

Rassegne

Studio della distensibilità arteriosa nell'uomo. Quali i meccanismi di modulazione, come varia in condizioni patologiche ed effetto della terapia

Cristina Giannattasio, Monica Failla, Davide Corsi, Anna Capra, Ester Meles, Gaetano Gentile, Elena Fantini, Lucia Boffi, Silvia Maestroni, Valentina Scotti, Giuseppe Mancina

Clinica Medica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza (MI), Centro Interuniversitario di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Centro Auxologico Italiano, Milano

Key words:
Arteries;
Atherosclerosis;
Therapy.

The reduction of large arterial distensibility has several adverse consequences for the cardiovascular system. This paper reviews the evidence we have obtained by measuring distensibility through quantification of changes in arterial diameter vs blood pressure changes at large elastic and middle size muscle artery sites. Evidence shows that arterial distensibility is reduced in conditions such as hypercholesterolemia, hypertension, diabetes, and congestive heart failure. In some conditions (e.g. hypertension) the alterations are not uniformly distributed in the arteries of different structure and size whereas in others (e.g. diabetes and heart failure) they are widespread. In diabetes evidence is available that distensibility changes occur early in the course of the disease. Evidence is also available that in all above conditions treatment can improve arterial distensibility thereby reversing the initial abnormality. This is due to a variable combination of structural and functional factors. However, technical ability to determine their precise role in distensibility changes in humans is limited.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (6): 467-476)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 27 maggio 2003; accettato il 30 maggio 2003.

Per la corrispondenza:
Prof. Giuseppe Mancina

Clinica Medica
Ospedale San Gerardo
Via Donizetti, 106
20052 Monza (MI)
E-mail:
giuseppe.mancina@
unimib.it

Introduzione

La riduzione della distensibilità arteriosa ha effetti sfavorevoli sull'equilibrio del sistema cardiovascolare. Innanzitutto, una riduzione dell'impedenza delle pareti arteriose aumenta il postcarico del ventricolo sinistro anche quando la pressione arteriosa è costante. Secondo, sia la pressione sistolica che la pressione differenziale possono aumentare quando la distensibilità arteriosa si riduce, alterando così in maniera avversa due importanti ed indipendenti fattori di rischio cardiovascolari^{1,2}. Terzo, la pressione diastolica può ridursi (in caso di marcato irrigidimento della parete arteriosa), compromettendo l'apporto di sostanze nutritive a quegli organi la cui perfusione avviene soprattutto durante la fase diastolica del ciclo cardiaco, per esempio il cuore. Quarto, un incremento della rigidità arteriosa (il reciproco di una riduzione della distensibilità) aumenta l'effetto traumatico della pressione intravascolare sulla parete vasale e ciò favorisce le lesioni che consentono l'inizio e

la progressione della malattia aterosclerotica³. Quinto, quando la distensibilità del vaso diminuisce, i recettori di tensione quali i barocettori, perdono la capacità di risposta alle variazioni della pressione, con conseguente danneggiamento di un meccanismo fondamentale per l'omeostasi pressoria, aumento del tono simpatico e riduzione del tono vagale⁴.

Per molti anni gli studi sulla distensibilità arteriosa sono stati limitati dalla difficoltà di misurare in maniera accurata, riproducibile e ripetibile le proprietà meccaniche delle arterie di grande calibro. Tale difficoltà è stata recentemente superata, almeno in parte, con l'impiego di tecniche che consentono una stima indiretta e globale della distensibilità arteriosa⁵, oltre che la sua quantificazione diretta in diversi distretti mediante metodiche di *eco-tracking* che misurano le variazioni del diametro dell'arteria in risposta alle variazioni della pressione arteriosa dalla diastole alla sistole⁵⁻⁷. Il nostro laboratorio ha utilizzato quest'ultima metodica 1) per ottenere informazioni sui meccanismi coinvolti nella modu-

lazione della distensibilità arteriosa, 2) per descrivere le alterazioni della distensibilità in presenza di patologia, e 3) per valutare se queste alterazioni possono essere reversibili con il trattamento. Questo lavoro descriverà alcuni dei risultati da noi ottenuti.

Misurazione della distensibilità arteriosa

La distensibilità arteriosa (rapporto tra variazione del diametro del vaso e pressione differenziale normalizzato per il diametro diastolico iniziale) può essere misurata in modo relativamente poco complesso a livello dell'arteria carotide comune e dell'aorta addominale al di sopra della biforcazione delle arterie renali. Ciò è di estrema importanza in quanto gran parte della distensibilità dell'albero arterioso (> 80%) dipende dalle arterie elastiche di grande calibro e pertanto le misurazioni ottenute su tali arterie sono spesso rappresentative della distensibilità dell'intero sistema arterioso.

Vi sono tuttavia alcune limitazioni. Per esempio, le variazioni del diametro vasale non possono essere relate alle variazioni della pressione differenziale registrate nello stesso vaso o in una sede vicina e ciò rende poco accurata la stima della distensione della parete arteriosa. A livello dell'arteria carotide è possibile ovviare solo in parte al problema registrando l'onda di polso mediante un tonometro posizionato sulla cute al di sopra del vaso tenendo però presente che anche minime variazioni della pressione applicata dall'operatore con il tonometro alterano il profilo dell'onda di polso rendendo la misura poco riproducibile. Inoltre, il respiro consente la registrazione del segnale solo per un intervallo di tempo limitato. Infine, la pressione che va esercitata sul collo può rendere la manovra potenzialmente pericolosa soprattutto nei soggetti anziani.

Va anche ricordato che le placche aterosclerotiche alterano la distensibilità arteriosa anche a notevole distanza dalla sede della placca stessa (Fig. 1)⁸ rendendo difficile distinguere se le alterazioni rilevate sono da attribuire alla malattia in sé oppure ad effetti aspecifici dell'aterosclerosi. Diventa allora importante estendere le misurazioni della distensibilità arteriosa a vasi di medio calibro come l'arteria radiale a prevalente struttura muscolare. I vantaggi che ne derivano dipendono dal fatto che a livello dell'arteria radiale le misurazioni in continuo del diametro possono essere ottenute insieme alla registrazione in continuo delle variazioni della pressione arteriosa in una sede adiacente (un dito), rendendo possibile la costruzione di curve distensibilità-pressione (Fig. 2)⁹. Ciò offre importanti informazioni poiché, dal momento che la distensibilità diminuisce con l'aumentare della pressione arteriosa dalla diastole alla sistole, è possibile il confronto della distensibilità sovrapponendo le curve ed analizzando le porzioni isobariche al fine di dare un'interpretazione meccanicistica dei risultati. In secondo luogo, dal momento che l'arteria radiale è virtualmente priva di alterazioni aterosclerotiche, le variazioni della distensibilità possono essere spiegate come alterazioni della parete vasale dovute all'effetto sistemico della patologia che si sta indagando. Terzo, l'arteria radiale può essere sottoposta ad una prolungata ischemia. Come di seguito riportato, questa manovra annulla il tono della muscolatura liscia vascolare e permette di attribuire le variazioni della distensibilità arteriosa alle alterazioni della struttura di parete. L'arteria radiale può inoltre essere sottoposta ad una breve ischemia a valle del sito di misurazione (4 min) che induce una secrezione flusso-mediata di nitrossido di azoto¹⁰ e permette così di studiare il contributo dei fattori endoteliali nel determinare il tono della muscolatura liscia vascolare e la distensibilità delle arterie.

