es escasa, además de la causalidad indirecta inferida de los ensayos clínicos con bloqueadores del SRAA, como se revisó anteriormente. Se observó un efecto residual de la infusión temporal de Ang II sobre la presión arterial y la sensibilidad a la insulina en un estudio en ratas jóvenes. Un mes después del final de la infusión de una dosis hipertensiva de Ang II, la

presión arterial se mantuvo más alta y la sensibilidad a la insulina disminuyó en las ratas tratadas previamente en comparación con los controles infundidos con solución salina. Estos efectos residuales fueron atenuados por la coadministración de tempol, un eliminador de radicales libres, o de candesartán junto con Ang II durante el período de infusión, y los efectos de candesartán no fueron mitigados por la hidralazina a una dosis que produjo una disminución similar en la presión arterial; los datos sugirieron un vínculo con el estrés oxidativo y una especificidad del receptor Ang II para este efecto (76).

En otro estudio en ratones, se observó una lesión vascular y cardíaca sostenida hasta 1 semana después de retirar una infusión inicial de Ang II con activación persistente de múltiples vías de señalización (JNK1/2, STAT3 y NF- κ B) y un aumento de ROS; como el efecto sostenido se atenuó con apocinina, un inhibidor de NOX, los datos sugirieron un



vínculo con la activación persistente de la NADPH oxidasa. Sin embargo, estos estudios no investigaron el mecanismo para el estrés oxidativo sostenido, incluso a través de la posible regulación epigenética (77, 78). En el modelo mencionado anteriormente, la hipertensión persistió durante la semana posterior a la retirada de Ang II, lo que introdujo un sesgo de confusión sobre su papel en la remodelación cardíaca y vascular persistente. Más recientemente, observamos efectos perjudiciales a largo plazo (hasta 3 semanas) de la infusión temporal de Ang II sobre el corazón y la integridad vascular, relacionados con un cambio fenotípico sostenido de las células del músculo liso vascular y una regulación a la baja de la actina del músculo liso ??, asociada con marcas epigenéticas (H3K27me3) y represión del factor de transcripción de miocardina.

5. Discusión

Esta revisión de ensayos clínicos que probaron el control optimizado de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes en riesgo proporcionó evidencia convincente a favor de un efecto legado, a pesar de la heterogeneidad en las poblaciones de estudio, la duración de los períodos de seguimiento y durante el ensayo y los resultados clínicos. Se estableció firmemente un efecto legado en pacientes diabéticos, pero también perceptible en pacientes hipercolesterolémicos e hipertensos. Una característica común es que, para que sean eficaces y produzcan un legado, las intervenciones sobre los factores de riesgo deben implementarse en etapas tempranas. Por lo tanto, la expresión “cuanto antes mejor” debería extenderse de la diabetes al control de la hipertensión y la hiperlipidemia.

Los mecanismos subyacentes a tales efectos legados se examinaron



minuciosamente en condiciones diabéticas con modelos preclínicos que mostraban cambios metabólicos que conducían a un estrés oxidativo sostenido y modificaciones epigenéticas; estos, a su vez, indujeron un fenómeno de avance (o "círculo vicioso") que perpetuó el estrés oxidativo, la inflamación y el daño a la pared vascular (7). Los mecanismos para la inmunidad entrenada por exposición a oxLDL (50) o memoria Ang II (76, 77) están menos caracterizados, pero probablemente convergen, al menos, en algunos efectores comunes.

Incluso si los mecanismos fisiopatológicos no se entienden por completo, la idea de una memoria orgánica en lugar de una memoria específica para cada factor de riesgo es una teoría atractiva, que debe corroborarse con más investigación, ya sea a través de ensayos clínicos o estudios in vitro/in vivo. Los lechos arteriales, por ejemplo, se pueden considerar como un órgano único, que consiste en tipos de

