

Sistema endocrino ed apparato cardiovascolare: correlazioni fisiopatologiche e cliniche. Modulo intersistemico di medicina interna

Mario Andreoli

Riassunto. L'ormone tiroideo influenza tutte le componenti dell'apparato cardiovascolare. Ma il miocardio, così come la rete vascolare periferica, svolgono anche funzioni endocrine, producendo *in situ*, molecole ormonali. Gli ormoni polipeptidici atriali costituiscono un sistema endocrino controregolatorio del sistema renina-angiotensina-aldosterone; il loro rapido dosaggio rappresenta un presidio diagnostico assai utile, non solo nella emergenza cardiorespiratoria, ma anche quale elemento predittivo per la valutazione prognostica della cardiopatia scompensata. La barriera endoteliale, organo bersaglio di molteplici segnali ormonali, svolge anche funzioni endocrine; la compromissione delle funzioni endoteliali, modulate dal livello di ossido nitrico (NO) è sostenuta da molteplici meccanismi che riducono la biodisponibilità di NO. In diverse condizioni patologiche extratiroidee si delinea la "sindrome da T3 bassa", che si osserva anche nel post-infarto del miocardio e nello scompenso cardiaco. L'insufficienza cardiaca è da considerare quale patologia intersistemica, nel cui contesto neuroendocrino la ridotta produzione di T3 potrebbe svolgere un ruolo adattativo allo stato detrimentalmente dello scompenso cardiocircolatorio. Le recenti acquisizioni fisiopatologiche e farmacocinetiche consentono di prospettare che, per il trattamento della disfunzione ventricolare, la somministrazione di tiroxina o derivati tiromimetici possa rappresentare un provvedimento terapeutico idoneo a conseguire un rimodellamento ventricolare.

Parole chiave. Cuore: organo endocrino; disfunzione endoteliale, disfunzione erettile; dosaggio del peptide natriuretico cerebrale; effetti, genomici e non genomici, degli ormoni tiroidei; malattia diabetica, micro e macro vasculopatia ipertensiva e diabetica; metabolismo degli ormoni tiroidei; ormoni polipeptidici atriali, ormoni tiroidei e scompenso cardiocircolatorio; sindrome da T3 bassa, sindrome tiro-cardiaca; stress ossidativo.

Summary. *Pathophysiological and clinical correlations between endocrine and cardiovascular systems. An intersystemic model of Internal Medicine.*

This review focuses on the mechanisms by which thyroid hormones affect the regulation of the cardiovascular system and the termogenic and hemodynamic variation induced by thyroid dysfunction. It is also stressed the hormonal role of the cardiac myocytes realising natriuretic peptides, involved in plasma volume homeostasis and cardiovascular remodelling; its rapid measurement is a useful clinical tool, in the diagnostic and prognostic of left ventricular dysfunction, correlating with the degree of the clinical symptoms. The endothelial layer is a receptor-effector endocrine organ that produces substances that maintain vasomotor balance and vascular-tissue homeostasis. Cardiovascular risk factors causes oxidative stress that alter endothelial function and leads to endothelial dysfunction. On the basis of the present body of evidence there is no doubt that endothelial dysfunction contributes to the initiation, and progression, of atherosclerotic disease and that it could be considered an independent vascular risk factor for the micro- and macrovascular damages in the diabetetic disease. In several extrathyroidal pathological condition, as well as in heart failure, the main alteration of the thyroid function is referred to as "low T3 syndrome". This syndrome is due to an adaptative reaction of the metabolic pathway of thyroxine, producing an increased amount of rT3, metabolically inactive, thus decreasing the detrimental metabolic effects of T3, in conditions of critically impaired hemodynamic and metabolic efficiency. Preliminary clinical trials, in heart failure, suggest the prognostic value of the level of circulating T3, as well as usefulness of T3, or of thyromimetic derivatives (DITPA), in chronic treatment of the heart ventricular dysfunction.

Key words. BNP measurement, diabetic disease, endothelial dysfunction, erectile dysfunction, genomic and non genomic effects of thyroid hormones, hypertensive micro and macro vasculopathy, low T3 syndrome, metabolism of thyroid hormones, oxidative stress, polipeptide atrial hormones, the heart: endocrine organ, thyroid hormones and ventricular dysfunction, thyroid-cardiac syndrome.