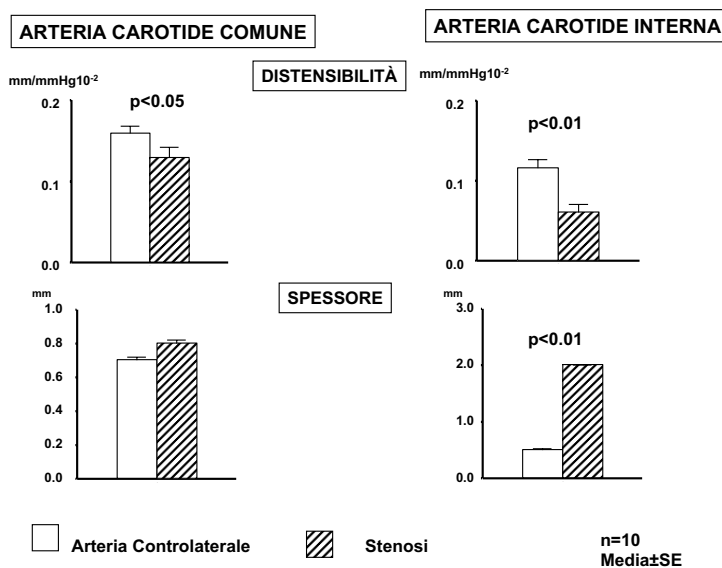


Figura 1. Distensibilità arteriosa e spessore di parete delle arterie carotide comune e interna in pazienti affetti da stenosi carotidea monolaterale. Da Giannattasio et al.⁸, modificata.

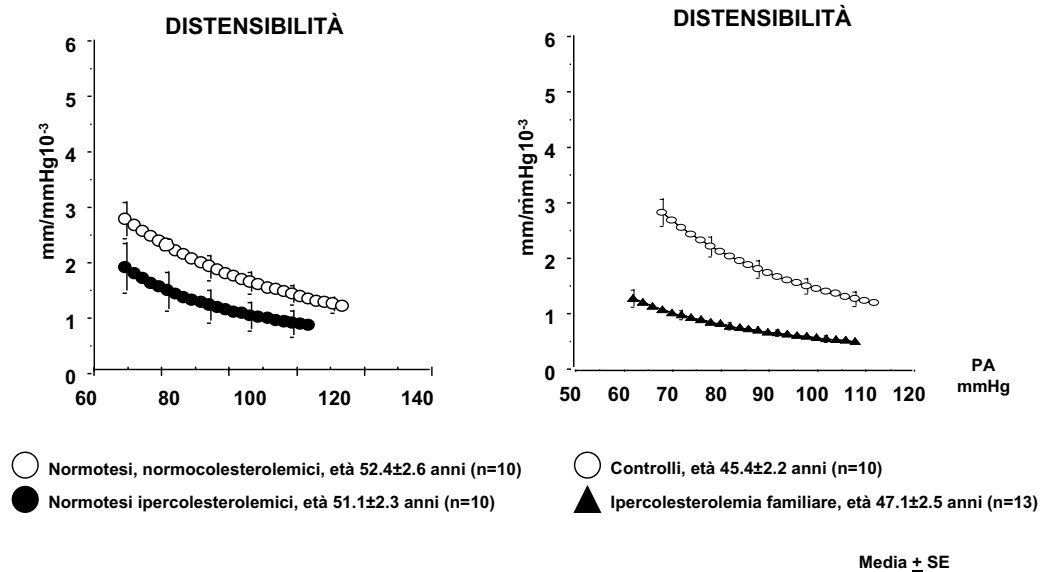


Figura 2. Curve distensibilità/pressione dell'arteria radiale in pazienti normotesi con ipercolesterolemia lieve (a sinistra) o severa (a destra). I pazienti con ipercolesterolemia severa erano eterozigoti per ipercolesterolemia familiare. PA = pressione arteriosa. Da Giannattasio et al.⁹, modificata.

Distensibilità arteriosa e patologia

Ipercolesterolemia. L'ipercolesterolemia è caratterizzata da una riduzione della distensibilità arteriosa. Questo fenomeno interessa verosimilmente tutte le arterie in quanto in questa condizione l'aumento del diametro delle arterie che accompagna un aumento della pressione arteriosa è ridotto sia nelle arterie di medio che di grande calibro^{9,11,12}. La distensibilità dell'arteria radiale è ridotta per tutto l'intervallo di pressione sistolica. Nell'ipercolesterolemia lieve la riduzione di distensibilità è moderata¹¹ (Fig. 2, pannello a sinistra) mentre nei soggetti con valori di colesterolemia marcatamente elevati a causa di un'ipercolesterolemia familiare le arterie sono molto più rigide di quelle di soggetti di controllo della stessa età⁹ (Fig. 2, pannello a destra). Ne deriva che l'alterato metabolismo lipidico danneggia le proprietà meccaniche delle arterie indipendentemente da qualsiasi effetto diretto delle lesioni aterosclerotiche. Il danno è correlato al grado di aumento della colesterolemia, dal momento che l'arteria diventa estremamente rigida quando i valori della colesterolemia sono di molto al di sopra della norma.

