

Disfuncția endotelială – de la mecanisme moleculare la cuantificare și tratament în practica medicală

Endothelial dysfunction – from molecular mechanism to quantification and treatment in medical practice

Asist. Univ. Dr. Elena POPA, Asist. Univ. Asoc. Maria Gabriela TRAIAN, Asist. Univ. Dr. Agnes BACUSCA, Drd. Alamir DIAA, Prof. Dr. Rodica PETROVANU, Șef Lucr. Dr. Adorata Elena COMAN

Facultatea de Medicină, Disciplina Medicina Familiei, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Endoteliul vascular nu este doar o simplă barieră, ci este un organ complex, cu funcție auto- și paracrină, care asigură prima linie fiziologică de apărare împotriva aterosclerozei. Disfuncția endotelială (DE) este definită ca reducerea biodisponibilității substanțelor vasodilatatoare, în particular a oxidului nitric (NO) și creșterea celor vasoconstrictoare. Alături de consecințele sale structurale și funcționale, remodelarea și rigiditatea arterială, DE reprezintă legătura dintre factorii de risc cardiovasculari și inițierea aterosclerozei, precum și elementul principal care determină complicarea acesteia. Ca o consecință, s-au dezvoltat strategii terapeutice capabile să amelioreze funcția endotelială și să îmbunătățească prognosticul cardiovascular.

Cuvinte cheie: disfuncție endotelială, factor de risc cardiovascular, ateroscleroză, microalbuminurie

ABSTRACT

Vascular endothelium (VE) is not just a simple barrier, but is a complex organ, auto- and paracrine, which provides the first line of physiological defense against atherosclerosis. Endothelial dysfunction (ED) is defined as reducing the bioavailability of vasodilators, particularly nitric oxide (NO) and increasing the effects of vasoconstrictors. Along with its structural and functional consequences, remodeling and arterial stiffness, ED represents the link between cardiovascular risk factors and initiation of atherosclerosis, as well as the main element, which complicated its evolution. As a consequence it has been developed therapeutical strategies capable of improving endothelial function and so cardiovascular prognosis.

Keywords: endothelial dysfunction, cardiovascular risk factor, atherosclerosis, microalbuminuria

Adresă de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Adorata Elena Coman, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași
E-mail: acoman@iasimednet.ro

INTRODUCERE

Endoteliul vascular nu este doar o simplă barieră, ci este un organ complex, cu funcție auto-și paracrină, care asigură prima linie fiziologică de apărare împotriva aterosclerozei (1,2,3). Pe la mijlocul secolului XX, studiile de microscopie electronică ale lui Palade referitoare la peretele vascular (5) și descrierea lui Gowan referitoare la interacțiunea dintre limfocite și endoteliul venulelor (6) au determinat rolul activ al endoteliului în circulație. De atunci, numeroasele studii au elucidat informațiile pe care le avem în prezent, și anume un endoteliu dinamic, heterogenic, un organ cu funcție de sinteză, secreție metabolică și imunologică (1,7).

DISFUNCTIA ENDOTELIALĂ

Disfuncția endotelială este definită ca reducerea biodisponibilității substanțelor vasodilatoare, în particular a oxidului nitric (NO) și creșterea celor vasoconstrictoare (). Alături de consecințele sale structurale și funcționale, remodelarea și rigiditatea arterială, reprezintă legătura dintre factorii de risc cardiovasculari și inițierea aterosclerozei, precum și elementul principal care determină complicarea acesteia (Fig. 1).

Disfuncția endotelială reprezintă calea comună responsabilă pentru manifestările vasoconstrictorii, inflamatorii și trombotice ale aterosclerozei. Ea se exprimă printr-o serie de manifestări patologice: afectarea vasodilatației dependente de endoteliu, reducerea sintezei și eliberării de oxid nitric, asociată cu scăderea inhibiției agregării plachetare, creșterea nivelurilor de endo-

