



Disponibile online all'indirizzo [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/itjm](http://www.elsevier.com/locate/itjm)



RASSEGNA

## La disfunzione endoteliale nell'ipertensione arteriosa: meccanismo fisiopatologico o marcatore di rischio cardiovascolare?

*Endothelial dysfunction in hypertension: pathophysiological mechanism or marker of cardiovascular risk?*

Lorenzo Ghiadoni<sup>\*</sup>, Agostino Virdis, Francesco Stea, Rosa M. Bruno, Stefano Taddei

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa

Ricevuto il 21 luglio 2011; accettato il 2 settembre 2011  
disponibile online il 3 dicembre 2011

### KEYWORDS

Endothelium;  
Vasodilation;  
Atherosclerosis;  
Prognosis;  
Therapy.

### Summary

**Introduction:** Vascular endothelial production of nitric oxide (NO) plays an important role in the modulation of vessel tone and structure, protecting the vascular wall from atherosclerosis. In pathological conditions, however, the endothelium also produces pro-atherogenic substances (mainly reactive oxygen species), which inactivate NO. The Endothelial dysfunction, induced by reduced NO availability, is known to contribute to the development and progression of vascular damage. For this reason, endothelial function has been a major focus of cardiovascular research in the last few decades. Because NO has a very short half-life and its in vivo measurement is difficult, many researchers prefer to measure its biological activity, particularly the NO-dependent vasodilation, at the level of the coronary and peripheral circulation by endothelial stimuli. The most widely used technique involves measurement of brachial artery flow-mediated dilation. This test allows non-invasive evaluation of endothelium-dependent vasodilation in the peripheral macrocirculation induced by a mechanical stimulus (increase in shear stress caused by 5 minutes of forearm ischemia). The vasodilatory response is reduced in the presence of major cardiovascular risk factors, particularly essential hypertension.

**Conclusions:** Studies conducted mainly in high-risk patients have demonstrated that endothelial dysfunction within the coronary or peripheral circulation is predictive of cardiovascular events (independently of classical risk factors). Drug therapy can improve endothelial function by increasing the availability of NO (a possible adjunctive benefit in terms of preventing vascular damage and improving the prognosis). Future studies will establish whether the evaluation of

<sup>\*</sup> Corrispondenza: Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa, via Roma 67 - 56126 Pisa.  
E-mail: [l.ghiadoni@med.unipi.it](mailto:l.ghiadoni@med.unipi.it) (L. Ghiadoni).

endothelial function by non-invasive, standardized, reproducible, low-cost techniques is an important test for cardiovascular risk stratification in clinical practice.

© 2011 Elsevier Srl. All rights reserved.

## Introduzione

L'ipertensione essenziale è il più importante fattore di rischio per la patologia cardiovascolare [1]. Il rischio di eventi è direttamente proporzionale all'entità dei valori pressori: tuttavia le complicanze cardiovascolari associate all'ipertensione arteriosa sono più frequenti in presenza di alterazioni subcliniche cardiovascolari come la microalbuminuria, l'ipertrofia ventricolare sinistra e l'ispessimento medio-intimale o l'ateromasia carotidea, e più recentemente l'aumento della rigidità arteriosa, che infatti devono essere considerate per una corretta stratificazione del rischio cardiovascolare globale [2].

Le alterazioni vascolari più precoci, come la disfunzione endoteliale, non solo rappresentano un meccanismo fisiopatologico per lo sviluppo di danno d'organo di tipo aterosclerotico, ma potrebbero anche essere utilizzate come marcatori integrati del rischio cardiovascolare.

## La funzione endoteliale

L'endotelio svolge un ruolo di primaria importanza nella modulazione del tono vascolare e, più in generale, di tutti i processi che intervengono nella patogenesi dell'aterosclerosi e della trombosi [3,4]. L'endotelio, un organo costituito da un elevatissimo numero di cellule (circa di 1,2 miliardi), con peso superiore a 1,5 kg e una superficie di circa 400 m<sup>2</sup> (più di tre campi da tennis!), è un'importantissima fonte di sostanze che agiscono in modo autocrino, cioè regolando con meccanismi di feedback positivo e negativo la funzione delle cellule endoteliali stesse, e in modo paracrino, cioè determinando la funzione delle strutture adiacenti, come le

cellule muscolari lisce o gli elementi figurati del sangue quali piastrine e leucociti.