células altamente sensibles e interactivos, directamente en contacto con el flujo sanguíneo donde el revestimiento celular endotelial interno podría perpetuar el estrés oxidativo inducido por un agresor inicial; entre estos, se sabe que oxLDL produce disfunción endotelial y estimula a los monocitos, lo que promueve la susceptibilidad proinflamatoria (29, 52); en respuesta, las células musculares lisas vasculares subyacentes pueden alternar (reversiblemente) entre un fenotipo contráctil o sintético con más citocinas y producción de matriz extracelular, lo que da como resultado una remodelación vascular sostenida. Como todos los agresores convergen en el mismo fenotipo resultante (p. ej., aterosclerosis) y acumulan sus efectos juntos (de hecho, la hipertensión, los trastornos de los lípidos y la diabetes a menudo coexisten en el mismo individuo), uno puede imaginar que a pesar de las diferencias en los pasos iniciales de la enfermedad, todos los factores de riesgo cardiovascular conducen al mismo comportamiento de



memoria de la pared vascular, al igual que los ríos se encuentran en el mismo mar.

En la memoria metabólica, varios cambios epigenéticos (metilación de histonas, acetilación de histonas y proteínas, contenido de metilación de islas CpG, miARN) estuvieron involucrados en el estrés oxidativo sostenido en las células endoteliales (7, 30). En inmunidad entrenada, H3K4me3 y H3K27ac se identificaron como marcas de cebado con oxLDL en monocitos (50) y células endoteliales (51), asociado al posterior fenotipo proinflamatorio. En la memoria Ang II, observamos otra marca epigenética represiva en las células del músculo liso vascular (K3K27me3), asociada con un cambio fenotípico sostenido y daño vascular (Pothen L et al., inédito). A pesar de la falta de congruencia en todos estos cambios epigenéticos, se puede reconocer que, aunque diferentes, comparten características comunes y conducen a la

activación persistente de efectores comunes, de acuerdo con la idea de un patrón de memoria organizado del lecho arterial.

6. Perspectivas

Algunos de los cambios epigenéticos en la base de un efecto legado de los factores de riesgo cardiovascular señalados también estuvieron implicados más ampliamente en el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas.

En otro modelo de hipertensión in vivo, las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) exhibieron una expresión significativamente mayor del receptor de angiotensina 1a (AT1aR), codificado por *Atgr1a*, en comparación con las ratas control Wistar-Kyoto (WKY), que se asoció con una hipometilación del Promotor *Atgr1a* (79). En otros estudios, las ratas SHR también mostraron una mayor expresión de ARNm y proteína de Ace-1 (en comparación con los controles WKY) asociados con el enriquecimiento

de acetilación de H3 y H3K4me3 (marcas de activación) en las regiones promotoras de Ace-1 (79). Los sujetos con obesidad mórbida resistentes a la insulina tienen un patrón de metilación del ADN diferente en el tejido adiposo visceral, en comparación con los sujetos sensibles a la insulina, lo que resulta en una diferencia cercana al 10 % en los genes expresados relacionados con la diabetes (80). Un estudio de asociación de todo el epigenoma mostró que el IMC elevado estaba asociado con cambios en la metilación del ADN, principalmente en genes involucrados en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas, transporte de sustratos y vías inflamatorias, y que estas alteraciones están relacionadas con la adiposidad (80). Los ratones deficientes en histona desmetilasa HDM2a, una enzima responsable de la desmetilación de H3K9, desarrollaron obesidad, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia de inicio en la edad adulta, así como resistencia a la insulina en comparación con los controles de tipo salvaje (81). Se

informó que las sirtuinas, una clase de HDAC, actúan como reguladores metabólicos de la homeostasis de la glucosa, la resistencia a la insulina y la inflamación asociada. Como ejemplo, se demostró que la falta de desacetilación dependiente de SIRT1, SIRT2 y SIRT6 y la activación de programas específicos de genes adiposos contribuye al desarrollo de trastornos metabólicos, como la diabetes tipo 2 y la obesidad (81). Los cambios epigenéticos mediados por miARN también inducen la inflamación del tejido adiposo asociada a la obesidad, un factor importante responsable del desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. En consecuencia, los exosomas derivados de adipocitos obesos tienen una mayor expresión de miR-29a; cuando se transfirieron a adipocitos, miocitos y hepatocitos, estos exosomas produjeron resistencia a la insulina tanto en modelos in vitro como in vivo (81). Cabe destacar que los cambios epigenéticos son hereditarios y pueden transmitirse a la descendencia. Se

demonstró que la herencia transgeneracional de patrones epigenéticos específicos afecta la expresión de genes implicados en la inflamación vascular, el estrés oxidativo y la aterosclerosis (80)