Lineamenti storici e premesse fisiopatologiche

La endocrinologia, quale disciplina biomedica descrittiva, può essere datata sin dalla epoca della sorprendente accurata descrizione della analisi aristotelica degli effetti, indotti negli uccelli, dalla castrazione. E Brown-Sequard, nel 1899, affermò che il testicolo contiene una sostanza attiva “dinamogena e corroborante”¹. Tali enunciazioni sono da considerare profetiche per lo sviluppo della endocrinologia, consolidandosi nei secoli il principio della organoterapia, già praticata con meticoloso rigore, dagli egizi e dai babilonesi. Queste intuizioni sono integrate da effigi, scultoree o pittoriche, riproducenti malattie del sistema endocrino, inconsapevolmente documentate dalla storia e dalla preistoria dell’arte.

Ma – pur avendo William Harvey², all’inizio del diciassettesimo secolo, correttamente definita la circolazione del sangue (figura 1) – la nascita dell’endocrinologia, quale scienza biomedica, è stata caratterizzata da un protratto travaglio. Si stentò a concepire l’idea che, in analogia con il sistema nervoso, preposto alla trasmissione di impulsi elettrici, ogni organo potesse trasmettere messaggi, o segnali, ad altri organi, tramite l’apparato circolatorio e veicolati dalla massa ematica. Solo nel 1865, Claude Bernard, del Collège de France ed Accademico di Francia, prospettò che la trasmissione di informazioni, da una cellula all’altra, potesse verificarsi non solo tramite il sistema nervoso, ma anche attraverso messaggi chimici³; infatti egli descrisse la secrezione epatica del glucosio, trasferito per via ematica a tutte le cellule dell’organismo, inaugurandosi così l’era della medicina sperimentale; egli definiva “a secrezione interna” la funzione di alcuni organi, limitandone peraltro il significato ad un concetto nutritivo, non percependo quello omeostatico, che oggi sostanzia la funzione endocrina sia a livello sistemico, che cellulare e subcellulare.

Nel 1855, con la descrizione del surrene⁴, e la successiva dimostrazione nel 1897 dell’effetto pressorio della epinefrina⁵ iniziò l’epoca della medicina clinica, fondata anche sul sistema delle comunicazioni attivato da messaggi chimici, inaugurandosi così l’era della moderna endocrinologia.

Ed oggi, alla luce del patrimonio di conoscenze, biocellulari e biomolecolari, nonché fisiologiche, fisiopatologiche e cliniche, l’apparato endocrino può essere definito quale sistema di comunicazione, intersistemico, intercellulare, ed intracellulare, che è reciprocamente integrato con gli altri sistemi di comunicazione: il sistema nervoso ed il sistema im-

In questa rassegna sono sinteticamente descritte le attuali conoscenze in tema di reciproche correlazioni tra alcuni sistemi, endocrini e non endocrini, valutati nelle loro specifiche attività funzionali, esplorate grazie anche alle disponibilità delle più recenti indagini, che consentono di quantificare, con assoluta specificità ed assai elevata sensibilità, la concentrazione delle molecole ormonali; queste sono misurabili nei diversi distretti dell’organismo, a livello ematico e cellulare, in quantità infinitesimali, fino al femtogramma, la milionesima parte del microgrammo. In particolare, nell’ambito delle più recenti acquisizioni, sperimentali e cliniche, vengono discusse le reciproche intercorrelazioni tra sistema endocrino ed apparato cardiovascolare.

munitario⁶. E, grazie alla interconnessione ed alle reciproche interazioni tra questi tre sistemi di trasmissione di segnali, è garantito l’adattamento dell’organismo al mutare dell’ambiente, endogeno ed esogeno. A livello dei vari organi ed apparati si configura, così, una complessa rete di specifici segnali chimici, le molecole ormonali, che regolano, sia in condizioni fisiologiche che in situazioni patologiche, funzioni di ordine trofico e metabolico. Le reazioni adattative, innescate dalle diverse compo-

nenti del sistema endocrino, consentono, tramite sinergici eventi biomolecolari di tipo stimolatorio o inibitorio, di garantire la sopravvivenza e la conservazione della specie.

