- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:20:52

Significato clinico della valutazione della funzione endoteliale

Stefano Taddei, Lorenzo Ghiadoni, Agostino Virdis, Daniele Versari, Antonio Salvetti

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Pisa

Key words:
Coronary vessels; Echo-Doppler; Hemodynamics; Methodology; Peripheral vessels; Plethysmography.

Endothelium-derived nitric oxide is not only a potent vasodilator but also inhibits platelet aggregation, vascular smooth muscle cell migration and proliferation, monocyte adhesion and adhesion molecule expression, thus protecting the vessel wall from the development of atherosclerosis and thrombosis. Major cardiovascular risk factors are associated with endothelial dysfunction, which involves enhanced production of oxygen free radicals, that can destroy nitric oxide and reduce its availability, and release of endothelium-derived contracting factors including prostanoids and endothelin-1. Endothelial dysfunction is a promoter of atherosclerotic and thrombotic damage and in prospective studies on patients with high cardiovascular risk impaired endothelium-dependent vasodilation is associated with an increased incidence of cardiovascular events. However, endothelial function cannot yet be included among the surrogate endpoints which need to be measured for cardiovascular risk stratification. This limitation springs from the fact that available tests to assess endothelium-dependent vasodilation are invasive or, if noninvasive, they have no sufficient sensitivity and specificity to be proposed for clinical practice. Moreover, no study is available demonstrating that reversal of endothelial dysfunction, which can be obtained by appropriate treatment, is independently associated with a better clinical outcome. However it is conceivable that in the future, by the utilization of a noninvasive method such as the determination of brachial artery flow-mediated dilation, large-scale multicenter trials might provide a definitive answer to the real prognostic value of endothelial dysfunction, in terms of cardiovascular risk and therapeutic approach.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (5): 357-365)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 19 dicembre 2003; nuova stesura il 9 marzo 2004; accettato l'11 marzo 2004.

Per la corrispondenza:

Prof. Stefano Taddei

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi
Via Roma, 67
56126 Pisa
E-mail:
s.taddei@int.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 ed altre che agiscono su recettori specifici e da stimoli meccanici quali lo "shear stress" di parete. L'NO è un gas con una brevissima emivita (6-7 s) ed agisce non solo sulle cellule muscolari lisce, ma anche su elementi circolanti quali le piastrine o i monociti e su particolari strutture proteiche quali le molecole di adesione[1]. A questi livelli l'NO agisce attivando l'enzima guanil-ciclasi e determinando quindi un aumento delle concentrazioni intracellulari di guanosinmonofosfato ciclico[1]. L'endotelio produce anche altre sostanze vasodilatanti, quali la prostaciclina (che però è una sostanza non prodotta in modo specifico dalle cellule endoteliali) ed un non ancora ben identificato fattore iperpolarizzante[1]. Questa sostanza, che sembra essere oggi identificata con lo ione potassio, sembra rappresentare un meccanismo vasodilatante di compenso ad una ridotta biodisponibilità di NO. 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 riperfusione, l'attivazione delle cellule endoteliali porta alla produzione anche di sostanze ad azione vasocostrittrice, prodotte generalmente dall'azione della ciclossigenasi sull'acido arachidonico ed al momento identificate come prostanoidi (trombossano A_2 e prostaglandina H_2) e soprattutto come radicali liberi dell'ossigeno[1,2]. I radicali liberi dell'ossigeno, oltre a causare vasocostri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:20:52

zione, distruggono l'NO, riducendone quindi la biodisponibilità[1,2]. Altre sostanze vasocostrittrici prodotte dall'endotelio sono l'endotelina-1 (ET-1) e l'angiotensina II. Questi peptidi, oltre ad avere un potente effetto vasocostrittore, determinano anche crescita cellulare e pertanto svolgono un ruolo fondamentale anche nella regolazione della struttura vascolare[3]. L'NO e le sostanze vasocostrittrici esercitano effetti opposti non solo sul tono vascolare, ma anche inibiscono ed 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 dell'ossigeno[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

