

# Valutazione non invasiva della funzione endoteliale: la flow-mediated dilation

## *Non-invasive assessment of endothelial function: the flow-mediated dilation*

U. Oliviero, V. Apuzzi, G. Bosso, A. Valvano

*Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari  
ed Immunologiche Università "Federico II" di Napoli*

### Abstract

**Background.** L'endotelio può essere considerato un vero e proprio organo autocrino e paracrino, capace di produrre numerosi mediatori chimici, tra cui l'ossido nitrico (NO). La disfunzione endoteliale, caratterizzata da ridotta biodisponibilità di NO, è associata ai comuni fattori di rischio cardiovascolare.

**Materiali e metodi.** La funzione endoteliale può essere studiata a livello sia del circolo coronarico sia di quello dell'avambraccio, utilizzando l'infusione intrarteriosa di sostanze ad azione vasodilatatrice e vasoconstrictrice. La funzione endoteliale può essere studiata anche misurando le variazioni di diametro dell'arteria brachiale in risposta all'aumento dello "shear stress" (flow-mediated dilation, FMD).

**Risultati.** Le alterazioni della FMD sono correlate alle alterazioni dello spessore intima-media carotideo (intima media thickness, IMT) e possono essere utilizzate nell'identificazione precoce dei soggetti a rischio cardiovascolare. In alcuni gruppi di soggetti, inoltre, le alterazioni della FMD precedono le alterazioni dell'IMT: la valutazione non invasiva della funzione endoteliale sarebbe pertanto particolarmente utile nelle fasi iniziali della malattia aterosclerotica.

**Conclusioni.** La funzione endoteliale può essere studiata con metodiche invasive e non invasive. La FMD dell'arteria brachiale costituisce la tecnica non invasiva più comune e rappresenta il *gold standard* per lo studio della funzione endoteliale in fisiopatologia cardiovascolare. Per la relativa facilità di esecuzione, la correlazione con gli endpoint clinici e la capacità di predire la comparsa di benefici nei trial clinici, lo studio della FMD può essere considerato un marker surrogato di aterosclerosi.

**Parole chiave:** Disfunzione endoteliale, Endotelio; Flow-mediated dilation; Ossido nitrico

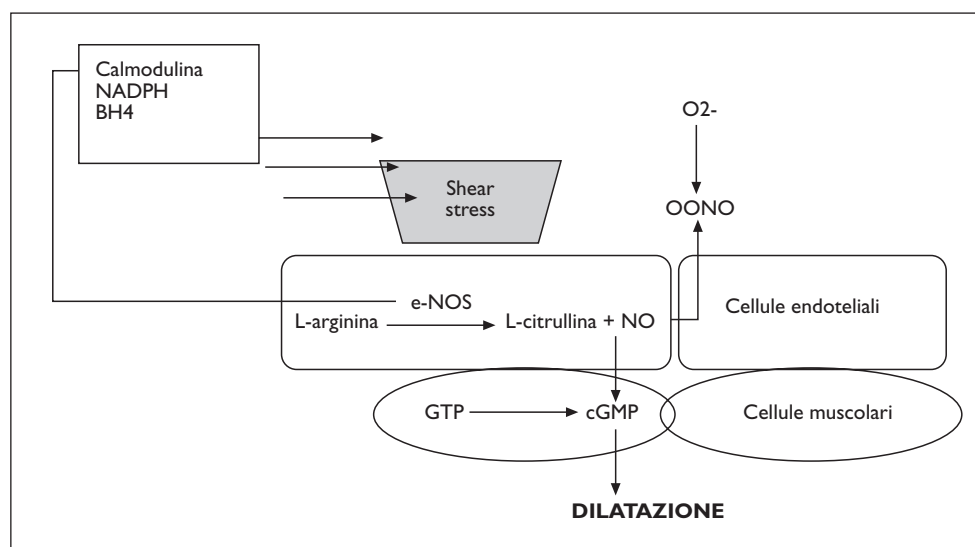
**Background.** The endothelium can be considered an autocrine and paracrine organ, which produces many chemical mediators, such as nitric oxide (NO). The endothelial dysfunction is characterized by the decrease of NO availability and it is correlated to the common cardiovascular risk factors.