Per quanto attiene alla tiroide, nel trattato *De Voce*, attribuito a Galeno⁷, è descritto un organo, spugnoso, privo di dotti, al quale veniva conferita la funzione lubrificatrice della laringe.



Figura 1.

Andrea Vesalio, nella sua monumentale *De humani corporis fabrica*⁸, descriveva la ghiandola quale organo riccamente vascularizzato di colore carnoso, dislocato alla radice della laringe; in passato, alla tiroide furono attribuite fantasiose funzioni estetiche, disintossicanti, od anche, sulla base della ricca vascularizzazione, di shunt vascolare, quale organo idoneo a prevenire repentine inondazioni ematiche del distretto cerebrale; fu anche prospettato che la tiroide svolgesse, in connessione con il sistema venoso, una funzione di riserva linfatica. Va sottolineato che – nonostante lo iodio sia stato scoperto, all’inizio del XIX secolo, da Bernard Courtois⁹, e successivamente sia stato riconosciuto da Baumann¹⁰ nel 1895, l’elevato tenore iodico della tiroide – il gozzo era noto ai medici assiro-babilonesi, greci, romani, salernitani; e in una scultura lignea egizia è raffigurata Cleopatra, effigiata con un’evidente intumescenza del collo, verosimilmente dovuta alla presenza del gozzo (figura 2). E nell’antica Cina, sulla base della farmacopea delle erbe, l’imperatore Shen Nung prescriveva, per il trattamento del gozzo, l’uso di alghe marine. Così come, in Italia, alla fine del dodicesimo secolo, Ruggero Frugardi della Scuola Salernitana (1170), nella sua opera *Pratica Chirurgiae*, proponeva, per il trattamento del gozzo, ceneri di spugna associate ad alghe, in sintonia con l’assai più antica prescrizione cinese.¹¹

A proposito del reciproco coinvolgimento tra l’apparato cardiovascolare ed il sistema endocrino, sin dalla metà del 19° secolo, Robert Graves¹² e Thomas Addison⁴ segnalavano che l’alterazione della secrezione ormonale, tiroidea o surrenalica, comporta variazioni significative della attività funzionale del sistema cardiovascolare. Peraltro, nel 1722, Charles de Saint-Yves e Testa, nel 1800, descrissero alcuni casi di «tumore freddo nell’anteriore parte del collo, detto “broncocoele»; tali rilievi furono confermati, agli inizi dell’Ottocento, dal chirurgo romano Giuseppe Flajani, archiatra pontificio (Pio VI), il quale, nel 1802, né sottolineò, unitamente alla tachicardia, la sintomatologia compressiva¹³.

Il termine “ipertiroidismo” fu coniato nel 1907 da Charles Mayo nel Minnesota¹⁴; ed egli, con tale terminologia designava sia il gozzo esoftalmico sia il gozzo tossico adenomatosico. Dobbiamo a Henry Plummer (1921) la distinzione delle due forme principali di ipertiroidismo, quello basedowiano, con esoftalmo, e quello adenomatosico, senza oftalmopatia, ma caratterizzato da manifestazioni cardiovascolari¹⁵. E Caleb Parry, per

primo, nel 1815, segnalò l’associazione tra aumento di volume della tiroide e manifestazioni cardiocircolatorie: palpitazioni, cardiomegalia, tachicardia¹⁶. Le sue osservazioni di gozzo associato a cardiopatia, furono pubblicate nel 1825, tre anni dopo la sua morte. Pertanto la malattia ipertiroidea, associata a cardiopatia ed oftalmopatia, dovrebbe essere denominata quale malattia di Parry, poiché Robert Graves pubblicò la sua descrizione del “gozzo esoftalmico” nel 1835¹² e, solo nel 1840, von Basedow descriveva l’ipertrofia del tessuto orbitario dell’esoftalmo¹⁷.

