

Lo studio della funzione endoteliale

Utilità clinica e limiti nello screening precoce dell'aterosclerosi e nella stratificazione della prognosi

E. Orsini, C. Panesi*

ASL 5 Pisa, U.O. Malattie Cardiovascolari,
Ospedale "F. Lotti", Pontedera (Pisa)

*Cardiologo Ambulatoriale ASL 5 Pisa

Abstract

L'endotelio svolge un ruolo di primaria importanza in numerosi processi fisiologici, quali la regolazione del tono vascolare, la funzione piastrinica, l'emocoagulazione e la proliferazione cellulare che, nel loro insieme, sono stati identificati con il termine di omeostasi vascolare. La disfunzione endoteliale altera l'omeostasi vascolare e contribuisce alla patogenesi dell'aterosclerosi e delle sue complicazioni distrettuali, costituendo inoltre un importante marker preclinico dell'aterosclerosi e un potente fattore prognostico negativo. I metodi oggi disponibili per lo studio della funzione endoteliale indagano la vasomotricità endotelio-mediata a livello del circolo coronarico e periferico. Lo studio della funzione endoteliale ha acquisito un ruolo importante nella ricerca scientifica, come marker surrogato dei comuni end-point dell'aterosclerosi per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Allo stato attuale delle conoscenze è ancora prematuro considerare lo studio della funzione endoteliale uno dei test da introdurre nella pratica clinica per lo screening precoce dell'aterosclerosi e per la stratificazione del rischio cardiovascolare.

Parole chiave: Aterosclerosi; Endotelio; Disfunzione endoteliale; Omeostasi vascolare

The endothelium has a leading role in many aspects of vascular physiology, such as vascular tone regulation, platelet function, blood coagulation, vascular and smooth muscle cell proliferation and inflammation, overall known as vascular homeostasis. Endothelial cell dysfunction impairs vascular homeostasis and contributes to the development of atherosclerosis and its regional complications. Endothelial dysfunction is an early marker of atherosclerosis as well as an independent predictor of prognosis. Current techniques for studying endothelial function actually investigate endothelial-dependent vasomotion, both in coronary and peripheral circulation. The analysis of endothelial function reached an essential role in clinical research, as a surrogate marker of atherosclerosis end-points. In next years, endothelial function testing will be used also in clinical practice for the early screening of atherosclerosis and risk stratification.

Key words: Atherosclerosis; Endothelium; Endothelial dysfunction; Vascular homeostasis

INTRODUZIONE

L'endotelio è il singolo strato di cellule piatte disposte a rivestire la superficie interna dei vasi sanguigni, in tutte le sezioni dell'albero vascolare (superficie interna delle camere cardiache, arterie elastiche, vasi arteriosi di resistenza, capillari, vasi venosi di capacità) e in ogni distretto vascolare. Il monostrato di cellule endoteliali è stato ritenuto fino a pochi anni fa

semplicemente una barriera inerte interposta fra il sangue circolante e la parete vasale, con l'unica funzione di regolare lo scambio di acqua, soluti e cellule fra il sangue e i tessuti. In realtà, è oggi noto che l'endotelio è una struttura anatomo-funzionale complessa, finalizzata a svolgere un ruolo di primaria importanza in numerosi processi fisiologici, quali la regolazione del tono vascolare, la funzione piastrinica, l'emocoagulazione e la proliferazione cellulare che, nel loro

insieme, sono state identificate con il termine di *omeostasi vascolare*.^{1,2}

L'endotelio normale partecipa alla regolazione dell'omeostasi vascolare attraverso la produzione di numerose sostanze vasoattive, antipiastriniche, anti-coagulanti, fibrinolitiche, antiproliferative e antinfiammatorie. L'integrità anatomica e funzionale dell'endotelio è indispensabile per il mantenimento del fisiologico bilancio fra vasodilatazione e vasocostrizione, fra inibizione e stimolazione della proliferazione delle cellule muscolari lisce, fra trombogenesi e fibrinolisi. Il danno o la disfunzione endoteliale, che si verificano ad esempio per opera dei comuni fattori di rischio cardiovascolare, compromettono questo equilibrio, predisponendo la parete vasale alla vasocostrizione, aggregazione piastrinica, adesione leucocitaria, proliferazione muscolare, pro-ossidazione, infiammazione, trombogenesi che sono, in ultima analisi, i processi patogenetici alla base dello sviluppo delle lesioni aterosclerotiche.³