**Materials and methods.** The endothelial function can be studied both in the coronary and in the forearm district, using intra-arterial infusion of vasodilator and vasoconstrictor substances. The endothelial function can be studied also measuring the variations of the brachial artery diameter after a sudden increase of the "shear stress" (flow-mediated dilation, FMD).

**Results.** The impairment of the FMD is correlated with the increase of intima-media thickness (IMT); it can be used in the early identification of the high risk patients. In some groups the impairment of FMD precedes the increase of the IMT: the evaluation of the endothelial function with FMD could be particular useful in the early stages of the atherosclerotic disease.

**Conclusions.** The study of the endothelial function can be assessed by invasive and non-invasively techniques. The most common non-invasively technique is the FMD of the brachial artery, which represents the "gold standard" for clinical research on the role of the endothelium in the cardiovascular physiopathology. For the relatively easy availability, the causal relationship with clinical end point and the ability to anticipate the clinical benefits in intervention studies, the FMD can be considered as a surrogate marker of atherosclerosis.

**Key words:** Endothelial dysfunction; Endothelium; Flow-mediated dilation; Nitric oxide



**Figura 1.** Tappe biochimiche della vasodilatazione endotelio-dipendente.

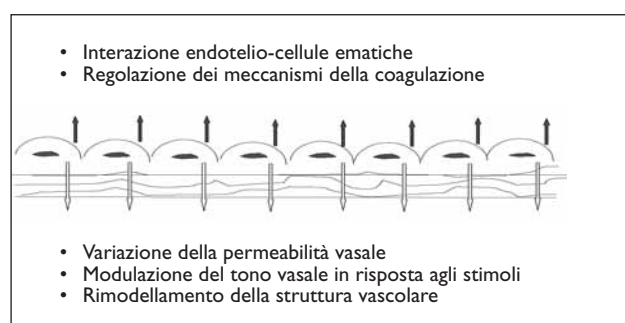
## INTRODUZIONE

L'endotelio può essere considerato un vero e proprio organo che gioca un ruolo chiave nell'omeostasi vascolare attraverso il rilascio di una grande varietà di sostanze ad azione autocrina e paracrina. I principali mediatori chimici prodotti dall'endotelio comprendono: ossido nitrico (NO), prostaciclina, EDHF (*endothelium derived hyperpolarizing factor*), endotelina-1, trombossano A2, prostaglandina A2, PAF (*platelet activating factor*) e molti altri ancora.<sup>1</sup>

Fra questi mediatori, l'NO ha un'importanza preminente nel controllo del tono delle arterie e del microcircolo, sia in condizioni basali sia dopo stimolazione di vario tipo. Sostanze ad azione agonista sull'endotelio, quali acetilcolina, bradichinina, sostanza P, serotonina, e stimoli meccanici, quali lo "shear stress", determinano rilascio di NO, prodotto per azione della ossido nitrico sintasi (NOS) che catalizza l'ossidazione dell'azoto contenuto nella L-arginina (Figura 1).

Una volta prodotto NO, un gas con brevissima emivita (6-7 sec), attraversa facilmente la membrana plasmatica delle cellule muscolari lisce e attiva la guanilciclasi con conseguente produzione di GMP ciclico, rilasciamento della muscolatura liscia e vasodilatazione.

L'attività paracrina dell'endotelio (Figura 2) è rivolta sia verso la parete vasale sia verso il lume. A livello



**Figura 2.** Funzione paracrina dell'endotelio.

della parete vascolare, l'endotelio modula il tono e la stessa struttura vasale, rivestendo un ruolo di primissimo piano nel *remodeling* che si osserva nell'ipertensione,<sup>2</sup> nella restenosi dopo angioplastica<sup>3</sup> e nell'aterosclerosi.<sup>4</sup> A livello del lume vascolare, l'endotelio regola i meccanismi della coagulazione e le interazioni con leucociti e piastrine.