Dado que las modificaciones epigenéticas son reversibles, podrían ser objetivos interesantes para terapias innovadoras. Los inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) se probaron en diabetes experimental con cierto efecto favorable: vorinostat, un inhibidor de HDAC no específico, mostró efectos beneficiosos sobre la nefropatía diabética en ratones (82). Un agonista de SIRT1, una HDAC de clase III que suprime la expresión de genes profibróticos inducida por AGE a través de un efecto antioxidante, ejerció un efecto favorable sobre la lesión renal en ratones diabéticos (83). También se estudiaron los inhibidores de las histonas metiltransferasas (84). Finalmente, los siRNA, antagomirs u oligonucleótidos antisentido dirigidos a modificadores

epigenéticos y lncRNA/miRNA demostraron resultados prometedores (85).

7. Conclusiones

En conclusión, los ensayos clínicos sobre la optimización de los factores de riesgo cardiovascular demostraron el efecto legado de las intervenciones sobre el control de la glucemia, el perfil lipídico o la presión arterial. Si bien los mecanismos subyacentes a este legado de órganos aún no se comprenden por completo, se espera que futuras investigaciones identifiquen firmas epigenéticas de "memoria" que faciliten la detección temprana de pacientes en riesgo y, posiblemente, conduzcan a nuevas estrategias terapéuticas al borrarlos.

REFERENCIAS

1. Fuster V., Kelly B.B., editors. Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical

Challenge to Achieve Global Health. National Academies Press; Washington, DC, USA: 2010. The National Academies Collection: Reports Funded by National Institutes of Health.

2. Parati G., Bilo G., Ochoa J.E. Benefits of tight blood pressure control in diabetic patients with hypertension: Importance of early and sustained implementation of effective treatment strategies. *Diabetes Care*. 2011;34((Suppl. 2)):S297–S303. doi: 10.2337/dc11-s243.

3. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J. Hypertens*. 2009;27:1509–1520. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832e9500.

4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*

1993;329:977–986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.

5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet*. 1998;352:837–853. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6.

6. Khunti K., Kosiborod M., Ray K.K. Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease: Time to overcome multifactorial therapeutic inertia? *Diabetes Obes. Metab*. 2018;20:1337–1341. doi: 10.1111/dom.13243.

7. Natarajan R. Epigenetic Mechanisms in Diabetic Vascular Complications and Metabolic Memory: The 2020 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes*. 2021;70:328–337. doi: 10.2337/dbi20-0030.

8. Sohrabi Y., Lagache S.M.M., Schnack L., Godfrey R., Kahles F., Bruemmer D., Waltenberger J., Findeisen H.M. mTOR-Dependent Oxidative Stress Regulates oxLDL-Induced Trained Innate Immunity in Human Monocytes. *Front. Immunol.* 2018;9:3155. doi: 10.3389/fimmu.2018.03155.
9. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S.M., Lachin J.M., Orchard T.J., Raskin P., Zinman B., The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:2643–2653. doi: 10.1056/NEJMoa052187.
10. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:1577–1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
11. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D., Zieve F.J., Marks J., Davis S.N., Hayward R., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
12. Hayward R.A., Reaven P.D., Wiitala W.L., Bahn G.D., Reda D.J., Ge L., McCarren M., Duckworth W.C., Emanuele N.V., Investigators V. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:2197–2206. doi: 10.1056/NEJMoa1414266.
13. Reaven P.D., Emanuele N.V., Wiitala W.L., Bahn G.D., Reda D.J., McCarren M., Duckworth W.C., Hayward R.A., Investigators V. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes—15-Year Follow-up. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:2215–2224. doi: 10.1056/NEJMoa1806802.
14. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group.

- Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C., Jr., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:2545–2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
15. ACCORD Study Group Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care.* 2016;39:701–708. doi: 10.2337/dc15-2283.
16. ADVANCE Collaborative Group. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
17. Zoungas S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Li Q., Hirakawa Y., Arima H., Monaghan H., Joshi R., Colagiuri S., et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:1392–1406. doi: 10.1056/NEJMoa1407963.
18. Davis T.M., Chubb S.A., Bruce D.G., Davis W.A. Metabolic memory and all-cause death in community-based patients with type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Obes. Metab.* 2016;18:598–606. doi: 10.1111/dom.12655.
19. Simmons R.K., Griffin S.J., Lauritzen T., Sandbaek A. Effect of screening for type 2 diabetes on risk of cardiovascular disease and mortality: A controlled trial among 139,075 individuals diagnosed with diabetes in Denmark between 2001 and 2009. *Diabetologia.* 2017;60:2192–2199. doi: 10.1007/s00125-017-4299-y.
20. Simmons R.K., Griffin S.J., Witte D.R., Borch-Johnsen K., Lauritzen T., Sandbaek A. Effect of population screening for type 2 diabetes and cardiovascular risk factors on mortality rate and cardiovascular events: A controlled trial among 1,912,392 Danish adults.

- Diabetologia. 2017;60:2183–2191.
doi: 10.1007/s00125-017-4323-2.
21. Laiteerapong N., Ham S.A., Gao Y., Moffet H.H., Liu J.Y., Huang E.S., Karter A.J. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study) Diabetes Care. 2019;42:416–426. doi: 10.2337/dc17-1144.
22. Engerman R.L., Kern T.S. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. Diabetes. 1987;36:808–812. doi: 10.2337/diab.36.7.808.
23. Roy S., Sala R., Cagliero E., Lorenzi M. Overexpression of fibronectin induced by diabetes or high glucose: Phenomenon with a memory. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990;87:404–408. doi: 10.1073/pnas.87.1.404.
24. Hammes H.P., Klinzing I., Wiegand S., Bretzel R.G., Cohen A.M., Federlin K. Islet transplantation inhibits diabetic retinopathy in the sucrose-fed diabetic Cohen rat. Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 1993;34:2092–2096.
25. Reddy M.A., Zhang E., Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. Diabetologia. 2015;58:443–455. doi: 10.1007/s00125-014-3462-y.
26. Villeneuve L.M., Reddy M.A., Natarajan R. Epigenetics: Deciphering its role in diabetes and its chronic complications. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2011;38:451–459. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05497.x.
27. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ. Res. 2010;107:1058–1070. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
28. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. Diabetes. 2005;54:1615–1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
29. Paneni F., Volpe M., Luscher T.F., Cosentino F. SIRT1, p66(Shc), and Set7/9 in vascular hyperglycemic memory: Bringing all the strands

together. *Diabetes*. 2013;62:1800–1807. doi: 10.2337/db12-1648.

30. Jin J., Wang X., Zhi X., Meng D. Epigenetic regulation in diabetic vascular complications. *J. Mol. Endocrinol.* 2019;63:R103–R115. doi: 10.1530/JME-19-0170.

31. Brasacchio D., Okabe J., Tikellis C., Balcerczyk A., George P., Baker E.K., Calkin A.C., Brownlee M., Cooper M.E., El-Osta A. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes*. 2009;58:1229–1236. doi: 10.2337/db08-1666.

32. Paneni F., Mocharla P., Akhmedov A., Costantino S., Osto E., Volpe M., Luscher T.F., Cosentino F. Gene silencing of the mitochondrial adaptor p66(Shc) suppresses vascular hyperglycemic memory in diabetes. *Circ. Res.* 2012;111:278–289. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266593.

33. De Rosa S., Arcidiacono B., Chiefari E., Brunetti A., Indolfi C., Foti D.P. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front. Endocrinol.* 2018;9:2. doi: 10.3389/fendo.2018.00002.

34. Miao F., Chen Z., Genuth S., Paterson A., Zhang L., Wu X., Li S.M., Cleary P., Riggs A., Harlan D.M., et al. Evaluating the role of epigenetic histone modifications in the metabolic memory of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63:1748–1762. doi: 10.2337/db13-1251.

35. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1998;339:1349–1357. doi: 10.1056/NEJM199811053391902.

36. Group L.S. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol

concentrations: The LIPID trial follow-up. *Lancet*. 2002;359:1379–1387. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08351-4.

37. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S.E., Kristinsson A., McInnes G.T., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149–1158. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0.

38. Sever P.S., Chang C.L., Gupta A.K., Whitehouse A., Poulter N.R., Investigators A. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *Eur. Heart J*. 2011;32:2525–2532. doi: 10.1093/eurheartj/ehr333.

39. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., Isles C.G., Lorimer A.R., MacFarlane P.W., McKillop J.H., Packard C.J. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med*. 1995;333:1301–1307. doi: 10.1056/NEJM199511163332001.

40. Ford I., Murray H., McCowan C., Packard C.J. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2016;133:1073–1080. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014.

41. Group A.S., Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C., Crouse J.R., 3rd, Leiter L.A., Linz P., Friedewald W.T., Buse J.B., Gerstein H.C., et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*. 2010;362:1563–1574. doi: 10.1056/NEJMoa1001282.

42. Zhu L., Hayen A., Bell K.J.L. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: A secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020;19:28. doi: 10.1186/s12933-020-01002-x.
43. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G., Zhu J., Xavier D., Liu L., Pais P., Lopez-Jaramillo P., Leiter L.A., Dans A., et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:2021–2031. doi: 10.1056/NEJMoa1600176.
44. Bosch J., Lonn E.M., Jung H., Zhu J., Liu L., Lopez-Jaramillo P., Pais P., Xavier D., Diaz R., Dagenais G., et al. Lowering cholesterol, blood pressure, or both to prevent cardiovascular events: Results of 8.7 years of follow-up of Heart Outcomes Evaluation Prevention (HOPE)-3 study participants. *Eur. Heart J.* 2021;42:2995–3007. doi: 10.1093/eurheartj/ehab225.
45. Nayak A., Hayen A., Zhu L., McGeechan K., Glasziou P., Irwig L., Doust J., Gregory G., Bell K. Legacy effects of statins on cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8:e020584. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020584.
46. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT) *JAMA.* 2002;288:2998–3007. doi: 10.1001/jama.288.23.2998.
47. Margolis K.L., Davis B.R., Baimbridge C., Ciocon J.O., Cuyjet A.B., Dart R.A., Einhorn P.T., Ford C.E., Gordon D., Hartney T.J., et al. Long-term follow-up of moderately hypercholesterolemic hypertensive patients following randomization to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack

- Trial (ALLHAT-LLT) J. Clin. Hypertens. 2013;15:542–554. doi: 10.1111/jch.12139.
48. Ho C.L.B., Chowdhury E.K., Breslin M., Doust J., Reid C.M., Wing L.M.H., Nelson M.R., 2nd Australian National Blood Pressure Study Management Committee Short- and long-term association of lipid-lowering drug treatment and cardiovascular disease by estimated absolute risk in the Second Australian National Blood Pressure study. J. Clin. Lipidol. 2019;13:148–155. doi: 10.1016/j.jacl.2018.08.014.
49. Lewandowski A.J., Lazdam M., Davis E., Kylintireas I., Diesch J., Francis J., Neubauer S., Singhal A., Lucas A., Kelly B., et al. Short-term exposure to exogenous lipids in premature infants and long-term changes in aortic and cardiac function. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2011;31:2125–2135. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.227298.
50. Sohrabi Y., Godfrey R., Findeisen H.M. Altered Cellular Metabolism Drives Trained Immunity. Trends Endocrinol. Metab. 2018;29:602–605. doi: 10.1016/j.tem.2018.03.012.
51. Sohrabi Y., Lagache S.M.M., Voges V.C., Semo D., Sonntag G., Hanemann I., Kahles F., Waltenberger J., Findeisen H.M. OxLDL-mediated immunologic memory in endothelial cells. J. Mol. Cell. Cardiol. 2020;146:121–132. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.07.006.
52. Schnack L., Sohrabi Y., Lagache S.M.M., Kahles F., Bruemmer D., Waltenberger J., Findeisen H.M. Mechanisms of Trained Innate Immunity in oxLDL Primed Human Coronary Smooth Muscle Cells. Front. Immunol. 2019;10:13. doi: 10.3389/fimmu.2019.00013.
53. Bekkering S., Quintin J., Joosten L.A., van der Meer J.W., Netea M.G., Riksen N.P. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2014;34:1731–1738. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303887.