Diabete mellito. In pazienti con alterato metabolismo glucidico si registra un'alterata distensibilità sia delle arterie elastiche di grande calibro che delle arterie muscolari di medio calibro. Il diabete mellito di tipo II si associa ad un irrigidimento della parete arteriosa^{13,14} così come il diabete mellito di tipo I^{15,16} in cui l'irrigidimento interessa arterie di diverso spessore di parete, struttura e dimensione¹⁶. Un esempio è rappresentato nella figura 3 che mostra i dati ottenuti da un campione marcatamente rilevante di soggetti relativamente giovani con diabete di tipo I senza complicanze macrovasco-

lari¹⁶. Dal confronto con soggetti di controllo sani paragonabili per età è emerso che la distensibilità dell'arteria carotide, radiale e dell'aorta era ridotta se il paziente aveva una o più complicanze microvascolari (neuropatia, retinopatia, nefropatia) e lo era ancor più quando vi era un concomitante rialzo dei valori pressori. La distensibilità in due su tre distretti arteriosi risulta peraltro ridotta anche in soggetti senza complicanze microvascolari né ipertensione, suggerendo che l'irrigidimento sistemico dell'albero arterioso è un aspetto caratteristico della malattia diabetica e che in essa tale fenomeno può rappresentare un marcatore precoce del danno vascolare. L'aumento dell'effetto traumatico della pressione intravascolare sulla parete vasale, a causa della ridotta distensibilità, può favorire la sequenza di eventi che conduce alle lesioni aterosclerotiche che sono di comune riscontro nel diabete.

Ipercolesterolemia. Come l'ipertensione favorisce l'irrigidimento delle arterie nella malattia diabetica così l'aumento cronico della pressione arteriosa anche in assenza di un dismetabolismo lipidico o glucidico si associa ad una riduzione della distensibilità dell'intero albero arterioso¹⁷⁻²⁰. Tuttavia, gli effetti dell'aumento cronico della pressione arteriosa sulle proprietà meccaniche delle arterie a diversa struttura e dimensione sono più complessi di quelli osservati in presenza di un alterato metabolismo lipidico e glucidico. Ciò è dimostrato nella figura 4 in cui sono rappresentati i risultati ottenuti confrontando la distensibilità carotide e radiale in soggetti anziani con pressione normale, con ipertensione sistolica isolata e con ipertensione sistolica isolata e con ipertensione sistolica isolata e con ipertensione sistolica isolata²¹. Rispetto a quanto riscontrato nei normotesi la distensibilità dell'arteria carotide e radiale era ridotta nei pazienti con ipertensione sistolica isolata, mentre

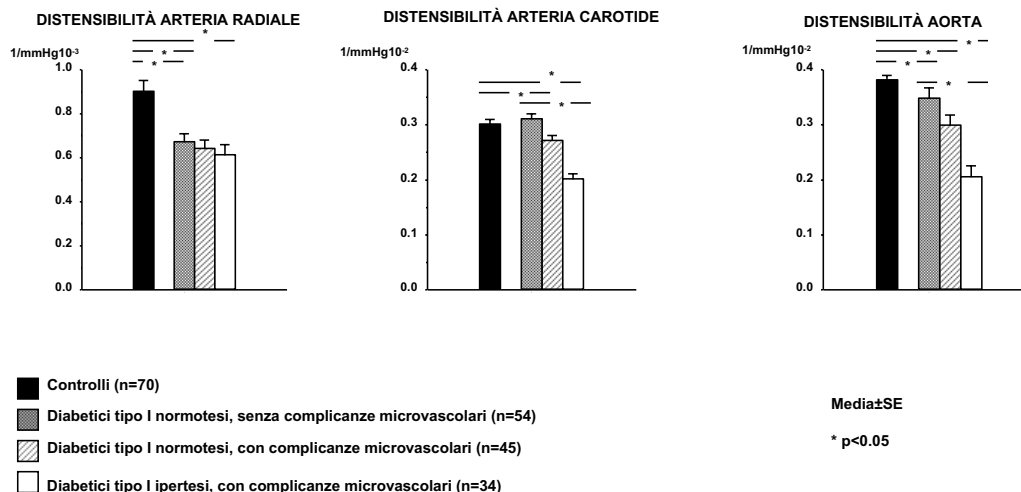


Figura 3. Distensibilità dell'arteria radiale, carotide e aorta in pazienti con diabete di tipo I (età media 43.4 ± 0.9 anni) e in controlli sovrapponibili per età (età media 33.8 ± 1.1 anni). Da Giannattasio et al.¹⁶, modificata.

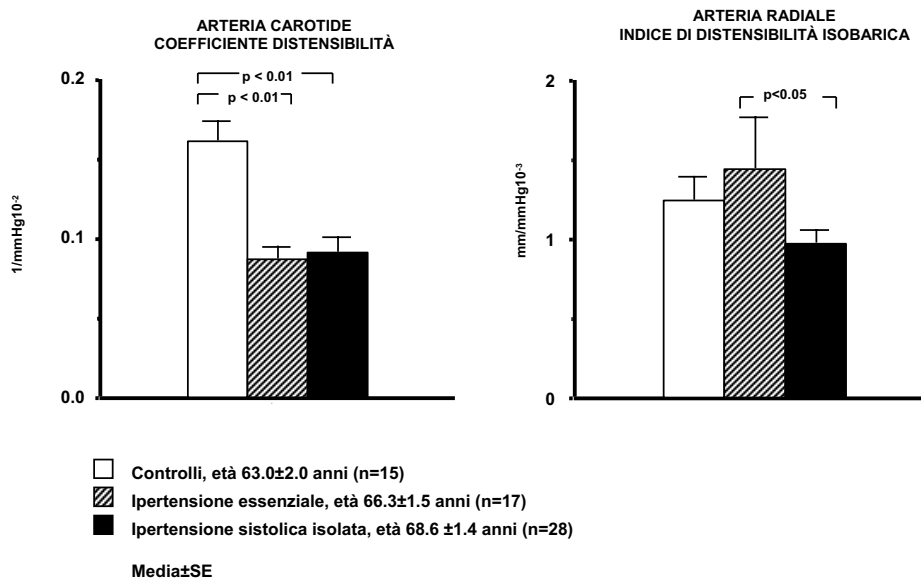


Figura 4. Distensibilità dell'arteria carotide e radiale in soggetti con ipertensione sistolica isolata, con ipertensione sisto-diastolica e normotesi. Da Stella et al.²¹, modificata.

nei pazienti con ipertensione sisto-diastolica ciò si osservava solo per la distensibilità dell'arteria carotide. Tali dati confermano quanto già osservato in precedenza in soggetti giovani con ipertensione sisto-diastolica in cui la distensibilità dell'arteria radiale risultò invariata o aumentata rispetto a quella dei controlli^{22,23}. Vi sono inoltre dati che mostrano che la distensibilità dell'arteria radiale di soggetti normotesi è praticamente indifferente all'azione dell'invecchiamento, a differenza della distensibilità dell'arteria carotide che mostra una riduzione progressiva in rapporto all'età²⁴. Ne deriva la conclusione che le variazioni della distensibilità arteriosa non sono sempre uniformi lungo l'albero arterioso ma che, al contrario, alcune condizioni fisiopatologiche possono alterare la distensibilità delle arterie ela-

stiche di grande calibro e delle arterie muscolari di medio calibro in modo eterogeneo sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo. È quindi importante poter misurare la distensibilità in tutti i distretti indagabili.