Il principale mediatore fisiologico dell'endotelio è un gas, il monossido d'azoto, conosciuto come ossido nitrico (NO) (fig. 1), una molecola fondamentale per il sistema cardiovascolare, ma che svolge anche altre importanti funzioni a livello del sistema nervoso centrale e immunitario. Per questo motivo nel 1992 l'NO è stato eletto molecola dell'anno dalla rivista *Science* e nel 1998 è stato attribuito il Premio Nobel per la medicina ai tre ricercatori che per primi avevano dimostrato gli effetti cardiovascolari dell'NO [5]. Le cellule endoteliali producono NO attraverso l'enzima NO-sintetasi (NOS) che trasforma l'aminoacido L-arginina in citrullina [6]. L'attività della NOS è stimolata da numerose sostanze, quali la bradichinina e l'acetilcolina, o da forze meccaniche, principalmente lo "shear stress" [3].

L'NO è un gas volatile che ha un'emivita di pochi secondi e che, diffondendo rapidamente verso le sottostanti cellule muscolari lisce, determina rilascio attraverso l'aumento intracellulare di guanosin-monofosfato ciclico (cGMP) e la conseguente riduzione del calcio intracellulare [3]. L'endotelio produce altre sostanze vasodilatanti come la prostaciclina, che però è prodotta anche dalle cellule muscolari lisce ed è particolarmente importante a livello renale, e una sostanza non ancora ben identificata (endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF) che si forma come meccanismo compensatorio in situazioni di ridotta biodisponibilità di NO [3] (fig. 1). In condizioni patologiche (invecchiamento, ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, aterosclerosi) gli stessi mediatori che determinano la sintesi di NO stimolano la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, che distruggono l'NO, e di fattori vasoconstrictori derivati dall'attivazione della ciclossigenasi endoteliale, come il trombossano A<sub>2</sub> e la prostaglandina H<sub>2</sub> [3] (fig. 1). Infine, le cellule endoteliali producono endotelina (ET), uno dei più potenti vasoconstrictori biologici [7], attraverso l'attivazione dei recettori ETA sulla cellule muscolari lisce. L'attivazione dei recettori ETB endoteliali determina invece vasodilatazione inducendo la produzione di NO (fig. 1).

Il termine "disfunzione endoteliale" identifica quella condizione patologica caratterizzata da cellule endoteliali anatomicamente integre, ma la cui stimolazione, invece di determinare esclusivamente la produzione di NO, attiva in modo parallelo la produzione di specie reattive dell'ossigeno o radicali liberi, che provocano la distruzione dell'NO stesso. La disfunzione endoteliale è quindi una condizione patologica caratterizzata da ridotta biodisponibilità di NO. Sebbene la disfunzione endoteliale sia causata principalmente da un'aumentata distruzione di NO, può anche dipendere da una sua ridotta produzione, come in carenza del substrato L-arginina, o dalla vasoconstrizione indotta dai fattori derivati dalla ciclossigenasi [2].

La disfunzione endoteliale deve essere distinta dalla "attivazione endoteliale", condizione nella quale l'endotelio acquisisce nuove proprietà funzionali e antigeniche, in particolare la produzione di citochine e l'espressione delle

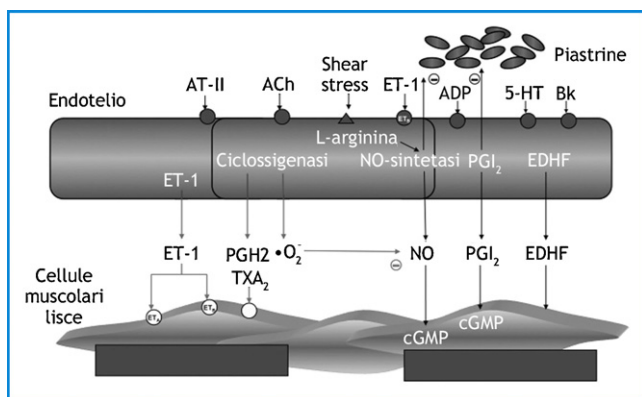


Figura 1 Rappresentazione schematica della funzione endoteliale

ACh: acetilcolina; ADP: adenosin-trifosfato; AT-II: angiotensina II; Bk: bradichinina; cGMP: guanosin-monofosfato ciclico; EDHF: endothelium-derived hyperpolarizing factor; ET: endotelina; 5-HT: 5-idrossitriptamina; NO: ossido nitrico;  $\bullet\text{O}_2^-$ : anione superossido; PGH<sub>2</sub>: prostaglandina H<sub>2</sub>; PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; TXA<sub>2</sub>: trombossano A<sub>2</sub>.

molecole di adesione: tale fenomeno determina il reclutamento di cellule infiammatorie e il passaggio di leucociti all'interno dello spazio subendoteliale, dando inizio allo sviluppo di aterosclerosi. Il "danno endoteliale" è invece rappresentato dalla distruzione vera e propria delle cellule endoteliali. Questa distinzione non è puramente semantica, in quanto in genere la disfunzione e l'attivazione endoteliale sono fenomeni più precoci e potenzialmente reversibili, mentre il danno endoteliale è un evento tradivo e più grave: infatti, la rigenerazione delle cellule endoteliali è di difficile realizzazione e soprattutto dà origine a cellule endoteliali disfunzionanti.