Numerosi studi hanno oggi convincentemente dimostrato la stretta relazione fra la disfunzione endoteliale e i comuni fattori di rischio cardiovascolare, quali il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, l'iperomocisteinemia, l'invecchiamento, la menopausa.⁴ La disfunzione endoteliale è ritenuta oggi il processo iniziale dell'aterosclerosi, presente assai prima della comparsa delle lesioni anatomopatologiche documentabili con i comuni metodi di imaging e delle manifestazioni cliniche della malattia.⁵ È stato inoltre accertato da una mole crescente di dati ormai consolidati che la disfunzione endoteliale è un predittore potente e indipendente di eventi cardiovascolari nei soggetti a rischio.^{6,7}

Lo studio della funzione endoteliale riveste dunque oggi un'indubbia importanza non solo nella ricerca scientifica, in quanto rappresenta un *marker surrogato dei comuni end-point dell'aterosclerosi* (eventi cardiovascolari), utilizzabile per lo studio delle nuove strategie terapeutiche, ma anche in ambito clinico, per l'identificazione degli stadi precoci dell'aterosclerosi e per la stratificazione prognostica dei pazienti a rischio.

FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DELL'ENDOTELIO

L'endotelio è un organo complesso, funzionante come un'enorme ghiandola dotata di molteplici attività di natura endocrina, autocrina e paracrina. Le cellule endoteliali, per la loro posizione strategica fra il sangue circolante e la sottostante muscolatura liscia vascolare, sono in grado di rispondere a stimolazioni di natura emodinamica (shear stress, variazioni di pressione) o indotte da mediatori specifici (ormoni, peptidi e metaboliti locali, sostanze di derivazione piastrinica), con la produzione di numerosi agenti biologicamente attivi.⁸

I fattori di derivazione endoteliale sono classificabili in due gruppi:

- sostanze ad azione vasodilatante, antiproliferativa, antipiastrinica e antitrombotica, responsabili delle azioni prevalenti dell'endotelio normale (ossido nitrico, prostaciclina, fattore iperpolarizzante di derivazione endoteliale);
- sostanze ad azione vasocostrittrice, promitotica e pro-trombotica (endotelina 1, prostaglandina H_2 , trombassano A_2 , angiotensina II, radicali liberi dell'ossigeno) (Fig. 1).

L'ossido nitrico (NO) è sicuramente la sostanza più importante fra i fattori vasoattivi endoteliali. La produzione da parte dell'endotelio di una sostanza vaso-

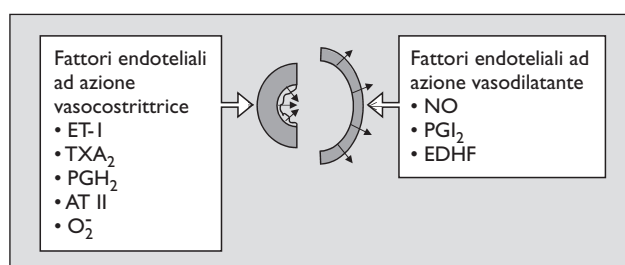


Figura 1. Sostanze vasoattive prodotte dall'endotelio. Gli agenti vasodilatanti sono dotati generalmente anche di attività antiaggregante piastrinica, antiproliferativa muscolare, antiadesiva leucocitaria, antitrombotica. I fattori vasocostrittori posseggono le proprietà opposte. AT II: angiotensina II. EDHF: endothelium derived hyperpolarizing factor. ET I: endotelina I. NO: ossido nitrico. O_2^- : radicali liberi dell'ossigeno (anione superossido). PGH_2 : prostaglandina H_2 . PGI_2 : prostaciclina. TXA_2 : trombassano.

dilatante (EDRF – *endothelium derived relaxing factor*) è nota fin dal 1980.⁹ Solo successivamente, tuttavia, l'EDRF è stato caratterizzato chimicamente come ossido nitrico. L'NO è un gas volatile con una brevissima emivita (pochi secondi). È prodotto nelle cellule endoteliali per ossidazione della L-arginina da parte dell'enzima NO-sintetasi (e-NOS). L'attività dell'e-NOS è stimolata da mediatori specifici (acetilcolina, bradichinina, sostanza P) o da forze meccaniche (shear stress, variazioni di pressione idraulica). Una volta prodotto nell'endotelio, l'NO diffonde rapidamente nello spazio intercellulare verso le cellule muscolari lisce, dove provoca rilascio cellulare e conseguente vasodilatazione per aumento delle concentrazioni intracellulari di cGMP (Fig. 2). Oltre all'azione vasodilatatrice, l'NO possiede altre importanti attività: è un potente antiaggregante piastrinico, inibisce la sintesi di endotelina, la migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce, l'espressione delle molecole di adesione, l'adesione dei monociti circolanti e ha attività antitrombotiche. L'NO è dunque il più potente agente antiaterosclerotico di origine endoteliale.¹⁰ Gli altri vasodilatatori endoteliali rivestono un ruolo signifi-

ficativo solo in distretti vascolari particolari, come il rene (*prostaciclina*), o in situazioni patologiche quale la ridotta biodisponibilità di NO, in cui in particolare l'EDHF (*endothelium derived hyperpolarizing factor*) viene prodotto come meccanismo compensatorio.¹