Nell'uomo l'approccio sperimentale più utilizzato per lo studio della funzione endoteliale è quello di valutare la reattività vascolare ad agonisti ed antagonisti endotelio-dipendenti in un distretto funzionalmente isolato. Tipico esempio è il modello dell'avambraccio isolato che attraverso la cannulazione dell'arteria brachiale consente di infondere agonisti ed antagonisti a tassi di infusioni che determinano concentrazioni plasmatiche molto elevate nel distretto vascolare esplorato, ma che poi diventano inefficaci a livello sistemico, quando cioè si diluiscono nel torrente circolatorio. In questo modo non si modifica la pressione di perfusione del distretto vascolare dell'avambraccio e pertanto gli eventuali incrementi o decrementi di flusso arterioso che osserviamo a questo livello, misurati con pletismografia venosa a "strain-gauge", sono indice di vasodilatazione o vasocostrizione locale[4]. Una possibile alternativa alla pletismografia per la misurazione del flusso distale è l'utilizzo di un segnale Doppler in arteria brachiale in quanto queste due tecniche danno risultati sovrapponibili[5]. Tuttavia la tecnica pletismografica è preferibile sia in quanto molto più economica, ma soprattutto perché il campionamento del flusso a livello dell'arteria brachiale verrebbe eseguito esattamente nel punto dove è inserita l'agocannula che renderebbe quindi il segnale ultrasonografico praticamente illeggibile. Lo stesso modello sperimentale può essere poi applicato a distretti vascolari più importanti di quello periferico, quali ad esempio quello coronarico. Infatti, durante coronarografia, è possibile infondere agonisti direttamente in una grande arteria epicardica e misurare poi le variazioni di calibro del vaso tramite angiografia quantitativa ed associare anche una misura delle velocità di flusso con catetere Doppler per determinare le variazioni del tono vascolare a livello del microcircolo[6]. In questo modo è possibile valutare la funzione endoteliale stimolata da agonisti farmacologici. Questo approccio sperimentale è estremamente valido in quanto utilizza agonisti estremamente selettivi, modulabili e riproducibili, con il limite, però, di non rappresentare un'attivazione endogena e quindi più fisiologica (almeno in teoria). Pertanto sono stati validati stimoli che possono attivare l'endotelio attraverso l'aumento del flusso plasmatico e quindi dello "shear stress", una metodologia conosciuta con il nome di studio della "flow-mediated dilation" (FMD, dilatazione indotta da flusso). Questa tecnica viene in genere applicata a livello dei distretti periferici per lo studio della funzione endoteliale a livello dell'arteria brachiale[7,8], più frequentemente, o dell'arteria radiale[9], più raramente. 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 brachiale indotte dall'aumento di flusso causato dalla vasodilatazione post-ischemica distale (Fig. 1). Questa metodica ha il vantaggio di essere non invasiva, ma purtroppo presenta una bassissima riproducibilità[8] e pertanto richiede un'accuratezza metodologica molto elevata, e in particolare un braccio meccanico a regolazione micrometrica per evitare spostamenti della sonda vascolare e un software specifico per misurare secondo per secondo le variazioni di calibro dell'arteria (Fig. 1). 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[8], un limite che comunque può essere facilmente superato dal fatto che la non invasività della metodologia facilita la possibilità di reclutamento dei pazienti. La FMD può essere valutata anche a livello coronarico infondendo papaverina in un segmento distale di una grande arteria epicardica[10]. Questo farmaco, potente vasodilatatore, determina una riduzione delle resistenze a livello del microcircolo con conseguente aumento di flusso. È così possibile andare a misurare le variazioni di diametro di un segmento di coronaria prossimale rispetto al segmento dove è stata infusa la papaverina. Infine, sempre a livello coronarico, è possibile valutare la funzione endoteliale applicando stimoli, quali il "cold pressor test"[10] o l'esercizio dinamico[11], i quali vengono definiti misti in quanto attivano l'endotelio sia attraverso un aumento di flusso (provocando quindi una FMD) e sia attraverso una stimolazione recettoriale endogena (in genere i recettori alfa-2 stimolati dall'aumento dell'attività simpatica).

La possibilità di affrontare lo studio della funzione endoteliale sia a livello vascolare periferico che coronarico fa sorgere spontanea la domanda se esista una

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:20:52

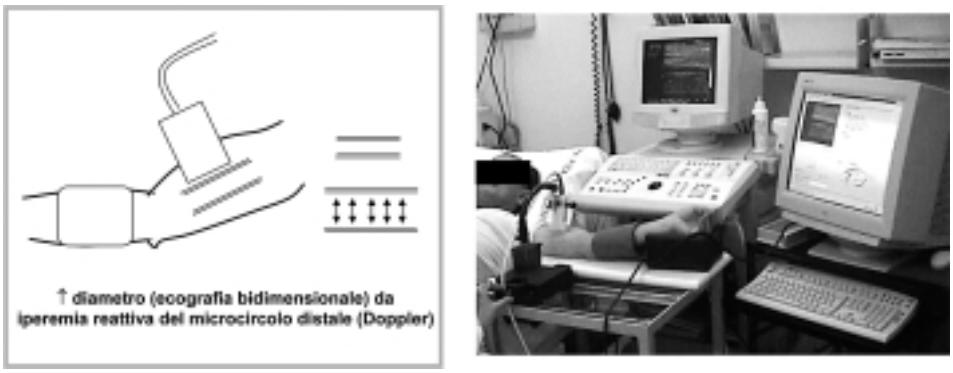

Figura 1. *Metodo non invasivo di valutazione della funzione endoteliale nelle arterie periferiche. La "flow-mediated dilation" viene misurata più frequentemente a livello dell'arteria brachiale.* A sinistra *lo schema mostra come una breve ischemia (in genere 5 min) a livello dell'avambraccio, ottenuta con un manicotto (gonfiato a 200 mmHg) determini un aumento di flusso (che può essere misurato con il Doppler pulsato) causato dalla vasodilatazione postischemica distale. La risposta endotelio-dipendente viene misurata con l'ecografia bidimensionale come dilatazione dell'arteria.* A destra *sono mostrate in dettaglio il braccio meccanico a regolazione micrometrica che evita spostamenti della sonda vascolare e permette il continuo aggiustamento dell'immagine ed il sistema computerizzato di acquisizione ed analisi delle variazioni di calibro dell'arteria.*

qualche concordanza tra questi due distretti vascolari. In realtà l'unico studio disponibile dimostra una bassa correlazione ($r = 0.36$, $p = 0.01$) tra la risposta all'acetilcolina a livello delle arterie epicardiche e la FMD dell'arteria brachiale in pazienti con cardiopatia ischemica. Il dato interessante però di questo studio è che mentre non tutti i pazienti che hanno disfunzione endoteliale a livello coronarico mostrano disfunzione endoteliale anche a livello periferico, tutti i pazienti con ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente a livello periferico hanno disfunzione endoteliale a livello coronarico[12]. Pertanto è ragionevole ritenere che il distretto vascolare coronarico sia più suscettibile a sviluppare disfunzione endoteliale (d'altra parte è un distretto target per l'aterosclerosi) rispetto al circolo periferico. Pertanto non è del tutto corretto misurare la funzione endoteliale in un distretto vascolare periferico come surrogato di quello che avviene in distretti vascolari più difficilmente aggredibili, quali il circolo coronarico. In ogni caso la scelta della metodologia è generalmente condizionata dal tipo di informazione che vogliamo ottenere. Se ad esempio vogliamo studiare i meccanismi coinvolti nella fisiopatologia della funzione endoteliale è necessario utilizzare lo studio del circolo periferico in quanto a questo livello è possibile realizzare studi di lunga durata e arruolare grandi numeri di pazienti. Al contrario gli studi nel circolo coronarico sono sicuramente più impegnativi e il reclutamento dei pazienti è più difficoltoso, ma le informazioni che possiamo ottenere hanno un significato clinico e prognostico maggiore, in quanto la disfunzione endoteliale svolge un ruolo primario nella genesi degli eventi coronarici.