In generale, i mediatori ad azione vasodilatatrice possiedono anche azione antiproliferativa, antitrombotica e antiaterogena, mentre le sostanze vasocostrittrici hanno azioni opposte.<sup>1</sup>

La compromissione dell'attività endocrino-paracrina dell'endotelio è responsabile della disfunzione endoteliale. I fattori che possono causare disfunzione

endoteliale sono numerosi e per la maggior parte si identificano con i fattori di rischio cardiovascolare. Questi ultimi provocano alterazione di tutte le funzioni endoteliali, ma quella di gran lunga più studiata e immediatamente compromessa è la risposta vasodilatatrice, ovvero la capacità dell'endotelio di rispondere a segnali meccanici e neuro-ormonali con la produzione di mediatori vasoattivi che regolano il tono delle arterie e del microcircolo.<sup>4</sup>

## METODICHE DI VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE ENDOTELIALE

La funzione endoteliale può essere studiata sia a livello del circolo coronarico sia di quello dell'avambraccio utilizzando l'infusione intrarteriosa di sostanze ad azione vasodilatatrice (acetilcolina, Ach) e vasocostrittrice (L-N-monometilarginina, L-NMMA) a dosi che non determinano effetti sistemici. La funzione endoteliale può inoltre essere studiata misurando la risposta dell'arteria brachiale a bruschi aumenti del flusso ematico.

Lo studio della funzione endoteliale nel circolo coronarico viene eseguito comunemente sui vasi di calibro maggiore (vasi di conduttanza), rilevando le variazioni di diametro delle arterie coronarie epicardiche indotte dalla somministrazione di sostanze vasoattive mediante angiografia quantitativa.

Lo studio della funzione endoteliale nel circolo dell'avambraccio può essere eseguito sia sui vasi di conduttanza (arteria brachiale) sia sui vasi di resistenza (microcircolo dell'avambraccio).

### Distretto coronarico

Durante la coronarografia è possibile infondere vasodilatatori (tipicamente l'acetilcolina) direttamente in una grande arteria epicardica (arteria interventricolare anteriore, IVA) e misurare poi le variazioni di calibro del vaso tramite angiografia quantitativa. È possibile associare anche una misura delle variazioni

della velocità di flusso con ecografia Doppler intravascolare. In questo modo si valuta la funzione endoteliale nei grossi vasi epicardici.<sup>5</sup> La vasodilatazione nel microcircolo coronarico può essere studiata infondendo papaverina in un segmento distale dell'IVA. Questo farmaco, potente vasodilatatore, determina una riduzione delle resistenze a livello del microcircolo con conseguente aumento di flusso. Infine, sempre a livello coronarico, è possibile valutare la funzione endoteliale applicando stimoli, quali il *cold pressor testing* o l'esercizio dinamico, i quali vengono definiti misti in quanto attivano l'endotelio sia attraverso un aumento di flusso sia attraverso una stimolazione recettoriale endogena.<sup>6</sup>

### Distretto periferico

La pletismografia "strain-gauge" misura le variazioni del flusso ematico dell'avambraccio durante l'infusione intrarteriosa di sostanze ad azione vasodilatatrice (acetilcolina e nitroprussiato) e vasocostrittrice (noradrenalina e L-NMMA) in quantità che determinano concentrazioni plasmatiche elevate nel distretto vascolare esplorato, ma trascurabili a livello sistemico.

Le variazioni del flusso ematico indotte dall'infusione delle sostanze vasoattive sono registrate mediante un sistema di sensori (*strain-gauges*) che misurano le differenze del diametro dell'avambraccio. Quando si somministrano sostanze (tipicamente l'Ach) a queste concentrazioni, la pressione di perfusione del distretto vascolare dell'avambraccio non si modifica e pertanto gli eventuali incrementi di flusso sono indice di vasodilatazione locale. Viene così misurata la reattività vascolare endotelio-dipendente che rappresenta una risposta esclusivamente locale all'infusione di sostanze agoniste e necessita di endotelio integro per realizzarsi.<sup>7</sup>