54. Keating S.T., Groh L., Thiem K., Bekkering S., Li Y., Matzaraki V., van der Heijden C., van Puffelen J.H., Lachmandas E., Jansen T., et al. Rewiring of glucose metabolism defines trained immunity induced by oxidized low-density lipoprotein. *J. Mol. Med.* 2020;98:819–831. doi: 10.1007/s00109-020-01915-w.
55. Bekkering S., van den Munckhof I., Nielen T., Lamfers E., Dinarello C., Rutten J., de Graaf J., Joosten L.A., Netea M.G., Gomes M.E., et al. Innate immune cell activation and epigenetic remodeling in symptomatic and asymptomatic atherosclerosis in humans in vivo. *Atherosclerosis.* 2016;254:228–236. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.019.
56. Kostis W.J., Thijs L., Richart T., Kostis J.B., Staessen J.A. Persistence of mortality reduction after the end of randomized therapy in clinical trials of blood pressure-lowering medications. *Hypertension.* 2010;56:1060–1068. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160291.
57. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *JAMA.* 1991;265:3255–3264. doi: 10.1001/jama.1991.03460240051027.
58. Kostis J.B., Cabrera J., Cheng J.Q., Cosgrove N.M., Deng Y., Pressel S.L., Davis B.R. Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival. *JAMA.* 2011;306:2588–2593. doi: 10.1001/jama.2011.1821.
59. Haller H., Ito S., Izzo J.L., Jr., Januszewicz A., Katayama S., Menne J., Mimran A., Rabelink T.J., Ritz E., Ruilope L.M., et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:907–917. doi: 10.1056/NEJMoa1007994.
60. Menne J., Ritz E., Ruilope L.M., Chatzikyriakou C., Viberti G., Haller H. The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria

- Prevention (ROADMAP) observational follow-up study: Benefits of RAS blockade with olmesartan treatment are sustained after study discontinuation. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3:e000810. doi: 10.1161/JAHA.114.000810.
61. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S.E., Kristinsson A., McInnes G.T., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895–906. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
62. Gupta A., Mackay J., Whitehouse A., Godec T., Collier T., Pocock S., Poulter N., Sever P. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018;392:1127–1137. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31776-8.
63. UK Prospective Diabetes Study Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317:703–713. doi: 10.1136/bmj.317.7160.703.
64. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Neil H.A., Matthews D.R. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:1565–1576. doi: 10.1056/NEJMoa0806359.
65. Lonn E.M., Bosch J., Lopez-Jaramillo P., Zhu J., Liu L., Pais P., Diaz R., Xavier D., Sliwa K., Dans A., et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:2009–2020. doi: 10.1056/NEJMoa1600175.

66. Cushman W.C., Davis B.R., Pressel S.L., Cutler J.A., Einhorn P.T., Ford C.E., Oparil S., Probstfield J.L., Whelton P.K., Wright J.T., Jr., et al. Mortality and morbidity during and after the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J. Clin. Hypertens.* 2012;14:20–31. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00568.x.
67. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P., Beilin L.J., Brown M.A., Jennings G.L., Johnston C.I., McNeil J.J., Macdonald G.J., Marley J.E., et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:583–592. doi: 10.1056/NEJMoa021716.
68. Nelson M.R., Chowdhury E.K., Doust J., Reid C.M., Wing L.M. Ten-year legacy effects of baseline blood pressure 'treatment naivety' in the Second Australian National Blood Pressure study. *J. Hypertens.* 2015;33:2331–2337. doi: 10.1097/HJH.0000000000000709.
69. Ho C.L.B., Sanders S., Breslin M., Doust J., Reid C.M., Davis B.R., Simpson L.M., Brouwers F.P., Nelson M.R. Legacy effect of delayed blood pressure lowering drug treatment in middle-aged adults with mildly elevated blood pressure: Systematic review and meta-analysis. *J. Hum. Hypertens.* 2020;34:261–270. doi: 10.1038/s41371-020-0323-7.
70. Dusing R. Pharmacological interventions into the renin-angiotensin system with ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: Effects beyond blood pressure lowering. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2016;10:151–161. doi: 10.1177/1753944716644130.
71. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol.

Lancet. 2002;359:995–1003. doi:
10.1016/S0140-6736(02)08089-3.

72. Forrester S.J., Booz G.W.,
Sigmund C.D., Coffman T.M., Kawai
T., Rizzo V., Scalia R., Eguchi S.
Angiotensin II Signal Transduction:
An Update on Mechanisms of
Physiology and Pathophysiology.
Physiol. Rev. 2018;98:1627–1738.
doi: 10.1152/physrev.00038.2017.

