

Rassegne

Obesità e disfunzione endoteliale

Stefano Taddei, Lorenzo Ghiadoni, Guido Salvetti, Agostino Virdis, Antonio Salvetti

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Pisa

Key words:

Adipokines;
Endothelium;
Inflammation;
Nitric oxide; Obesity.

The endothelium plays a crucial role in modulating vascular function and structure. In healthy conditions, nitric oxide produced by endothelial cells exerts not only vasodilating properties, but also several other protective actions toward the vessel wall against the development of atherosclerosis and thrombosis. Traditional cardiovascular risk factors are characterized by endothelial dysfunction caused by an enhanced production of oxidative stress leading to destroy nitric oxide, thus reducing its availability.

Abdominal obesity is associated with endothelial dysfunction, through direct mechanisms, such as insulin resistance and the association with risk factors (including diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia), and direct, by the production of adipokines and pro-inflammatory cytokines, which in turn induce oxidative stress leading to a reduced nitric oxide availability.

A reduced endothelium-dependent relaxation is a predictor of cardiovascular events in high-risk patients and represents a putative clinical parameter to stratify the cardiovascular risk and a useful marker for therapy efficacy.

Weight loss and a modification of lifestyle ameliorate endothelial function in obese patients, an effect due not only to a better glycemic profile, but also secondary to reduced plasma levels of inflammatory markers and adipokines. At present, whether an improvement of endothelial dysfunction secondary to weight loss is significantly associated with a better cardiovascular prognosis is still unknown.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (11): 715-723)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 15 novembre 2006.

Per la corrispondenza:

Prof. Stefano Taddei

Dipartimento di
Medicina Interna
Università degli Studi
Via Roma, 67
56100 Pisa
E-mail:
s.taddei@med.unipi.it

Introduzione

Fino a non molti anni fa l'endotelio era considerato un semplice rivestimento monocellulare che separava il sangue circolante dalla parete vascolare. In realtà sappiamo oggi che le cellule endoteliali svolgono importanti funzioni, tanto che l'endotelio è ormai considerato un organo autocrino-paracrino che svolge un ruolo chiave nella regolazione del tono e della struttura vascolare.

La più importante sostanza vasodilatante prodotta dalle cellule endoteliali è l'ossido nitrico (NO) che è prodotto dal catabolismo della L-arginina ad opera di un enzima costitutivo chiamato NO-sintetasi (NOS)¹. L'NO è prodotto sotto lo stimolo di sostanze ad azione agonista sull'endotelio, quali l'acetilcolina, la bradichinina, la sostanza P, la serotonina e altre che agiscono su recettori specifici e da stimoli meccanici quali lo "shear stress" di parete. Il NO diffonde quindi rapidamente verso le sottostanti cellule muscolari lisce determinando rilascio attraverso l'aumento intracellulare di cGMP e la conseguente riduzione del calcio intracellulare. L'endotelio produce anche altre sostanze vasodilatanti, quali la

prostaciclina (che però è una sostanza non prodotta in modo specifico dalle cellule endoteliali) e un fattore iperpolarizzante (EDHF)¹. Quest'ultima sostanza sembra rappresentare un meccanismo vasodilatante di compenso ad una ridotta biodisponibilità di NO². In presenza dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare quali l'invecchiamento, la menopausa, l'ipertensione, il diabete mellito, ma anche in condizioni patologiche come l'aterosclerosi, il vasospasmo e il danno vascolare da ripercussione, l'attivazione delle cellule endoteliali porta alla produzione anche di sostanze ad azione vasoconstrictrice, prodotte generalmente dall'azione della ciclossigenasi sull'acido arachidonico e al momento identificate come prostanoide (trombossano A₂ e prostaglandina H₂) e soprattutto come radicali liberi dell'ossigeno¹. I radicali liberi dell'ossigeno, oltre a causare vasoconstrizione, distruggono l'NO, riducendone quindi la biodisponibilità. Altre sostanze vasoconstrictrici prodotte dall'endotelio sono l'endotelina-1 e l'angiotensina II. Questi peptidi, oltre ad avere un potente effetto vasoconstrictore, determinano anche crescita cellulare e pertanto svolgono un ruolo fondamentale anche

nella regolazione della struttura vascolare. L'NO e le sostanze vasoconstrictriche esercitano effetti opposti non solo sul tono vascolare, ma anche inibiscono e attivano rispettivamente quei meccanismi, quali l'aggregazione piastrinica, la proliferazione e la migrazione delle cellule lisce dei vasi, l'adesione dei monociti e l'espressione delle molecole di adesione, che svolgono un ruolo importante nella genesi dei processi trombotici e delle lesioni aterosclerotiche^{1,3} (Figura 1). Per questo un'alterazione della funzione endoteliale può non solo modificare il tono vascolare, ma anche svolgere un ruolo importante nella genesi del danno vascolare e quindi degli eventi cardiovascolari.