L'endotelina 1 (ET-1) è il più potente vasocostrittore biologico conosciuto (10 volte più potente dell'angiotensina II).¹¹ L'ET-1 è un peptide composto da 21 amminoacidi, sintetizzato a partire da un precursore inattivo (preproET-1). Questo viene trasformato in proET-1 e quindi convertito nelle cellule endoteliali in ET-1 da un enzima specifico (endothelin-1 converting enzyme). La produzione di ET-1 è stimolata da numerosi mediatori quali l'adrenalina, l'angiotensina II, la trombina, l'insulina, l'arginina vasopressina, anche se lo stimolo più potente nell'uomo alla produzione di ET-1 è rappresentato dall'ipossia. L'ET-1 viene in gran parte (circa l'80%) secreta abluminalmente verso le cellule muscolari lisce. Solo una piccola quota (circa il 20%) passa direttamente in circolo, dove possiede una lunga emivita plasmatica (45 minuti). Le azioni dell'ET-1 sono mediate da due recettori specifici: ET-A e ET-B. Sulle cellule muscolari lisce sono rappresentati

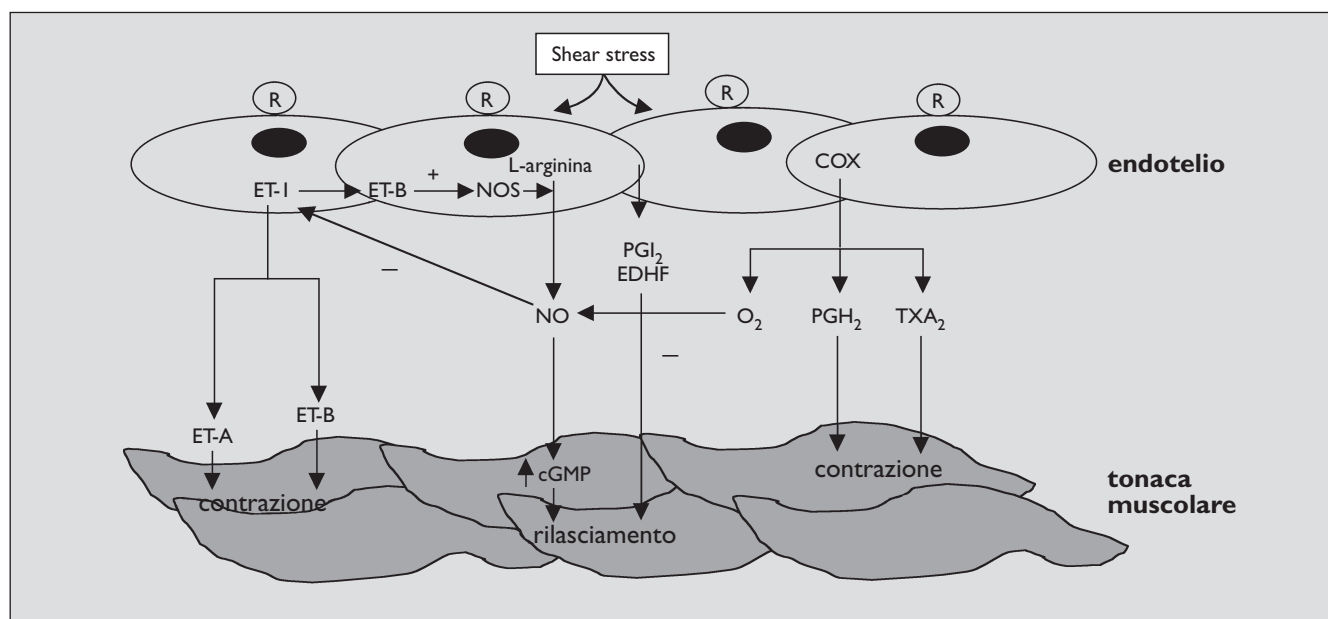


Figura 2. Azioni dei fattori vasoattivi endoteliali sulla muscolatura liscia della parete vascolare. AT II: angiotensina II. COX: ciclossigenasi. EDHF: endothelium derived hyperpolarizing factor. ET-1: endotelina 1. ETA, ET-B: recettori A e B dell'endotelina 1. NO: ossido nitrico. NOS: nitrossido sintetasi. O_2^- : radicali liberi dell'ossigeno (anione superossido). PGH_2 : prostaglandina H_2 . PGI₂: prostaciclina. R: recettori endoteliali. TXA₂: trombossano.