## Come studiare la funzione endoteliale

Lo studio della funzione endoteliale in vivo nell'uomo presenta serie difficoltà. L'attività autocrino/paracrino dell'endotelio fa sì che la misurazione sistemica di molecole prodotte dall'endotelio sia poco rappresentativa della loro reale produzione. In particolare, la brevissima emivita dell'NO non consente il suo dosaggio diretto nei liquidi biologici. Il dosaggio dei suoi cataboliti stabili (nitriti e nitrati), possibile sia nel plasma sia nelle urine, non permette di determinare se un loro aumento corrisponda a un'augmentata produzione o a un aumentato catabolismo. Anche il dosaggio dell'ET-1 è criticabile, in quanto circa l'80% dell'ET-1 prodotta dalle cellule endoteliali viene liberata verso il versante ab-luminale, cioè verso le sottostanti cellule endoteliali lisce.

Il metodo migliore per valutare la funzione endoteliale è senza dubbio lo studio della reattività vascolare [8]. In particolari distretti vascolari è possibile attivare le cellule endoteliali con agonisti specifici, in particolare l'acetilcolina e la bradichinina, che possiedono recettori specifici presenti sull'endotelio, capaci di stimolare la produzione di NO. È possibile, inoltre, causare un aumento dello shear stress, il principale stimolo meccanico al quale è sottoposto l'endotelio. Infine, sperimentalmente, è possibile bloccare la produzione di NO con antagonisti per l'enzima NOS come per esempio la N<sup>G</sup>-monometil-L-arginina (L-NMMA), mentre per valutare la presenza di stress ossidativo si può utilizzare la vitamina C, un potente antiossidante. I distretti vascolari più studiati sono quelli dell'avambraccio (fig. 2) e del circolo

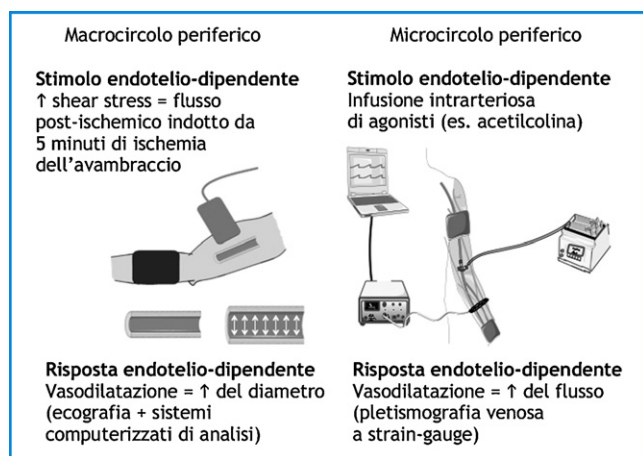
coronarico, in quanto è possibile infondere agonisti e antagonisti endoteliali direttamente a livello dell'arteria brachiale o dell'arteria coronaria discendente anteriore, a dosi che non inducono modificazioni dell'emodinamica sistemica. In tali condizioni sperimentali, qualsiasi modificazione di flusso, misurata con la pletismografia venosa a strain-gauge nell'avambraccio (fig. 2) e con il Doppler nel microcircolo coronarico, è indice di variazione delle resistenze vascolari locali (un aumento del flusso indica vasodilatazione, e viceversa). Questi modelli sperimentali forniscono informazioni sul ruolo dell'endotelio a livello del microcircolo, cioè delle arteriole di resistenza.