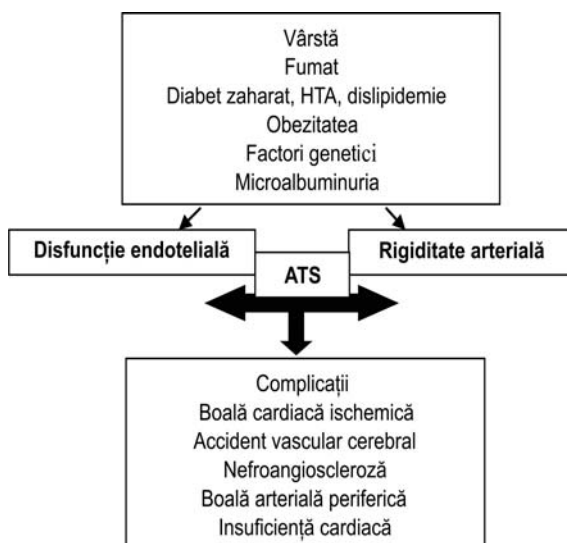


FIGURA 1. Evoluția disfuncției celulare spre ateroscleroză (3)

telină, care determină vasoconstricție anormală, creșterea nivelurilor de ADMA (asimetric dimetilarginina-inhibitor competitiv endogen al sintezei oxidului nitric) (3).

SINDROMUL METABOLIC ȘI DISFUNCTIA ENDOTELIALĂ

Numeroase anomalii metabolice din sindromul metabolic, incluzând hiperglicemia, excesul de acizi grași și insulinorezistența, determină disfuncția celulei endoteliale prin afectarea sintezei și degradării oxidului nitric (6,7,8). Cinci mecanisme moleculare sunt implicate în producerea disfuncției endoteliale determinate de hiperglicemie:

1. Activarea protein-kinazei C pe calea diacilglicerolului.
2. Intensificarea căii hexozaminelor.
3. Amplificarea glicării avansate și formarea produșilor finali de glicare.
4. Intensificarea căii polioli.
5. Activarea factorului nuclear de transcripție proinflamator, factorul kappa B (Fig. 2).

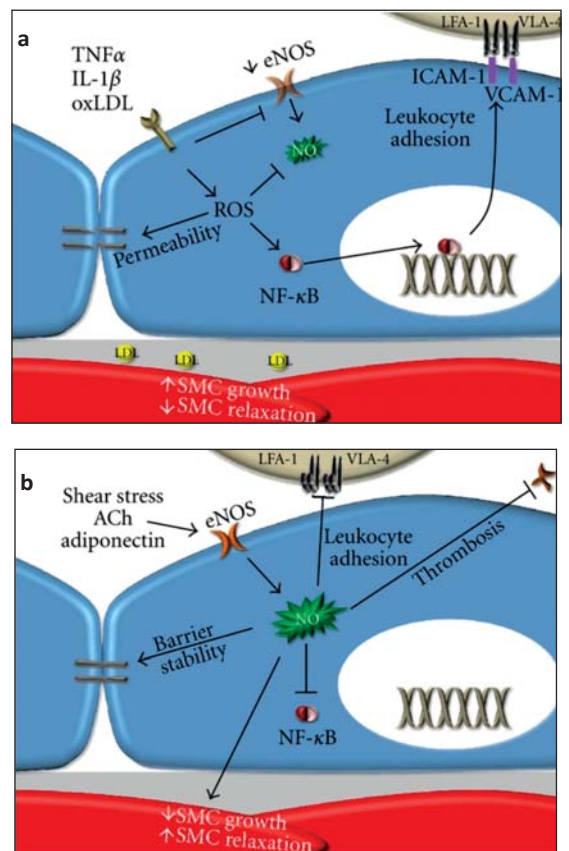


FIGURA 2. Disfuncția endotelială și activarea celulelor endoteliale: (a) Citokinele și LDL oxidate stimulează permeabilitatea celulei endoteliale și expresia genelor inflamatorii dependente de NF-κB. Radicalii liberi de oxigen par a juca un rol central, mediind ambele răspunsuri (b) (7).

Evaluarea funcției endoteliale se poate face prin: (1) metode imagistice, invazive sau non-invazive, asociate cu diverși stimuli farmacologici sau fiziologici; (2) determinarea markerilor biochimici; (3) teste genetice moleculare (Tabelul 1) (11,12).