entrambi i tipi recettoriali, la cui stimolazione da parte dell'ET-1 provoca contrazione cellulare e quindi vasocostrizione. I recettori ET-B sono presenti anche sulle cellule endoteliali. I recettori ET-B endoteliali mediano tuttavia il rilasciamento delle cellule muscolari lisce e la vasodilatazione per stimolazione diretta della produzione di NO (Fig. 2). L'ET-1, oltre alla potente azione vasocostrittrice, stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce e possiede attività chemiotattica verso i monociti circolanti.

Oltre all'ET-1, nell'endotelio vengono prodotte, soprattutto in situazioni patologiche, altre sostanze ad azione vasocostrittrice: *trombossano* A_2 , *prostaglandina* H_2 e in particolare alcuni *radicali liberi dell'ossigeno* (anione superossido). La produzione di tali sostanze avviene attraverso la via enzimatica della ciclo-ossigenasi endoteliale. È stato dimostrato che i più importanti fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia) sono in grado di attivare tale via enzimatica e quindi di stimolare la produzione di vasocostrittori endoteliali. Mentre il trombossano A_2 e la prostaglandina H_2 provocano vasocostrizione per stimolo diretto sulle cellule muscolari lisce, i radicali liberi dell'ossigeno esplicano la loro azione vasocostrittrice e promitogena (stress ossidativo) attraverso l'inattivazione dell'NO.^{1,8}

In condizioni fisiologiche esiste un equilibrio fra l'azione vasodilatante/antiproliferativa e l'azione vasocostrittrice/promitogena mediata dall'endotelio. Fisiologicamente questo equilibrio è spostato verso le attività NO-mediate. Nell'endotelio normale è stata infatti documentata una produzione tonica (release basale) di NO. L'infusione endovenosa di antagonisti competitivi della L-arginina (L-NMMA), riducendo il release basale di NO, provoca infatti vasocostrizione e aumento della pressione arteriosa sia nell'animale da esperimento sia nell'uomo.¹² L'NO prodotto basalmente, oltre a esercitare effetti vasodilatatori e antiproliferativi diretti, inibisce la sintesi di ET-1. I recettori ET-B endoteliali dell'ET-1, inoltre, esercitano una sorta di feedback negativo verso l'endotelina stessa, moltiplicando gli effetti dell'NO (Fig. 2). Pertanto, un endotelio normale, cioè un endotelio che ha biodisponibilità di NO, svolge un ruolo essenziale nel pro-

teggere la parete vascolare da quei processi patologici (vasocostrizione, proliferazione cellulare, adesione monocitaria, aggregazione piastrinica) che sono alla base dello sviluppo dell'aterosclerosi. La disfunzione endoteliale, prodotta dai fattori di rischio cardiovascolare o il danno endoteliale vero e proprio, che si verifica negli stadi avanzati della malattia aterosclerotica, spostano l'equilibrio verso le azioni degli endoperossidi, dell'ET-1, del trombossano A_2 e dell'angiotensina II, favorendo lo sviluppo e/o la progressione della malattia e la comparsa delle sue complicazioni distrettuali.

METODI DI STUDIO DELLA FUNZIONE ENDOTELIALE

La funzione endoteliale è indagabile nell'uomo per mezzo di due metodi principali. Il primo metodo fornisce informazioni *indirette* sullo stato dell'endotelio per mezzo della misurazione di *marker periferici associati alla disfunzione endoteliale e/o alla progressione dell'infiammazione e dell'aterosclerosi*. Il secondo metodo dà invece informazioni *dirette* sulla capacità funzionale dell'endotelio, valutando la risposta delle cellule endoteliali alla stimolazione da parte di agonisti e antagonisti specifici; quest'ultimo metodo si avvale di test particolari, che possono essere considerati veri e propri *stress test endoteliali*.