È poi possibile valutare la funzione endoteliale dei grossi vasi misurando le modificazioni del diametro delle arterie coronarie epicardiche, mediante angiografia quantitativa, e delle arterie periferiche quali l'omeroale, la radiale, la femorale, mediante tecnica ecografica. La metodica più utilizzata, perché non invasiva ed erroneamente ritenuta di facile applicazione, è la cosiddetta "flow-mediated dilation" (FMD) [9,10]. Questa tecnica si applica in genere all'arto superiore a livello dell'arteria omerale (fig. 2) e consiste nel misurare con l'ecografia l'aumento di calibro del vaso indotto dall'incremento del flusso arterioso e, quindi, dall'aumento dello shear stress dopo ischemia del segmento distale dell'avambraccio. Poiché le variazioni di calibro misurate sono nell'ordine dei decimi di millimetro, per essere precisi e affidabili sono necessari alcuni accorgimenti metodologici quali un reggionda a regolazione micrometrica, che permetta di mantenere la stessa posizione della sonda, e un software che consenta un'analisi continuativa del calibro vascolare, in modo da poter identificare con precisione il momento di maggior aumento del calibro. Soltanto in questo modo è possibile ottenere risultati riproducibili [11].

## Significato clinico della disfunzione endoteliale

La presenza di disfunzione endoteliale è stata dimostrata nella maggior parte di fattori di rischio cardiovascolare. L'invecchiamento si associa a una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente [12], per una progressiva riduzione della biodisponibilità di NO in parallelo a un aumento dello stress ossidativo [13]. Un'altra condizione, strettamente correlata all'invecchiamento, che si associa a disfunzione endoteliale è la menopausa [14]. L'ipertensione arteriosa anticipa e amplifica le alterazioni endoteliali legate all'invecchiamento [13], infatti, nei pazienti ipertesi l'infusione in arteria omerale di vitamina C migliora la vasodilatazione endotelio-dipendente e la biodisponibilità di NO nel microcircolo periferico [15], a indicare che l'ipertensione arteriosa si associa a disfunzione endoteliale causata da una diminuita biodisponibilità di NO per un aumento dello stress ossidativo. Anche altri fattori di rischio, come il fumo di sigaretta, l'ipercolesterolemia, la sindrome metabolica e il diabete mellito, si associano a ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente e ridotta biodisponibilità di NO, causate dallo stress ossidativo.

La rilevanza clinica della presenza di disfunzione endoteliale nei vari fattori di rischio e in presenza di patologia



**Figura 2** Rappresentazione schematica della valutazione della funzione endoteliale nel microcircolo e macrocircolo periferico.

cardiovascolare è attribuibile al fatto che l'NO e le molecole vasoconstrictrici prodotte dall'endotelio non solo hanno effetti opposti sul tono vascolare ma, rispettivamente, inibiscono e attivano meccanismi quali l'aggregazione piastrinica, la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, la migrazione e l'adesione dei monociti che rivestono un ruolo molto importante nella trombogenesi e nella formazione della placca aterosclerotica. Pertanto, è intuitivo che un endotelio funzionante protegga il vaso dallo sviluppo di aterosclerosi e trombosi, mentre un endotelio disfunzionante non solo perde la sua efficacia protettiva, ma diviene esso stesso induttore degli stessi meccanismi patogenetici. Infine, una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente può contribuire alla genesi degli eventi cardiovascolari riducendo la riserva coronarica e favorendo il vasospasmo e l'instabilità della placca.

Alcuni studi hanno dimostrato un'associazione tra ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente e lesioni aterosclerotiche a livello carotideo e coronarico [16,17]. Infine, taluni studi longitudinali indicano un'associazione tra disfunzione endoteliale e rischio di eventi cardiovascolari. Una meta-analisi di questi studi ha dimostrato che la ridotta vasodilatazione a livello del circolo coronarico è un predittore indipendente degli eventi cardiovascolari [18] in pazienti a elevato rischio, dato confermato da più recenti studi di popolazione [19].

Questi dati sembrano comunque confermare il forte impatto esercitato dalla disfunzione endoteliale sugli eventi cardiovascolari. Studi futuri condotti su larga scala e l'accumularsi di risultati concordanti ottenuti con metodiche e stimoli differenti potranno portare a una maggiore certezza e solidità dei dati. In attesa di tali dati, possiamo a oggi concludere solo che la disfunzione endoteliale è un'alterazione, non specifica dell'ipertensione arteriosa, ma che si associa al rischio cardiovascolare, rappresentando il meccanismo patogenetico di base attraverso il quale i vari fattori di rischio predispongono al danno aterotrombotico e, quindi, agli eventi cardiovascolari.

È dunque possibile che il ripristino della funzione endoteliale possa rappresentare un bersaglio terapeutico, anche considerando che alcuni farmaci antipertensivi, anti-diabetici e le statine possono migliorare la vasodilatazione endotelio-dipendente [20]. Tuttavia, i risultati degli studi farmacologici sulla funzione endoteliale hanno prodotto risultati contrastanti, a seconda dello stimolo applicato e del distretto vascolare esplorato. Infatti, una classe di farmaci può migliorare in parte o ripristinare una normale funzione endoteliale in un determinato distretto, mentre può non essere efficace in un altro [21]. Tale considerazione è in accordo con il fatto che l'endotelio è un organo auto-crinico/paracrinico e può essere attivato attraverso differenti vie (recettori specifici o forze meccaniche). I risultati, quindi, dovrebbero essere applicati allo specifico distretto vascolare testato nello studio: per esempio, i risultati ottenuti nel microcircolo periferico possono essere estrapolati con estrema cautela al macrocircolo o al microcircolo coronarico o alle arterie epicardiche. Infine, è cruciale sapere se l'effetto benefico del trattamento farmacologico in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari sia direttamente correlato con il ripristino della funzione endoteliale. Purtroppo, al momento attuale questa informazione ha poche evidenze in letteratura [22].

## Conclusioni

La disfunzione endoteliale rappresenta un importante meccanismo di danno vascolare comune alla maggior parte dei fattori di rischio cardiovascolare, causato da una ridotta biodisponibilità di NO per l'aumentato stress ossidativo. Alcuni studi suggeriscono che la disfunzione endoteliale possa rappresentare un parametro integrato per il rischio cardiovascolare, in quanto predittore indipendente degli eventi in popolazioni a elevato rischio. Al momento attuale la funzione endoteliale non può ancora essere considerata un parametro clinico da valutare per la stratificazione del rischio cardiovascolare, in quanto nessun test ha raggiunto una sufficiente fattibilità, sensibilità e specificità per poter essere impiegato nella pratica clinica quotidiana. Inoltre, non esiste un numero sufficiente di studi che dimostrino che il beneficio sulla disfunzione endoteliale, ottenibile con una terapia adeguata, si associ in modo indipendente a una riduzione degli eventi cardiovascolari e, quindi, a un miglioramento della prognosi dei pazienti. Pertanto, senza la dimostrazione di un reale beneficio clinico, la disfunzione endoteliale non può essere ancora ritenuta un bersaglio primario della terapia cardiovascolare.

È ragionevole però ipotizzare che studi multicentrici che applichino una metodica non invasiva quale la determinazione della FMD a livello dell'arteria brachiale, seguendo linee guida condivise, possano fornire una risposta decisiva al reale significato prognostico della disfunzione endoteliale, in termini sia di rischio cardiovascolare sia di efficacia della terapia. Questo permetterebbe di inserire la determinazione della funzione endoteliale tra i parametri clinici necessari per la stratificazione del rischio cardiovascolare.

## Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

## Bibliografia

- [1] Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360(9343):1347–60.
- [2] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al., Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105–87.
- [3] Luscher TF, Vanhoutte PM. The Endothelium: Modulator of cardiovascular function. Boca Raton, FL: CRC Press; 1990.
- [4] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362(6423):801–9.
- [5] SoRelle R. Nobel prize awarded to scientists for nitric oxide discoveries. *Circulation* 1998;98(22):2365–6.
- [6] Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333(6174):664–6.
- [7] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Goto K, Masaki T. A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular

- endothelium and modulates smooth muscle Ca<sup>2+</sup> channels. *J Hypertens Suppl* 1988;6(4):S188–91.
- [8] Virdis A, Ghiadoni L, Versari D, Giannarelli C, Salvetti A, Taddei S. Endothelial function assessment in complicated hypertension. *Curr Pharm Des* 2008;14(18):1761–70.
- [9] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111–5.
- [10] Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al., International Brachial Artery Reactivity Task Force. 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(2):257–65.
- [11] Ghiadoni L, Versari D, Giannarelli C, Faita F, Taddei S. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction. *Curr Pharm Des* 2008;14(35):3715–22.
- [12] Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, Fasolo CB, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995;91(7):1981–7.
- [13] Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001;38(2):274–9.
- [14] Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996;28(4):576–82.
- [15] 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(22):2222–9.
- [16] Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, Sudano I, Di Legge V, Meola M, et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1998;32(1):25–32.
- [17] Zeiher AM, Schächlinger V, Hohnloser SH, Saubier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994;89(6):2525–32.
- [18] Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111(3):363–8.
- [19] Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007;115(18):2390–7.
- [20] Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 2):S314–21.
- [21] Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003;41(6):1281–6.
- [22] Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(3):505–10.