La presenza di un'alterata risposta all'infusione di Ach (alterazione della reattività vascolare endotelio-dipendente) in corso di esame pletismografico è risultata significativamente correlata alla comparsa di eventi cardiovascolari in pazienti con cardiopatia ischemica documentata alla coronarografia,<sup>8</sup> ma è

stata dimostrata anche negli ipercolesterolemici,<sup>9</sup> nei diabetici,<sup>10</sup> e in altri soggetti con elevato rischio cardiovascolare<sup>11-13</sup> o con deficit ormonali.<sup>14</sup> In questi stessi gruppi di soggetti, la vasodilatazione indotta dalla somministrazione di dosi crescenti di nitroprussiato, un donatore di NO che stimola direttamente le fibrocellule muscolari, è conservata. Le alterazioni del tono vascolare riscontrate, pertanto, sono dovute esclusivamente alla disfunzione endoteliale, e quest'ultima è reversibile, come dimostrato dalla normalizzazione delle risposte pletismografiche provocata dall'uso di sostanze antiossidanti,<sup>12,13</sup> o dalla terapia ormonale sostitutiva.<sup>14</sup> Tuttavia, la pletismografia è esame invasivo, difficilmente ripetibile nello stesso paziente ed eseguibile esclusivamente in ambiente protetto.

Nel 1992 sono comparsi i primi lavori in cui la reattività vascolare veniva studiata con metodica ultrasonografica, misurando la capacità dell'arteria brachiale di dilatarsi in risposta a un aumento del flusso ematico e più precisamente dello "shear stress" (*flow-mediated dilation*, FMD). Il mediatore principale della FMD è l'ossido nitrico (NO), che viene generato dall'attivazione dell'eNOS, presente nell'endotelio: anche la FMD, pertanto, può realizzarsi soltanto in presenza di endotelio integro.

Dal punto di vista metodologico la tecnica prevede l'utilizzo di un ecografo con sonda lineare da 7,5-10 MHz. In breve, dopo che il soggetto è rimasto per 10 minuti a riposo in una stanza climatizzata, su un lettino cardiologico con monitoraggio elettrocardiografico, l'arteria brachiale del braccio destro viene studiata in diverse scansioni longitudinali con la sonda posta sopra la piega del gomito. Una volta ottenuta la scansione longitudinale più assimilabile a un "ponte cinese", il diametro del vaso, definito come la distanza tra il margine superiore dell'eco prodotto dall'interfaccia fra lume e parete anteriore del vaso e il margine superiore dell'eco prodotto dall'interfaccia fra lume e parete posteriore del vaso, deve essere misurato quattro volte sull'onda R dell'ECG per calcolarne poi il valore medio. Inoltre, sempre in condizioni basali, viene misurato il VTI (*velocity time integral*), curva velocimetrica Doppler correlata alla velocità di flusso ematico, con il volume campione del Doppler pulsato posto

sull'arteria brachiale con un angolo di correzione di 60° rispetto all'asse longitudinale del vaso. Misurato il diametro medio dell'arteria brachiale a riposo, si posiziona 3-5 cm sopra la piega del gomito un manicotto di sfigmomanometro, che viene rapidamente gonfiato e mantenuto gonfio per cinque minuti a una pressione sicuramente maggiore di quella sistolica (250 mmHg).<sup>15</sup> Alla fine di tale periodo, la desufflazione rapida del manicotto comporta il fenomeno dell'iperemia reattiva. La prima valutazione da fare dopo la desufflazione è la misurazione del VTI (nei primi 15 sec), successivamente viene misurato più volte il diametro dell'arteria brachiale, ogni 20 secondi circa per tre minuti, considerando che la massima dilatazione si ottiene in media tra i 60 e i 90 secondi. La FMD viene calcolata come differenza percentuale tra il massimo diametro postischemico raggiunto e il diametro medio basale:  $FMD = [(diámetro\ postiperemia - diámetro\ basale) / diámetro\ basale] \times 100$ .<sup>16</sup> Sono considerati normali valori di FMD maggiori del 10% (Figure 3 e 4).