Al momento attuale comunque non possiamo trarre considerazioni conclusive da nessuna tecnica di studio della funzione endoteliale. È solo l'accumularsi di risultati concordanti che si ottengono con metodiche diverse e con stimoli differenti che può portare ad una sostanziale certezza e solidità dei dati sperimentali.

Funzione endoteliale e fattori di rischio cardiovascolare

Tutti i principali fattori di rischio cardiovascolare, inclusi l'invecchiamento, la menopausa, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'ipercolesterolemia e l'iperomocisteinemia, sono caratterizzati dalla presenza di disfunzione endoteliale. In queste condizioni infatti è stato ampiamente documentato che la vasodilatazione endotelio-dipendente (sia indotta da flusso che attraverso la stimolazione recettoriale) è ridotta sia a livello dei circoli periferici che dei circoli coronarici.

La principale caratteristica della ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente non è tanto la diminuita capacità di rilasciamento dimostrata dalle cellule endoteliali, quanto la ridotta biodisponibilità di NO. Infatti, mentre nei soggetti sani la vasodilatazione endotelio-dipendente può essere antagonizzata dalla N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA), un antagonista selettivo per l'enzima NOS[4], 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 (Fig. 2). Responsabili di questa alterazione sono i radicali liberi dell'ossigeno che causano stress ossidativo e distruggono l'NO[1,2]. Infatti, nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare la somministrazione di un antiossidante ad alta dose (generalmente vitamina C infusa in arteria) non solo migliora la vasodilatazione endotelio-dipendente, ma ripristina anche l'effetto inibente della L-NMMA, a dimostrare un recupero di biodisponibilità di NO[13].

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? In pazienti ipertesi è stato dimostrato che la risposta alla bradichinina viene antagonizzata dalla ouabaina, una sostanza che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:20:52

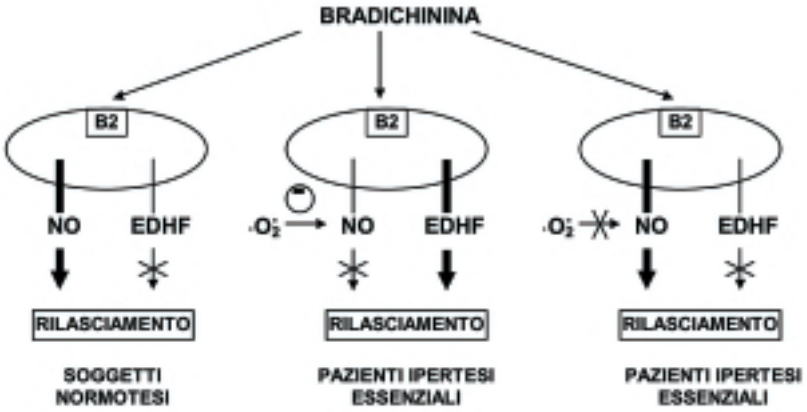

Figura 2. *Meccanismi responsabili della vasodilatazione endotelio-dipendente nei soggetti normotesi e nei pazienti ipertesi essenziali.* A sinistra: *nei soggetti normotesi, l'endotelio produce essenzialmente ossido nitrico (NO) il quale è il mediatore principale della vasodilatazione endotelio-dipendente.* Al centro: *nel paziente iperteso essenziale si ha produzione di stress ossidativo che distrugge l'NO e pertanto viene prodotto un fattore iperpolarizzante (EDHF) che agisce come meccanismo di compenso per garantire un certo livello di vasodilatazione endotelio-dipendente.* A destra: *se lo stress ossidativo viene bloccato e si ripristina la biodisponibilità di NO, l'EDHF non viene più prodotto in quanto l'NO torna ad essere il principale fattore di rilasciamento endoteliale.*

blocca l'azione del fattore iperpolarizzante[14]. 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 della ouabaina[14]. Pertanto, in accordo con quanto descritto nell'animale da esperimento, questi risultati sembrano indicare che nel paziente iperteso la vasodilatazione endotelio-dipendente è mediata da un non identificato fattore iperpolarizzante, che agisce quale meccanismo compensatorio alla ridotta biodisponibilità di NO (Fig. 2). Se questo meccanismo sia attivo anche in presenza degli altri fattori di rischio cardiovascolare non è stato ancora valutato.