Metodi di valutazione della funzione endoteliale nell'uomo

Uno dei principali problemi per la valutazione della funzione endoteliale è rappresentato da quale metodica utilizzare. Poiché l'endotelio sia un organo autocrino-paracrino è necessario utilizzare metodologie specifiche per il tipo di vaso (microcircolo o macrocircolo) o il tipo di distretto vascolare (cutaneo, muscolare, cardiaco, renale, ecc.). Pertanto in questi anni sono stati messi a punto numerosi metodi per valutare la funzione endoteliale nell'uomo, ciascuno dei quali deve essere conosciuto nei dettagli per poterne comprendere sia le potenzialità che i limiti. A tal proposito si rimanda a un documento ufficiale dell'European Society of Hypertension che ha descritto in modo analitico i vari metodi disponibili per lo studio della funzione endoteliale nell'uomo⁴. In ogni caso, in questo articolo riteniamo utile accennare a quelle che sono le metodologie di più largo impiego e con le quali sono stati ottenuti la maggior parte dei risultati presenti nella letteratura scientifica.

In particolari distretti vascolari è possibile attivare le cellule endoteliali con agonisti specifici o attraverso stimoli meccanici. Alcune sostanze (acetilcolina, metacolina, bradichinina, serotonina, sostanza P) possiedono

no infatti recettori specifici presenti sull'endotelio che vanno ad attivare la via che porta alla produzione di NO⁵. Il principale stimolo meccanico è rappresentato dall'aumento di "shear stress", la forza tangenziale a cui è sottoposto l'endotelio da parte del flusso sanguigno. Nell'uomo l'approccio sperimentale più utilizzato per lo studio della funzione endoteliale è quello di valutare la reattività vascolare ad agonisti e antagonisti endotelio-dipendenti in un distretto funzionalmente isolato. In genere vengono studiati i distretti vascolari dell'avambraccio e del circolo coronarico in quanto, tramite l'arteria brachiale o l'arteria coronarica discendente anteriore, è possibile infondere agonisti e antagonisti endoteliali a dosi che non producono modificazioni dell'emodinamica sistemica. In queste condizioni sperimentali, qualsiasi variazione di flusso, misurato con la pletismografia venosa a "strain gauge" nell'avambraccio e con il Doppler nel microcircolo coronarico, è indice di variazione delle resistenze vascolari locali (un aumento del flusso indica vasodilatazione e viceversa)⁵. Questi modelli sperimentali danno informazioni sul ruolo dell'endotelio a livello del microcircolo (cioè delle arteriole di resistenza) dell'avambraccio e coronarico. Utilizzando tali metodiche, è necessario confrontare la risposta degli agonisti endotelio-dipendenti con sostanze che inducono vasodilatazione endotelio-indipendente (essenzialmente nitroderivati quali il nitroprussiato di sodio o la nitroglicerina), così da escludere che eventuali differenze di risposta ad agonisti endoteliali siano in realtà causate da un'alterata risposta contrattile delle cellule muscolari lisce. È però cruciale che i due diversi agonisti siano infusi a dosi equipotenti, in modo da ottenere livelli di vasodilatazione comparabili.

Infine, in caso di alterata funzione endoteliale, è possibile caratterizzare i meccanismi implicati in tale disfunzione valutando sia la via L-arginina-NO mediante la sua inibizione con la N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA), un antagonista selettivo per l'enzima NOS, ed attivazione con la L-arginina (il substrato per l'enzima NOS), mentre per valutare la presenza di

NO	EDCFs
<p style="text-align: center;">Vasodilatazione</p> <p>↓ Aggregazione piastrinica</p> <p>↓ Migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce</p> <p>↓ Adesione dei monociti</p> <p>↓ Espressione delle molecole di adesione</p> <p>↓ ET1</p>	<p style="text-align: center;">ET-1; A-II; TXA₂; PGH₂; •O₂⁻</p> <p style="text-align: center;">Vasocostrizione</p> <p>↑ Aggregazione piastrinica</p> <p>↑ Migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce</p> <p>↑ Adesione dei monociti</p> <p>↑ Espressione delle molecole di adesione</p>

Figura 1. Effetti vascolari dell'ossido nitrico (NO) e dei fattori vasoconstrictori di origine endoteliale (EDCFs). A-II = angiotensina II; ET-1 = endotelina-1; •O₂⁻ = radicali liberi dell'ossigeno; PGH₂ = prostaglandina H₂; TXA₂ = trombossano A₂.

stress ossidativo, si può utilizzare la vitamina C, un potente antiossidante.