Un'alterazione della funzione endoteliale può essere indirettamente documentata misurando le concentrazioni plasmatiche di sostanze quali le *molecole di adesione cellulare* (ICAM-1 – intercellular adhesion molecule; VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule; PECAM-1 – platelet endothelial cell adhesion molecule) e le *selectine* (P-selectina, L-selectina, E-selectina). I livelli circolanti delle molecole di adesione (CAMs) sono stati ritenuti marker di disfunzione endoteliale. Elevati livelli di CAMs sono stati osservati in pazienti con fattori di rischio e possono predire la comparsa di eventi cardiovascolari.¹³ Nonostante numerose limitazioni, anche i livelli circolanti di *endotelina 1* sono considerati un indice di attivazione patologica dell'endotelio. È tuttavia da ricordare che, oltre alle dif-

ficoltà di dosaggio dell'endotelina per scopi clinici, la frazione plasmatica dell'ET-1 rappresenta solo una piccola quota del peptide effettivamente prodotto in situazioni di disfunzione endoteliale. Senza dubbio la sostanza circolante più largamente studiata come marker infiammatorio e per la stima del rischio cardiovascolare è la *proteina C-reattiva* (hs-CRP). Alcuni studi hanno dimostrato che la hs-CRP è un predittore indipendente di disfunzione endoteliale e che può essa stessa causare disfunzione endoteliale promuovendo la sintesi di CAMs, l'adesione monocitaria e l'uptake delle LDL nei macrofagi.^{14,15}

Gli *stress test endoteliali* sono in realtà test di vasomotricità vascolare endotelio-dipendente. La vasodilatazione endotelio-dipendente può essere studiata sia nel circolo coronarico sia nel circolo periferico, in risposta a stimoli farmacologici da parte di agonisti endoteliali (acetilcolina, bradichinina, sostanza P) o in risposta a stimoli fisiologici come l'aumento dello shear stress endoteliale. È da tenere presente che la disfunzione endoteliale è solitamente un disturbo generalizzato della funzione endoteliale, anche nei casi di malattia aterosclerotica distrettuale, per cui generalmente vi è un'ottima, anche se non assoluta, correlazione fra l'alterazione endoteliale rilevata a livello coronarico e periferico. Il distretto coronarico tuttavia sembra più suscettibile a sviluppare la disfunzione endoteliale rispetto al circolo periferico. Da questo deriva che ogni caso di disfunzione endoteliale periferica si associa anche a disfunzione endoteliale coronarica (elevata correlazione periferica-coronarica), mentre non tutti i casi di disfunzione endoteliale coronarica hanno anche disfunzione periferica (bassa correlazione coronarica-periferica).¹⁶ Anche in considerazione di ciò, lo studio della funzione endoteliale a livello coronarico è considerato il "gold standard", dotato cioè di un significato clinico maggiore, anche se l'invasività del metodo e la necessità di particolare competenza e di attrezzature specifiche limitano il numero di soggetti indagabili e l'applicabilità della metodica.

Circolazione coronarica

La funzione endoteliale delle arterie epicardiche (solitamente l'arteria interventricolare anteriore) è indagata mediante l'angiografia coronarica quantitativa, valutando le variazioni del diametro vascolare in risposta all'infusione intracoronarica di vasodilatatori endotelio-dipendenti (acetilcolina, bradichinina, sostanza P, serotonina). In presenza di un endotelio normale, queste sostanze provocano vasodilatazione NO-mediata. Al contrario, in presenza di un endotelio disfunzionante, la vasodilatazione è completamente assente o sostituita da vasocostrizione paradossa.¹⁷ Alcuni autori hanno studiato mediante angiografia quantitativa la vasodilatazione indotta dall'aumento di flusso provocato dall'infusione in un segmento coronarico distale della papaverina, un potente vasodilatatore del microcircolo.¹⁸ La funzione endoteliale del microcircolo coronarico è studiabile mediante tecnica Doppler intracoronarica, valutando le variazioni di flusso in risposta a stimoli farmacologici endotelio-dipendenti. Solitamente ogni indagine sulla funzione endoteliale è completata dalla valutazione della risposta a vasodilatatori coronarici endotelio-indipendenti come i nitroderivati, allo scopo di escludere che un'apparente alterazione della funzione endoteliale sia in realtà causata da alterata risposta contrattile miocellulare.

Circolazione periferica

Il distretto periferico più studiato è quello brachiale. La funzione endoteliale dell'arteria brachiale è valutabile mediante misura ecografica delle variazioni del calibro arterioso durante iperemia reattiva (aumento dello shear stress) indotta da breve ischemia, in genere 5', dell'avambraccio (FMD – flow-mediated dilation).¹⁹ La funzione dei vasi periferici di resistenza può essere valutata mediante pletismografia venosa "strain-gauge", che permette la misura delle variazioni di flusso indotte dall'infusione diretta in arteria brachiale di agonisti endotelio-dipendenti.²⁰