Il ruolo cruciale dell'NO nella regolazione della funzione vascolare è determinato anche dalla sua interazione con altre sostanze vasoattive. A questo riguardo, di particolare rilievo è il rapporto tra NO ed ET-1[3]. L'ET-1 è la più potente sostanza vasocostrittrice prodotta dall'uomo ed agisce su recettori specifici denominati ETA ed ETB. I recettori ETA sono presenti solo sulle cellule muscolari lisce e causano contrazione e crescita cellulare. Invece i recettori ETB sono presenti sia sulle cellule muscolari lisce, dove inducono contrazione, che sull'endotelio, dove determinano dilatazione stimolando la produzione di NO. A sua volta l'NO inibisce la sintesi di ET-1. Pertanto l'NO rappresenta il principale meccanismo di feedback negativo per l'ET-1. Infatti l'infusione in arteria brachiale di soggetti sani del TAK-044, un antagonista dei recettori ETA/B, determina un modesto effetto vasodilatante (Fig. 3), dimostrando così che in condizioni fisiologiche l'effetto vasocostrittore dell'ET-1 è quasi completamente controbilanciato dalla produzione di NO[15]. Al contrario nei pazienti ipertesi essenziali, caratterizzati da una ridotta biodisponibilità di NO, l'infusione di TAK-044 determina un'evidente vasodilatazione, in quanto l'azione vasocostrittrice dell'ET-1 non è più controbilanciata

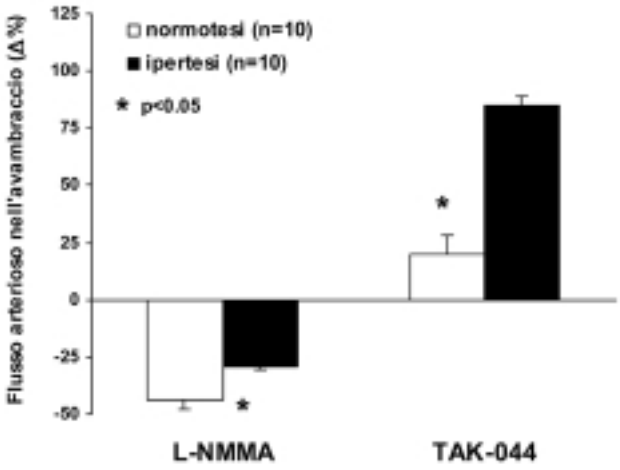

Figura 3. *Gli istogrammi rappresentano l'effetto dell'infusione di TAK-044, un antagonista dei recettori ETA/B dell'endotelina-1, e della N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA), un antagonista dell'enzima ossido nitrico-sintetasi sul flusso arterioso dell'avambraccio di soggetti normotesi e di pazienti ipertesi essenziali. I dati sono espressi come incremento percentuale di flusso rispetto al basale. È evidente che l'effetto vasodilatante del TAK-044 è maggiore nei pazienti ipertesi rispetto ai soggetti normotesi, mentre la vasocostrizione indotta dalla L-NMMA è minore nei pazienti ipertesi rispetto ai soggetti normotesi. Questi risultati indicano che l'effetto vasocostrittore indotto dall'endotelina-1 endogena è ridotto in condizioni fisiologiche per la presenza dell'ossido nitrico. Quando la biodisponibilità dell'ossido nitrico si riduce (come nell'ipertensione arteriosa essenziale), l'effetto vasocostrittore dell'endotelina-1 aumenta. Da Taddei et al.[15], modificata.*

dall'NO (Fig. 3)[15]. È pertanto evidente come la ridotta biodisponibilità dell'NO giochi un ruolo chiave nell'omeostasi vascolare non solo per i suoi effetti diretti, ma anche per la sua azione di modulazione di altri importanti sistemi vasoattivi, quale appunto quello dell'ET-1.

Disfunzione endoteliale e rischio cardiovascolare: significato clinico

Se si considerano, come in precedenza descritto, gli effetti dell'NO vediamo che questi non solo è un po-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:20:52

tente vasodilatatore, ma 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[1]. Pertanto un endotelio che funziona, cioè un endotelio che ha biodisponibilità di NO, ha un ruolo chiave nel proteggere la parete vascolare dallo sviluppo di aterosclerosi e trombosi. 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'ET-1, l'angiotensina II e altre che, oltre ad essere potenti vasocostrittori, favoriscono anche l'aggregazione piastrinica, la proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce e la migrazione dei monociti. Pertanto un endotelio disfunzionante non solo perde la sua capacità di proteggere il vaso, ma diventa esso stesso induttore di questi processi che portano allo sviluppo di aterosclerosi e trombosi. Inoltre, l'alterazione della vasomotilità endotelio-dipendente può contribuire alla genesi degli eventi cardiovascolari modulando la stabilità di placca ed il vasospasmo coronarico e riducendo la riserva coronarica[16]. 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, sia in pazienti ipertesi essenziale sia, più in generale, in pazienti con malattia aterosclerotica. Nei pazienti ipertesi essenziali, l'alterata risposta all'acetilcolina nell'avambraccio è correlata con l'ispessimento medio-intimale delle arterie carotidi, che è un indice di aterosclerosi[17]. Inoltre, nelle arterie epicardiche di soggetti normotesi, la risposta all'acetilcolina mostra una correlazione inversa con la placca intramurale valutata con tecnica Doppler intravascolare[18]. Infine, nelle arterie epicardiche di pazienti sottoposti a trapianto cardiaco, la disfunzione endoteliale è un fattore predittivo dello sviluppo di aterosclerosi[19] e di eventi clinici[20].