La metodica attualmente più utilizzata, poiché non invasiva, è quella dello studio della dilatazione flusso-mediata (FMD). Questa tecnica viene in genere applicata per lo studio della funzione endoteliale a livello dell'arteria omerale⁶. Dal punto di vista metodologico la tecnica prevede di indurre una breve ischemia (in genere 5 min) a livello dell'avambraccio per poi misurare con metodica ecografica le variazioni di calibro dell'arteria omerale indotte dall'aumento di flusso causato dalla vasodilatazione post-ischemica distale. Come già commentato, questa metodica ha il vantaggio di essere non invasiva, ma purtroppo presenta una bassa riproducibilità e pertanto richiede un'accuratezza metodologica molto elevata e, in particolare, un reggisona meccanico a regolazione micrometrica per evitare spostamenti della sonda vascolare e un software specifico per misurare secondo per secondo le variazioni di calibro dell'arteria⁶. Inoltre poiché le variazioni di calibro che si misurano sono estremamente modeste (dallo 0 al 15%), di fatto, la FMD rappresenta uno stimolo del tipo "on/off" e quindi, scarsamente modulabile. Pertanto, per poter ottenere risultati che abbiano una validità clinica, questa metodologia rende obbligatorio lo studio di un elevato numero di pazienti, un limite che comunque può essere facilmente superato dal fatto che la non invasività della metodologia facilita la possibilità di reclutamento dei pazienti.

Fattori di rischio cardiovascolare e disfunzione endoteliale

Tutti i principali fattori di rischio cardiovascolare, inclusi l'invecchiamento⁷, la menopausa⁸, l'ipertensione arteriosa^{9,10}, il diabete mellito^{11,12}, l'ipercolesterolemia^{13,14} e il fumo di sigaretta¹⁵, sono caratterizzati dalla presenza di disfunzione endoteliale. In queste condizioni, infatti, è stato ampiamente documentato che la vasodilatazione endotelio-dipendente (sia flusso-mediata che attraverso la stimolazione recettoriale) è ridotta sia a livello del circolo periferico che coronarico. La principale caratteristica della disfunzione endoteliale non è rappresentata soltanto dalla ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente, quanto dalla ridotta biodisponibilità di NO. Infatti, mentre nei soggetti sani la vasodilatazione endotelio-dipendente può essere antagonizzata dalla L-NMMA, ad indicare che l'NO rappresenta il principale mediatore fisiologico della funzione endoteliale, nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare la L-NMMA risulta efficace ad indicare la presenza di una ridotta biodisponibilità dell'NO^{7,10,14}. Responsabili di questa alterazione sono i radicali liberi dell'ossigeno che causano stress ossidativo e distruggono l'NO. Infatti, nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare la somministrazione di un antiossidante ad alta dose (generalmente vitamina C infusa in arte-

ria) non solo migliora la vasodilatazione endotelio-dipendente, ma ripristina anche l'effetto inibente della L-NMMA, a dimostrare un recupero di biodisponibilità di NO^{7,10}. In presenza di una ridotta (o assente) biodisponibilità di NO, qual è allora il meccanismo responsabile della vasodilatazione endotelio-dipendente che, se pur ridotta, è pur sempre presente nei pazienti che presentano fattori di rischio cardiovascolare? Alcune evidenze sperimentali suggeriscono che il citocromo P-450 2C9 (CYP 2C9) possa essere una delle principali fonti per la sintesi di EDHF¹⁶. In pazienti ipertesi è stato dimostrato che la risposta all'acetilcolina e maggiormente alla bradichinina vengono antagonizzate dal sulfafenazolo, un inibitore selettivo del CYP 2C9¹⁷. Interessante è poi il dato che, sempre in questi pazienti, l'inibizione dello stress ossidativo con la vitamina C, non solo potenzia la risposta all'agonista endoteliale, ma ripristina anche la capacità inibente della L-NMMA, annullando quella del sulfafenazolo¹⁷. Pertanto, in accordo con quanto descritto nell'animale da esperimento, questi risultati sembrano indicare che nel paziente iperteso l'EDHF derivato dal CYP 2C9 si comporta come un meccanismo di compenso parziale per sostenere la vasodilatazione endotelio-dipendente, in particolare la risposta mediata dalla bradichinina, quando la biodisponibilità di NO è ridotta a causa dello stress ossidativo. Se questo meccanismo sia attivo anche in presenza degli altri fattori di rischio cardiovascolare non è stato ancora valutato.

Obesità e disfunzione endoteliale

L'obesità è una condizione patologica che identifica un eccesso di tessuto adiposo. Essa è generalmente la risultante della combinazione di fattori genetici e un inadeguato stile di vita, caratterizzato da una nutrizione inappropriata e da una insufficiente attività fisica. Nella stragrande maggioranza dei casi l'obesità rappresenta una componente importante della sindrome metabolica, una costellazione di fattori di rischio cardiovascolare che comprende l'aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi, ridotti livelli di colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità, ipertensione arteriosa, ridotta tolleranza ai carboidrati e/o diabete mellito^{18,19}. Una costante caratteristica dei pazienti con sindrome metabolica è l'insulino-resistenza, una condizione clinica che consiste nella ridotta sensibilità o responsività dei tessuti periferici, quali il muscolo scheletrico, il tessuto adiposo e il fegato, all'azione metabolica dell'insulina²⁰. È ben dimostrato che la condizione di insulino-resistenza deriva dalla continua produzione da parte del tessuto adiposo, ed in particolare del grasso viscerale, di numerosi prodotti ormonali (adipochine) e citochine proinfiammatorie, che riducono l'azione periferica dell'insulina^{20,21}.