Questa metodica, che ha il vantaggio di essere non invasiva rispetto alla valutazione della funzione endoteliale nel circolo coronarico e alla pletismografia "strain-gauge" (Tabella 1) mostra una certa variabilità intra- e interoperatore.<sup>17</sup> Per ovviare a tale inconveniente c'è bisogno di un'accuratezza metodologica

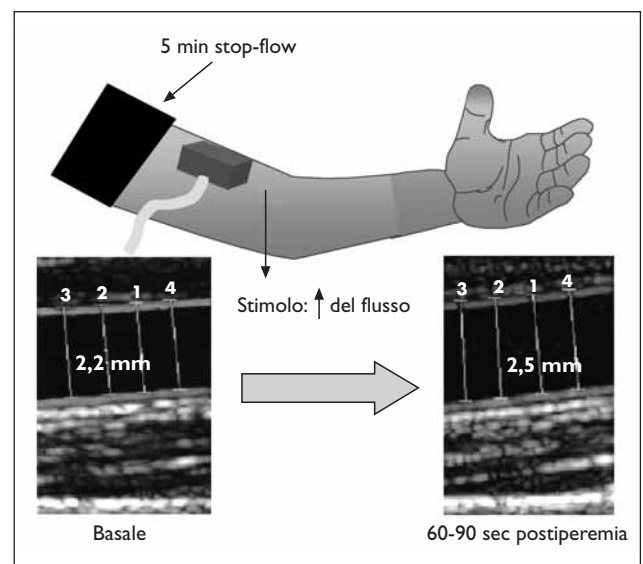
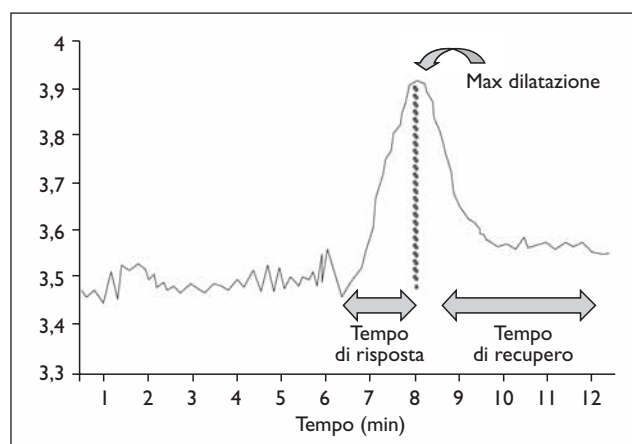


Figura 3. Flow-mediated dilation dell'arteria brachiale.



**Figura 4.** Diametro dell'arteria brachiale prima, durante e dopo gonfiaggio e desufflazione dello sfigmomanometro.

molto elevata rispettando alcuni prerequisiti (Tabella 2) e adottando accorgimenti particolari, quali l'utilizzo di una matita dermografica per omologare la posizione della sonda o, meglio, l'uso di punti di repere ecografici (rappresentazione dell'arteria brachiale come un "ponte cinese" con uno sfondo ecografico fisso). Recentemente è stato ideato un braccio meccanico a regolazione micrometrica che evita spostamenti della sonda e permette il continuo aggiustamento dell'immagine, e un sistema computerizzato di acquisizione e analisi delle variazioni di calibro dell'arteria.<sup>18</sup> Inoltre, perché i risultati abbiano validità clinica, con questa metodica i confronti tra gruppi devono essere su un discreto numero di pazienti (25-30 per gruppo), limite facilmente supe-

**Tabella 1.** Confronto tra le tre diverse metodiche di studio della funzione endoteliale

|                                                 | Vantaggi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Svantaggi                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Coronarografia con infusione di agonisti</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• quantificazione diretta della funzione endoteliale</li> <li>• valutazione delle risposte fisiologiche dell'endotelio</li> <li>• correlazione dose-risposta dopo infusione di agonisti e antagonisti</li> </ul>                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• invasività</li> <li>• costi</li> <li>• rischi connessi al cateterismo (ictus, infarto miocardico, ecc.)</li> </ul>                                |
| <b>Pletismografia "strain gauge"</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• accessibilità più facile rispetto alla coronarografia</li> <li>• valutazione delle risposte fisiologiche dell'endotelio</li> <li>• correlazione dose-risposta dopo infusione di agonisti e antagonisti</li> </ul>                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• invasività</li> <li>• lesione del nervo mediano, infezione, comparsa di ematomi, ecc.</li> </ul>                                                  |
| <b>Flow-mediated dilation</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• non invasiva, più veloce e sicura delle altre metodiche</li> <li>• correlata con la disfunzione endoteliale nel circolo coronarico</li> <li>• le variazioni di flusso rappresentano uno stimolo alla vasodilatazione molto più fisiologico dell'infusione di agonisti, come l'Ach</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• bassa risoluzione relativa al diametro dell'arteria brachiale</li> <li>• variabilità nelle misurazioni</li> <li>• operatore-dipendente</li> </ul> |

**Tabella 2.** Prerequisiti e fattori che influenzano la flow-mediated dilation

|                                        |                                                                                                                             |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Orario</b>                          | l'esame dovrebbe essere eseguito sempre alla stessa ora del giorno                                                          |
| <b>Temperatura</b>                     | la valutazione ultrasonografica dovrebbe essere eseguita a temperatura costante, in un ambiente provvisto di condizionatore |
| <b>Farmaci</b>                         | tutti i farmaci vasoattivi dovrebbero essere sospesi la sera prima dell'esame                                               |
| <b>Caffè e tè</b>                      | il giorno dell'esecuzione dell'esame il paziente dovrebbe astenersi dall'assunzione di caffè o tè                           |
| <b>Fumo</b>                            | allo stesso modo i pazienti dovrebbero astenersi dal fumo                                                                   |
| <b>Influenza del cibo</b>              | i pazienti non dovrebbero assumere pasti copiosi o ricchi di grassi                                                         |
| <b>Diametro dell'arteria brachiale</b> | deve essere compreso tra 2,5 e 5 mm                                                                                         |

rato dalla facilità con cui è possibile reclutare i soggetti. Infine, è importante che l'operatore abbia una notevole esperienza: nel suo periodo di apprendistato dovrà avere eseguito almeno 100 esami guidato da un operatore esperto, e deve eseguire almeno 100 esami ogni anno per non perdere accuratezza diagnostica.<sup>16</sup>

Lo studio ultrasonografico della reattività vascolare dell'arteria brachiale viene completato dalla misurazione della vasodilatazione indotta dalla somministrazione di nitroglicerina sublinguale (*nitroglycerin mediated dilation*, NMD), donatore di NO. In breve, dopo aver misurato VTI e diametro dell'arteria brachiale in condizioni basali, si somministrano 0,6 mg di nitroglicerina sublinguale e dopo 3-4 minuti viene misurato più volte il diametro dell'arteria; la NMD è calcolata come differenza percentuale tra il massimo diametro postnitroglicerina raggiunto e il diametro medio basale:  $NMD = [(diámetro\ postnitroglicerina - diámetro\ basale) / diámetro\ basale] \times 100$ .<sup>16</sup> È molto interessante notare che in tutte le condizioni di elevato rischio cardiovascolare (cardiopatía ischémica, ipertensione arteriosa, diabete tipo 2, ipercolesterolemia) lo studio ultrasonografico della reattività vascolare evidenzia esclusivamente un'alterazione della FMD, a dimostrazione che la disfunzione endoteliale rappresenta la prima alterazione che compare nei soggetti a rischio.

## SIGNIFICATO CLINICO DELLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE

Nell'aterosclerosi sono presenti alterazioni vasali sia strutturali sia funzionali: le prime comprendono ipertrofia della media, aumento di spessore dell'intima e deposito di esteri del colesterolo. Tali alterazioni strutturali determinano un ostacolo alla diffusione delle sostanze gassose, come l'NO, nel raggiungere la media e determinarne il rilascio. Si realizzano pertanto le alterazioni funzionali, determinate innanzitutto dalla riduzione della produzione, rilascio, attività ed emivita dell'ossido nitrico. La disfunzione endoteliale è precoce ed è sistemica, e l'alterazione della vasodilatazione mediata dall'NO è stata dimostrata sia nei

pazienti con lesioni aterosclerotiche documentate<sup>1</sup> sia nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolari.<sup>8-11</sup>

I pazienti con malattia coronarica, in particolare, hanno una ridotta vasodilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale ed è stata dimostrata una buona correlazione tra alterazioni della reattività vascolare nell'arteria brachiale e nel circolo coronarico.<sup>19</sup> Lo studio della FMD ha dato inoltre risultati concordanti con la miocardioscintigrafia perfusionale nel selezionare pazienti con cardiopatía ischémica in una popolazione di soggetti a basso rischio.<sup>20</sup> Data l'innocuità, la relativa semplicità e la documentata correlazione con la malattia coronarica, ci si è chiesto se lo studio della FMD possa essere considerato, al pari dello spessore intima-media carotideo, un marker surrogato di aterosclerosi. Un marker surrogato di aterosclerosi deve poter essere usato nell'identificazione precoce dei pazienti a rischio, deve essere correlato all'estensione della malattia aterosclerotica e deve mostrare una relazione causale con l'endpoint clinico considerato. Negli studi controllati, infine, i benefici clinici raggiunti dovrebbero essere deducibili dalle modifiche ottenute sul marker surrogato.<sup>21</sup> Per quanto riguarda l'identificazione precoce nei soggetti a rischio, è stato dimostrato che le alterazioni della FMD hanno un valore predittivo paragonabile a quello dell'aumento dello spessore parietale carotideo,<sup>22</sup> cui sono correlate anche nei giovani.<sup>23</sup> Nei diabetici, le alterazioni della FMD possono precedere la comparsa dell'aumento dell'IMT<sup>24</sup> e nei soggetti con cardiopatía ischémica documentata sono correlate all'estensione e alla gravità della malattia coronarica.<sup>19</sup> La metanalisi di Witte, che ha confrontato il valore predittivo di FMD e IMT, ha dimostrato che le alterazioni della FMD hanno il massimo valore predittivo nel gruppo di pazienti a basso rischio di eventi.<sup>25</sup> Modena et al., infine, hanno dimostrato che, in una popolazione di donne ipertese in post-menopausa con alterazioni della reattività vascolare, il gruppo in cui il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico (normalizzazione dei valori pressori) si associava a un miglioramento della reattività vascolare (normalizzazione della FMD) mostrava una minore incidenza di eventi cardiovascolari al follow-up.<sup>26</sup> La FMD potrebbe essere pertanto conside-

rata un marker surrogato di aterosclerosi, con il massimo valore predittivo nei soggetti a basso rischio di eventi.

## CONCLUSIONI

La flow-mediated dilation dell'arteria brachiale costituisce la tecnica di scelta per lo studio della funzione endoteliale in adulti e bambini, e rappresenta il *gold standard* per la ricerca sulla funzione dell'endotelio in fisiopatologia cardiovascolare.<sup>27</sup>

Alcuni fattori devono tuttavia essere considerati: la necessità di utilizzare operatori particolarmente esperti, il costo delle apparecchiature e anche l'importanza di minimizzare l'intervento di fattori influenzanti l'esecuzione della metodica, quali il diametro del vaso, l'esercizio fisico, il pasto, l'assunzione di tè o caffè o importanti variazioni della temperatura.

Per la relativa semplicità di esecuzione e la possibilità di eseguirla più volte negli stessi soggetti, la misurazione della FMD è stata utilizzata per verificare la reversibilità della disfunzione endoteliale nei soggetti a rischio cardiovascolare. Così è stata documentata l'efficacia di alcuni farmaci antipertensivi<sup>28</sup> e ipolipemizzanti<sup>29</sup> nel migliorare la disfunzione endoteliale, ma anche l'effetto diretto di alcune sostanze<sup>30</sup> o di modifiche dello stile di vita.<sup>31</sup>

La valutazione non invasiva della reattività vascolare, inoltre, potrebbe essere utilizzata per la caratterizzazione dello stato della malattia aterosclerotica, se stabile, con variazioni non significative della FMD nel tempo, o rapidamente progressiva.

Sicuramente si avverte il bisogno di test di funzione endoteliale che definiscano il profilo di rischio cardiovascolare dei singoli individui, identificando quelli a più alto rischio da avviare precocemente a modifiche dello stile di vita e/o a eventuali terapie farmacologiche.

E tuttavia, nonostante lo studio della FMD dell'arteria brachiale abbia aumentato enormemente la nostra comprensione dei processi aterosclerotici, e tra i vari test proposti questo fornisca il maggior numero di informazioni sulla funzione endoteliale, rappresentando un

fattore indipendente di outcome in gruppi selezionati di pazienti, per l'alto costo in relazione al valore predittivo non può essere ancora utilizzato da solo nel singolo individuo per la definizione del profilo di rischio cardiovascolare e il relativo decision-making.<sup>32</sup>

## INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA:

Ugo Oliviero

Dipartimento di Medicina Clinica,  
Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche  
Università "Federico II"

Via S. Pansini, 5

80131 Napoli

Tel. e fax: 081-7463369

E-mail: uolivier@unina.it

## Bibliografia

1. Anderson TJ. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *Heart Fail Rev* 2003;8:71-86
2. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1998;32:25-32
3. Kipshidze N, Dangas G, Tsapenko M, et al. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:733-739
4. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-175
5. Neishi Y, Mochizuki S, Miyasaka T, et al. Evaluation of bioavailability of nitric oxide in coronary circulation by direct measurement of plasma nitric oxide concentration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11456-11461
6. 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
7. Bystrom S, Jensen B, Jensen-Urstad M, Lindblad LE, Kilbom A. Ultrasound-Doppler technique for monitoring blood flow in the brachial artery compared with occlusion plethysmography of the forearm. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:569-576
8. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673-2678
9. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1993;88:2541-2547
10. Makimattila S, Liu ML, Vakkilainen J, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes. Relation to LDL size, oxidized LDL, and antioxidants. *Diabetes Care* 1999;22:973-981
11. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993;21:929-933

12. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996;94:6-9
13. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:2222-2229
14. Napoli R, Guardasole V, Oliviero U, et al. Growth hormone corrects vascular dysfunction in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:90-95
15. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol* 2005;568:357-369
16. 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
17. Gonzalez AS, Kostine A, Gomez-Flores JR, et al. Non-invasive assessment of endothelial function. Intra and inter-observer variability. *Arch Cardiol Mex* 2006;76:397-400
18. Sonka M, Liang W, Lauer RM. Automated analysis of brachial ultrasound image sequences: early detection of cardiovascular disease via surrogates of endothelial function. *IEEE Trans Med Imaging* 2002;21:1271-1279
19. Amir O, Jaffe R, Shiran A, Flugelman MY, Halon DA, Lewis BS. Brachial reactivity and extent of coronary artery disease in patients with first ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;98:754-757
20. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1843-1849
21. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:33-38
22. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:616-623
23. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2004;110:2918-2923
24. Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intima-media thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:661-665
25. Witte DR, Westerink J, de Koning EJ, van der Graaf Y, Grobbee DE, Bots ML. Is the association between flow-mediated dilation and cardiovascular risk limited to low-risk populations? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1987-1993
26. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:505-510
27. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285-1295
28. Verhaar MC, Honing ML, van Dam T, et al. Nifedipine improves endothelial function in hypercholesterolemia, independently of an effect on blood pressure or plasma lipids. *Cardiovasc Res* 1999;42:752-760
29. Akdim F, van Leuven SI, Kastelein JJ, Stroes ES. Pleiotropic effects of statins: stabilization of the vulnerable atherosclerotic plaque? *Curr Pharm Des* 2007;13:1003-1012
30. Esposito K, Ciotola M, Carleo D, et al. Effect of rosiglitazone on endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:1071-1076
31. Woo KS, Chook P, Yu CW, et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004;109:1981-1986
32. Kuvin JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? *Circulation* 2003;107:3243-3247