Scompenso cardiaco congestizio. Nello scompenso cardiaco la distensibilità è diffusamente ridotta come nel diabete, nell'ipercolesterolemia e nell'ipertensione sistolica isolata, a differenza di quanto avviene nell'ipertensione sisto-diastolica^{25,26}. Ciò è rappresentato nella figura 5 che riporta i risultati ottenuti in soggetti con scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA II o III in cui una ridotta frazione di eiezione si associava ad un aumento del diametro diastolico e ad una riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

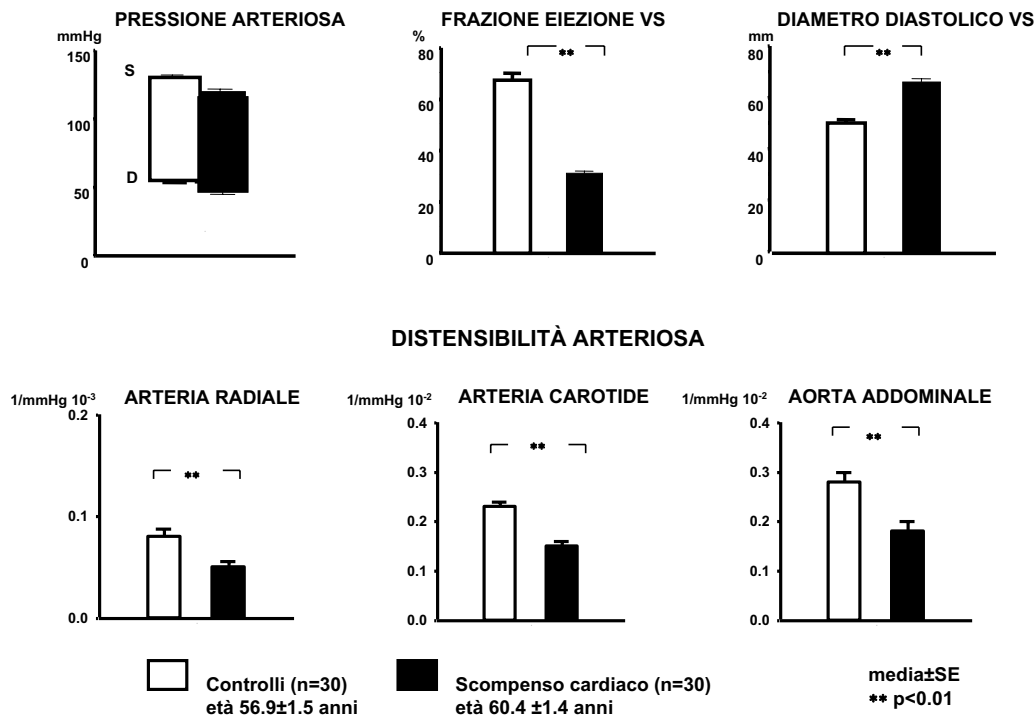


Figura 5. Pressione arteriosa, frazione di eiezione del ventricolo sinistro (VS), diametro diastolico del VS e distensibilità dell'arteria radiale, carotide e aorta in soggetti di controllo e in pazienti con scompenso cardiaco congestizio in classe funzionale NYHA II o III. Da Giannattasio et al.²⁶, modificata.

La distensibilità dell'arteria radiale, carotide ed aorta era ridotta rispetto a quella di soggetti di controllo, la riduzione raggiungendo rispettivamente il 35, 31 e 45%²⁶.

Effetti del trattamento

Numerosi studi hanno dimostrato che l'alterazione della distensibilità arteriosa osservata in alcune condizioni patologiche può regredire con il trattamento. Concentrando l'attenzione sulle malattie citate nella sezione precedente abbiamo osservato che nei soggetti con ipercolesterolemia familiare la somministrazione a lungo termine di simvastatina riduce la colesterolemia del 33% e migliora l'alterata distensibilità dell'arteria radiale tipica di questa condizione senza un concomitante effetto sulla pressione arteriosa (Fig. 6)⁹.

Abbiamo inoltre osservato che nei pazienti con scompenso cardiaco la distensibilità delle arterie elastiche di grande calibro e delle arterie muscolari di medio calibro migliorava dopo trattamento con un ACE-inibitore per alcune settimane²⁵. La distensibilità carotide ed aortica miglioravano ancor più quando i pazienti già in terapia standard con ACE-inibitori venivano sottoposti o ad una terapia con doppia dose di ACE-inibitore oppure con antagonisti dell'angiotensina II (Fig. 7)²⁶. Abbiamo infine dimostrato che l'alterata distensibilità dell'arteria carotide che caratterizza i pazienti con ipertensione arteriosa può migliorare grazie ad una riduzione cronica dei valori pressori ottenuta con un ACE-ini-

bitore o con un diuretico, senza concomitanti effetti sulla distensibilità dell'arteria radiale²⁷. Risultati simili sono stati ottenuti più recentemente dallo studio di pazienti ipertesi posti in terapia antipertensiva per 4 settimane con un calcioantagonista o un betabloccante (Giannattasio et al., dati non pubblicati dello studio ELSA). Questi dati permettono due considerazioni. Innanzitutto, l'alterata distensibilità arteriosa che accompagna l'ipercolesterolemia e lo scompenso cardiaco è reversibile per effetto di terapie che correggono i principali meccanismi fisiopatologici, vale a dire rispettivamente l'aumento della colesterolemia e l'attivazione del sistema renina-angiotensina di tali condizioni. Secondo, anche nell'ipertensione l'alterata distensibilità arteriosa può essere corretta dalla normalizzazione terapeutica dei valori pressori. Il vantaggio che ne deriva non sembra però variare con i diversi agenti antipertensivi, suggerendo che in tale circostanza il beneficio dipende principalmente dalla riduzione in sé della pressione arteriosa.

Meccanismi responsabili delle alterazioni della distensibilità arteriosa

La riduzione della distensibilità arteriosa che è stata osservata nel diabete, nell'ipertensione e nello scompenso cardiaco può essere con tutta probabilità attribuita all'alterazione dell'anatomia della parete vasale. Questa conclusione deriva dall'osservazione che la riduzione della distensibilità dell'arteria carotide e radia-

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE (n = 7) EFFETTI DEL TRATTAMENTO

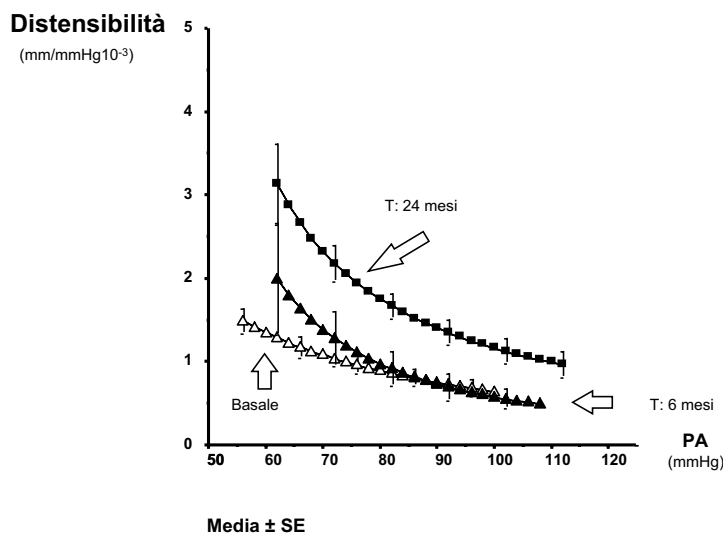


Figura 6. Curve distensibilità/pressione dell'arteria radiale in pazienti con ipercolesterolemia familiare prima e dopo la somministrazione quotidiana di 40 mg di simvastatina per 6 e 24 mesi. PA = pressione arteriosa; T = terapia. Da Giannattasio et al.⁹, modificata.

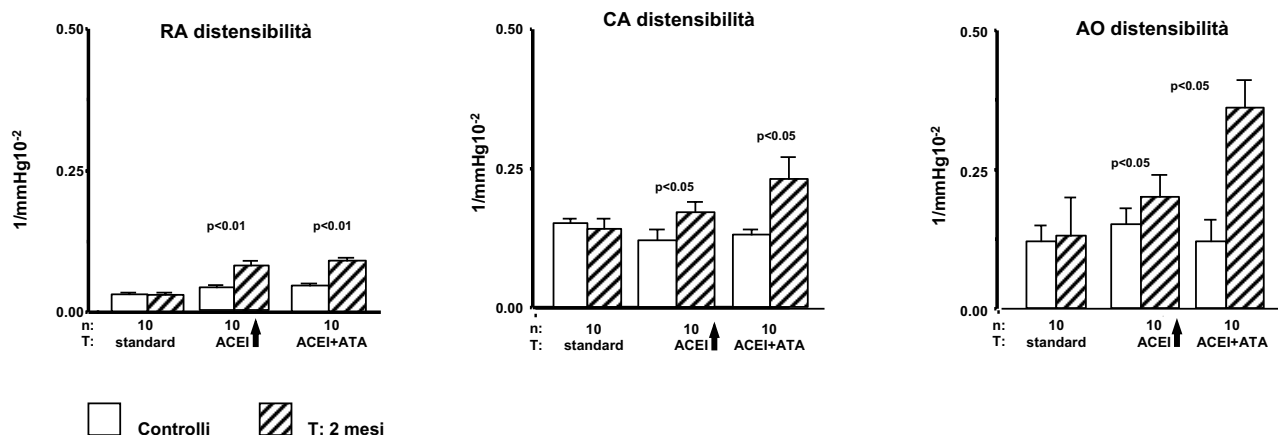


Figura 7. Distensibilità dell'arteria radiale (RA), carotide (CA) e aorta addominale (AO) in pazienti con scompenso cardiaco prima e dopo 2 mesi di terapia (T) standard (diuretico + digitale + enalapril 20 mg), prima e dopo 2 mesi in cui veniva raddoppiata la dose di enalapril a 40 mg/die oppure veniva associato l'antagonista dell'angiotensina II (ATA, losartan 50 mg/die) alla terapia standard. ACEI = ACE-inibitore. Da Giannattasio et al.²⁶, modificata.

le nel diabete correla con l'aumento concomitante dello spessore della parete dei vasi ($r = 0.35$, $p < 0.05$ per l'arteria carotide e $r = 0.22$, $p < 0.05$ per l'arteria radiale), rispettivamente¹⁶. Essa deriva anche dal fatto che simili correlazioni sono state ottenute anche tra spessore di parete e distensibilità arteriosa nei pazienti con scompenso cardiaco (carotide: $r = 0.32$, $p < 0.05$; radiale: $r = 0.38$, $p < 0.01$)²⁶. A ciò si aggiunge infine che la riduzione della distensibilità dell'arteria carotide nei pazienti con ipertensione arruolati nello studio ELSA ha mostrato anch'essa, nell'arco di vari anni, una correlazione con l'aumento concomitante dello spessore di parete ($r = 0.46$, $p < 0.01$). Tuttavia, malgrado la significatività statistica, i coefficienti di correlazione da noi rilevati in tutti gli studi dedicati al problema sono sempre risultati bassi; ne deriva che le variazioni della strut-

tura della parete sotto forma di un aumento di spessore possono essere responsabili solo in parte delle variazioni di distensibilità. Ciò è ulteriormente supportato dal fatto che, nei pazienti con ipertensione arteriosa lo spessore di parete dell'arteria radiale può aumentare anche quando la distensibilità arteriosa è ridotta (ipertensione sistolica isolata) oppure non subisce alterazioni di rilievo (ipertensione sisto-diastolica)²¹. Infine, abbiamo anche osservato che nei pazienti con ipotiroidismo un aumento dello spessore di parete dell'arteria radiale si associa paradossalmente ad un aumento piuttosto che ad una riduzione della distensibilità e che il ripristino farmacologico della condizione di eutiroidismo ha un effetto opposto²⁸. Pertanto le variazioni dello spessore di parete non riflettono sempre alterazioni di struttura in grado di modificare le proprietà mecca-

niche arteriose: infatti, in alcune situazioni il vaso è reso più distensibile anche quando lo spessore è aumentato. Possiamo ipotizzare che nell'ipotiroidismo vi sia un accumulo di mucopolisaccaridi che rendono il vaso più distensibile anche se lo spessore di parete è aumentato, e che un simile fenomeno²⁸ sia presente anche nell'ipertensione per sostituzione del tessuto connettivo con tessuti più distensibili come la muscolatura liscia²⁹.

Studi condotti in anni recenti hanno dimostrato che la distensibilità arteriosa è fortemente modulata anche da fattori "funzionali", e che tali fattori possono variare anche significativamente la distensibilità in assenza di alterazioni strutturali della parete vasale. Nelle donne, per esempio, la distensibilità dell'arteria radiale subisce sostanziali variazioni durante il ciclo mestruale (Fig. 8), ossia durante un intervallo di tempo troppo breve perché fattori strutturali possano intervenire³⁰. Inoltre, sia negli uomini che nelle donne l'abolizione improvvisa del tono simpatico mediante anestesia del plesso brachiale o anestesia epidurale lombare si associa ad un aumento marcato, rispettivamente, della distensibilità dell'arteria radiale e femorale. La distensibilità dell'arteria femorale aumenta anche nei pazienti con vasculopatia periferica dopo simpaticectomia lombare (Fig. 9)³¹. Ciò è dovuto con tutta probabilità, al rilassamento della muscolatura liscia vascolare che segue l'abolizione dell'influenza simpatica dal momento che il muscolo contratto è meno distensibile di quello rilassato. Ciò permette di concludere che il tono simpa-

tico (come pure altre sostanze in grado di aumentare la contrazione della muscolatura liscia vascolare come l'angiotensina II e le endoteline) interviene nel determinare il grado di rigidità della parete arteriosa. Ciò può verificarsi in modo spiccato nelle arterie a struttura muscolare. L'influenza del simpatico può però esercitarsi anche sulle arterie elastiche di grande calibro dal momento che la parete di questi vasi contiene anch'essa tessuto muscolare liscio innervato da fibre efferenti simpatiche. A ciò si deve il fatto che la simpaticectomia farmacologica ottenuta nei ratti (6-idrossi-dopamina) è causa di un aumento della distensibilità dell'arteria carotide³².

La modulazione funzionale della distensibilità arteriosa comprende un altro fattore la cui importanza non è stata ancora del tutto compresa, ossia la frequenza cardiaca. Nel ratto un aumento progressivo della frequenza cardiaca mediante pacing si associa ad una riduzione progressiva della distensibilità carotidea³³. Ciò è stato osservato anche in soggetti portatori di pacemaker nei quali un aumento della frequenza cardiaca è risultato associarsi ad una riduzione della distensibilità delle arterie carotide e radiale. Nei ratti una riduzione di distensibilità arteriosa frequenza-dipendente si è manifestata anche dopo simpaticectomia³² probabilmente perché il fenomeno è legato alle proprietà viscoelastiche della parete vasale che rendono la distensione di parete dipendente dal tempo disponibile alla sua realizzazione. Se l'intervallo di tempo si riduce all'aumenta-

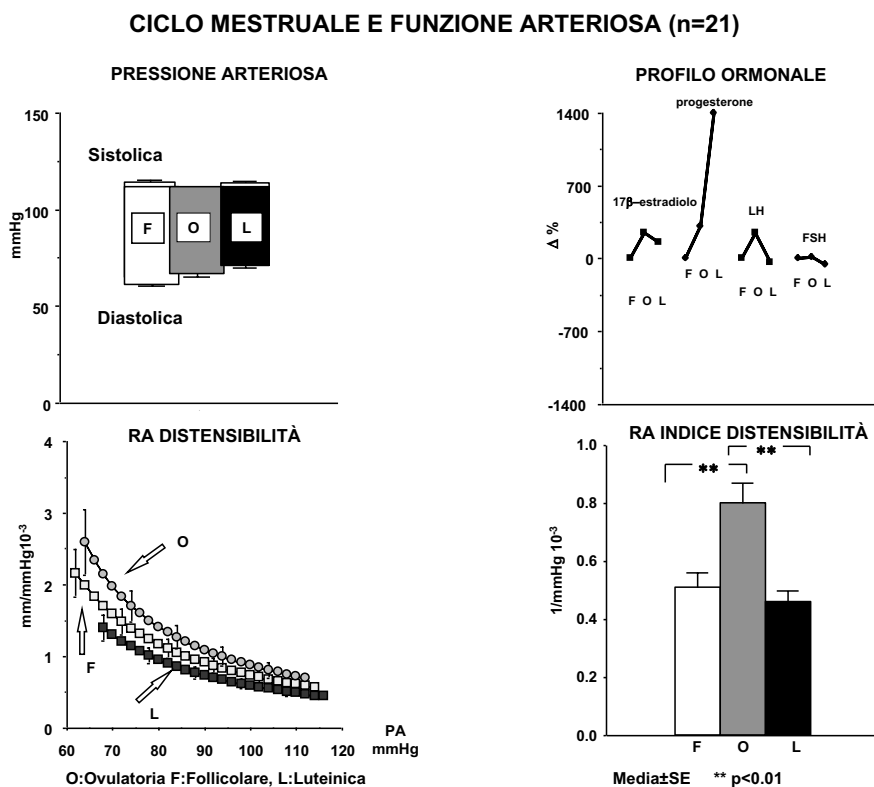


Figura 8. Pressione arteriosa (PA), profilo ormonale, curve distensibilità/pressione e indice di distensibilità dell'arteria radiale (RA) nelle tre fasi del ciclo mestruale. FSH = ormone follicolo stimolante; LH = ormone luteinizzante. Da Giannattasio et al.³⁰, modificata.

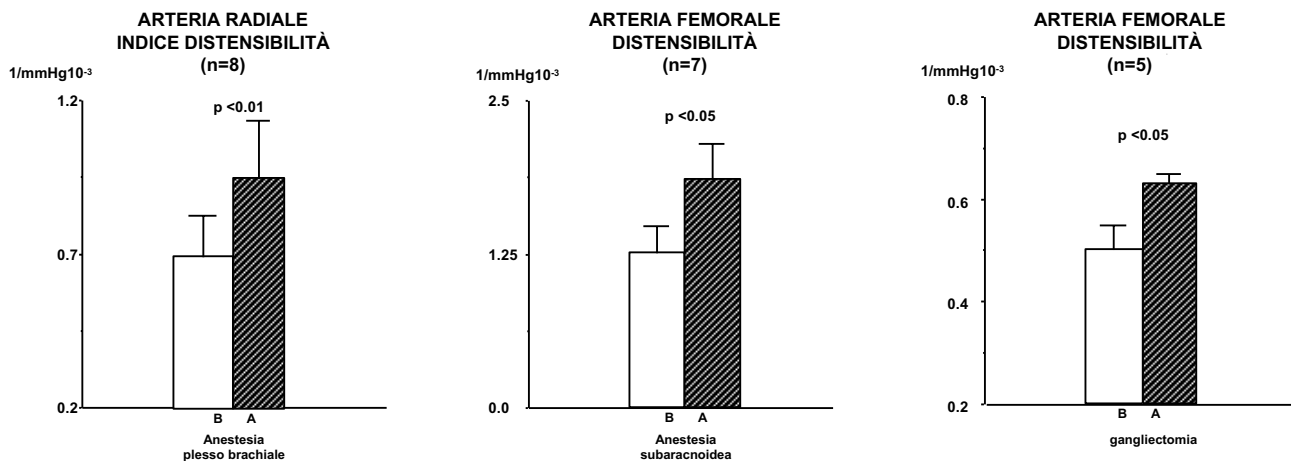


Figura 9. Aumento di distensibilità dell'arteria radiale e dell'arteria femorale dopo simpaticectomia. Da Failla et al.³¹, modificata.

re della frequenza cardiaca, la parete può comportarsi come una struttura rigida anche se normale dal punto di vista strutturale.

In conclusione, la distensibilità arteriosa è influenzata non solo da variazioni strutturali della parete (con o senza variazione di spessore) ma anche da fattori "funzionali" la cui identificazione però non è facile. È infatti irrealistico pensare a documentazioni mediante prelievo biotipico sia per la difficoltà che per il rischio legati alla manovra. È probabile che in futuro questo problema possa essere superato ricorrendo a tecniche come la risonanza magnetica nucleare o l'analisi di *backscatter* degli ultrasuoni³⁴, la cui validazione deriverà dal confronto dei risultati ottenuti con i risultati dell'esame istologico dei campioni prelevati in corso di endoarterectomia⁸. È possibile invece dedurre che variazioni di distensibilità dipendono da fattori funzionali dal momento che 1) esse si manifestano troppo pre-

cocemente rispetto ad una necessariamente più lenta variazione legata alla struttura di parete, e 2) scompaiono all'abolizione del tono muscolare indotto da una prolungata ischemia (Fig. 10). Entrambe queste affermazioni hanno tuttavia dei limiti. In primo luogo non è noto il tempo necessario perché alterazioni anatomiche possano modificare la distensibilità arteriosa. Inoltre, l'abolizione del tono della muscolatura liscia non elimina tutti i fattori "funzionali" che potrebbero influenzare le proprietà meccaniche arteriose. Utilizzando le procedure sopra descritte è stato tuttavia possibile giungere alla conclusione che 1) la marcata riduzione della distensibilità arteriosa indotta per esempio dal fumo di sigaretta dipende soprattutto da fattori funzionali³⁵⁻³⁷, 2) la rigidità arteriosa dello scompenso cardiaco ha una causa sia funzionale che strutturale^{25,26} e 3) non vi è alcun fattore funzionale nell'alterata distensibilità arteriosa presente nell'ipercolesterolemia familiare¹⁰.

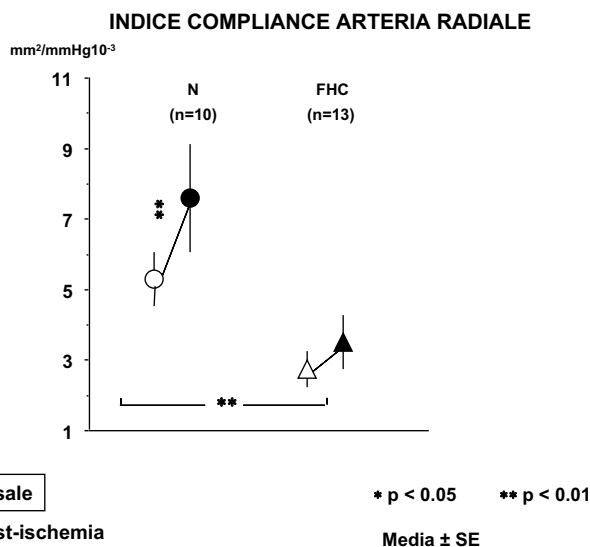


Figura 10. Aumento di distensibilità dell'arteria radiale prima e dopo (12 min) ischemia prolungata in soggetti di controllo (N) e in pazienti con ipercolesterolemia familiare (FHC). Da Giannattasio et al.⁹, modificata.

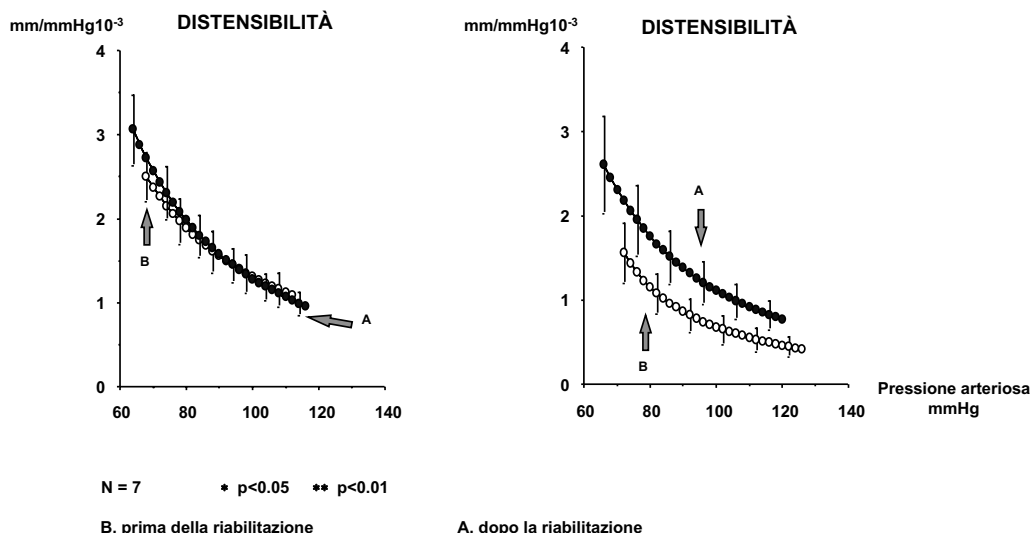


Figura 11. Curve distensibilità/pressione dell'arteria radiale valutata prima e subito dopo la rimozione di apparecchio gessato e dopo 6 settimane di riabilitazione. Da Giannattasio et al.⁴⁰, modificata.

Aumento della distensibilità arteriosa

La distensibilità arteriosa può subire non solo una riduzione ma anche un aumento. Come sopra accennato, è possibile riscontrare un aumento di distensibilità delle arterie muscolari di medio calibro nei pazienti affetti da ipotiroidismo o da ipertensione sisto-diastolica^{21,28}. Un'aumentata distensibilità è anche osservabile in condizioni più fisiologiche come per esempio dopo prolungato allenamento fisico. Il gruppo di Cameron³⁸ ha dimostrato un aumento della compliance arteriosa (che si differenzia dalla distensibilità perché la misura non viene normalizzata per il diametro iniziale del vaso) negli atleti rispetto a soggetti sedentari. Noi abbiamo anche dimostrato che la distensibilità dell'arteria radiale 1) è maggiore a carico dell'arto sottoposto a più intenso sforzo fisico (come nei giocatori di baseball) rispetto al controlaterale³⁹ e 2) si riduce marcatamente dopo una prolungata immobilità causata dal posizionamento di un apparecchio gessato (Fig. 11)⁴⁰. Questi risultati mostrano tra l'altro che l'allenamento fisico ha tra i suoi effetti quello di modulare le proprietà meccaniche delle pareti arteriose. Non è noto tuttavia se tale modulazione sia mediata da meccanismi strutturali o funzionali indotti dall'esercizio stesso.

Riassunto

La riduzione della distensibilità arteriosa ha numerose conseguenze sul sistema cardiovascolare. Questo lavoro presenta i risultati da noi ottenuti misurando la distensibilità arteriosa come rapporto tra la variazione del diametro del vaso e della pressione arteriosa a livello di arterie elastiche di grande calibro e di arterie muscolari di medio calibro. Abbiamo dimostrato che

la distensibilità arteriosa è ridotta in diverse condizioni come l'ipercolesterolemia, l'ipertensione arteriosa, il diabete e lo scompenso cardiaco congestizio. In alcune patologie (per esempio l'ipertensione) le alterazioni non sono uniformemente distribuite tra arterie a struttura e dimensione diverse, mentre in altre condizioni (come il diabete e lo scompenso cardiaco) esse sono più estese e nel diabete una riduzione della distensibilità è presente prima ancora della comparsa delle complicanze microvascolari. Abbiamo anche osservato che in tutte queste condizioni patologiche il trattamento può migliorare la distensibilità arteriosa, verosimilmente per effetto di una combinazione variabile di fattori strutturali e funzionali. Esistono tuttavia ancora importanti limitazioni tecniche nel definire il preciso ruolo di questi meccanismi nel modificare la distensibilità di questi vasi.

Parole chiave: Arterie; Aterosclerosi; Terapia.

Bibliografia

- Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-60.
- Benetos A, Safar M, Rudnichi A, et al. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-5.
- Booth RF, Martin JF, Honey AC, Hassall DG, Beesley JE, Moncada S. Rapid development of atherosclerotic lesions in the rabbit carotid artery induced by perivascular manipulation. *Atherosclerosis* 1989; 76: 257-68.
- Mancia G, Mark AL. Arterial baroreflexes in humans. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. *Handbook of physiology. Section 2: The cardiovascular system*. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1983; 3: 755-95.

5. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens* 1999; 17: 1-4.
6. Kool MJF, Van Merode T, Reneman RS, Hoeks AP, Struyker Boudier H, Van Bortel LM. Evaluation of reproducibility of a vessel wall movement detector system for assessment of large artery properties. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 610-4.
7. Langewouters GJ, Wesseling KH, Goedhard WJ. The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *J Biomech* 1984; 17: 425-35.
8. Giannattasio C, Failla M, Emanuelli G, et al. Local effects of atherosclerotic plaque on arterial distensibility. *Hypertension* 2001; 38: 1177-80.
9. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, et al. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996; 124: 249-60.
10. 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.
11. Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, et al. Combined effects of hypertension and hypercholesterolemia on radial artery function. *Hypertension* 1997; 29: 583-6.
12. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2070-5.
13. Hopkins KD, Lehmann ED, Jones RL, Turay RC, Gosling RG. A family history of NIDDM is associated with decreased aortic distensibility in normal healthy young adult subjects. *Diabetes Care* 1996; 19: 501-3.
14. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation* 1995; 91: 1432-43.
15. Kool MJ, Lambert J, Stehouwer CD, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Van Bortel LM. Vessel wall properties of large arteries in uncomplicated IDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 618-24.
16. Giannattasio C, Failla M, Piperno A, et al. Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 987-94.
17. Beltran A, McVeigh G, Morgan D, et al. Arterial compliance abnormalities is isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1007-11.
18. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-5.
19. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-7.
20. Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ, et al. Pulse waveform analysis of arterial compliance: relation to other techniques, age, and metabolic variables. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1243-9.
21. Stella ML, Failla M, Mangoni AA, Carugo S, Giannattasio C, Mancia G. Effects of isolated systolic hypertension and essential hypertension on large and middle-sized artery compliance. *Blood Press* 1998; 7: 96-102.
22. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, et al. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 89-98.
23. Hayoz D, Rutschmann B, Perret F, et al. Conduit artery compliance and distensibility are not necessarily reduced in hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 7-9.
24. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, Asakawa T, Hirai T. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res* 1987; 21: 678-87.
25. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, et al. Alterations of radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 381-5.
26. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, et al. Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1275-82.
27. Girerd X, Giannattasio C, Moulin C, Safar M, Mancia G, Laurent S. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1064-73.
28. Giannattasio C, Rivolta MR, Failla M, Mangoni AA, Stella ML, Mancia G. Large and medium sized artery abnormalities in untreated and treated hypothyroidism. *Eur Heart J* 1997; 18: 1492-8.
29. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 26: 355-62.
30. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, et al. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1925-9.
31. Failla M, Grappiolo A, Emanuelli G, et al. Sympathetic tone restrains arterial distensibility of healthy and atherosclerotic subjects. *J Hypertens* 1999; 17: 1117-23.
32. Mircoli L, Mangoni AA, Giannattasio C, Mancia G, Ferrari AU. Heart rate-dependent stiffening of large arteries in intact and sympathectomized rats. *Hypertension* 1999; 34 (Part 1): 598-602.
33. Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Mancia G, Ferrari AU. Effect of sympathectomy on mechanical properties of common carotid and femoral arteries. *Hypertension* 1997; 30: 1085-8.
34. Ciulla MM, Paliotti R, Ferrero S, Vandone P, Magrini F, Zanchetti A. Assessment of carotid plaque composition in hypertensive patients by ultrasonic tissue characterization: a validation study. *J Hypertens* 2002; 20: 1589-96.
35. Giannattasio C, Mangoni AA, Stella ML, Carugo S, Grassi G, Mancia G. Acute effects of smoking on radial artery compliance in humans. *J Hypertens* 1994; 12: 691-6.
36. Failla M, Grappiolo A, Carugo S, Calchera I, Giannattasio C, Mancia G. Effects of cigarette smoking on carotid and radial artery distensibility. *J Hypertens* 1997; 15 (Part 2): 1659-64.
37. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Renemann RS, Van Bortel LM. Short and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881-6.
38. Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol* 1997; 273 (Part 2): H2186-H2191.
39. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, et al. Effects of physical training of the dominant arm on ipsilateral radial artery distensibility and structure. *J Hypertens* 2001; 19: 71-7.
40. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, et al. Effects of prolonged immobilization of the limb on radial artery mechanical properties. *Hypertension* 1998; 32: 584-7.