Numerose evidenze sperimentali e nell'uomo dimostrano che l'obesità è anche caratterizzata da disfunzio-

fiammazione, secernendo TNF- α e IL-6³². Come già accennato, tali citochine sono in grado di indurre disfunzione endoteliale. Tra i meccanismi responsabili di tale alterazione, il principale sembra essere la produzione di stress ossidativo, il quale a sua volta, come è noto, riduce la biodisponibilità di NO. In particolare, il TNF- α è in grado di indurre la produzione di stress ossidativo sia attraverso l'attivazione dell'enzima NADPH ossidasi³³, una delle principali fonti di radicali liberi dell'ossigeno³⁴, che l'attivazione del fattore di trascrizione nucleare NF- κ B³⁵. L'IL-6 è l'altra citochina proinfiammatoria associata all'obesità e alla quale è stato attribuito un effetto negativo sulla funzione endoteliale. Infatti, questa citochina è in grado di aumentare la produzione di stress ossidativo attraverso l'attivazione di due importanti fonti, quali la xantina ossidasi e l'NADPH ossidasi. Inoltre, le elevate concentrazioni plasmatiche di IL-6 sono in grado di stimolare la sintesi epatica della proteina C reattiva, la quale a sua volta induce disfunzione endoteliale riducendo l'espressione dell'enzima NOS endoteliale e quindi la produzione di NO³⁶.

Un altro importante fattore che può contribuire alla disfunzione endoteliale associata all'obesità e all'insulino-resistenza è rappresentato dagli acidi grassi liberi (FFA). Studi sperimentali hanno dimostrato che l'aumentato turnover degli FFA che si riscontra nell'obesità stimola la produzione di stress ossidativo³⁷, riducendo la biodisponibilità di NO. La presenza di disfunzione endoteliale associata ad elevati livelli plasmatici di FFA è stata osservata anche nell'uomo^{38,39}, un effetto legato non solo ad un'aumentata produzione di stress ossidativo, ma anche per un'azione diretta da parte degli FFA sulla via L-arginina/NO.

Numerosi studi nell'uomo dimostrano che l'obesità si associa in modo indipendente a disfunzione endoteliale nel circolo periferico⁴⁰⁻⁴². Steinberg et al.⁴⁰ hanno dimostrato che i soggetti obesi, analogamente ai pazienti diabetici, erano caratterizzati da una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente al livello del microcircolo dell'arto inferiore. Tale alterazione risultava proporzionale all'adiposità corporea. Analogamente, è stata osservata una ridotta risposta all'acetilcolina nel microcircolo dell'avambraccio di pazienti obesi⁴². In questo studio si è inoltre osservato che la vasodilatazione endotelio-dipendente risultava inversamente proporzionale all'indice di massa corporea e al rapporto vita-fianchi e che la somministrazione intrarteriosa di vitamina C migliorava la risposta vascolare all'agonista endoteliale, indicando che la disfunzione endoteliale nell'obesità si media da stress ossidativo⁴². A livello del microcircolo cutaneo, utilizzando la tecnica della iontoforesi, de Jongh et al.⁴³ hanno osservato una ridotta risposta vasodilatante all'acetilcolina, ma non al nitroprussiato di sodio in donne obese, rispetto ad un gruppo di donne con normale peso corporeo, sia in condizioni basali che durante iperinsulinemia. Nella popolazione dello studio, la vasodilatazione endotelio-di-

pendente risultava positivamente correlata alla sensibilità insulinica e negativamente con i valori pressori. Questi risultati suggeriscono che un'alterata funzione endoteliale a livello del microcircolo cutaneo possa contribuire allo sviluppo della microangiopatia correlata all'obesità e all'insulino-resistenza.

L'alterazione della vasodilatazione endotelio-dipendente è stata confermata anche a livello del macrocircolo periferico. Infatti, nei soggetti obesi è stato dimostrato che l'obesità viscerale, ma non l'adiposità sottocutanea, si associava ad una ridotta FMD dell'arteria omerale⁴⁴. Inoltre, il rapporto vita-fianchi ma non l'indice di massa corporea era significativamente correlato con la FMD dell'arteria omerale in soggetti in sovrappeso⁴⁵. Nei pazienti con obesità addominale i livelli plasmatici di insulina a digiuno non erano differenti tra gruppi con diverso rapporto vita-fianchi e non erano correlati con la FMD. Tali dati supportano l'ipotesi che la disfunzione endoteliale si associ alla presenza di obesità addominale, in modo indipendente, almeno in parte, dalla presenza di insulino-resistenza⁴⁵. Infine, in 400 pazienti obesi con vari fattori di rischio cardiovascolare ma con arterie coronarie indenni da lesioni o lievemente ateromasiche, è stata dimostrata la presenza di disfunzione endoteliale anche a livello coronarico⁴⁶. All'analisi multivariata l'obesità e il sovrappeso risultavano predittori indipendenti di una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente a livello coronarico⁴⁶.