TABELUL 1. Tehnici utilizate pentru evaluarea funcției endoteliale

1. Tehnici imagistice	Invazive	Non-invazive
Coronarian	Angiografia coronariană cantitativă cu stimulare farmacologică Ecografia Doppler intracoronariană cu stimulare farmacologică	Tomografia prin emisie de pozitroni Imagistica prin rezonanță magnetică Ecografia de înaltă rezoluție (FMD)
Periferic	Măsurarea fluxului sanguin brahial prin pletismografie gauge-strain după perfuzia intra-arterială de agenți vasoactivi	Teste la nivelul patului vascular al antebrațului (gauge-strain pletismography)
Micro-circulație	Biopsie subcutană	Teste la nivelul microcirculației (Doppler prin laser digital)
2. Determinarea markerilor biochimici		
3. Determinarea markerilor genetici		

TEHNICI NON-INVAZIVE DE EVALUARE A FUNCȚIEI ENDOTELIALE

În ultimii ani s-au dezvoltat noi tehnici imagistice non-invazive de evaluare a funcției endoteliale. Cele aplicate la nivel coronarian, cum ar fi tomografia prin emisie de pozitroni (PET) sau rezonanță magnetică (MRI), asociate eventual cu injectarea de agenți vasoactivi, nu pot fi folosite pe scară largă din cauza accesibilității reduse și a costurilor ridicate. În consecință, au apărut metodele non-invazive la nivel periferic în screening-ul aterosclerozei subclinice: vasodilatația mediată de flux (VMF), pletismografia gauge-strain (evaluarea hiperemiei reactive), metoda Laser-Doppler, viteza undei de puls ("pulse wave velocity", PWV), măsurarea grosimii intimă-medie carotidiană, măsurarea indicelui gleznă-braț, markerii biochimici ai disfuncției endoteliale.

Disfuncția endotelială sau pierderea/reducerea capacității sale de apărare față de factorii proaterogeni se evaluează prin cuantificarea funcțiilor sale. De exemplu, cuantificarea moleculelor de adeziune circulante, substanțelor proaterogene, antifibrinolitice, evaluarea markerilor serici inflamatori etc. Toate acestea sunt markeri indirecti ai capacității endoteliale de a

TABELUL 2. Markerii disfuncției endoteliale și ai inflamației vasculare – modificat după (11)

Molecule	Sursa principală	Funcții biologice
ICAM-1	Celule endoteliale, leucocite	Promovează migrarea și aderarea leucocitară
VCAM-1	Celule endoteliale, celule musculare netede la nivel vascular	Promovează aderarea leucocitelor
Selectina – E	Celulele endoteliale activate	Promovează legarea și rularea leucocitelor
Selectina – P	Celulele endoteliale (corpusul Weibel Palade), plachete (granulele α)	Interacțiunea celule endoteliale/plachete-leucocite
CD40Ls	Plachete activate, limfocite T, celule endoteliale, celule musculare netede la nivel vascular, macrofage, mastocite	Promovează expresia moleculelor de adeziune, a factorului tisular și metaloproteinazelor, eliberarea de chemokine, generarea speciilor reactive de oxigen, proliferarea celulelor B, inhibarea apoptozei celulelor B
Interleukina 6	Celule endoteliale, macrofage, fibroblast, celule T	Induce proteinele de fază acută (ex. PCR), crește producția de anticorpi, promovează generarea de limfocite citotoxice
Interleukina 18	Macrofage	Promovează expresia moleculelor de adeziune și metaloproteinazelor și recrutarea celulelor inflamatorii
TNFα	Macrofage	Promovează expresia moleculelor de adeziune, recrutarea celulelor inflamatorii și activarea celulelor T și B
Proteina C reactivă înalt selectivă	Ficat	Promovează supraexpresia moleculelor de adeziune, chemoatracți, chemokine, generarea speciilor reactive de oxigen; reduce supraviețuirea celulelor endoteliale progenitoare și diferențierea
8-iso-prostaglandin F2α	Peroxidarea lipidică non-enzimatică	Promovează activarea plachetară, expresia factorului tisular și asimilarea de LDL oxidate de către macrofage
ET-1	Endotelium, celule musculare netede la nivel vascular	Vasoconstricție, supraexpresia moleculelor de adeziune; promovează proliferarea celulelor musculare netede la nivel vascular.
Metaloproteinaze	Macrofage	Fiziologic implicate în remodelarea tisulară, în supraexpresie favorizează instabilitatea plăcii.

ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1; CD40Ls: ligandul CD40 solubil; TNFα: factorul de necroză tumorală α; ET-1: endotelina-1; PCR: proteina C reactivă.

se apăra împotriva unor noi leziuni aterosclerotice sau în avansarea celor existente (Tabelul 2) (11,12).

Microalbuminuria este un marker precoce de boală renală cronică și disfuncție endotelială, și se asociază cu creșterea riscului de pierdere a funcției renale, de evenimente cardiovasculare și a mortalității de orice cauză. Microalbuminuria este relativ frecvent întâlnită la pacienții cu anomalii metabolice, acesta fiind motivul pentru care World Health Organization a inclus acest element în diagnosticul sindromului metabolic. Totuși, microalbuminuria rămâne un subiect controversat în diagnosticul sindromului metabolic. Într-adevăr, criteriile Adult Treatment Panel III (ATP III) și criteriile American Heart Association pentru definiția sindromului metabolic au exclus microalbuminuria. Factori de risc cunoscuți a influența microalbuminuria (Garg J.P., Bakris G.L. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vascular Medicine* 2002;7: 35-43): creșterea indicelui de masă corporală; creșterea tensiunii arteriale (sistolice, diastolice, medie); modificarea profilului lipidic; insulinorezistență (hiperinsulinemie); fumat; sensibilitatea la sare; vârsta înaintată. Prezența microalbuminuriei amplifică foarte mult morbi-mortalitatea cardiovasculară atât la diabetic, cât și la non-diabetici. Studiile observaționale în populația generală au evidențiat o creștere a mortalității totale și de cauză cardiovasculară (Fig. 3) (15).

Disfuncția endotelială, coronariană sau sistemică, reprezintă un factor de prognostic puternic și independent pentru evenimentele cardiovasculare majore.

MĂSURI TERAPEUTICE PENTRU AMELIORAREA DISFUNCȚIEI ENDOTELIALE

Ca o consecință a rolului major jucat de disfuncția endotelială și rigiditatea arterială în inițierea și promovarea aterosclerozei, s-au dezvoltat strategii terapeutice capabile să amelioreze funcția endotelială și să îmbunătățească prognosticul cardiovascular. Astfel, studii experimentale și clinice au arătat beneficiul unor clase de medicamente sau a unor măsuri non-farmacologice (Tabelul 3) (16,17).

Unele **măsuri non-farmacologice** pot stimula producția și eliberarea de NO și pot fi folosite în prevenția bolilor cardiovasculare. Modificarea stilului de viață/Efortul fizic reprezintă un important factor implicat în reducerea riscului cardiovascular evidențiindu-se în repetate rânduri că efortul fizic îmbunătățește funcția endotelială la indivizii sănătoși și în diverse stări patologice precum HTA, insuficiența cardiacă și boala cardiacă ischemică. Efectele sunt mediate în principal de creșterea biodisponibilității. Modificarea comportamentului alimentar – Dieta săracă în grăsimi și bogată în fructe și legume este reco-