73. Karnik S.S., Unal H., Kemp J.R.,
Tirupula K.C., Eguchi S.,
Vanderheyden P.M., Thomas W.G.
International Union of Basic and
Clinical Pharmacology. XCIX.
Angiotensin Receptors: Interpreters of
Pathophysiological Angiotensinergic
Stimuli (corrected) Pharmacol. Rev.
2015;67:754–819. doi:
10.1124/pr.114.010454.

74. Gomolak J.R., Didion S.P.
Angiotensin II-induced endothelial
dysfunction is temporally linked with
increases in interleukin-6 and vascular
macrophage accumulation. Front.
Physiol. 2014;5:396. doi:
10.3389/fphys.2014.00396.

75. Harrison C.B., Trevelin S.C.,
Richards D.A., Santos C.X.C., Sawyer
G., Markovinovic A., Zhang X.,
Zhang M., Brewer A.C., Yin X., et al.
Fibroblast Nox2 (NADPH Oxidase-2)
Regulates ANG II (Angiotensin II)-
Induced Vascular Remodeling and
Hypertension via Paracrine Signaling
to Vascular Smooth Muscle Cells.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.
2021;41:698–710. doi:
10.1161/ATVBAHA.120.315322.

76. Togashi N., Maeda T., Yoshida
H., Koyama M., Tanaka M.,
Furuhashi M., Shimamoto K., Miura
T. Angiotensin II receptor activation
in youth triggers persistent insulin
resistance and hypertension--a legacy
effect? Hypertens. Res. 2012;35:334–
340. doi: 10.1038/hr.2011.206.

77. Wang H.X., Yang H., Han Q.Y.,
Li N., Jiang X., Tian C., Du J., Li
H.H. NADPH oxidases mediate a
cellular “memory” of angiotensin II
stress in hypertensive cardiac
hypertrophy. Free Radic. Biol. Med.
2013;65:897–907. doi:
10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.179.

78. Li W.J., Liu Y., Wang J.J., Zhang Y.L., Lai S., Xia Y.L., Wang H.X., Li H.H. "Angiotensin II memory" contributes to the development of hypertension and vascular injury via activation of NADPH oxidase. *Life Sci.* 2016;149:18–24. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.037.
79. Prasher D., Greenway S.C., Singh R.B. The impact of epigenetics on cardiovascular disease. *Biochem. Cell Biol.* 2020;98:12–22. doi: 10.1139/bcb-2019-0045.
80. Masi S., Ambrosini S., Mohammed S.A., Sciarretta S., Luscher T.F., Paneni F., Costantino S. Epigenetic Remodeling in Obesity-Related Vascular Disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2021;34:1165–1199. doi: 10.1089/ars.2020.8040.
81. Ramzan F., Vickers M.H., Mithen R.F. Epigenetics, microRNA and Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:5047. doi: 10.3390/ijms22095047.
82. Advani A., Huang Q., Thai K., Advani S.L., White K.E., Kelly D.J., Yuen D.A., Connelly K.A., Marsden P.A., Gilbert R.E. Long-term administration of the histone deacetylase inhibitor vorinostat attenuates renal injury in experimental diabetes through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *Am. J. Pathol.* 2011;178:2205–2214. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.01.044.
83. Hong Q., Zhang L., Das B., Li Z., Liu B., Cai G., Chen X., Chuang P.Y., He J.C., Lee K. Increased podocyte Sirtuin-1 function attenuates diabetic kidney injury. *Kidney Int.* 2018;93:1330–1343. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.008.
84. Zhou X., Zang X., Ponnusamy M., Masucci M.V., Tolbert E., Gong R., Zhao T.C., Liu N., Bayliss G., Dworkin L.D., et al. Enhancer of Zeste Homolog 2 Inhibition Attenuates Renal Fibrosis by Maintaining Smad7 and Phosphatase and Tensin Homolog Expression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;27:2092–2108. doi: 10.1681/ASN.2015040457.



85. Kato M., Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. Nat. Rev. Nephrol. 2019;15:327–345. doi: 10.1038/s41581-019-0135-6.