

Miodrag Janić¹, Mojca Lunder², Mišo Šabovič³

Okrnjeno delovanje endotelija

Endothelial Dysfunction

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: delovanje endotelija, dušikov oksid, dejavniki tveganja, klinične preiskave, farmakološki ukrepi, nefarmakološki ukrepi

Med najzgodnejše funkcionalne spremembe arterij, ki predstavljajo predstopnjo procesa ateroskleroze, spada okrnjeno delovanje endotelija. Slednje v glavnem obsega zmanjšano proizvodnjo oziroma razpoložljivost dušikovega oksida, po drugi strani pa pomeni nesorazmerje med delovanjem spojin iz endotelija, ki žilo širijo ali krčijo. Prispevek opisuje vlogo normalnega endotelija, dušikovega oksida in patofiziologijo nastanka okrnjenega delovanja endotelija. Klinično delovanje endotelija lahko spremljamo z neinvazivnimi in invazivnimi metodami, ki so našteje v prispevku. Najpogosteje in najširše uporabljena je neinvazivna metoda, kjer s pomočjo ultrazvoka merimo od endotelija odvisno razširitev arterij. Okrnjeno delovanje endotelija je reverzibilna motnja, saj lahko delovanje endotelija izboljšamo bodisi z nefarmakološkimi ali farmakološkimi ukrepi. Med nefarmakološke ukrepe uvrščamo zdrav življenjski slog. Od farmakoloških ukrepov trenutno največ obetajo pleiotropni učinki statinov in zaviralcev renin-angiotenzinskega sistema.

ABSTRACT

KEY WORDS: endothelial function, nitric oxide, risk factors, clinical investigation, pharmacological intervention, non-pharmacological intervention

Endothelial dysfunction represents one of the earliest changes in arterial function and is an important event in the atherosclerotic process. Reduced production or bioavailability of nitric oxide is the most important in the process of endothelial dysfunction, while on the other hand, it also includes a mismatch between the vasodilators and vasoconstrictors acting on the arterial wall. This article describes the role of normal endothelium and nitric oxide, as well as the pathophysiology of endothelial dysfunction. Clinically, endothelial function is assessed by noninvasive and invasive methods, listed in the article. The most commonly and widely used clinical method is noninvasive ultrasonographic flow mediated dilation measurement. Endothelial dysfunction is a reversible disorder that can be improved by nonpharmacological or pharmacological interventions. Healthy lifestyle is the principal non-pharmacological intervention. Currently the most promising of the pharmacological interventions are the pleiotropic effects of statins and inhibitors of the renin-angiotensin system.

¹ Miodrag Janić, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; janicmiodrag@yahoo.com

² Mojca Lunder, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Endotelij je notranja plast žilne stene, ki je v stiku s krvjo. Je eden največjih presnovnih organov v telesu in ima pomembno vlogo pri uravnavanju žilne homeostaze. Normalen oz. intakten endotelij vzdržuje žilni tonus preko ravnotežja med spojinami, ki žile krčijo ali širijo, netrombogeno žilno površino preko ravnotežja med trombozo in fibrinolizo, poleg tega pa deluje tudi kot selektivna pregrada, saj kontrolira prehod makromolekul in krvnih celic (nevtrofilci, monociti, limfociti) v žilno steno in preko nje. Endotelij sodeluje tudi pri kontroli proliferacije (razraščanja) pod njim ležečih gladkomišičnih celic (1–3). Ko je vsaj ena od naštetih lastnosti endotelija motena, nastopi stanje okrnjenega delovanja endotelija ali »endotelijske disfunkcije«. Ta predstavlja ključni zgodnji korak k razvoju ateroskleroze in angiografsko ali ultrazvočno vidnim aterosklerotičnim spremembam (2, 4).

Ludmer s sodelavci je s pomočjo acetilholinskega testa že leta 1986 prvi pokazal, da je pri bolnikih z aterosklerozo prisotna zmanjšana od endotelija odvisna razširitvena sposobnost arterij. Pokazali so, da je okrnjeno delovanje endotelija prisotno že v zgodnjih fazah ateroskleroze (5). V raziskavah, ki so sledile, so potrdili, da je delovanje endotelija okrnjeno že v predkliničnih fazah ateroskleroze, in sicer pri posameznikih s prisotnimi dejavniki tveganja, vendar brez angiografskih ali ultrazvočnih aterosklerotičnih sprememb (4, 6).

NORMALNO DELOVANJE ENDOTELIJA

Endotelij vzdržuje žilni tonus preko izločanja številnih spojin, ki arterijo bodisi razširijo ali skrbijo. Razširitev povzročijo dušikov oksid (NO), prostaciklin, iz endotelija izvirajoči hiperpolarizacijski dejavnik (angl. *endothelium-derived hyperpolarizing factor*, EDHF), C-tip natriuretičnega peptida in bradikinin. Skrčenje žil je posledica izločanja endotelina-1 (ET-1), angiotenzina II, tromboksana A₂ in reaktivnih kisikovih spojin (angl. *reactive oxygen species*, ROS) (2, 7).

Poleg uravnavanja tonusa endotelij izloča tudi spojine, ki delujejo zaščitno na ožilje. Pomembne so spojine, ki delujejo antitrom-

botično (zavirajo agregacijo trombocitov) in fibrinolitično. Bradikinin spodbuja izločanje NO, prostaciklina in EDHF, ki sodelujejo pri zavori agregacije trombocitov. Bradikinin spodbuja tudi izločanje tkivnega aktivatorja plazminogena (angl. *tissue plasminogen activator*, t-PA), s čimer sodeluje pri fibrinolizi (2).

Endotelij pa izloča tudi številne spojine, ki na ožilje ne delujejo varovalno. Angiotenzin II deluje prooksidativno in poveča proizvodnjo ET-1. Skupaj spodbujata prekomerno razraščanje gladkomišičnih celic in tako pospešujeta proces ateroogeneze (7). Poleg endotelijskih celic večje količine ET-1 proizvajajo tudi aktivirani makrofagi in žilne gladkomišične celice (8).

SINTEZA IN DELOVANJE DUŠIKOVEGA OKSIDA

Dušikov oksid je molekula, katere razpolovni čas je nekaj sekund. Nastaja iz L-arginina z encimom NO-sintaza (NOS) (slika 1). Za reakcijo sta potrebna substrata L-arginin in molekularni kisik ter kofaktorja – reducirana oblika nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADPH) in 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin (1). V endotelijskih celicah je prisotna endotelijska NO-sintaza (eNOS). Slednja se nahaja na zavihkih membrane, kaveolah. Endotelijska NOS ima vezavni mesti za molekulo hema in kalmodulina, ki sta nujna za njeno pravilno delovanje (9). Aktivira se lahko preko dveh poti. Glavni dražljaj za aktivacijo eNOS je povečanje znotrajcelične koncentracije kalcijevih ionov v endotelijski celici. Vezava kalcija na kalmodulin odstrani kaveolin-1. Kompleks kalcij-kalmodulin se veže na eNOS, elektroni se prenesejo z NADPH na oksigenazno domeno eNOS, ki vsebuje hem skupino, nastaneta citrulin in NO (9, 10). Druga, od kalcijevih ionov neodvisna pot aktivacije eNOS, je preko njene fosforilacije. Aktivacija v tem primeru sproži porast strižne napetosti, posledično pa se zviša koncentracija NO (1, 10).

Dušikov oksid, ki nastaja znotraj endotelijskih celic, prehaja do gladkomišičnih celic, kjer aktivira citosolni encim gvanilatno ciklazo, kar poveča tvorbo in znotrajcelično koncentracijo cikličnega gvanozin monofosfata (angl. *cyclic guanosine monophosphate*, cGMP), zavre

kontraktilni aparat celice in povzroči sprostitve gladkomišičnih celic. Dušikov oksid je glavni posrednik od endotelija odvisne razširitve številnih arterij, kot so koronarne, sistemske, mezenterialne, pljučne in možganske arterije (1). Pod vplivom NO, ki se sprošča iz endotelijskih celic, pride do največje sprostitve gladkomišičnih celic v žilni steni, zaradi česar ima prav NO poglavitno vlogo pri vzdrževanju žilnega tonusa (11). Poleg tega NO zavira tudi prekomerno razraščanje gladkomišičnih celic. Endotelijske celice pa ne izločajo NO samo proti pod njimi ležečim gladkomišičnim celicam, ampak tudi v žilno svetlino, kjer zavira adhezijo trombocitov in levkocitov na endotelij (slika 1) (1).

Dušikov oksid deluje antiaterogeno, tako v zgodnjih kot kasnejših fazah procesa ateroskleroze. V zgodnjih fazah preprečuje pritrnitev monocitov na endotelij in njihovo prehajanje v žilno steno. Zmanjša tudi izražanje kemotaktičnih in površinskih adhezijskih molekul (12, 13). V kasnejših fazah ateroskleroze NO deluje zaščitno preko zaviranja sinteze DNA, razraščanja in migracije gladkomišičnih celic iz medije v intimo, agregacije trombocitov in njihove pritrditve na žilno steno (13). Preprečuje tudi sproščanje trombocitnega rastnega dejavnika (angl. *platelet-derived growth factor*, PDGF), za katerega je znano, da poveča prekomerno razraščanje gladkomišičnih celic (14).

Poleg konstitutive oblike NO-sintaze, ki se nahaja v endotelijskih celicah, poznamo še dve izoobliki encima, in sicer nevronalno (nNOS, tip I) in inducibilno (iNOS, tip II) obliko. Slednjo najdemo v številnih celicah, med drugimi tudi v gladkomišičnih celicah v žilni steni. Njeno delovanje ni odvisno od koncentracije kalcija, aktivira se namreč ob prisotnosti endotoksinov, dejavnikov tumorske nekroze in ostalih citokinov (1, 9).

MEHANIZMI NASTANKA OKRNJENEGA DELOVANJA ENDOTELIJA

Okrnjeno delovanje endotelija je kompleksen proces, ki predstavlja najzgodnejšo motnjo v delovanju arterij, ki jo lahko izmerimo (13). Ko postane delovanje endotelija okrnjeno, se ravnotežje med spojninami, ki žilo krčijo oz.

razširijo, podre in prevesi v smer nastajanja tistih, ki žilo krčijo. Prihaja tudi do povečane prepustnosti endotelija, agregacije trombocitov, adhezije levkocitov in nastanka vnetnih citokinov, kar vse skupaj spodbuja napredovanje procesa ateroskleroze (1, 15). Posledica okrnjenega delovanja endotelija je motena od endotelija odvisna razširitvena sposobnost arterij, ki nastane predvsem zaradi motnje v sintezi, sproščanju in razpoložljivosti NO (9, 13).

Poznamo več možnih mehanizmov, ki pripeljejo do znižanja koncentracije NO, kar privede do okrnjenega delovanja endotelija (slika 1):

- Zaviranje izražanja eNOS.

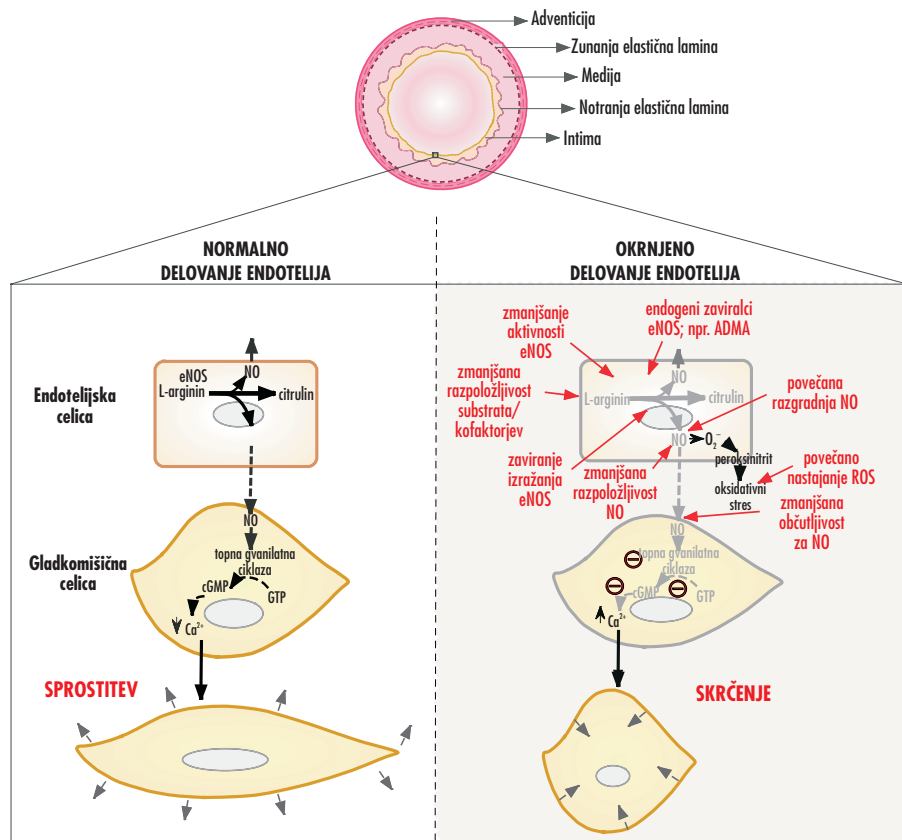
Ekspresija oz. izražanje eNOS je uravnavano preko številnih dražljajev. Znani so dejavniki, ki znižajo koncentracijo eNOS na nivoju genskega izražanja. Med slednje uvrščamo dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- α), lipo-polisaharide, hipoksijo, visoke koncentracije oksidirane LDL-holesterola (angl. *low density lipoproteins*, LDL) ipd. Posledično nastane manj NO (9).

- Zmanjšanje aktivnosti eNOS.

Ko je v celici znižana koncentracija arginina in tetrahidrobiopterina, je aktivnost eNOS zmanjšana. Inzulinska rezistenca, kajenje, hiperholesterolemija in povečano izražanje provnetnih citokinov zmanjšajo sintezo in posledično tudi koncentracijo tetrahidrobiopterina v celicah. Lokalno ali sistemsko vnetno dogajanje poveča aktivnost arginaze, kar privede do znižane koncentracije arginina, ki je substrat encima NOS za sintezo NO. Arginaza je namreč ključni encim, ki sodeluje pri pretvorbi arginina v ornitin in sečno kislino. Poleg tega lahko delovanje eNOS zavirajo tudi endogeni zaviralci, kot je npr. asimetrični dimetilarginin (ADMA) (9). Pokazali so povezavo povišanih koncentracij ADMA tako z okrnjenim delovanjem endotelija kot tudi procesom ateroskleroze (9, 16). Aktivnost eNOS zavira tudi izoprenoid geranilgeranil pirofosfat – molekula, ki nastaja v sintezni poti holesterola. V nekaterih stanjih lahko eNOS namesto NO sintetizira superoksidni anion. Proces imenujemo pojav razdruženja NADPH-oksidacije/sinteze NO in poteka predvsem, ko je v celici nizka koncentracija arginina in tetrahidrobiopterina (9).

• Zmanjšanje razpoložljivosti NO.
 Oksidativni stres in vnetje zmanjšata razpoložljivost NO in aktivnost eNOS. Reaktivne kisikove spojine v povečanem obsegu nastajajo v področjih vnetja in poškodbe. Glavni viri ROS v žilni steni so NADPH-oksidaaza, ksantinska oksidaza, mitohondriji in nesklapljena eNOS, pri kateri pride do razdruženja NADPH-oksidacije/sinteze NO (9, 17–19). Pomembna tarča ROS je endotelij, saj oksidativni stres poveča njegovo prepustnost in preko povečanega izražanja adhezivskih in kemotaktičnih molekul na njegovi površini spodbuja adhezijo levkocitov (20). Reaktivne kisikove spojine zavirajo delovanje NO in z njim tvorijo

citotoksični peroksinitrit, ki nima bioloških lastnosti NO. Peroksinitrit preko reakcije s proteini zavira njihovo delovanje in moti delovanje endotelija, nastaja pa trikrat hitreje kot poteka nevtralizacija superoksidnega aniona s superoksid dismutazo (SOD). V primeru, da se v celičnem kompartmentu skupaj nahajajo superoksidni anion, SOD in NO, lahko superoksidni anion reagira s preostanima molekulama, kar tudi vodi v zmanjšanje razpoložljivosti NO (20, 21). Peroksinitrit poveča oksidacijo LDL, ki spodbujajo proces ateroskleroze (22). Oksidirani LDL povečajo tvorbo kaveolina-1, s čimer se preko zaviranja delovanja eNOS zmanjša nastajanje



Slika 1. Prikaz normalno delujočega endotelija in okrnjenega delovanja endotelija. Prečni prerez arterije prikazuje plasti arterijske stene, lokacijo endotelija in spodaj ležečih gladkomišičnih celic. Na spodnjem delu slike je na levi strani prikazano normalno delovanje endotelija. Na desni strani slike so prikazani mehanizmi okrnjenega delovanja endotelija. ADMA – asimetrični dimetilarginin, Ca^{2+} – kalcij, cGMP – ciklični gvanozin monofosfat, eNOS – endoteljska NO-sintaza, GTP – gvanozin trifosfat, NO – dušikov oksid, O_2^- – kisik, ROS – reaktivne kisikove spojine.

NO. Peroksinitrit povzroča tudi razgradnjo tetrahidriobiopterina, kar še dodatno zmanjša delovanje eNOS (20). Reaktivne kisikove spojine povzročajo redukcijo tetrahidriobiopterina in porast koncentracije dihidriobiopterina. Pri tem prihaja do dimerizacije eNOS, ki namesto svoje osnovne oksigenazne funkcije pridobi novo, reduktazno funkcijo. Sprememba delovanja eNOS omogoča nastanek novih škodljivih ROS namesto varovalnega NO. Dogajanje vodi v dodatne poškodbe, s čimer se vzdržuje vnetni proces v žilni steni (18). Provnetno stanje zmanjša razpoložljivost NO. Dokazali so, da povišana koncentracija C-reaktivnega proteina (CRP) zmanjša aktivnost eNOS (23).

KLINIČNO UGOTAVLJANJE OKRNJENEGA DELOVANJA ENDOTELIJA

Od endotelija odvisno razširitveno sposobnost arterij lahko spremljamo s pomočjo različnih neinvazivnih in invazivnih metod, in sicer v koronarnem ali perifernem žilju (24). Neinvazivni načini spremljanja delovanja endotelija koronarnega žilja so: doplerska ehokardiografija, pozitronska emisijska tomografija in fazno-kontrastno magnetno-resonančno slikanje. Kljub številnim neinvazivnim metodam pa zlati standard pri preiskavi delovanja endotelija koronarnega ožilja ostaja invazivna koronarna angiografija, ki omogoča spremljanje sprememb žilnega premera kot odgovora na neposredno infuzijo učinkovin (npr. acetilholina), ki razširijo koronarne arterije preko endoteljsko posredovanih mehanizmov. Koronarno ožilje lahko preučujemo tudi z invazivno intrakoronarno doplersko ultrazvočno tehniko, ki omogoča spremljanje koronarnega pretoka kot odgovor na različne farmakološke in fiziološke dejavnike, ki povzročajo od endotelija odvisno ali od endotelija neodvisno razširitev žil (npr. nitroglicerina) (15, 25).

Med neinvazivne načine merjenja delovanja endotelija perifernih arterij spada ultrazvočno merjenje premera brahialne arterije, ki nastane kot odgovor na reaktivno hiperemijo po zažemu manšete na podlakti za 4–5 minut. Sposobnost krvnih žil, da se odzovejo na fizikalne in kemične dražljaje omogoča samouravnavanje žilnega tonusa in posledič-

no prilagoditev krvnega pretoka. Ultrazvočno preiskavo razširitve arterije, pri kateri je glavni posrednik NO, imenujemo od endotelija odvisna razširitev arterije (angl. *flow mediated dilation*, FMD) (26). Dražljaj za sproščanje NO iz endoteljskih celic je zažetje brahialne arterije na podlakti. Zaradi sproščene NO nastalo razširitev žile ultrazvočno prikažemo in izmerimo na nadlakti. Na membrani endoteljskih celic nahajajoči se ionski kanali (s kalcijem aktivirani kalijevi kanali) se ob sprostitvi manšete odprejo kot odgovor na strižno napetost. Njihovo odprtje povzroči hiperpolarizacijo membrane endoteljskih celic zaradi povečanega vtoka kalcijevih ionov v celico in posledično pride do aktivacije eNOS, ki poveča nastanek NO. Rezultat opisanih dogodkov je razširitev žile, ki jo izmerimo pri opisani ultrazvočni metodi FMD. Na neinvaziven način torej s pomočjo ultrazvoka na brahialni arteriji merimo in določimo od endotelija odvisno razširitev arterije. Poleg neinvazivnosti je prednost metode tudi odlična ponovljivost (26, 27). Ugotovili so, da ocena delovanja endotelija po tej metodi korelira z oceno delovanja endotelija z invazivnimi meritvami. Slednja ugotovitev torej omogoča uporabo neinvazivne metode za ugotavljanje vpliva dejavnikov tveganja pri človeku kot tudi za spremljanje učinka predpisane zdravljenja (28). Pojavljajo pa se tudi nove neinvazivne metode merjenja okrnjenega delovanja endotelija, in sicer tonometrija pulznega tlaka na prstu in merjenje posredno preko meritve debeline intima-medija (29).

Stopnjo delovanja endotelija so poskušali oceniti tudi z določanjem krvnih označevalcev. Glede na to, da je okrnjeno delovanje endotelija povezano s povišanim vnetnim dogajanjem in oksidativnim stresom v arterijski steni, so preučevali predvsem njune označevalce. Med slednje sodijo von Willebrandov faktor, ET-1, adhezijske molekule in zaviralci fibrinolize, ki se sproščajo iz endoteljskih celic (30–32). Med novejšje označevalce sodijo še lektinu podoben receptor oksidirane LDL-1 (angl. *lectin-like oxidized LDL receptor-1*, LOX-1), ligand CD40, visoko občutljiv CRP (hsCRP) in ADMA (33). Opisana je negativna korelacija med nivojem serumskega hsCRP in delovanjem endotelija (34).

OKRNJENO DELOVANJE ENDOTELIJA – DEJAVNIK TVEGANJA ZA SRČNO-ŽILNE BOLEZNI, NJIHOVA POSLEDICA ALI OBOJE?

V dosedanjih raziskavah so potrdili povezo-
vo med okrnjenim delovanjem endotelija in
prisotnostjo dejavnikov tveganja za srčno-žil-
ne bolezni pri posameznikih brez klinično
izražene ateroskleroze (35). Okrnjeno delova-
nje endotelija je namreč prisotno pri posamez-
nikih, ki imajo povišano vrednost serumske-
ga holesterola, sladkorno bolezen, arterijsko
hipertenzijo ali kadijo, pa tudi pri tistih, ki
imajo pozitivno družinsko anamnezo koronar-
ne arterijske bolezni (36, 37). Ugotovili so, da
poleg klasičnih dejavnikov tveganja za sr-
čno-žilne bolezni delovanje endotelija zmanj-
šajo tudi neklasični dejavniki tveganja, kot so
povišana serumska koncentracija homoci-
steina, rezistenca na inzulin in metabolni sin-
drom (38–40). Več let kot so dejavniki tvega-
nja prisotni, bolj okvarjeno je delovanje
endotelija (37). Pri bolnikih z že razvito atero-
sklerotično boleznijo, tako koronarno kot
periferno, je delovanje endotelija še bolj okr-
njeno (36, 37).

Okrnjeno delovanje endotelija pa uvršča-
mo tudi med dejavnike tveganja za srčno-žil-
ne bolezni. V nekaterih raziskavah so pokazali,
da je okrnjeno delovanje endotelija lahko pri-
sotno pri posamezniku zaradi genetske predis-
pozicije (torej podedovano), s čimer se poveča
tveganje za razvoj ateroskleroze (41, 42). Ugo-
tovljeno okrnjeno delovanje endotelija v pe-
rifernem ožilju ima podoben prognostični
pomen, saj pomeni povečano tveganje za
ishemično bolezen srca, periferno arterijsko
bolezen in arterijsko hipertenzijo (43, 44).
Bolniki z okrnjenim delovanjem endotelija
imajo tudi večjo verjetnost za pojav srčno-žil-
nega dogodka po operaciji srčno-žilnega siste-
ma (45).

Najbolj logično se zdi, da je okrnjeno
delovanje endotelija tako posledica navede-
nih dejavnikov tveganja kot tudi samostojni
dejavniki tveganja, ki pospešuje razvoj atero-
skleroze in lahko druge dejavnike tveganja
tudi poslabša. Takšna dvojna vloga daje okr-
njenemu delovanju endotelija eno središčinih
mest v procesu ateroskleroze.

VPLIV STARANJA NA DELOVANJE ENDOTELIJA

Okrnjeno delovanje endotelija je ena izmed
funkcionalnih sprememb arterij, na nastanek
katere izolirano vpliva tudi staranje (46). Pri
starejših je manj eNOS, zaradi česar se zmanj-
ša proizvodnja NO v endoteliju, posledično
to pripelje do okrnjene od endotelija odvisne
razširitvene sposobnosti arterije. Nasprotno
pa ostane od endotelija neodvisna razširitev
arterije, ki jo merimo po aplikaciji nitroglice-
rina, nespremenjena (47). V nekaterih razi-
skavah so pokazali, da staranje vpliva tudi na
sproščanje drugih spojin iz endotelija. Zmanj-
ša se sproščanje spojin, ki žile razširijo, kot sta
prostaciklin in EDHF, poveča pa se izločanje
prostanoidov, ki žilo skrčijo (46). Staranje je
povezano tudi s povečanim izražanjem adhe-
zijskih molekul na površini endotelija in s p-
večanjem pritrjevanja monocitov (46, 47).
S starostjo se poveča prepustnost arterijske
stene za albumin (48). V intimi se kopičijo
tudi glukozaminoglikani, ki sicer pomagajo pri
uravnavanju delovanja arterij, kot je žilna pre-
pustnost, ipd. (46).

NEFARMAKOLOŠKI IN FARMAKOLOŠKI UKREPI ZA IZBOLJŠANJE DELOVANJA ENDOTELIJA

Izjemno pomembna je ugotovitev, da je okr-
njeno delovanje endotelija oz. endotelijska dis-
funkcija do določene mere reverzibilna mot-
nja. Pokazali so, da nefarmakološki pristopi,
kot so zdrav življenjski slog, redna telesna
aktivnost, opustitev kajenja idr., izboljšajo
delovanje endotelija. Podoben učinek dose-
žemo tudi s farmakološkimi pristopi, kot so
zniževanje serumskega holesterola, zniže-
vanje krvnega tlaka, zdravljenje z zaviralci re-
nin-angiotenzinskega sistema (ACE-zaviralci,
zaviralci angiotenzinskih receptorjev), nado-
mestno hormonsko zdravljenje v obdobju
po menopavzi pri ženskah ipd. Izboljšanje
delovanja endotelija pripelje do zmanjšanja
števila srčno-žilnih dogodkov, in sicer neod-
visno od neposrednega učinkovanja na dejav-
nike tveganja. Izboljšanje delovanja endote-
lija lahko dosežemo v katerikoli starosti in pri
katerikoli stopnji ateroskleroze (49).

V dosedanjih raziskavah so preučevali različne oblike farmakološkega zdravljenja na izboljšanje delovanja endotelija. Učinek L-arginina naj bi bil posredovan preko povečane aktivnosti NO. Poleg izboljšanja delovanja endotelija L-arginin zniža plazemsko koncentracijo ET-1, poveča apoptozo žilnih celic v intimalnih lezijah, kar posledično povzroča nazadovanje ateroskleroze in preprečuje napredovanje aterosklerotičnih plakov (50).

Že leta 1994 se je izkazalo, da zdravljenje s statini (zaviralci encima HMG-CoA reduktaze) pri bolnikih s hiperholesterolemijo izboljša od endotelija odvisno razširitev tako koronarnih kot perifernih arterij (51). Statini povečajo aktivnost eNOS, posledično nastane več NO, izboljša se endotelijsko posredovana razširitvena sposobnost arterije. Gre za dodatne učinke statinov, ki so neodvisni od njihovega osnovnega delovanja na znižanje serumskega holesterola in jih imenujemo tudi pleiotropni učinki. Poleg izboljšanja od endotelija odvisne razširitve arterij statini zmanjšujejo vnetje v arterijski steni ter znižajo koncentracijo oksidirane LDL-holesterola in ET-1, kar dodatno pripomore k povečani razširitveni sposobnosti arterij (52).

V novejših raziskavah so preučevali vpliv ACE-zaviralcev in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev. Pokazali so, da le-ti zelo učinkovito preprečujejo napredovanje klinično nezaznavne ateroskleroze (53). ACE-zaviralci preko svojih pleiotropnih učinkov zmanj-

šujejo oksidativni stres in vnetje v arterijski steni in posledično izboljšujejo delovanje endotelija (54).

Delovanje endotelija izboljšajo tudi druge spojine: fibrati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, podobno tudi tiazolidindioni (55, 56). Folat pa izboljša delovanje endotelija pri bolnikih s povišanimi vrednostmi homocisteina v serumu (57). Novejša dognanja kažejo, da lahko tudi acetilsalicilna kislina ugodno vpliva na izboljšanje delovanja endotelija (58).

ZAKLJUČEK

Endotelij in NO, ki ga endotelij proizvaja, sta glavna dejavnika uravnavanja homeostaze žilnega sistema. Okrnjeno delovanje endotelija imenujemo tudi endotelijska disfunkcija. Le-ta je vpletena v začetek, napredovanje in zaplete ateroskleroze. Okrnjeno delovanje endotelija v koronarnem in perifernem žilju je dejavnik tveganja za razvoj ateroskleroze in srčno-žilnih dogodkov. Osnovni mehanizmi, vpleteni v okrnjeno delovanje endotelija, so danes znani in dokazano je, da je okrnjeno delovanje endotelija možno zdraviti z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi. Možna so različna prijemališča za zdravljenje. Poleg zdravega življenjskega sloga, še najbolj redne telesne aktivnosti, so vzpodbudne predvsem raziskave na področju pleiotropnih učinkov statinov in zaviralcev renin-angiotenzinskega sistema.

LITERATURA

1. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1997; 18 Suppl E: E19–29.
2. Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*. 1997; 20 (11 Suppl 2): II-3–10.
3. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12 (4): 383–9.
4. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23 (4): 833–43.
5. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986; 315 (17): 1046–51.
6. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24 (6): 1468–74.
7. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol*. 1998; 82 (10A): 3S–4S.
8. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, et al. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation*. 2001; 104 (10): 1114–8.
9. Bermudez V, Bermudez F, Acosta G, et al. Molecular mechanisms of endothelial dysfunction: from nitric oxide synthesis to ADMA inhibition. *Am J Ther*. 2008; 15 (4): 326–33.

10. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol.* 2002; 90 (10C): 40L-8L.
11. Sausbier M, Schubert R, Voigt V, et al. Mechanisms of NO/cGMP-dependent vasorelaxation. *Circ Res.* 2000; 87 (9): 825-30.
12. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, et al. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res.* 1995; 76 (6): 980-6.
13. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J.* 2009; 73 (4): 595-601.
14. Hirafuji M, Nezu A, Shinoda H, et al. Involvement of platelet cyclic GMP but not cyclic AMP suppression in leukocyte-dependent platelet adhesion to endothelial cells induced by platelet-activating factor in vitro. *Br J Pharmacol.* 1996; 117 (2): 299-304.
15. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34 (3): 631-8.
16. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (9): 2032-7.
17. Hamilton CA, Brosnan MJ, Al-Benna S, et al. NAD(P)H oxidase inhibition improves endothelial function in rat and human blood vessels. *Hypertension.* 2002; 40 (5): 755-62.
18. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation.* 2002; 106 (24): 3073-8.
19. Du X, Matsumura T, Edelstein D, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest.* 2003; 112 (7): 1049-57.
20. Milstien S, Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: implications for vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 263 (3): 681-4.
21. Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, et al. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol.* 1992; 5 (6): 834-42.
22. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation.* 2003; 108 (16): 1912-6.
23. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 2002; 106 (8): 913-9.
24. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30 (2): 325-33.
25. Farouque HM, Meredith IT. The assessment of endothelial function in humans. *Coron Artery Dis.* 2001; 12 (6): 445-54.
26. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (2): 257-65.
27. 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 (5): 1314-9.
28. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26 (5): 1235-41.
29. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation.* 2003; 108 (17): 2049-53.
30. Ferri C, Desideri G, Valenti M, et al. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension.* 1999; 34: 568-73.
31. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med.* 1991; 325 (14): 997-1001.
32. Salomaa V, Stinson V, Kark JD, et al. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 1995; 91 (2): 284-90.
33. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation.* 2003; 108 (16): 1917-23.
34. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000; 102 (9): 1000-6.
35. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340 (8828): 1111-5.
36. Schachinger V, Britten MB, Elsner M, et al. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation.* 1999; 100: 1502-8.
37. Poredos P, Orehek M, Tratnik E. Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology.* 1999; 50 (3): 201-8.
38. Jiang X, Yang F, Tan H, et al. Hyperhomocysteinemia impairs endothelial function and eNOS activity via PKC activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25 (12): 2515-21.

39. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996; 97 (11): 2601–10.
40. Zizek B, Poredos P. Insulin resistance adds to endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *J Intern Med*. 2001; 249 (2): 189–97.
41. Poredos P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002; 32: 274–7.
42. Poredos P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int Angiol*. 2002; 21 (2): 109–16.
43. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001; 104 (2): 191–6.
44. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1769–75.
45. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*. 2002; 105: 1567–72.
46. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003; 107 (3): 490–7.
47. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*. 1995; 91 (7): 1981–7.
48. Belmin J, Corman B, Merval R, et al. Age-related changes in endothelial permeability and distribution volume of albumin in rat aorta. *Am J Physiol*. 1993; 264: H679–85.
49. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag*. 2005; 1 (3): 183–98.
50. Quyyumi AA, Dakak N, Diodati JG, et al. Effect of L-arginine on human coronary endothelium-dependent and physiologic vasodilation. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30 (5): 1220–7.
51. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation*. 1994; 89 (6): 2519–24.
52. Lunder M, Žiberna L, Drevenšek G, et al. Zaščitni pleiotropni učinki statinov. *Zdrav Vestn*. 2011; 80: 39–49.
53. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, et al. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation*. 2001; 104 (5): 522–6.
54. Schiffrin EL, Touyz RM. Multiple actions of angiotensin II in hypertension: benefits of AT1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42 (5): 911–3.
55. Evans M, Anderson RA, Graham J, et al. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2000; 101 (15): 1773–9.
56. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, et al. In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care*. 2004; 27 (2): 484–90.
57. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. A randomized placebo-controlled trial. *Circulation*. 1999; 100: 335–8.
58. Wu R, Lamontagne D, de Champlain J. Antioxidative properties of acetylsalicylic Acid on vascular tissues from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 2002; 105 (3): 387–92.