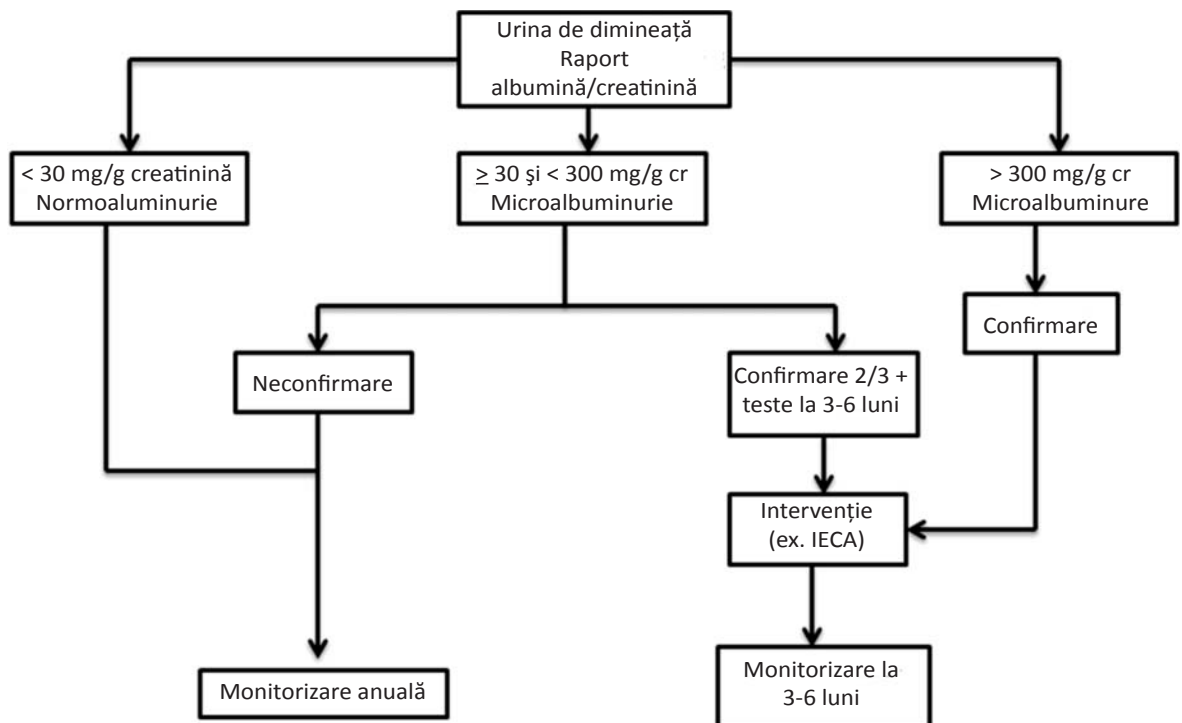


FIGURA 3. Detectarea și monitorizarea microalbuminuriei – modificat după (15)

mandată de AHA (American Heart Association) pentru scăderea riscului cardiovascular (20,21).

TABELUL 3. Efectul intervenției pe funcția endotelială și asupra evenimentelor cardiovasculare – modificat după (16,17)

Intervenția	Efectul pe funcția endotelială	Efectul cardiovascular
Hipolipemiante	+	+
Întreruperea fumatului	+	+
Exercițiile fizice	+	+
IECA	+	+
Sartani	+	+
Acizi grași omega-3	+	+
Controlul glicemic în DZ	+	+
Terapia de substituție hormonală	±	-
Vitamina E	±	-
Antioxidanți	-	-
L-arginina	+	?
Flavonoizii	+	?
Vitamina C	+	?
Folații	+	?
Tetrahidrobiopterina	+	?
Inhibarea proteinkinazei-C	+	?
Inhibarea ciclooxygenazei-2	+	?
Inhibarea tromboxanului A2	+	?
Troglitazona în tratamentul diabetului		?
Inhibarea xantin-oxidazei		?
Inhibarea factorului de necroză tumorală		?

„+“: dovezile indică o îmbunătățire; „-“: nu s-a demonstrat nici un efect sau vreo îmbunătățire; „?“: date insuficiente până în prezent.

rială, sunt anomalii sistemice și reprezintă elemente esențiale în inițierea și progresia procesului de ateroscleroză. Din ce în ce mai multe dovezi clinice susțin că prezența factorilor de risc cardiovascular nu reprezintă singurul determinant al disfuncției endoteliale. Mai mult, integritatea funcțională a endotelului vascular depinde de echilibrul între factorii de risc cardiovascular și elementele vasculoprotective individuale, incluzând factorii genetici. Prezența disfuncției endoteliale și a remodelării arteriale atât în circulația coronariană, cât și în cea sistemică, poate fi privită ca factor independent de prognostic pentru evenimentele cardiovasculare majore, evaluarea lor prin metode validate putând fi integrată în calcularea profilului de risc cardiovascular global. În consecință, identificarea precoce a disfuncției endoteliale reprezintă o țintă terapeutică principală în prevenirea procesului de ateroscleroză, permițând alegerea unor strategii terapeutice optime pentru ameliorarea prognosticului cardiovascular (Tabelul 4) (21,22).