Nessuno dei metodi attualmente disponibili per lo studio della funzione endoteliale è dotato allo stesso

tempo di sufficiente accuratezza, semplicità di applicazione, non invasività e buona riproducibilità dei risultati. Come già sottolineato, lo studio della funzione endoteliale coronarica è considerato il test di riferimento, in quanto sufficientemente sensibile, accurato e in grado di fornire risultati ripetibili e quantificabili. Le sue invasività e complessità limitano tuttavia la possibilità di studiare numeri elevati di soggetti e ne precludono l'utilizzo come test di screening nelle popolazioni a basso rischio. La FMD a livello dell'avambraccio, per l'assoluta non invasività, si è enormemente diffusa negli ultimi anni ed è attualmente il test maggiormente utilizzato. Occorre tuttavia ricordare che questo test è solo in apparenza semplice da eseguire e che, invece, è gravato da numerose limitazioni. Innanzitutto le variazioni di calibro dell'arteria brachiale sono minime (decimi di millimetro). Per minimizzare le possibilità di errore insite nel metodo sono pertanto necessari alcuni accorgimenti tecnici come l'immobilizzazione dell'avambraccio e un supporto meccanico per la sonda ultrasonora che permetta la regolazione micrometrica dei movimenti. È inoltre indispensabile, mediante un software dedicato, l'analisi continua delle variazioni di calibro dell'arteria, che permetta l'identificazione del momento di massima vasodilatazione. Nonostante ciò, questo metodo fornisce risultati scarsamente quantizzabili (segnale di tipo on/off; vasodilatazione presente/assente) e poco riproducibili. Per ovviare a questi limiti metodologici, è necessario lo studio di numeri elevati di soggetti, possibile solo quando il test è utilizzato nei laboratori di ricerca. La FMD dell'arteria brachiale è invece gravata da limiti di accuratezza quando utilizzata nella pratica clinica per lo studio dei singoli pazienti.

RUOLO DELLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE NELLA PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI

Nonostante la disfunzione endoteliale sia comunemente intesa come una compromissione della capacità di vasodilatazione in risposta a stimoli NO-mediati,

il termine in realtà comprende un difetto generalizzato dei meccanismi di omeostasi vascolare. La ridotta produzione e/o biodisponibilità di NO si associa sempre a uno squilibrio globale del contributo relativo dei fattori vasodilatatori e vasocostrittori di origine endoteliale. Quando l'endotelio perde la fisiologica funzionalità, l'equilibrio si sposta a favore degli agenti vasocostrittori quali l'ET-1, l'angiotensina II e i pro-ossidanti, predisponendo la parete vascolare non solo alla vasocostrizione, ma anche all'aggregazione piastrinica, all'adesione leucocitaria, alla migrazione e proliferazione miocellulare, all'infiammazione vascolare, alla trombosi e quindi, in ultima analisi, allo sviluppo e/o progressione dell'aterosclerosi.

Una compromissione della normale funzionalità dell'endotelio è associata con i principali fattori di rischio cardiovascolare ed è stata implicata nella patogenesi di molte condizioni e malattie cardiovascolari (Tab. 1). È in realtà un dato attualmente acquisito secondo cui i comuni fattori di rischio agiscono determinando una primitiva alterazione della funzione endoteliale, la quale a sua volta precede lo sviluppo dell'aterosclerosi.²¹ La

Tabella 1. Condizioni associate con la disfunzione endoteliale

- Ipercolesterolemia; incremento LDL-C; riduzione HDL-C; incremento lipoproteina (a), LDL piccole e dense, LDL-C ossidato
- Sindrome metabolica; obesità
- Ipertensione arteriosa
- Diabete mellito
- Iperomocisteinemia
- Invecchiamento
- Postmenopausa
- Fumo attivo e passivo
- Familiarità per cardiopatia ischemica
- Aumento proteina C-reattiva
- Stato postprandiale
- Inattività
- Aterosclerosi
- Angina variante
- Ischemia-riperfusion
- Aterosclerosi dei grafts
- Scompenso cardiaco
- Ipertrofia ventricolare sinistra
- Insufficienza renale
- Preeclampsia; malattia di Kawasaki; malattia di Chagas; vasculiti
- Infezioni; depressione

disfunzione endoteliale costituisce dunque il legame patogenetico fra fattori di rischio e aterosclerosi. I meccanismi non sono univoci per i diversi fattori di rischio né completamente chiari anche se sicuramente riveste un ruolo preminente la ridotta biodisponibilità dell'NO, inattivato a opera dei radicali liberi dell'ossigeno, prodotti a loro volta per stress ossidativo attraverso la via enzimatica della ciclo-ossigenasi.^{22,23} Altri meccanismi proposti consistono in una ridotta sintesi di NO e/o un aumento della produzione dei fattori vasocostrittori (ET-1, angiotensina II).