È da notare che la presenza di disfunzione endoteliale è stata associata all'incidenza di eventi cardiovascolari in studi longitudinali (Tab. I)[10,21-27]. Suwaidi et al.[21] hanno valutato l'outcome dei pazienti con malattia coronarica lieve sulla base della disfunzione endoteliale. Solo i pazienti con una grave compromissione della funzione endoteliale (valutata come risposta del microcircolo coronarico all'acetilcolina) hanno presentato eventi cardiovascolari in un follow-up medio di 28 mesi (range 11-52 mesi). Risultati simili sono stati ottenuti da Schachinger et al.[10], che hanno confermato, in pazienti con malattia cardiovascolare, che gli eventi cardiovascolari (in un follow-up medio di 7.7 anni) avevano un'associazione significativa con la disfunzione endoteliale coronarica, valutata come risposta all'infusione intracoronarica di acetilcolina, all'attivazione simpatica con il "cold pressor test" e con la FMD indotta dall'infusione distale di papaverina. Inoltre, ancora in pazienti con malattia coronarica, la presenza di disfunzione endoteliale nelle grandi arterie periferiche (FMD nell'arteria brachiale) è stata anche associata ad un aumento degli eventi coronarici[22,23] o vascolari[23]. Heitzer et al.[24] hanno mostrato che nel microcircolo dell'avambraccio di 281 pazienti con malattia coronarica, in un follow-up di 4.5 anni, il grado di vasodilatazione all'acetilcolina e dell'effetto facilitante della vitamina C su tale risposta sono risultati fattori predittivi indipendenti di eventi cardiovascolari (Fig. 4). Gokce et al.[25,28] hanno dimostrato il valore della FMD a livello dell'arteria brachiale nel predire gli eventi cardiovascolari a breve (30 giorni) e lungo (1.2 anni) termine in pazienti sottoposti a chirurgia vascolare. Recentemente è stata dimostrata anche la rilevanza della disfunzione endoteliale sugli eventi cerebrovascolari. Targonski et al.[26], infatti, hanno valutato la funzione endoteliale a livello coronarico, con infusione locale di acetilcolina, in 503 pazienti che si sono sottoposti ad angiografia coronarica e

Tabella I. Studi che dimostrano come la disfunzione endoteliale sia un fattore predittivo indipendente di eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio.

	N. pazienti	Patologia	Follow-up (mesi)	Distretto vascolare studiato
Suwaidi et al.[21], 2000	157	CAD	28 (11-52)	Flusso coronarico, arterie epicardiche
Schachinger et al.[10], 2000	145	CAD	80 (13-126)	Arterie epicardiche
Neunteufl et al.[22], 2000	73	CAD	60 (52-66)	Arteria brachiale
Heitzer et al.[24], 2001	281	CAD	53 (30-87)	Microcircolo dell'avambraccio
Halcox et al.[23], 2002	308	CAD	46 (6-96)	Flusso coronarico, arterie epicardiche
Gokce et al.[25], 2002	187	AVD	1*	Arteria brachiale
Targonski et al.[26], 2003	503	↑ rischio CV	16 (1-88)	Flusso coronarico, arterie epicardiche
Brevetti et al.[27], 2003	131	PAD	22.7	Arteria brachiale

AVD = malattia aterosclerotica vascolare; CAD = malattia coronarica; CV = cardiovascolare; PAD = arteriopatia periferica. * il follow-up valutava gli eventi acuti dopo intervento di chirurgia vascolare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:20:52

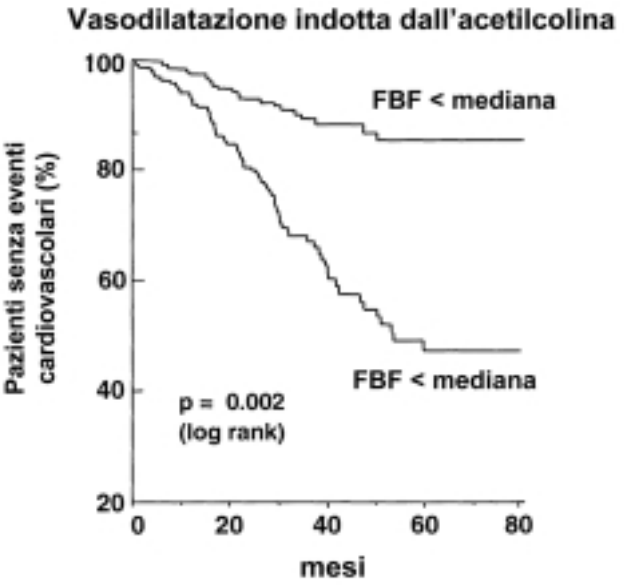

Figura 4. *L'analisi di Kaplan-Meier dimostra la proporzione di pazienti senza eventi cardiovascolari durante il follow-up. La vasodilatazione all'acetilcolina (30 µg/min) è suddivisa in valori sopra e sotto la mediana. I pazienti con ridotta vasodilatazione all'acetilcolina mostrano una minore sopravvivenza. FBF = flusso arterioso dell'avambraccio. Da Heitzer et al.[24], modificata.*

nei quali è stata esclusa la presenza di malattia coronarica. Il gruppo di pazienti con disfunzione endoteliale presentava un numero di eventi cerebrovascolari (compresi gli eventi anamnestici e quelli durante il follow-up di 16 mesi) significativamente superiore al gruppo con normale funzione endoteliale. Infine Brevetti et al.[27] hanno dimostrato che anche nei pazienti con arteriopatia obliterante agli arti inferiori, la vasodilatazione endotelio-dipendente, valutata come FMD dell'arteria brachiale, rappresenta un marker predittivo indipendente di eventi cardiovascolari.

È comunque necessario sottolineare che tutti questi studi indicano l'importanza prognostica della disfunzione endoteliale nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare. L'unico lavoro che invece ha valutato il significato prognostico della vasodilatazione endotelio-dipendente è uno studio di Perticone et al.[29] che indica che la risposta all'acetilcolina nel microcircolo dell'avambraccio può predire gli eventi cardiovascolari nei pazienti ipertesi essenziali. Tuttavia questo studio presenta un problema metodologico che deriva da un numero di eventi estremamente elevato rispetto a quello atteso in questo tipo di popolazione. Infatti i 225 pazienti arruolati nello studio sono caucasici dal Sud Italia (potenzialmente influenzati dalla dieta mediterranea), di media età (46.4 ± 5.3 anni, range 36-54 anni), in terapia antipertensiva tale da mantenere i valori di pressione arteriosa < 140-90 mmHg, con un profilo lipidico e glucidico normali e un'incidenza di fumatori del 24%. Secondo la recente carta italiana del rischio questa popolazione presenta un rischio atteso di eventi cardiovascolari di 0.1-0.2% eventi/anno nei non fumatori e di 0.2-0.4% eventi/anno nei fumatori[30]. Nonostante il rischio cardiovascolare atteso fosse basso, il totale degli eventi cardiovascolari osservati in un follow-up di 31.5 mesi (range 4-84 mesi) è stato del 4.9% eventi/anno. Questa alta incidenza di eventi è anche in forte contrasto con quella riportata nei lavori precedentemente descritti dove erano valutati pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato. È pertanto più che ovvio che la popolazione dello studio di Perticone et al.[29] non può essere considerata rappresentativa di una popolazione generale caucasica e resta inoltre da chiarire quali siano le cause di un'incidenza di eventi cardiovascolari così elevata. Pertanto, al momento attuale sono ancora necessari ulteriori studi che valutino l'impatto prognostico della disfunzione endoteliale in pazienti con basso rischio cardiovascolare.

Effetto del controllo dei fattori di rischio sulla disfunzione endoteliale

Il fatto che la disfunzione endoteliale rappresenta uno dei principali meccanismi patogenetici attraverso il quale i fattori di rischio cardiovascolare predispongono allo sviluppo di aterosclerosi e trombosi e di conseguenza agli eventi clinici, ha portato a considerare la disfunzione endoteliale un bersaglio della terapia cardiovascolare, nella speranza di offrire un beneficio aggiuntivo soprattutto per i pazienti ad alto rischio. Ovviamente uno degli approcci più logici è quello di valutare se il controllo dei vari fattori di rischio determina di per sé un miglioramento della funzione endoteliale. Tuttavia, i risultati disponibili indicano che la normalizzazione della funzione endoteliale è talvolta un evento indipendente dal controllo dei vari fattori di rischio.

Ad esempio una misura terapeutica estremamente efficace sulla disfunzione endoteliale è l'esercizio fisico. L'esercizio fisico di tipo dinamico, infatti, è in grado di migliorare la funzione endoteliale non solo in pazienti con ipertensione arteriosa[31], ma è in grado persino di prevenire la ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente che caratterizza l'invecchiamento, un evento biologico che sembrerebbe, per definizione, ineluttabile[32].

Per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa, invece, il dato interessante è che la riduzione dei valori pressori è di per sé una misura assolutamente inefficace sulla disfunzione endoteliale. Questo dato è comunque in accordo con gli studi che indicano che, mentre ipertensione arteriosa e ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente sono strettamente correlate, tuttavia non esiste una diretta relazione tra valori pressori e grado di disfunzione endoteliale[33]. Comunque alcune classi di farmaci sono estremamente efficaci nel migliorare la disfunzione endoteliale nel paziente con ipertensione arteriosa. Tra le varie classi di farmaci, quella che sembra essere più attiva è quella dei calcioantagonisti, soprattutto diidropiridinici. Numerosi studi infatti dimostrano, con rare eccezioni, che questi farmaci migliorano la

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:20:52

funzione endoteliale sia nel microcircolo periferico che nel macrocircolo coronarico. L'efficacia di questa classe di farmaci è determinata dalle specifiche proprietà antiossidanti che posseggono queste molecole, indipendenti dall'effetto di blocco dei canali del calcio[34]. Per quanto riguarda invece gli ACE-inibitori, questi dimostrano di essere efficaci soprattutto nel macrocircolo periferico e coronarico, mentre i risultati sono contraddittori nel microcircolo periferico (sono infatti efficaci nel microcircolo sottocutaneo, ma non nel microcircolo muscolare). Infine gli AT-1 antagonisti sembrano essere efficaci solo nel microcircolo sottocutaneo, mentre i pochi studi disponibili sono comunque negativi per quanto riguarda la loro efficacia nel macrocircolo periferico e nel microcircolo muscolare.

Al contrario di quanto osservato nell'ipertensione arteriosa, le evidenze sperimentali dimostrano una stretta associazione tra profilo lipidico e disfunzione endoteliale. Pertanto un miglioramento del profilo lipidico di per sé determina un miglioramento della funzione endoteliale[35]. A loro volta le statine sono farmaci estremamente efficaci sulla disfunzione endoteliale sia livello del macrocircolo che del microcircolo periferico e coronarico[35]. Quello del quale tuttora si discute è se questo effetto delle statine è totalmente causato dall'estrema efficacia di questi farmaci sul profilo lipidico oppure è parzialmente determinato da proprietà pleiotropiche di questi farmaci. Studi nell'animale da esperimento dimostrano infatti che le statine possono agire direttamente aumentando l'espressione della NOS endoteliale oltre ad agire come antiossidanti[36].

Al momento attuale comunque gli studi nell'uomo sembrano poter confermare questa possibilità senza tuttavia darne ancora una dimostrazione diretta.

È infine interessante il fatto che tutte queste classi di farmaci sono state valutate anche in pazienti ad alto rischio cardiovascolare e/o con malattia coronarica quindi con un "cluster" di fattori di rischio. Gli studi disponibili comunque confermano sostanzialmente una chiara efficacia di ACE-inibitori, AT-1 antagonisti, calcioantagonisti e statine sulla disfunzione endoteliale[33]. È vero che in letteratura esistono anche studi negativi, che comunque possono essere spiegati da differenze metodologiche.

Tuttavia, nonostante esistano numerose possibilità per intervenire farmacologicamente sulla disfunzione endoteliale, sono ancora necessari in futuro studi clinici che dimostrino che il ripristino della disfunzione endoteliale porti ad un reale vantaggio clinico in termini di riduzione di morbidità o mortalità del paziente con fattori di rischio o malattia cardiovascolare.

Lo studio della funzione endoteliale deve essere introdotto nella pratica clinica?

Se la disfunzione endoteliale è una caratteristica patologica comune a tutti i fattori di rischio cardiovascolare e rappresenta uno dei meccanismi patogenetici principali della malattia aterosclerotica e conseguentemente degli eventi cardiovascolari, sorge spontanea la domanda se la valutazione della funzione endoteliale debba essere introdotta tra gli esami che ci consentono di stratificare il rischio cardiovascolare. Purtroppo questa possibilità non è al momento ancora attuabile per numerose ragioni.

Innanzitutto sarebbe necessario identificare quale tecnica utilizzare per valutare la funzione endoteliale in ambito clinico. Questo aspetto non è di facile soluzione, in quanto l'endotelio è un organo autocrino/paracrino e la sua funzione (o disfunzione) può risultare diversa a seconda del distretto vascolare valutato o dello stimolo endotelio-dipendente impiegato. Questa "variabilità" della funzione endoteliale è chiaramente dimostrata dalla bassa correlazione che esiste quando i vari metodi sono valutati nello stesso paziente. Inoltre, tutti gli approcci sperimentali che al momento attuale vengono utilizzati per lo studio della funzione endoteliale nell'uomo, presentano importanti limitazioni metodologiche che ne rendono difficile l'applicazione su larga scala. I test che utilizzano l'infusione intrarteriosa di agonisti sono sensibili e riproducibili, ma ovviamente l'elevata invasività li rende inapplicabili in studi di popolazione. Pertanto l'unico test che potrebbe essere utilizzato in ambito clinico è sicuramente la valutazione della FMD a livello dell'arteria brachiale. Questo metodo non è invasivo e ben tollerato dai pazienti. Il problema, come già indicato in precedenza, è la sua bassa riproducibilità e sensibilità, limite "ingigantito" anche dall'assenza di una standardizzazione della metodologia comune ai vari laboratori cardiologici che utilizzano questa metodica. Nel futuro sarà quindi necessario unire le competenze specifiche che esistono in Italia per programmare una valutazione della funzione endoteliale tramite la misurazione della FMD, eseguita secondo linee guida concordate e validate dai vari laboratori.

Ovviamente l'ideale sarebbe poter avere un marker umorale di funzione endoteliale. Tuttavia, proprio il concetto di endotelio quale organo autocrino/paracrino rende estremamente difficile questa possibilità, soprattutto nei pazienti a basso rischio cardiovascolare. È infatti ragionevole ipotizzare che un marker umorale di disfunzione endoteliale possa essere misurato solo in presenza di un rischio cardiovascolare molto elevato che, per definizione, è caratterizzato da una marcata alterazione della funzione dell'endotelio. A questo riguardo esiste al momento attuale un grande interesse con la proteina C reattiva. Poiché l'aterosclerosi è ormai considerata una patologia infiammatoria, la proteina C reattiva non solo è un forte predittore di eventi cardiovascolari, ma, in pazienti con aterosclerosi coronarica presenta una significativa correlazione diretta con la FMD dell'arteria brachiale. Comunque è necessario aspettare l'esito di ulteriori studi per capire se la proteina C reattiva possa essere considerata, oltre che marker

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:20:52

di rischio cardiovascolare, anche predittore della vasodilatazione endotelio-dipendente.

Infine un altro promettente settore di ricerca è la caratterizzazione genica della funzione endoteliale. Recentemente è stata dimostrata un'associazione tra il polimorfismo $T^{-786}C$ della NOS endoteliale e la risposta all'acetilcolina in pazienti ipertesi essenziali. Inoltre, in uno studio di popolazione, lo stesso polimorfismo è un predittore indipendente di malattia coronarica aterosclerotica. Comunque, sebbene queste osservazioni siano di estremo interesse e sicuramente identificano un valido approccio allo studio della funzione endoteliale, tuttavia è necessario sottolineare che queste associazioni, anche se statisticamente significative, sono quantitativamente estremamente modeste. D'altra parte la natura poligenica dell'aterosclerosi rende difficile ipotizzare che un singolo polimorfismo possa essere responsabile di meccanismi patologici così complessi, senza poi dimenticare il ruolo fondamentale giocato anche dai fattori ambientali. Pertanto sono sicuramente necessari ulteriori studi e l'identificazione di ulteriori polimorfismi (comprese le eventuali interazioni epistatiche) prima che la caratterizzazione genetica possa diventare pratica comune dell'attività clinica.

Una volta comunque che sarà standardizzata una metodologia comune per studi di popolazione, sarà necessario stabilire la vera importanza della disfunzione endoteliale non solo come meccanismo promotore degli eventi cardiovascolari, ma anche come reale bersaglio della terapia farmacologica. Infatti è cruciale sapere se l'effetto del ripristino della funzione endoteliale, attraverso un trattamento farmacologico[33], sia direttamente associato ad un miglioramento della prognosi. Senza questo tipo di informazione, attualmente, l'alterazione della funzione endoteliale rappresenta solo un meccanismo di malattia in quanto nessun dato clinico dimostra che la terapia farmacologica 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.