TABELUL 4. Utilitatea clinică a evaluării disfuncției endoteliale – modificat după (22)

Utilitatea clinică a evaluării disfuncției endoteliale
<ul style="list-style-type: none"> • Identificarea unor noi factori de risc cardiovascular • Investigarea mecanismelor aterosclerozei și disfuncției vasculare • Marker surrogat al riscului cardiovascular pentru studii intervenționale populaționale • Screening-ul indivizilor cu potențial risc cardiovascular • Evaluare preoperatorie • Monitorizarea răspunsului la terapie în strategiile de prevenție primară și secundară

UTILITATEA CLINICĂ A CUANTIFICĂRII FUNCȚIEI ENDOTELIALE

Disfuncția endotelială și consecințele ei structurale, creșterea rigidității și remodelarea arte-

BIBLIOGRAFIE

1. Hadi A.R., Hadi, Jassim A.I., Suwaidi. Endothelial Dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3(6):853-876).
2. Grundy S.M. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5:295-309.
3. Florescu Maria, Cintează M., Vinereanu D. De la disfuncție endotelială și rigiditate arterială la ateroscleroză: implicații diagnostice, prognostice și terapeutice. *Progrese în cardiologie*, vol II:16-17.
4. Maadamanchi N.R., Vendrov A., Runge M.S. Oxidative stress and cardiac disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 29-38.
5. Hadi A.R., Cornelia S. Carr, A.I. Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular Health and Risk Management* 2005; 1(3):183-198.

6. Hadi A.R, Hadi, Jassim A,I, Suwaidi. Endothelial Dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3(6):853-876.
7. Cozma Angela, Orasan Olga, Sampelean D., Fodor Adriana, Vlad C., Negrean V. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Rom J Intern Med* 2009; 47(2):133-140.
8. Deedwania P.C. Diabetes is a vascular disease: the role of endothelial dysfunction in pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes. *Cardiol Clin* 2004; 22:505-509.
9. Juonala M., Viikari J.S., Alftan G., Marniemi J., Kahonen M., Taittonen L., Laitinen T., Raitakari O.T. Brachial artery flow-mediated dilation and asymmetrical dimethylarginine in the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2007; 116: 1367-1373).
10. Funk S.D., Yurdagul Jr. A., Wayne Orr A. Hyperglycemia and Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis: Lessons from Type 1 Diabetes. *International Journal of Vascular Medicine* 2012.
11. Tousoulis D., Antoniadis C., Stefanadic C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart* 2005;91:553-558.
12. Verma S., Buchanan M.R., Anderson T.J. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108:71-74.
13. Vallance P., Leone A., Calver A., Collier J., Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339:572-5.
14. Libby P. Current concept of the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:356-372.
15. Deanfield J. 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.
16. Lambers Heerspink H.J., Brinkman J.W., Bakker S.J., Gansevoort R.T., de Zeeuw D. Update on microalbuminuria as a biomarker in renal and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006, 15:631-6.
17. Ochodnický P., Henning R.H., van Dokkum R.P., de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006, 47 (Suppl 2):S151-62.
18. Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q., Zinman B., Dinneen S.F., Hoogwerf B., Hallé J.P., Young J., Rashkow A., Joyce C., Nawaz S., Yusuf S., HOPE Study Investigators: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001, 286:421-6.
19. Krauss R.M., Eckel R.H., Howard B., et al. AHA dietary guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102:2284-99).
20. Smith S.C. Jr., Blair S.N., Bonow R.O., et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1581-3.
21. Widlansky M.E., et al. The Clinical Implications of Endothelial Dysfunction. *JACC* 2003; 42(7):1149-60.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro