

Endotelna disfunkcija u „enigmatskoj slagalici“ kardiovaskularnih bolesti

Ružić, Alen; Miletić, Bojan; Iskra Nola, Aleksandra; Peršić, Viktor; Ražov Radas, Melanija; Včev, Aleksandar

Source / Izvornik: **Medicinski Glasnik, 2009, 6, 2 - 15**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:657627>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



Endotelna disfunkcija u „enigmatskoj slagalici“ kardiovaskularnih bolesti

Alen Ružić¹, Bojan Miletić¹, Alexandra Iskra Nola², Viktor Peršić¹, Melanija Ražov Radas³, Aleksandar Včev⁴

¹Služba za kardiologiju i kardiološku rehabilitaciju, Specijalna bolnica Thalassotherapia Opatija, Opatija, ²Škola narodnog zdravlja "Andrija Stampar", Zagreb, ³Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Zadar, ⁴Klinika za internu medicinu, Klinička bolnica Osijek; Hrvatska

SAŽETAK

Endotelna disfunkcija (ED) je sindrom obilježen poremećajem vazodilatacijske sposobnosti ovisne o endotelu koji se javlja istodobno uz promijenjena antikoagulantna, antiinflamatorna i remodelacijska svojstva arterijskih struktura. Disfunkcionalan endotel predstavlja poveznicu rizičnih čimilaca i ateroskleroze; aktivno je uključen u pojavnost i progresiju većine kardiovaskularnih bolesti. Kako je ED reverzibilan poremećaj sa značajnim prognostičkim kapacitetom, sve su brojniji dokazi koji upućuju na potrebu za uključivanjem procjene endotelne funkcije u rutinsku praksu, a za što još ne raspolažemo prikladnim metodama. Ovaj rad donosi pregled osnova suvremene vaskularne biologije, ističe njihov značaj i primjenjivost u kliničkoj kardiologiji, te predlaže prioritete budućih znanstveno-istraživačkih poduhvata.

Corresponding author:

Alen Ružić,
Služba za kardiologiju i kardiološku
rehabilitaciju,
Specijalna bolnica Thalassotherapia
Opatija, 51 410 Opatija, Hrvatska
Phone.: +385 51 202 600;
E-mail: alen.ruzic1@ri.t-com.hr

Ključne riječi: endotelna disfunkcija, kardiovaskularne bolesti, von Willebrandov faktor

Originalna prijava:

20. oktobar 2008.;

Korigirana verzija:

10. novembar 2008.;

Prihvaćeno:

24. novembar 2008.

Med Glas 2009; 6(1):2-15

UVOD

Endotel različitim mehanizmima prilagodbe nastoji kompenzirati mehanička i kemijska oštećenja žilnih stijenki. Gubitak kontrole nad tim reparacijskim procesima vodi nastanku trajne, neprikladne endotelne aktivacije poznate pod nazivom endotelna disfunkcija (ED). Danas se ED može smatrati sindromom sistemnih manifestacija koji definira kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. ED predstavlja izravnu sponu između kardiovaskularnih rizičnih činioca, razvoja i tijeka većine kardiovaskularnih bolesti (1, 2). Mehanizmi ED-a i njihov klinički značaj, područja su golemog znanstvenog interesa i visoke dinamike novih spoznaja u kojima suvremena kardiologija pronalazi velika klinička obećanja (3). U skladu sa sadašnjim uvjerenjima o nužnosti rutinske primjene ED-a u identifikaciji posebno rizičnih bolesnika i praćenju uspjeha terapijskih postupaka, suvremena znanost o endotelu kao jedan od najvažnijih problema ističe pitanje pronalaska metode prikladne za svakodnevnu kliničku procjenu funkcionalnog endotelnog statusa.

RAZVOJ ZNANOSTI O ENDOTELU: OD HIPOTEZE ODGOVORA NA OZLJEDU DO ENDOTELIOLOGIJE

Endotelni je sustav funkcionalno vrlo složen, strukturom jednostavan, a raspodjelom gotovo sveprisutan organ, prosječne težine oko jednoga kilograma. Ukupni broj od 1 do 6×10^{13} endotelnih stanica, u sloju debljine 0,5 do 1 μm , prekriva unutarnje stijenke svih cirkulacijskih šupljina površine od 4.000 do 7.000 m^2 . Riječ je o heterogenoj epitelnoj strukturi visoke biološke dinamike i raznovrsnih metaboličkih aktivnosti s posebno naglašenim sposobnostima prilagodbe (4).

Negacija izolirane membranske funkcije endotela na kontaktu između krvne struje i tkiva, postupno se znanstveno oblikovala. Prve spoznaje u tom smislu istaknute su 1966. godine opisom strukturnih endotelnih promjena i gubitka integriteta u početnim stadijima razvoja ateroskleroze (5). Hipoteza odgovora na ozljedu (engl. *response to injury hypothesis*) naglasila je aktivni doprinos reakcije endotela u nastanku i napredovanju ater-

osklerotske bolesti, te 1973. godine označila novo razdoblje u razumijevanju složenosti endotelne funkcije (6). Pravim početkom moderne znanosti o endotelu smatramo 1980. godinu kada je Robert Furchgott objavio revolucionarno otkriće o nužnosti endotelnog posredovanja pri vazodilataciji izazvanoj acetil-kolinom. On je pretpostavio postojanje male, difuzibilne efektorske molekule koju je nazvao endotelnim relaksirajućim čimbenikom (engl. *endothelium-derived relaxing factor*, EDRF). Godine 1980. Schafer i suradnici prvi put su upotrijebili termin disfunkcija endotelnih stanica u opisu hiperadhezivnog odnosa endotela i trombocita (7). Njega su Ludmer i suradnici 1986. godine proširili na deficit endotelne vazodilatacijske funkcije u aterosklerotski promijenjenim žilama opisom paradoksalne vazokonstriksijske reakcije na acetil-kolin (8). Godine 1986. nekoliko je nezavisnih istraživačkih skupina, među kojima i ona R. Furchgotta, istodobno iznijelo otkriće da je EDRF zapravo dušikov oksid (NO). Razumijevanje patogeneze ateroskleroze značajno je unaprijeđeno 1991. godine kada su Cybulsky i suradnici definirali ulogu endotela u upalnoj teoriji aterogeneze otkrićem iskaza mononuklearnih adhezijskih molekula na disfunkcionalnom endotelu (9). Složenost endotelnih funkcija i njihova presudna uloga u očuvanju homeostaze, istaknuta je 1995. godine definicijom endotela kao posebnog endokrinog organa. (10). Prateći razvoj najznačajnijih spoznaja o endotelu, ne može se zaobići ni pregledni članak Maruyama iz 1998. godine (11) u kojem se, uz sintezu dotadašnjih spoznaja, prvi put imenuje već razvijena, ali ne i samostalno formulirana biomedicinska znanstvena disciplina – endoteliologija (engl. *endotheliology*). Iste je godine, za doprinose u području biologije endotela, Robert Furchgott, uz Louisa J. Ignarra i Ferida Murada, dobio Nobelovu nagradu za medicinu i fiziologiju.

MEHANIZMI ENDOTELNIH AKTIVNOSTI

Uz tradicionalno prihvaćenu ulogu endotela u selektivnoj kontroli prometa tvari, proizvodnji strome međustaničnog matriksa i prevenciji zgrušavanja, endotelne stanice imaju čitav niz

drugih važnih funkcija. One prepoznaju humoralne, mehaničke i hemodinamičke događaje, te se na njih prilagođavaju akutnim i kroničnim promjenama. Endotel iskazuje sposobnosti moćne enzimatske barijere, uspješno regulira tonus i proliferacijski status arterijske mišićnice, kontrolira izlučivanje citokina, te stvaranje i ekspresiju adhezijskih molekula. U endotelnim se stanicama odvija i niz drugih važnih bioloških procesa – sintetiziraju se čimbenici rasta i agregacijsko-koagulacijskog puta, nastaju receptori za lipoproteine i inzulin, održavaju aktivnosti lipoproteinske lipaze i angiotenzin-konvertaze, metaboliziraju noradrenalin i serotonin, te stvaraju produkti arahidonske kiseline. Endotelne stanice tako posjeduju značajne mehaničke, metaboličke i sintetske funkcije. Svojim autokrinim, parakrinim i endokrinim lučenjem, one djeluju na niz staničnih linija – trombocite, leukocite i glatke mišićne stanice, ali i na druga, različito udaljena tkiva. Kao dio upravljačkog sustava systemske homeostaze, endotelni sustav svojim značajem uveliko nadilazi izolirane, prostorno specifične uloge koje su mu dugi niz godina jedine pripisane (4, 12-15).

ENDOTEL U REGULACIJI ARTERIJSKOG PROTOKA

Promjene žilnog protoka u složenom su međudjelovanju s endotelom. Sposobnost izazivanja vazodilatacije u odgovoru na naglu promjenu protoka (žilni stres) jedna je od glavnih odlika prikladne endotelne funkcije. Krv u lumenu djeluje na stijenku žile dvjema ortogonalnim silama. Ona primarno povezana s protokom, usmjerena tangencijalno na jedinicu površine stijenke, frikcijska je sila poznata kao sila smicanja (engl. *shear stress*). Druga, izravna distenzijska sila, djeluje okomito i izravno, odgovara krvnom tlaku.

Na tangencijalnu deformaciju pod smicajnim utjecajem, endotelne strukture reagiraju gotovo trenutačnim promjenama u staničnim membranama, reorganizacijom unutarnje strukture i programiranim usmjeravanjem niza biokemijskih procesa. Ta međusobno povezana zbivanja

dio su jedinstvene i nespecifične reakcije kojom započinje niz akutnih i kroničnih adaptacijskih odgovora endotela na izravne podražaje. Endotelne stanice tako iskazuju sposobnost pretvaranja mehaničkih sila u biološke reakcije – rastezanje žilne stijenke bilježe mehanoreceptori (16) koji onda potiču niz pojedinačnih događaja (17-19). Oni uključuju mehanizme poput dugotrajnih varijacija genske regulacije s pratećim restrukturiranjem žilne stijenke, ali i brze reakcije predstavljene naglom promjenom žilnog tonusa. Endotelni čimbenici koji djeluju vazokonstriksijski jesu brojni, a najvažnijima se smatraju angiotenzin II (AT II), endotelin-1 (ET-1), faktor aktivacije trombocita (engl. *platelet activating factor*, PAF), endotelni kontraktilni čimbenici ovisni o ciklooksigenazi (engl. *endothelium-derived cyclooxygenase-dependent contracting factors*, EDCFs): tromboksan A₂ (TXA₂), superoksid anion i prostaglandin H₂ (PGH₂). Osim izravnog vazokonstriktornog učinka, ET-1 povećava žilne učinke drugih vazoaktivnih peptida, poput angiotenzina II, norepinefrina i serotonina, te sudjeluje u leukocitnoj i trombocitnoj aktivaciji. Među vazodilatacijskim efektorima ističe se dušikov oksid (NO), ali nije zanemariv ni učinak prostaciklina i endotelnog hiperpolarizirajućeg čimbenika (engl. *endothelium derived hyperpolarizing factor*, EDHF). Acetil-kolin može uzrokovati žilnu kontrakciju i relaksaciju mehanizmima ovisnim ili neovisnim o endotelu – relaksacija vezana uz očuvan endotel posredovana je otpuštanjem NO i vjerojatno EDHF-a, a tek na posebnim lokacijama (jezične arterije) acetil-kolin daje direktnu vazodilataciju. Prikazana složenost sustava vazoaktivnih tvari žilne stijenke, usprkos mnogobrojnim otvorenim pitanjima, ističe njihovu neupitnu fiziološku ravnotežu. U njoj je glavni vazodilatator NO, dok su vodeći vazokonstriktori ET-1 i AT II (20).

PATOFIZIOLOŠKE OSNOVE ENDOTELNE DISFUNKCIJE

Poremećaj endotela obuhvaća niz patofizioloških stanja, u rasponu od početne lokalizirane mehaničke ozljede žilne intime (ED u užem smislu) do neprimjerene, perzistentne, globalne endo-

telne aktivacije važne za razvoj brojnih klinički manifestnih patoloških stanja. ED se razvija pod djelovanjem mehaničkih podražaja, brojnih bioloških medijatora poput endotoksina, histamina, leukotriena, interleukina 1 (IL-1), interleukina 2 (IL-2), tumor-nekrotizirajućeg faktora - α (TNF- α), prostaglandina I₂ i E₂ (PGI₂, PGE₂), PAF, te angiotenzina II (AT II), ali i kao izravni odgovor na većinu poznatih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika (4, 21, 30-32). Osnovu ED-a čini njegova neprimjerena aktivacija. Termin "aktivacija" potječe iz rezultata *in vitro* istraživanja koja su utvrdila da različiti štetni podražaji mogu izazvati nespecifičnu ekspresiju endotelnih aktivacijskih antigena (3). Suvremena terminologija ED-a izraz "aktivacija" koristi u prvom redu za isticanje istodobnog razvoja i koordinirane regresije svih pojedinačnih svojstava, sastavnica i iskaza disfunkcionalnog endotela (Slika 1).

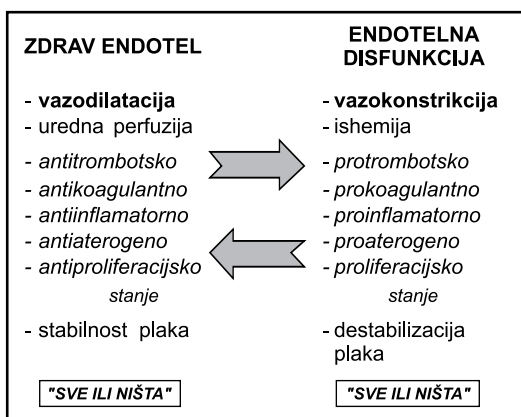
Endotelne stanice izražavaju integriranu reakciju na ozljedu: dok je fenotip neaktivirane, "mirne" endotelne stanice antikoagulantni i vazodilatacijski, njena je aktivacija povezana s istodobnim izražavanjem upalnih, prokoagulantnih i vazokonstriktorskih svojstava (9, 21, 33). Neadekvatna raspoloživost NO jedno je od glavnih obilježja ED-a koja ujedno predstavlja vodeći mehanizam pojedinačnih endotelnih svojstava što ih objedinjuje sindrom ED-a. Nesrazmjernost raspoloživosti NO i aktivnosti vazokonstriktorskih čimbenika, temelj je sklonosti vazokonstrikciji u ED, a on može biti uzrokovan nedostatkom

NO-supstrata, L-arginina i/ili manjkom enzimskog kofaktora tetrahidrobiopterina s pratećom nekompetentnošću endotelne sintaze dušikovog oksida (eNOS). U posljednje vrijeme postaje jasno da su promjene u NO-posredovanim procesima dijelom ovisne i o genetskim razlikama u ekspresiji aktivnosti eNOS-a (18), postranslacijskim modifikacijama enzima, a posebno se važnom čini uloga blokiranja NO kemijskim reakcijama s endogenim inhibitorima prije njegovog učinka na ciljane molekule, u čemu vodeću ulogu vjerovatno imaju slobodni radikali kisika (34).

Ovisno o vrsti, dužini trajanja i intenzitetu nokse, endotelni poremećaji mogu biti ishodišni, podržavajući ili progresijski činitelji u većem broju metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti (35), razvoju sistemske i plućne hipertenzije, te u sepsi (23).

Postoje čvrsti dokazi da ED aktivno sudjeluje u procesu formiranja aterosklerotskih lezija poticanjem ranih i kasnih mehanizama tog složenog upalno-proliferacijskog i trombogenog procesa (31, 32, 36). Disfunkcija endotela započinje povećanjem njegove permeabilnosti: mehaničke promjene nastaju redistribucijom proteinskih molekula u mikrofilamentima, a posljedične kontrakcije i deformiranje endotelnih stanica (37) dovode do prekida bliskih staničnih kontakata (38, 39) s nastankom patoloških pukotina (engl. *gap formation*), nakon čega slijedi pozitivnom povratnom spregom poticana kaskada upalnog odgovora (29, 30, 40). Navedeno uključuje ekspresiju adhezijskih molekula, porast kemokina, leukocitnu adheziju, poticanje oksidacije LDL-kolesterola, aktivaciju trombocita, te proliferaciju i migraciju stanica glatke mišićnice.

U razvijenom ED-u opisana je paradoksalna vazokonstrikcija na acetil-kolin, a navodi se i argininski paradoks koji izostankom očekivane vazodilatacije i hipotenzije, nakon infuzije L-arginina, izravno upućuje na endotelnu nesposobnost produkcije NO. Taj poremećaj endotelnog upravljanja arterijskim tonusom, nekontroliranom koronarnom vazokonstrikcijom može dati naglo smanjenje perfuzije miokarda i biti uzrokom njegove manifestne ishemijske.



Slika 1. Temeljno načelo vaskularne homeostaze: zdrav endotel iskazuje višestruka svojstva koja se razvojem endotelne disfunkcije redom pretvaraju u svoju negaciju, ali i istodobno regrediraju u slučaju poboljšanja endotelne funkcije (A. Ružič, 2008.)

Kad postane detektabilan, endotelni je poremećaj već značajno uznapredovao i patofiziološki kompleksan. Njegove pojedinačne funkcionalne sastavnice obično se ne mogu jasno razlučiti, pa se ED tretira kao jedinstveno patološko stanje i procjenjuje analizom odabranih, reprezentativnih parametara. Kako je nedvojbeno dokazano da se radi o generaliziranoj vaskulopatiji, pojedini testovi endotelne funkcije iskazuju jednak značaj, bez obzira da li su izvedeni na razini koronarnih ili perifernih arterija (3, 41, 42).

“NJEVOVO VELIČANSTVO” ENDOTELNI DUŠIKOV OKSID

Plinoviti NO je ključni relaksirajući čimbenik endotelnog podrijetla s nezamjenjivom ulogom u održavanju bazalnog tonusa i akutne reaktivnosti arterijske motorike (43). Pored navedenog, NO iskazuje brojne dodatne biološke učinke usmjerene održavanju ukupnog antiagregacijskog, antiadhezivnog i antiaterogenog stanja žilne stijenke (44).

Proizvodnja NO se može podijeliti na bazalnu i potaknutu. Ona je regulirana dugoročnim i kratkoročnim mehanizmima kemijskih i fizikalnih signala, a jednim je dijelom i genski determinirana. NO se sintetizira u endotelu od supstrata L-arginina u reakciji kataliziranoj endotelnom sintazom dušikovog oksida (engl. *endothelial nitric-oxide synthase*, eNOS) uz kofaktor tetrahidrobiopterin.

Podražaj endotela inducira stanični utok iona kalcija i tako potiče aktivnost oksigenaze ovisne o kalcij-kalmodulinu (eNOS) koja oksidira gvanozin-dušik iz L-arginina u NO uz oslobađanje citrulina. Nastali NO difundira do okolnih mišićnih stanica i u njima, posredstvom gvanozin-monofosfata (cGMP), pobuđuje mehanizme naglog pada koncentracije kalcija s pratećom relaksacijom glatke arterijske mišićnice. Osim ovog izravnog vazodilatacijskog učinka, NO se suprotstavlja i aktivnostima moćnih kontraregulacijskih endotelnih faktora poput AT II i ET-1 (45). Iako je vazodilatacija najočitiji i na-

jbolje proučen učinak endotelnog NO, u studijama *in vivo* i *in vitro*, identificirani su i njegovi mnogobrojni dodatni, antitrombogeni, antiproliferativni i protuupalni utjecaji (21, 42).

Neravnoteža stvaranja i degradacije NO nije samo temelj poremećaja vazomotorike, već vjerojatno predstavlja vodeći mehanizam kompleksnog sindroma ED. U skladu s navedenim vjeruje se da kardiovaskularni činitelji rizika većinu svojih nepoželjnih bioloških učinaka izazivaju upravo remećenjem metabolizma NO (30).

Nažalost, mogućnosti funkcionalne procjene NO-sustava, u biološkim su uvjetima vrlo ograničene. Vrijeme poluraspada NO u tijelu čovjeka iznosi tek nekoliko sekundi budući da se on velikom brzinom degradira u nitrate i nitrite bez značajnih bioloških aktivnosti. Iako je NO u cirkulirajućoj krvi utvrđen u tragovima, njegovo je djelovanje vezano isključivo uz mjesto nastanka. Biokemijska procjena stvaranja NO zbog navedenih svojstava vrlo je otežana. Porfirinski mikrosenzori mogu se upotrijebiti za određivanje kinetike otpuštanja NO, ali nisu prikladni za njegovu kvantifikaciju. Nitrati su stabilni, lako se određuju u plazmi i urinu, ali je njihova interpretacija u procjeni stvaranja NO nepouzdana zbog ovisnosti o prehrani i nemogućnosti odjeljivanja neendotelne frakcije. Alternativna je metoda kvantifikacije stvaranja NO temeljena na procjeni pretvorbe egzogenog ¹⁵N-arginina u ¹⁵N-nitrate, iako ni njena interpretacija nije jednoznačna – nemoguće je precizno identificirati stanično podrijetlo nastalog NO, a time i udio stvorenog NO koji je bio biološki aktivan (46).

SUVREMENE MOGUĆNOSTI PROCJENE ENDOTELNE FUNKCIJE

Veliki interes stručnjaka za uključivanjem procjene endotelne funkcije u rutinski klinički rad, posljednjih je godina pitanje dijagnostičkog pristupa ED-u svrstalo u red prvorazrednih znanstvenih interesa. Analiza bazalnih vrijednosti cirkulirajućih endotelnih biljega, njihova reaktivnost u stimuliranim uvjetima, mjerenje farmakološki izazvane i endogenim medijatori-

ma posredovane arterijske vazodilatacije, te određivanje cirkulirajućih endotelnih stanica iz periferne krvi, metode su procjene funkcionalnog stanja endotela kojima danas raspolažemo (3, 47-49). Postupci usmjereni definiranju žilne vazomotorike do sada su najviše korišteni i predstavljaju skupinu najbolje dokumentiranih testova navedenog područja (3, 8).

PROCJENA ARTERIJSKE VAZOMOTORIKE OVISNE O ENDOTELU

Kontrola arterijskog dijametra promjenom krvnog protoka u literaturi se prvi put spominje 1933. godine, kada je Schretzenmayr opisao navedeni fenomen na psećoj femoralnoj arteriji (50). U početku se vjerovalo kako se radi o uzlaznoj dilataciji (engl. *ascending dilatation*) izazvanoj širenjem retrogradnog vala od razine arteriola prema većim arterijama, ali je pokus na amputiranom arterijskom modelu demantirao ovo objašnjenje prikazavši perzistiranje promjene usprkos gubitku kontakta s distalnim žilnim strukturama (51). Kasnije studije ukazale su na sposobnost endotelnih stanica da u kulturi reagiraju na mehaničke utjecaje promjenom vlastitog metabolizma (52), a navedeno je potvrđeno i *in vivo* otkrićem da nagli porast protoka i njegova pulsatilnost predstavljaju snažan poticaj endotelnoj vazodilatacijskoj reakciji koja se razvija s izvjesnim vremenskim odmakom, a čiji je stupanj obrnuto razmjernan težini ED (42). Joannides i suradnici (53) dokazali su da je protokom posredovana arterijska dilatacija najvećim dijelom izazvana otpuštanjem NO, s obzirom da se ona može uspješno blokirati primjenom supstitucijskih analoga arginina poput L-NMMA.

Danas znamo da se arterijska vazodilatacija, ovisna o endotelu, može potaknuti lokalnom primjenom biološki aktivnih tvari ili primjenom fizikalnih metoda izazivanja žilnog stresa s naglim povećanjem protoka. U navedenom smislu do sada su se koristili acetyl-kolin, adenozin i papaverin, manipulacije izazivanja lokalizirane reaktivne ishemije, nagli fizički napor ili izlaganje hladnoći. Poticanje žilne reakcije služi procje-

ni endotelnog učinka koji se može kvantificirati promjenom žilnog promjera, protoka ili tkivne perfuzije. Metode koje su do sada korištene u tom smislu obuhvaćaju invazivne koronarne i periferne zahvate mjerenja promjera i protoka, neinvazivne ultrazvučne postupke, protonsku emisiju tomografiju, kontrastnu ehokardiografiju i magnetsku rezonanciju s faznim kontrastom. Iako se "zlatnim standardom" u procjeni endotelne disfunkcije i dalje smatraju invazivni dijagnostički testovi stimulirane arterijske vazomotorike, među raspoloživim dijagnostičkim postupcima, posebno se izdvaja visokorezolucijski ultrazvučni test protokom posredovane dilatacije perifernih arterija (engl. *flow mediated dilatation*, FMD), koji je ravnopravan invazivnim metodama u pouzdanosti, dok u drugim aspektima iskazuje čitav niz značajnih komparativnih prednosti (3, 54, 55).

FMD ispituje razlike između bazalnog promjera perifernih arterija i promjera za vrijeme izazvane vazodilatacije. Umjesto intraarterijske aplikacije vazoaktivnih tvari koje se koriste pri invazivnim metodama procjene endotelne funkcije, ovaj neinvazivni test koristi fizikalne metode izazivanja reaktivne hiperemije kao poticaj lučenju endogenih vazodilatatora. On uspoređuje dobivene rezultate s kontrolnim učincima egzogenih vazodilatatora apliciranih obično u formi nitroglicerina. Protokom posredovana dilatacija ovisna je o lučenju endotelnog NO, dok je dilatacija na nitroglicerinu (engl. *nitroglycerine mediated dilatation*, NMD) neovisna o protoku i funkciji endotela, već izravnim učinkom na mišićnicu služi određivanju maksimalnog vazodilatacijskog kapaciteta ispitivane arterije. Ultrazvučni pregled izvodi se visokorezolucijskim (7-15 MHz) linearnim ultrazvučnim prikazom kombiniranim s pulsним doplerskim signalom. Iako se uglavnom izvodi na brahijalnoj ili radijalnoj arteriji, ova prosredna kvantifikacija sposobnosti indukcije oslobađanja NO predstavlja reprezentativnu procjenu ukupne, funkcionalno jedinstvene i sveobuhvatne tjelesne endotelne funkcije koja onda jasno korelira i s koronarnim endotelnim statusom (56). Prisutnost reduciranog FMD-indeksa predstavlja posredni iskaz apsolutnog ili relativnog manjka

raspoloživosti NO. Smanjen FMD je povezan s nizom poznatih rizičnih činitelja – hiperlipidemijom, hipertenzijom, dijabetesom, pušenjem i hiperhomocisteinemijom (57-61), te s pojavnošću i kliničkim tijekom niza kardiovaskularnih stanja (42). Sposobnost dilatiranja brahijalne arterije na reaktivnu hiperemiju usko je povezana s reaktivnošću koronarnih arterija na acetyl-kolin (62). Disfunkcija endotela utvrđena FMD-testom brahijalne arterije ima prediktivnu moć za nalaz patološkog koronarnog angiograma, procijenjena na 95% (56), dok je u usporedbi s ergometrijskim testom utvrđena njena niža osjetljivost, ali značajno bolja specifičnost u otkrivanju miokardijalne ishemije (63). Stupanj poremećaja u testu arterijske dilatacije ovisne o protoku pokazuje jasnu pozitivnu povezanost s učestalošću akutnih vaskularnih zbivanja u bolesnika s dokazanom koronarnom aterosklerotskom bolešću tijekom višegodišnjeg praćenja (64).

U provedbi, metodici prikaza i interpretaciji dijelova rezultata FMD-testiranja, postoje izvjesne dvojbe, a među stručnjacima se ističe i potreba za trajnim nadzorom stupnja reproducibilnosti izvedenih procedura (3). Pravilno izvedeno FMD-ispitivanje predstavlja reprezentativnu mjeru globalne endotelne funkcije koja se, neinvazivnošću, dostupnošću, niskom cijenom i mogućnošću neograničenog ponavljanja, nametnula vodećom metodom u istraživanju predmetnog područja. Ovaj znanstveno-istraživački test zbog potrebe za dugotrajnom edukacijom ispitivača, minucioznom pripremom bolesnika, a posebno zbog visokih vremenskih zahtjeva provedbe protokola, ne smatra se rutinski primjenjivim (3, 54).

CIRKULIRAJUĆE ENDOTELNE STANICE

Cirkulirajuće endotelne stanice (engl. *circulating endothelial cells*, CECs) noviji su biljeg disfunkcionalnog endotela. One se mogu izolirati iz periferne krvi u velikom broju patoloških stanja koja obuhvaćaju neprikladnu endotelnu aktivaciju – u akutnom infarktu miokarda (AIM), nestabilnoj angini pektoris i cijelom nizu drugih, sistem-

skih upalnih bolesti – ali se ne nalaze u zdravih ispitanika. Više je pretpostavki o uvjetovanosti pojave CECs-a, njihovoj dinamici i prognostičkoj vrijednosti, iako je za konačne zaključke potrebno provesti dodatna istraživanja (47-49).

PLAZMATSKI ENDOTELNI BILJEZI

Veliki je broj studija potvrdio prikladnost uporabe plazmatskih vrijednosti endotelnih biljega u procjeni funkcionalnog statusa endotela. U navedenom smislu najčešće se koriste von Willebrandov faktor (vWF), inhibitor aktivatora plazminogena – 1 (engl. *plasminogen activator inhibitor 1*, PAI-1), inhibitor fibrinolize aktiviran trombinom (engl. *thrombin activated fibrinolysis inhibitor*, TAFI), tkivni i urokinazni tip aktivatora plazminogena (engl. *tissue-type plasminogen activator*, t-PA; *urokinase-type plasminogen activator*, u-PA), te ET-1. Pored bazalnih vrijednosti, novija istraživanja pridaju sve veći značaj njihovoj reaktivnosti na određene podražaje. U tom smislu kao prihvatljiv i vjerodostojan model žilnog stresa najčešće se koristi fizički napor. On u zdravih osoba ne utječe na razine plazmatskih endotelnih biljega u mirovanju, njihove se akutne promjene ne izazivaju ni u opterećenju srednjeg intenziteta, ali se bilježe tijekom submaksimalnog i maksimalnog napora. Promjene pojedinih plazmatskih endotelnih biljega izazvane redovitim ili naglim naporom, nepotpuno su istražene tijekom razvijenog ED-a (65).

AKO JE DUŠIKOV OKSID “KRALJ”, JE LI VON WILLEBRANDOV FAKTOR “NJEGOVA KRALJICA”?

Plazmatski vWF je vodeći plazmatski biljeg disfunkcije endotela, njegove generalizirane ozljede i stupnja aktivnosti aterosklerotskog procesa (66-68). To je multimerni glikoprotein koji se, uz minimalne količine u trombocitima i megakariocitima, pretežno sintetizira u endotelnim stanicama unutar kojih se pohranjuje u specifičnim Weibel-Paladeovim tjelešcima. Iz njih se može brzo mobilizirati na podražaj trombinom, histaminom, fibrinom, mehaničkim stresom ili up-

alnim medijatorima. Značajan je podatak da se razina vWF-a u plazmi normalno povećava tijekom većeg fizičkog napora 2-3 puta, a njegovog propeptida 5-8 puta (65). Postoje izvješća koja povezuju ED, povišene bazalne razine vWF-a u plazmi i izostanak njegovog očekivanog rasta na stimulacijski podražaj (68-70).

Kako je akutni koronarni sindrom obilježen visokim vrijednostima vWF-a, Whincup i suradnici, na temelju vlastitih podataka i sinteze dostupnih prospektivnih istraživanja, uputili su na mogućnost postojanja povezanosti plazmatskih razina vWF-a s rizikom od razvoja vaskularnih incidenata (71). Koncentracije vWF-a u plazmi, predložene su tako i kao neovisni kardiovaskularni rizični činitelj (67, 70, 71). Prema sadašnjim spoznajama, one su slabo povezane s razvojem koronarne bolesti u općoj populaciji, ali značajnu prediktivnu ulogu iskazuju u bolesnika s razvijenom KVB, dijabetesom i u starijih ispitanika. Iako preovladava mišljenje da razine vWF-a reflektiraju opći endotelni funkcionalni poremećaj, još je uvijek nejasno u kojoj mjeri imaju izravan učinak na pojavnost i opsežnost arterijske tromboze (72).

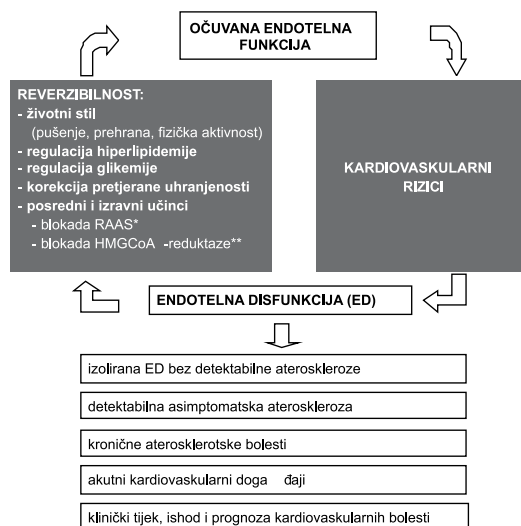
Prema dostupnoj literaturi (68) i našim rezultatima (73), omjer plazmatske razine vWF-a prije i nakon suboptimalnog fizičkog napora, uvjerljiv je i obećavajući test procjene endotelne funkcije u kliničkoj praksi. Naime, među brojnim plazmatskim endotelnim biljezima vWF se ističe kao jedini koji se ne sintetizira na zahtjev, već se u slučaju podražaja naglo izlučuje iz opisanih receptakuluma. Trajno povećano oslobađanje vWF-a s povećanim bazalnim razinama u plazmi, tijekom razvijenog ED-a, vjerojatno izaziva pražnjenje njegovih rezervi u endotelnim stanicama. Za navedeno stanje predložili smo naziv "potrošna endotelopatija vWF-a" (68), a provedenim istraživanjem potvrdili smo pretpostavku da se u razvijenom ED-u, uz visoke bazalne razine vWF ne nalazi njegovog fiziološkog porasta u naporu kao modelu provokacije (73). Značajna pozitivna povezanost s vrijednostima FMD-indeksa koju smo opisali, upućuje na mogućnost da bi ergometrijsko testiranje s

određivanjem vWF-a u plazmi, prije i neposredno nakon testa, moglo predstavljati novu, rutinski primjenjivu metodu procjene ED-a (73).

ENDOTELNA DISFUNKCIJA I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Sadašnja saznanja podržavaju paradigmu prema kojoj je ED presudna poveznica rizičnih čimbenika i ateroskleroze. Pitanje radi li se o zasebnom čimbeniku rizika ili tek o manifestaciji ukupnog kardiovaskularnog rizičnog profila, još uvijek je bez konačnog odgovora. ED je dokazana u dijabetičara, povezana je s inzulinskom rezistencijom, metaboličkim sindromom, arterijskom hipertenzijom, pušenjem, hiperlipidemijom, hiperhomocisteinemijom i postmenopauzom; redovito prati različita upalna stanja, depresiju i starenje. U mnogobrojnim kliničkim stanjima, kao npr. u izazovnom entitetu stesne (Tako-Tsubo) kardiomiopatije, pojavu, ulogu i značaj ED-a tek treba definirati (74).

Disfunkcionalni endotel je višestrukim mehanizmima izravno uključen u patofiziologiju nastanka, perzistiranja i napredovanja kroničnog srčanog zatajenja (KSZ). On ne uspijeva održati adhezijsko-koagulacijsku neutralnost cirkulirajuće krvi, niti regulirati tonusnu aktivnost arterija us-



*RAAS- reninangiotenzinaldosteronski sustav; ** HMGCoA hidrosimetil glutaril koenzim A reduktaza

Slika 2. Endotelna disfunkcija razvija se pod djelovanjem kardiovaskularnih rizika, a njena temeljna odrednica jeste reverzibilnost. U slučajevima perzistiranja poremećaja, ED doprinosi razvoju aterosklerotske bolesti u svim njenim stupnjevima (A. Ružić, 2008.)

mjerenu ka očuvanju trajne ravnoteže krvnog tlaka i protoka (75). Preovladava mišljenje da je upravo ED presudni čimbenik koji objedinjuje mehaničke i humoralne osnove KSZ-a, te dodatno potiče progresiju aterosklerotskih promjena koje su njegov vodeći uzrok (69, 70).

Akutni infarkt miokarda karakterizira izrazita disfunkcija endotela. U biološkom eksperimentalnom modelu AIM-a dokazan je maksimalni pad raspoloživosti NO sedmog dana iza AIM-a i njegovo perzistiranje tijekom idućih 42 dana s istodobnim razvojem generaliziranog remodeliranja miokarda (76). Postoje dokazi da je stupanj postinfarktne ED-a u korelaciji s razvojem komplikacija i kliničkim ishodom (71, 77, 78) što se objašnjava početno jačom ekspresijom adhezijskih molekula i tkivnog čimbenika, značajnijim otpuštanjem PAI-1 i vWF-a (79-81). Postojeće analize pokazuju da je pri AIM-u uobičajeno povećanje plazmatskih vrijednosti vWF-a unutar prvih 24 sata, dostizanje maksimalnih vrijednosti tijekom 48-72 sata i povratak na bazalne vrijednosti 14-og dana (79, 82-85). Porast vWF-a u ranoj fazi AIM-a u korelaciji je s porastom MB-frakcije kreatin kinaze (CK MB), koronarnim protokom u 60-toj minuti nakon nastupa infarkta, te s neželjenim ishodom u prvih trideset dana (77). PAI-1 ne korelira s opsežnošću koronarnih promjena u AIM-u; on je viši u bolesnika

koji razvijaju KSZ, iako se ne nalazi njegova jasna povezanost s porastom TrI, niti s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke kao vodećim kliničkim pokazateljem njene sistoličke funkcije (86).

Pored poremećaja žilne motorike i poticanja nastanka ateroskleroze, ED aktivno modulira arhitekturu već stvorenih aterosklerotskih plakova i potiče vulnerabilnost lezija koje tako postaju sklone rupturi i izravno vode razvoju akutnih tromboembolijskih incidenata. Navedeno naglašava nezaobilaznu ulogu ED-a u patogenezi većine KVB, potvrđuje njegovu usku povezanost s rizikom razvoja vaskularnih događaja, kliničkim tijekom i neželjenim ishodom već razvijene KVB (41), a zbog mogućnosti identifikacije posebno rizičnih bolesnika, reverzibilnosti i kontrole terapijskog učinka, sve je očitija nužnost uključena procjene ED-a u rutinski klinički rad (Slika 2). U sadašnjem trenutku razvoja znanosti o endotelu, pored potrebe za ispitivanjem nekih kliničkih entiteta nepotpuno definiranog endotelne statusa (74), prioritetan je zadatak formiranja široko primjenjivog dijagnostičkog testa za ED (68, 73, 87, 88). Svojim znanstveno-istraživačkim osobitostima, ovi se prioritetni zadaci mogu velikim dijelom izraditi i u sredinama ograničenih materijalnih resursa, pa bi mogli predstavljati izazov za budući rad velikog broja biomedicinskih znanstvenih zajednica.

LITERATURA:

1. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation* 2002; 105:546-9.
2. Poredoš P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32:274-7.
3. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000; 32: 293-304.
4. Drenckhahn D, Ness W. The endothelial contractile cytoskeleton. U: Born VRG, Schwartz CJ, ur. *Vascular endothelium: physiology, pathology and therapeutic opportunities*. Stuttgart: Schattauer, 1997, 1-26.
5. Florey. The endothelial cell. *Br Med J* 1966; 5512:487-90.
6. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973; 180:1332-9.
7. Schafer AI, Gimbrone MA Jr, Handin RI. Endothelial cell adenylate cyclase: activation by catecholamines and prostaglandin I₂. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 96:1640-7.
8. Ludmer PL, Sewyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
9. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 315:1046-51.

10. Ingami T, Naruse M, Hoover R. Endothelium as an endocrine organ. *Annu Rev Physiol* 1995; 57:171-89.
11. Maruyama I. Biology of endothelium. *Lupus* 1998; 7 Suppl 2: 41-3.
12. Iruela-Arispe ML, Dvorak HF. Angiogenesis: a dynamic balance of stimulators and inhibitors. *Thromb Haemost* 1997; 78: 672-7.
13. Chappay O, Wautier MP, Wautier JL. Structure and functions of the endothelium. *Rev Prat* 1997; 47:2223-6.
14. Thurston G, Baluk P, McDonald DM. Determinants of endothelial cell phenotype in venules. *Microcirculation* 2000; 7:67-80.
15. Dzau VJ, Braun Dullaes RC, Sedding DG. Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies. *Nat Med* 2002; 8:1249-56.
16. Davies PF, Spaan JA, Krams R. Shear stress biology of the endothelium. *Ann Biomed Eng* 2005; 33: 1714-8.
17. Takeichi M. Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Annu Rev Biochem* 1990; 59:237-52.
18. Fleming I, Fisslthaler B, Dixit M, Busse R. Role of PECAM-1 in the shear-stress-induced activation of Akt and the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in endothelial cells. *J Cell Sci* 2005; 118:4103-11.
19. Belohlavkova S, Simak J. Adhesion receptors of the vascular endothelium and their role in acute inflammation. *Cesk Pysiol* 1999; 48:51-61.
20. Vogel RA. Nitric oxide availability in hypercholesterolaemia. U: Panza J, Cannon III RO, ur. Endothelium, nitric oxide, and atherosclerosis. New York: Futura Publishing Co, 1999:163-84.
21. Ewenstein MG. Vascular biology of von Willebrand factor. U: Born VRG, Schwartz CJ, ur. Vascular endothelium: physiology, pathology and therapeutic opportunities. Stuttgart: Schattauer, 1997, 107-22.
22. Hill GE, Whitten CW. The role of the vascular endothelium in inflammatory syndromes, atherogenesis, and the propagation of disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:316-21.
23. Lush CW, Kvietys PR. Microvascular dysfunction in sepsis. *Microcirculation* 2000; 7: 83-101.
24. Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation. *Med Sci Monit* 2005; 11:194-205.
25. Grega GJ, Adamski SW, Dobbins DE. Physiological and pharmacological evidence for the regulation of permeability. *Fed Proc* 1986; 45:96-100.
26. Bannarmann DD, Goldblum SE. Endotoxin induces endothelial barrier dysfunction through protein tyrosine phosphorylation. *Am J Physiol* 1997; 273: 217-26.
27. Bogatcheva NV, Sergeeva MG, Dudek SM, Verin AD. Arachidonic acid cascade in endothelial pathobiology. *Microvasc Res* 2005; 69:107-27.
28. Suzuki Y, Ruziz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35:881-900.
29. Lentsch AB, Ward PA. Regulation of inflammatory vascular damage. *J Pathol* 2000; 190:343-8.
30. Cruz K, Hollenberg SM. Modifying leukocyte endothelial interactions in acute inflammatory models. *Crit Care Med* 2002; 30:1924-5.
31. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:23-37.
32. Alipour A, Elte JW, van Zaanen HC, Rietveld AP, Cabazas MC. Postprandial inflammation and endothelial dysfunction. *Biochem Soc Trans* 2007; 35:466-9.
33. Haller H. Risk factors for cardiovascular disease and the endothelium. U: Born VRG, Schwartz CJ, ur. Vascular endothelium: physiology, pathology and therapeutic opportunities. Stuttgart: Schattauer, 1997, 273-98.
34. Tiefenbacher CP. Tetrahydrobiopterin: a critical cofactor for eNOS and a strategy in the treatment of endothelial dysfunction? *Am J Physiol* 2001; 280:H2484-8.
35. Blann AD, Farrett A, Picton A, McCollum CN. Relationshi between endothelial cell markers and arterial stenosis in peripheral and carotid artery disease. *Thromb Res* 2000; 97:209-16.
36. Mirat J, Raguž M, Romić Z, Bergovec M, Raos V, Šikic-Vagić J, Bergovec M. Inflammation markers in acute coronary syndrome. *Acta Med Croatica* 2004; 58:115-7.
37. Birukova AA, Birukov KG, Smurova K, Adyshev D, Kaibuchi K, Aleva I. i sur. Novel role of microtubules in thrombin-induced endothelial barrier dysfunction. *FASEB J* 2004; 18:1879-90.
38. Clough G. Relationship between microvascular permeability and ultrastructure. *Prog Biophys Mol Biol* 1991; 55:47-69.
39. Garcia JG, Schaphorst KL. Regulation of endothelial cell gap formation and paracellular permeability. *J Investig Med* 1995; 43:117-26.
40. Harris NR, Rumbaut RE. Age-related responses of the microcirculation to ischemia-reperfusion and inflammation. *Pathophysiology* 2001; 8:1-10.

41. Vallance PJT, Webb DJ. Vascular endothelium in human physiology and pathophysiology. Netherlands: Harwood Academic Publishers, 2000.
42. Mirat J. Endotelna funkcija u kliničkoj praksi. *Liječ Vjesn* 2005; 127:82-5.
43. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-6.
44. Kinlay, Selwyn A, Ganz P. Endothelium as a target of the risk factors in cardiovascular disease. U: Panza J, Cannon RO, ur. *Endothelium, nitric oxide, and atherosclerosis*. New York: Futura Publishing Co, 1999; 227-41.
45. MacAllister RJ, Vallance P. Systemic vascular adaptation to increases in blood volume: the role of the blood-vessel wall. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:231-4.
46. Forstermann U, Nakane M, Tracey WR, Pollock JS. Isoforms of nitric oxide synthase: functions in the cardiovascular system. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl I):10-15.
47. Lee KW, Lip GYH, Tayebjee M, Foster W, Blann AD. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6 and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005; 105:526-32.
48. Cines DB, Pollak ES, Buck CA. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 1:3527-61.
49. Mulin M, Canavy I, Blann A, Bory M, Sampol J, Dignat-George F. Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells. *Blood* 1999; 92:2951-58.
50. Schretzenmayr A. Uber Kreislaufregulatorische Voragne an den grossen Arterien bei der Muskelarbeit. *Pfugers Arch* 1933; 232:743-8.
51. Ingebrigtsen R, Leraand S. Dilatation of a medium-sized artery immediatly after local changes of blood pressure and flow as measured by ultrasonic techniques. *Acta Physiol Scand* 1970; 79:552-8.
52. Franke RP, Grafe M, Schnittler H, Seiffge D, Mittermayer C. Induction of human vascular endothelial stress fibres by fluid shear stress. *Nature* 1984; 307:648-9.
53. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, Benoist A, Linder L, Luscher TF, Thuillez C. Role of nitric oxide in the regulation of the mechanical properties of peripheral conduit arteries in humans. *Hypertension* 1997; 30: 1465-70.
54. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA. i sur. International Brachial Artery Reactivity Task Force Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:257-65.
55. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *J Clin Pharmacol* 2000; 50:397-404.
56. Sorensen KE, Dörub I, Celermajer DS. Noninvasive assessment of endothelial vasomotor function. U: Born, Schwartz, ur. *vascular endothelium*. Stuttgart: Schattauer, 1997:373-84.
57. Panza J, Quyyumi A, Brush J, Epstein S. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22-7.
58. Vogel R, Coretti M, Plotnick G. Changes in flow-mediated brachial artery vasoactivity with lowering of desirable cholesterol levels in healthy middle-aged man. *Am J Cardiol* 1996; 77:37-40.
59. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334:150-4.
60. Goodfellow J, Ramsey MW, Luddington LA. Endothelium and inelastic arteries: an early marker of vascular dysfunction in non-insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1996; 312: 744-5.
61. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans. *Circulation* 1997; 95:1119-21.
62. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235-41.
63. Schroder S, Enderle MC, Meisner C. The ultrasonic measurement of the endothelial function of the brachial artery in suspected coronary heart disease. *Disch Med Wochenschr* 1999; 124:886-90.
64. Scahinger 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.
65. Burg vd PJM, Hospers JE, Mosterd WL, Bouma BN, Huisveld IA. Aging, physical conditioning, and exercise-induced changes in hemostatic factors and reaction products. *J Appl Physiol* 2000; 88:1558-64.
66. Ray KK, Morrow DA, Gibson CM, Murphy S, Antman EM, Braunwald E. Predictors of the rise in vWF after ST elevation myocardial infarction: implications for treatment strategies and clinical outcome. An ENTIRE-TIMI 23 substudy. *Eur Heart J* 2005; 26:440-6.

67. Blann AD. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. *Thromb Haemost* 2006; 95:49-55.
68. Balen S, Ružić A, Mirat J, Peršić V. Exercise induced von Willebrand Factor release - New model for routine endothelial testing. *Med Hypotheses* 2007; 69:1320 – 2.
69. Gibbs CR, Blann AD, Edmunds E, Watson RDS, Lip GYH. Effects of acute exercise in hemorheological, endothelial and platelet markers in patients with chronic heart failure in sinus rhythm. *Clin Cardiol* 2001; 24:724-9.
70. Sabelis LWE, Senden PJ, Fijnheer R, Groot PG, Huisveld IA, Mosterd WL, Zonderland ML. Endothelial markers in chronic heart failure: training normalizes exercise-induced vWF release. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:583-9.
71. Whincup PH, Danesh J, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P. i sur. von Willebrand factor and coronary heart disease. *Eur Heart J* 2002; 23:1764-70.
72. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, Mclenacham JM, Fish RD, Yeung AC. i sur. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81:491-7.
73. Ružić A, Peršić V, Miletić B, Obad A, Ružić T, Jovanović Ž, Pehar-Pejčinović v. Exercise-stimulated vWF release – a new tool for routine assessment of endothelial function. *Eur Heart J* 2008 (Suppl 28): S492.
74. Salerno D, Lisi M, Gori T. The Tako-Tsubo syndrome: No evidence of peripheral endothelial or microvascular dysfunction. *Int J Cardiol*. 2008. E-pub ahead of print.
75. Wagner A, Herkner H, Schreiber W. Ramipril prior to thrombolysis attenuates the early increase of PAI-1 in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2002; 88:180-5.
76. Csanyi G, Bauer M, Dietl W, Lomnicka M, Stepuro T, Podesser BK. i sur. Functional alterations in NO, PGI₂ and EDHF pathways in the aortic endothelium after myocardial infarction in rats. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:769-76.
77. Collet JP, Montalescot G, Vicaute E, Ankri A, Walylo F, Lesty C, Chossat R, Beygui F, Borentain M, Vignolles N, Thomas D. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality. *Circulation* 2003; 108:391-4.
78. Mulvihill N, Foley JB, Ghaisas N. Early temporal expression of soluble cellular adhesion molecules in patients with unstable angina and sub-endocardial myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83:1265-7.
79. Pearson JD. Normal endothelial cell function. *Lupus* 2000; 9:183-8.
80. Pearson JD. Endothelial cell function and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12:329-41.
81. Varughese GI, Patel JV, Tomson J, Blann AD, Hughes EA, Lip GY. Prognostic value of plasma soluble P-selectin and von Willebrand factor as indices of platelet activation and endothelial damage/dysfunction in high-risk patients with hypertension: a sub-study of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Intern Med* 2007; 261:384-91.
82. Andreotti F, Roncaglioni MC, Hackett DR. Early coronary reperfusion blunts the procoagulant response of plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1553-60.
83. Minami T, Sugiyama A, Wu SQ. Thrombin and phenotypic modulation of the endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:41-53.
84. Paleolog EM, Crossman DC, McVey JH, Pearson JD. Differential regulation by cytokines of constitutive and stimulated secretion of von Willebrand factor from endothelial cells. *Blood* 1990; 75:688-95.
85. Sakai H, Goto S, Kim JY. Plasma concentration of von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2000; 84:204-9.
86. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris: ECAT Study Group: European Concerted Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 1996; 94:2057-63.
87. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-5.
88. Coretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery dilation using high frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268:H1397-404.

Endothelial dysfunction in the cardiovascular disease puzzle

Alen Ružić, Bojan Miletić, Alexandra Iskra Nola, Viktor Persić, Melanija Ražov Radas, Aleksandar Včev

¹Department for Cardiology and Cardiology Rehabilitation, Thalassotherapia Hospital Opatija, Opatija, ²School for Public Health "Andrija Štampar", Zagreb, ³Department of Internal Medicine, General Hospital Zadar, ⁴University Department of Internal Medicine, Clinical Hospital Osijek, Osijek; Croatia

ABSTRACT

Endothelial dysfunction (ED) is a syndrome characterized by impairment of endothelium dependent vasodilatation, altered anticoagulant, anti-inflammatory and vascular remodeling properties. The dysfunctional endothelium represents an interim stage between risk factors and atherosclerosis, and is actively involved in the occurrence and development of the majority of cardiovascular diseases. As ED is reversible and has significant prognostic impacts, there is a growing body of evidence supporting the need for ED assessment to become a part of the routine medical practice, however there are still no appropriate methods available to introduce it. The purpose of this paper is to provide fundamental principles in vascular biology for clinical cardiologists and to propose some priorities for the future research activities.

Key words: endothelial dysfunction, cardiovascular diseases, von Willebrand factor

Original submission: 29 October 2008;

Revised submission: 10 November 2008;

Accepted: 24 November 2008.

Med Glas 2009; 6(1):2-15