Disfunzione endoteliale: significato clinico

Come descritto in precedenza, l'NO, oltre ad essere un potente vasodilatatore, è anche un inibitore dell'aggregazione piastrinica, della proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce, della migrazione dei monociti e dell'espressione delle molecole di adesione, svolgendo quindi un ruolo chiave nel proteggere la parete vascolare dallo sviluppo di aterosclerosi e trombosi³. Quando però si manifestano quelle condizioni cliniche (cioè la presenza dei fattori di rischio cardiovascolare) caratterizzate da disfunzione endoteliale e quindi dalla riduzione della biodisponibilità di NO, si ha la prevalenza di sostanze quali gli endoperossidi, l'endotelina-1, l'angiotensina II e altre che, oltre ad essere potenti vasocostrittori, favoriscono anche tutti quei meccanismi che favoriscono e promuovono l'aterosclerosi e la trombosi³. Inoltre, l'alterazione della vasomotilità endotelio-dipendente può contribuire alla genesi degli eventi cardiovascolari modulando la stabilità di placca e il vasospasmo coronarico e riducendo la riserva coronarica⁴⁷. La disfunzione endoteliale è pertanto un meccanismo che influenza profondamente la funzione e la struttura vascolare, determinando alterazioni della vasomotricità e promozione dell'aterosclerosi e della trombosi, contribuendo così agli eventi cardiovascolari. Questa interpretazione è sempre più supportata da evidenze che dimostrano l'associazione tra la disfunzione endoteliale

ed i marker di danno vascolare e con gli eventi cardiovascolari. Ad esempio, nei pazienti ipertesi essenziali, l'alterata risposta all'acetilcolina nell'avambraccio è correlata con l'ispessimento medio-intimale delle arterie carotidi⁴⁸. Inoltre, nelle arterie epicardiche di soggetti normotesi, la risposta all'acetilcolina mostra una correlazione inversa con la placca intramurale, valutata con tecnica Doppler intravascolare⁴⁹.

La presenza di disfunzione endoteliale è stata associata all'incidenza di eventi cardiovascolari in studi longitudinali. Recentemente Lerman e Zeiher⁴⁷ hanno analizzato l'insieme di questi studi, eseguiti in pazienti con malattia coronarica lieve o ad elevato rischio cardiovascolare. In questa analisi sono stati inclusi circa 2500 pazienti, con un ampio range di follow-up (da 1 a 92 mesi). Il tipo di eventi includeva eventi cardiovascolari maggiori come la morte cardiaca, l'infarto acuto del miocardio e la necessità di rivascolarizzazione. Gli autori hanno osservato che la disfunzione endoteliale, valutata sia a livello coronarico che periferico, risulta significativamente predittiva degli eventi cardiovascolari in questi pazienti, indipendentemente dalla presenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare⁴⁷. Questi studi supportano l'ipotesi che la disfunzione endoteliale possa rappresentare una valutazione integrata dell'effetto dei vari fattori di rischio e possa essere utilizzata come un marker sensibile per il loro significato funzionale.

Per quanto riguarda i pazienti a basso rischio, nella popolazione dei partecipanti allo studio di Framingham, in cui è stata valutata la FMD dell'arteria omerale (circa 2000 soggetti), è stata osservata una parallela diminuzione della vasodilatazione endotelio-dipendente all'aumentare del rischio calcolato secondo le tabelle del "Framingham risk score"⁵⁰. Una recente metanalisi, eseguita su oltre 200 studi pubblicati nei quali era stata studiata la FMD delle arterie periferiche in relazione alla presenza di fattori di rischio cardiovascolare, analizzato con le tabelle del "Framingham risk score", è stato osservato che la correlazione tra FMD e fattori di rischio era più evidente nei pazienti a più basso rischio cardiovascolare, mentre nelle popolazioni a medio e alto rischio cardiovascolare, la FMD non mostrava significative correlazioni con il rischio⁵¹. Questi dati hanno consentito agli autori di concludere che la funzione endoteliale, valutata con tecnica della FMD, possa assumere un significato prognostico di rischio cardiovascolare esclusivamente nelle popolazioni a basso rischio cardiovascolare. Nell'interpretazione dei risultati di questa metanalisi occorre tuttavia tener presente che il numero medio dei soggetti reclutati negli studi presi in considerazione era di soli 20 individui. Inoltre in molti studi erano stati reclutati individui altamente selezionati, piuttosto che campioni rappresentativi della popolazione generale. Infine, occorre sottolineare il dato che in molti casi gli studi venivano condotti con approcci metodologici per la valutazione della FMD totalmente differenti.