DISFUNZIONE ENDOTELIALE, MALATTIE ATROSLEROTICHE E PROGNOSI

Per la mole dei dati ormai acquisiti, la disfunzione endoteliale è da considerarsi oggi un *marker precoce di danno aterosclerotico*, presente e documentabile negli stadi preclinici della malattia, al pari di altri indici ampiamente utilizzati in clinica, quali l'ipertrofia ventricolare sinistra, la microalbuminuria e l'ispessimento miointimale carotideo.

La presenza e l'entità della disfunzione endoteliale rivestono inoltre un *ruolo critico nel decorso clinico delle malattie aterosclerotiche* sia a livello coronarico sia cerebrovascolare e periferico. La compromissione della vasodilatazione endotelio-dipendente nelle arterie aterosclerotiche facilita infatti la vasocostrizione e la tendenza al vasospasmo, contribuendo ad aggravare la riserva di flusso. La prevalenza dei fattori proaggreganti, proadesivi, promitogeni e protrombotici può modificare l'architettura di placca, favorendone la vulnerabilità e la tendenza alla rottura e conducendo dunque allo sviluppo delle sindromi instabili.²⁴

Non è dunque da stupirsi che la disfunzione endoteliale sia stata identificata come potente *fattore prognostico negativo*, predittivo del rischio di eventi avversi futuri.^{6,7} Nella Figura 3 sono illustrati i risultati di una metanalisi dei principali studi che hanno accertato un'associazione fra disfunzione endoteliale coronarica e/o periferica ed eventi cardiovascolari.⁶ Questi studi dimostrano concordemente che nei pazienti a rischio

medio-elevato (con cardiopatia ischemica e/o vasculopatia periferica), la presenza della disfunzione endoteliale è un fattore prognostico potente e indipendente del rischio futuro. Solo uno studio ha, al momento attuale, accertato l'impatto prognostico della disfunzione endoteliale in soggetti a rischio medio-basso, affetti da ipertensione arteriosa essenziale.²⁵ Da questi studi emergono alcune importanti considerazioni. Innanzitutto, la potenza predittiva della disfunzione endoteliale accertata a livello periferico è risultata sovrapponibile alla disfunzione endoteliale coronarica. In secondo luogo, gli eventi cardiovascolari possono verificarsi in sedi remote (eventi cerebrovascolari, vascolari periferici, coronarici) rispetto al distretto in cui la disfunzione è stata primitivamente accertata. Entrambe queste osservazioni sottolineano la natura sistemica dell'aterosclerosi e della disfunzione endoteliale, anche nei casi di malattia distrettuale. La terza osservazione è che, mentre il significato prognostico della disfunzione endoteliale è sicuramente accertato nei pazienti a rischio medio-elevato, ulteriori studi sono necessari per confermarne l'impatto prognostico nella popolazione generale e nei pazienti a basso rischio cardiovascolare, ad esempio i soggetti con fattori di rischio ma senza malattia clinicamente evidente.

Una serie di trattamenti e interventi, elencati nella Tabella 2, si è dimostrata efficace nel ripristinare la vasodilatazione endotelio-dipendente nei soggetti con di-

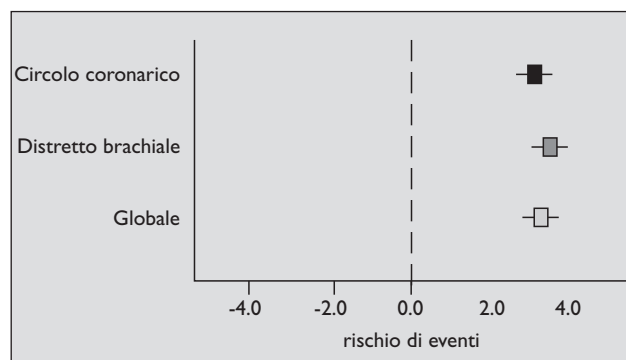


Figura 3. Impatto prognostico della disfunzione endoteliale. La compromissione della vasodilatazione endotelio-mediata, accertata sia a livello coronarico sia periferico, incrementa indipendentemente di 3-4 volte il rischio di eventi cardiovascolari nei soggetti a rischio medio-elevato.