Conclusioni

I fattori di rischio cardiovascolare sono caratterizzati da una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente, indice di disfunzione endoteliale. Questa alterazione sembra essere principalmente causata dalla produzione di stress ossidativo che distrugge l'NO e ne riduce quindi la sua biodisponibilità. La ridotta biodisponibilità di NO determina la produzione di un fattore iperpolarizzante che agisce come meccanismo di compenso, ma anche aumenta la produzione e l'attività biologica di sostanze vasocostrittrici e mitogene quali l'ET-1 i cui effetti sono controbilanciati, in condizioni fisiologiche, dall'attività dell'NO stesso. Un endotelio disfunzionante può favorire l'aggregazione piastrinica, la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce, l'adesione dei monociti e l'espressione delle molecole di adesione, portando quindi alla comparsa di aterosclerosi e di eventi aterotrombotici. Nonostante questa importanza strategica nella patogenesi della malattia aterosclerotica, al momento attuale la funzione endoteliale non può essere ancora considerata un parametro clinico da valutare per la stratificazione del rischio cardiovascolare. Questo limite origina essenzialmente dal fatto che nessun test ha una sufficiente fattibilità, sensibilità e specificità per poter essere impiegato nella pratica clinica quotidiana. 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 concordate e validate, possano dare una risposta definitiva al reale significato prognostico della disfunzione endoteliale, sia in termini di rischio cardiovascolare che di efficacia della terapia.

Riassunto

L'ossido nitrico prodotto dall'endotelio non solo è un potente vasodilatatore, ma anche inibisce l'aggregazione piastrinica, la proliferazione e la migrazione delle cellule muscolari lisce, l'adesione dei monociti e l'espressione delle molecole di adesione, proteggendo così la parete arteriosa dallo sviluppo dell'aterosclerosi e della trombosi. I fattori di rischio cardiovascolare sono caratterizzati dalla disfunzione endoteliale, un'alterazione principalmente causata dalla produzione di stress ossidativo che distrugge l'ossido nitrico e ne riduce quindi la sua biodisponibilità. Un endotelio disfunzionante può favorire la patogenesi dell'aterosclerosi e, in pazienti con elevato rischio cardiovascolare, una ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente è un indice predittivo di eventi cardiovascolari. Comunque, al momento attuale la funzione endoteliale non può essere ancora considerata un parametro clinico da valutare per la stratificazione del rischio cardiovascolare. Questo limite origina essenzialmente dal fatto che nessun test ha una sufficiente fattibilità, sensibilità e specificità per poter essere impiegato nella pratica clinica quotidiana. Inoltre, nessuno studio ha ancora dimostrato che un miglioramento della funzione endoteliale, che può essere ottenuto con una terapia adeguata, è associato in modo indipendente a un miglioramento della prognosi dei pazienti. È ragionevole però ipotizzare che studi multicentrici che applichino una metodica non invasiva quale la determinazione della dilatazione indotta da flusso a livello dell'arteria brachiale, seguendo linee guida concordate e validate, possano dare una risposta definitiva al reale significato prognostico della disfunzione endoteliale, sia in termini di rischio cardiovascolare che di efficacia della terapia.

Parole chiave: Eco-Doppler; Emodinamica; Metodologia; Pletismografia; Vasi coronarici; Vasi periferici.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.9.171 Thu, 10 Sep 2026, 16:20:52

Bibliografia

1. Luscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990.
2. Katusic ZS, Vanhoutte PM. Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor. Am J Physiol 1989; 257(Part 2): H33-H37.
3. Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. J Hypertens 1998; 16: 1081-98.
4. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. Lancet 1989; 2: 997-1000.
5. 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: 569-76.
6. Yasue H, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H. Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis. Circulation 1990; 81: 482-90.
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.
8. 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.
9. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation 1995; 91: 1314-9.
10. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000; 101: 1899-906.
11. Gage JE, Hess OM, Murakami T, Ritter M, Grimm J, Krayenbuehl HP. Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: reversibility by nitroglycerin. Circulation 1986; 73: 865-76.
12. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1235-41.
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: 2222-9.
14. Taddei S, Ghiadoni L, Virdis A, Buralli S, Salvetti A. Vasodilation to bradykinin is mediated by an ouabain-sensitive pathway as a compensatory mechanism for impaired nitric oxide availability in essential hypertensive patients. Circulation 1999; 100: 1400-5.
15. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Notari M, Salvetti A. Vasoconstriction to endogenous endothelin-1 is increased in the peripheral circulation of patients with essential hypertension. Circulation 1999; 100: 1680-3.
16. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. J Hypertens 2002; 20: 1671-4.
17. 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.
18. Zeiher AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, Saurbier 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.
19. Davis SF, Yeung AC, Meredith IT, et al. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year posttransplant. Circulation 1996; 93: 457-62.
20. Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. Circulation 2001; 104: 3091-6.
21. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation 2000; 101: 948-54.
22. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. Am J Cardiol 2000; 86: 207-10.
23. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. Circulation 2002; 106: 653-8.
24. 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: 2673-8.
25. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. Circulation 2002; 105: 1567-72.
26. Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. Circulation 2003; 107: 2805-9.
27. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. Circulation 2003; 108: 2093-8.
28. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1769-75.
29. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation 2001; 104: 191-6.
30. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, et al. An Italian chart for cardiovascular risk prediction. Its scientific basis. Ann Ital Med Int 2001; 16: 240-51.
31. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. Circulation 1999; 100: 1194-202.
32. 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.
33. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. Drugs 2002; 62: 265-84.
34. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension. Hypertension 2001; 37: 943-8.
35. John S, Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. J Hypertens 2000; 18: 363-74.
36. Wilson SH, Simari RD, Best PJ, et al. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 122-8.