In conclusione, nonostante l'esiguo numero di studi disponibili che abbiano valutato l'impatto della disfunzione endoteliale sugli eventi cardiovascolari in popolazioni a basso rischio cardiovascolare e tenuto conto dei sopra citati limiti della recente metanalisi, pur non essendo possibile al momento attuale trarre considerazioni conclusive, questi dati sembrano comunque confermare il forte impatto esercitato dalla disfunzione endoteliale sugli eventi cardiovascolari. Sicuramente ulteriori studi futuri condotti in popolazioni su larga scala e l'accumularsi di risultati concordanti ottenuti con metodiche diverse e con stimoli differenti potranno portare ad una sostanziale certezza e solidità dei dati. In attesa di questi dati, possiamo ad oggi solo affermare che la disfunzione endoteliale si associa al rischio cardiovascolare, rappresentando il meccanismo patogenetico di base attraverso il quale i vari fattori di rischio predispongono al danno aterotrombotico e agli eventi cardiovascolari.

Un altro aspetto molto importante che è necessario stabilire riguarda la vera importanza della disfunzione endoteliale non solo come meccanismo promotore degli eventi cardiovascolari, ma anche come reale bersaglio della terapia. Infatti, è cruciale sapere se l'effetto benefico di un trattamento in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari sia direttamente correlato con il ripristino della funzione endoteliale. Al momento attuale esiste un unico studio che abbia valutato questa possibilità, svolto in Italia e condotto in donne ipertese in post-menopausa⁵². In questo studio è stato valutato se un trattamento antipertensivo ottimale fosse in grado di modificare la funzione endoteliale, valutata con la tecnica della FMD in arteria omerale, e quindi valutare se tale miglioramento potesse essere predittivo di una migliore prognosi. A questo scopo sono state studiate circa 400 donne in post-menopausa con ipertensione arteriosa lieve-moderata e con una ridotta FMD. La funzione endoteliale è stata valutata in condizioni basali e dopo 6 mesi di trattamento con una terapia antipertensiva che controllasse la pressione arteriosa in maniera ottimale. Al termine del periodo di trattamento, in un gruppo di 150 donne (37.5%) la FMD non si modificava (gruppo 1), mentre nelle rimanenti 250 donne (62.5%), la funzione endoteliale veniva significativamente migliorata di almeno il 10% (gruppo 2). Le pazienti sono state quindi seguite per un più lungo periodo di tempo e dopo 67 mesi di follow-up gli autori hanno osservato la comparsa di un numero significativamente inferiore di eventi nel gruppo che aveva mostrato un miglioramento della FMD con il trattamento antipertensivo⁵². Questo studio suggerisce che il miglioramento della funzione endoteliale possa essere un marker della risposta al trattamento farmacologico. Tuttavia questo tipo di informazione dovrà essere confermata da studi futuri che coinvolgano un numero più cospicuo di pazienti, possibilmente attraverso l'utilizzo di studi multicentrici. In attesa di questi risultati, l'alterazione della funzione endoteliale rappresenta al mo-

mento attuale soltanto un meccanismo di malattia. Infatti, nessun dato clinico dimostra che il miglioramento di tale alterazione possa migliorare anche la prognosi del paziente con fattore di rischio o malattia cardiovascolare, permettendo così di inserire la determinazione della funzione endoteliale tra i parametri clinici necessari per la stratificazione del rischio cardiovascolare. Inoltre lo sviluppo e l'introduzione di test per valutare la funzione endoteliale, aventi un buon rapporto costo-efficacia, non invasivi e riproducibili, potrà promuoverne l'applicazione clinica e pratica.

È possibile migliorare la funzione endoteliale nei pazienti con obesità?

Numerosi studi di intervento indicano che la riduzione di peso corporeo e la modificazione dello stile di vita migliorano la funzione endoteliale. Hamdy et al.⁵³ hanno osservato che 6 mesi di esercizio fisico con riduzione di peso corporeo migliorano la funzione endoteliale a livello del macrocircolo periferico in soggetti obesi con sindrome metabolica, indipendentemente dalla tolleranza glucidica. Parallelamente Sciacqua et al.⁵⁴ hanno osservato a livello del microcircolo dell'avambraccio di soggetti obesi un miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente dopo riduzione del peso corporeo, ottenuto con restrizione calorica associata all'esercizio fisico. In questo studio, l'HOMA, un indice di insulino-resistenza, era l'unico predittore significativo del miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente. Tali dati indicano che la disfunzione endoteliale associata all'obesità è un'alterazione reversibile. Tuttavia i risultati di questi studi non consentono di stabilire con esattezza se il miglioramento della funzione endoteliale sia legato alla riduzione di peso corporeo di per sé o all'aumentato esercizio fisico, un noto fattore che è in grado di migliorare la funzione endoteliale^{55,56}. Per rispondere a tale quesito sono disponibili due studi recenti. Nel primo, Raitakari et al.⁵⁷ hanno dimostrato che la riduzione del peso corporeo ottenuto con una severa dieta ipocalorica induceva un miglioramento della FMD a livello dell'arteria omerale in soggetti obesi. Questi autori hanno anche osservato che il miglioramento della funzione endoteliale correlava con la riduzione delle concentrazioni plasmatiche di glucosio. In uno studio prospettico, 41 soggetti obesi sono stati sottoposti a riduzione del peso corporeo con restrizione calorica e/o terapia medica o chirurgia bariatrica⁵⁸. L'intervento chirurgico determinava una maggiore riduzione del peso corporeo e un ulteriore miglioramento della funzione endoteliale, valutata come FMD dell'arteria omerale, rispetto all'altro gruppo (Figura 3). Anche in questo studio il miglioramento della funzione endoteliale si correlava con la glicemia a digiuno ed era indipendente dai valori pressori e dal profilo lipidico⁵⁸.