Tabella 2. Effetto dei principali interventi e farmaci sulla disfunzione endoteliale

Miglioramento della funzione endoteliale	
Esercizio fisico	SI
Abolizione del fumo	SI
Riduzione LDL-colesterolo (afèresi, colestiramina)	SI
Aumento HDL-colesterolo	SI
Miglioramento dell'insulino-resistenza	SI
Riduzione omocisteinemia	SI
Riduzione proteina C-reattiva	SI
Riduzione della pressione arteriosa	NO
Estrogeni	SI
Folati, L-arginina, bloccanti dell'endotelina, antiossidanti	SI
ACE-inibitori	
• diabete, scompenso cardiaco, CAD	SI
• ipertensione arteriosa	?
Calcioantagonisti (diidropiridine)	SI
Beta-bloccanti	NO
• nebivololo	SI
• carvedilolo	?
Antagonisti recettoriali dell'angiotensina	SI
Statine	SI

Per le spiegazioni si veda il testo

sfunzione endoteliale. È ancora da dimostrare tuttavia che la normalizzazione della vasodilatazione endotelio-mediata si traduca in ogni caso nel ripristino globale della normale fisiologia dell'endotelio e che soprattutto si traduca in una riduzione della mortalità e morbidità. Fra i vari interventi, occorre sottolineare che la riduzione della pressione arteriosa non è un provvedimento sufficiente, di per sé, a migliorare la funzione endoteliale, a meno che non sia ottenuta con farmaci specifici (calcioantagonisti, antagonisti recettoriali dell'angiotensina e alcuni betabloccanti). Gli ACE-inibitori hanno dimostrato effetti favorevoli sulla funzione endoteliale, ma solo in pazienti con diabete, scompenso cardiaco e cardiopatia ischemica; i risultati sono invece ancora controversi nell'ipertensione arteriosa. Ottimi risultati sono stati ottenuti con i calcioantagonisti (soprattutto le diidropiridine) e con i sartani. Fra i beta-bloccanti, solo il nebivololo e, forse, il carvedilolo, posseggono effetti positivi sulla vasodilatazione endotelio-mediata. Le statine, infine, sono da annoverare fra i farmaci più potenti nei confronti della disfunzione endoteliale. Il loro effetto positivo è indipendente dalla riduzione del colesterolo (effetto pleiotropico) ed

è stato dimostrato tanto in somministrazione acuta (dopo solo un giorno di terapia) che in terapia cronica, sia nei soggetti ipercolesterolemici sia normocolesterolemici.

CONCLUSIONI

L'endotelio normale svolge un ruolo chiave in numerosi processi fisiologici, quali la regolazione del tono vascolare, la funzione piastrinica, l'emocoagulazione e la proliferazione cellulare. La compromissione della funzione endoteliale contribuisce alla patogenesi dell'aterosclerosi e delle sue complicazioni distrettuali. La disfunzione endoteliale costituisce inoltre un importante marker preclinico dell'aterosclerosi e un potente fattore prognostico negativo.

Lo studio della funzione endoteliale riveste oggi, in quanto marker surrogato dei comuni end-point dell'aterosclerosi, un'enorme importanza nella ricerca scientifica. Allo stato attuale delle conoscenze, tuttavia, è ancora prematuro considerare lo studio della funzione endoteliale uno dei test da introdurre nella pratica clinica per lo screening precoce dell'aterosclerosi e per la stratificazione del rischio cardiovascolare, soprattutto nella popolazione generale e nei pazienti a basso rischio. Nessuno dei metodi di studio della funzione endoteliale è infatti dotato al momento attuale di sufficiente fattibilità, sensibilità, specificità e riproducibilità per poterlo proporre come esame di screening.

Bibliografia

1. Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. Clin Cardiol 1997;20 (Suppl 11):11-3-11-10.
2. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. J Cardiovasc Pharmacol 1993;22 (Suppl 4):S1-S14.
3. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? Circulation 2004;109:11-27-11-33.
4. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. Circulation 1990;81:491-497.
5. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-126.
6. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function. Cardiac events. Circulation 2005;111:363-368.
7. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implication

- of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1149-1160.
8. Luscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990.
9. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
10. Toutouzas PC, Tousoulis D, Davies GJ. Nitric oxide synthesis in atherosclerosis. *Eur Heart J* 1998;19:1504-1511.
11. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-415.
12. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989;ii:997-1000.
13. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105:546-551.
14. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-1818.
15. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerotic drugs. *Circulation* 2001;103:2531-2534.
16. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-1241.
17. Ludmer PL, Selwin AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-1051.
18. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906.
19. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265.
20. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1344-1350.
21. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:23-27.
22. Katusic ZS, Vanhoutte PM. Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor. *Am J Physiol* 1989;257:H33-H37.
23. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertensive patients. *Circulation* 1998;97:2222-2229.
24. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-372.
25. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191-196.