Infine, per quanto riguarda i possibili meccanismi attraverso i quali la riduzione del peso corporeo possa

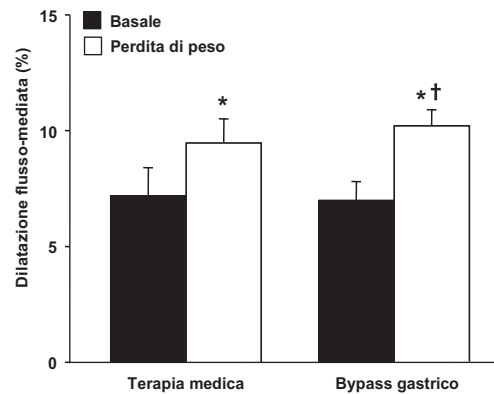


Figura 3. Effetto della perdita di peso ottenuta con terapia medica o con chirurgia gastrica sulla vasodilatazione endotelio-dipendente dell'arteria omerale in soggetti obesi. * differenza significativa rispetto alle condizioni basali; † differenza significativa tra terapia medica e chirurgica.

migliorare la funzione endoteliale, un ruolo importante sembra essere svolto dalle citochine. In uno studio italiano⁵⁹, 120 donne obese in pre-menopausa (indice di massa corporea medio 37.2 kg/m²), senza altri fattori di rischio cardiovascolare erano state randomizzate a due regimi dietetici di cui soltanto uno era finalizzato alla riduzione di almeno il 10% del peso corporeo attraverso una dieta mediterranea ipocalorica e un aumento dell'attività fisica. Dopo 2 anni, il gruppo sottoposto a trattamento attivo mostrava una maggiore riduzione del peso corporeo (4%) rispetto al gruppo di controllo, una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di IL-6 e proteina C reattiva e un concomitante aumento dei livelli di adiponectina⁵⁹. In questi soggetti veniva anche eseguita una valutazione indiretta della funzione endoteliale, attraverso l'infusione endovenosa di L-arginina, che mentre rimaneva invariata nei soggetti di controllo, risultava significativamente migliorata nel gruppo randomizzato a trattamento attivo. Anche se un limite importante di questo studio è rappresentato dal fatto che la funzione endoteliale è stata valutata con una metodica non validata e poco sensibile, questi risultati rinforzano l'ipotesi dell'importante ruolo patogenetico svolto dalle adipochine e dalle citochine infiammatorie sulla disfunzione endoteliale legata all'obesità.

Conclusioni

L'obesità e le condizioni cliniche ad essa associate aumentano il rischio cardiovascolare. Nell'obesità esistono numerosi meccanismi tra loro correlati che contribuiscono alla presenza di ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente. Poiché una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente è un indice predittivo di eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio, la disfunzione endoteliale può rappresentare uno dei meccanismi dell'aumentato rischio cardiovascolare dei pazienti con obesità (Figura 2).

La perdita di peso e l'attività fisica sono le principali raccomandazioni suggerite all'American Heart Association⁶⁰ per prevenire gli eventi cardiovascolari associati all'obesità. Gli studi clinici disponibili indicano che la riduzione di peso corporeo e la modificazione dello stile di vita migliorano la funzione endoteliale nei pazienti con obesità addominale. È possibile pertanto che la disfunzione endoteliale rappresenti un obiettivo complementare, ma importante, di una terapia moderna che voglia migliorare la prognosi clinica in pazienti a rischio cardiovascolare.

Riassunto

L'endotelio modula la funzione e la struttura vascolare. In condizioni fisiologiche l'ossido nitrico prodotto dall'endotelio, oltre ad un'azione vasodilatante, svolge numerose altre funzioni di protezione della parete arteriosa dallo sviluppo dell'aterosclerosi e della trombosi. I tradizionali fattori di rischio cardiovascolare sono caratterizzati da disfunzione endoteliale causata dalla produzione di stress ossidativo che distrugge l'ossido nitrico riducendone la biodisponibilità.

L'obesità addominale si associa a disfunzione endoteliale, attraverso meccanismi indiretti, come l'insulino-resistenza e l'associazione con fattori di rischio (diabete mellito, ipertensione arteriosa e dislipidemia), e diretti, producendo adipochine e citochine pro-infiammatorie che inducono stress ossidativo e riducono la biodisponibilità di ossido nitrico.

La ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente predice gli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, rappresentando un potenziale parametro clinico per la stratificazione del rischio e un marker dell'efficacia della terapia dei fattori di rischio.

La riduzione del peso corporeo e la modificazione dello stile di vita migliorano la funzione endoteliale nei pazienti obesi, un effetto legato al miglioramento del profilo glicemico, ma anche per una riduzione dei marker infiammatori e delle adipochine plasmatiche. Attualmente non sono ancora disponibili studi che abbiano associato il miglioramento della funzione endoteliale nei pazienti obesi sottoposti a perdita di peso ad una miglior prognosi cardiovascolare.

Parole chiave: Adipochine; Endotelio; Infiammazione; Obesità; Ossido nitrico.

Bibliografia

1. Luscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990.
2. Cohen RA, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization. Beyond nitric oxide and cyclic GMP. *Circulation* 1995; 92: 3337-49.
3. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
4. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 7-17.
5. Luscher TF, Noll G. Endothelial function as an end-point in interventional trials: concepts, methods and current data. *J Hypertens Suppl* 1996; 14: S111-S121.

6. 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: 257-65.
7. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001; 38: 274-9.
8. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996; 28: 576-82.
9. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 929-33.
10. 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: 2222-9.
11. 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: 973-81.
12. Heitzer T, Krohn K, Albers S, Meinertz T. Tetrahydrobiopterin improves endothelium-dependent vasodilation by increasing nitric oxide activity in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43: 1435-8.
13. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228-34.
14. 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: 2541-7.
15. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996; 94: 6-9.
16. Fleming I. Cytochrome P450 epoxygenases as EDHF synthase(s). *Pharmacol Res* 2004; 49: 525-33.
17. Taddei S, Versari D, Cipriano A, et al. Identification of a cytochrome P450 2C9-derived endothelium-derived hyperpolarizing factor in essential hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 508-15.
18. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995; 44: 369-74.
19. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res* 2002; 10 (Suppl 2): 97S-104S.
20. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473-81.
21. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
22. Brook RD. Obesity, weight loss, and vascular function. *Endocrine* 2006; 29: 21-5.
23. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13: 1231-8.
24. Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 2003; 11: 525-31.
25. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49: 293-7.
26. Vecchione C, Maffei A, Colella S, et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes* 2002; 51: 168-73.
27. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 502-6.

28. Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108: 736-40.
29. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.
30. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 45021-6.
31. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Association of hypo-adiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003; 42: 231-4.
32. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 (Suppl 3): S25-S28.
33. Dodd-o JM, Welsh LE, Salazar JD, et al. Effect of NADPH oxidase inhibition on cardiopulmonary bypass-induced lung injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H927-H936.
34. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I: Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003; 108: 1912-6.
35. Mercurio F, Manning AM. Multiple signals converging on NF-kappaB. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11: 226-32.
36. Ikeda U, Takahashi M, Shimada K. C-reactive protein directly inhibits nitric oxide production by cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 607-11.
37. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 599-622.
38. Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, et al. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production. *Diabetes* 2000; 49: 1231-8.
39. de Kreutzenberg SV, Crepaldi C, Marchetto S, et al. Plasma free fatty acids and endothelium-dependent vasodilation: effect of chain-length and cyclooxygenase inhibition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 793-8.
40. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-10.
41. Arcaro G, Zamboni M, Rossi L, et al. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 936-42.
42. Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes* 2001; 50: 159-65.
43. de Jongh RT, Serne EH, Ijzerman RG, et al. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance. *Circulation* 2004; 109: 2529-35.
44. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 477-84.
45. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1264-9.
46. Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR Jr, Lennon R, Lerman A. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1523-8.
47. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; 111: 363-8.
48. 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.
49. Zeiher AM, Schachlinger 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: 2525-32.
50. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 613-9.
51. Witte DR, Westerink J, de Koning EJ, et al. Is the association between flow-mediated dilation and cardiovascular risk limited to low-risk populations? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1987-93.
52. 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: 505-10.
53. Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26: 2119-25.
54. Sciacqua A, Candigliota M, Ceravolo R, et al. Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. *Diabetes Care* 2003; 26: 1673-8.
55. Taddei S, Galetta F, Virdis A, et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation* 2000; 101: 2896-901.
56. Franzoni F, Ghiadoni L, Galetta F, et al. Physical activity, plasma antioxidant capacity, and endothelium-dependent vasodilation in young and older men. *Am J Hypertens* 2005; 18: 510-6.
57. Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M, et al. Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 124-8.
58. Gokce N, Vita JA, McDonnell M, et al. Effect of medical and surgical weight loss on endothelial vasomotor function in obese patients. *Am J Cardiol* 2005; 95: 266-8.
59. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440-6.
60. Lauber RP, Sheard NF. The American Heart Association Dietary Guidelines for 2000: a summary report. *Nutr Rev* 2001; 59: 298-306.