Ma, nonostante che siffatti rilievi clinici sulla “sindrome tireo-cardiaca” siano stati ampiamente confermati, notevoli incertezze interpretative dei meccanismi fisiopatologici, responsabili delle manifestazioni cardiovascolari causate dell’ipertiroidismo, hanno contraddistinto l’evolvere delle conoscenze in tema di rapporti fisiopatologici e clinici tra ormoni tiroidei e apparato cardiovascolare. Tanto che negli anni 50, per il trattamento dello scompenso congestizio refrattario alla terapia cardiocinetica, è stata propugnata la tiroidectomia chirurgica, o la siderazione radiometabolica della tiroide.

Plummer introdusse, nel 1923, la somministrazione profilattica dello iodio quale efficace misura preventiva della “crisi tireotossica” intraoperatoria, ad espressione cardio-aritmizzante¹⁵. Egli, sulla base della teoria che ipotizzava la produzione, da parte della ghiandola iperfunzionante, di una molecola ormonale anomala, ritenne che in tali condizioni tachiaritmiche si producesse una molecola tiroxinica non completamente iodurata.



Figura 2. La rappresentazione nell’arte di quadri clinici riferibili a malattie del sistema endocrino:

- (a) Effige scultorea egizia raffigurante un faraone della dinastia degli Achenati con stigmate fisionomiche proprie dell’acromegalia.
- (b) Statuetta greca in terracotta del 4° secolo a.c. riprodotte una donna obesa con connotazioni somatiche riprodotte la obesità surrenalica della malattia di Cushing.
- (c) Il paradigmatico esoftalmo bilaterale dell’ipertiroidismo basedowiano è riprodotto in una statuetta peruviana in terracotta.
- (d) Una evidente tumefazione gozzigena è riprodotta in una scultura lignea di Cleopatra.
- (e) Un gozzo diffuso, semplice, è delineato in uno splendido dipinto di Rubens.

Si tratta della felice intuizione del ruolo della triiodotironina, che svolge una determinante funzione omeostatica nella fisiopatologia della tiroide; e sono oggi ben delineate le "sindromi da T3-tossicosi", caratterizzate, soprattutto, da manifestazioni cardiocircolatorie.

- Infatti gli ormoni tiroidei svolgono complessi effetti, emodinamici e cardiocinetici, riconducibili a tre meccanismi: effetti diretti sul muscolo cardiaco; interazione tra iodotironine e sistema simpato-adrenergico; aumento del flusso ematico periferico, conseguente all'aumentato consumo di ossigeno nei tessuti periferici.

La "sindrome ipercinetica" dell'ipertiroidismo configura una situazione emodinamica simile a quella della fistola arterovenosa, e dell'anemia di severa entità, delineandosi così un quadro di "scompenso ad alta gittata". Tale condizione è sostenuta sia dall'aumento della velocità di circolo, sia dalla riduzione delle resistenze periferiche (determinate dall'esaltata termogenesi che impone diffusa vasodilatazione tessutale). Inoltre l'ormone tiroideo modifica sia la contrazione sia il rilasciamento del muscolo cardiaco: aumentano, nella fase sistolica, la forza e la velocità di contrazione (dovuta ad aumento della miosina V1 e della miosina ATPasi Ca⁺⁺, a livello del reticolo endoplasmico). Mentre, nella fase diastolica, aumenta la velocità del rilasciamento, a motivo sia del disimpegno del reticolo actino-miosinico che dell'aumento, nel reticolo sarcoplasmatico, della Ca⁺⁺ATPasi, e della captazione del Ca⁺⁺ nel reticolo. Le variazioni delle isoforme della miosina comportano variazioni della contrattilità del miocardio che, nell'ipertiroidismo, determina un aumento della velocità di accorciamento delle fibre, ed accelerata frequenza di contrazione^{18,19}.

- Ma, oltre agli effetti regolatori degli eventi trascrizionali, l'ormone tiroideo svolge anche effetti non genomici, di tipo energetico e metabolico, coinvolti nell'espletarsi degli effetti inotropi e cronotropi sul muscolo cardiaco.

Tali effetti non nucleari, che non richiedono periodi di latenza, implicano modificazioni di membrana, che comportano variazioni delle correnti ioniche del Na⁺ e del K⁺, modificando la performance dei canali di potassio nel miocardio e nelle cellule muscolari dei vasi periferici; viene così modificata sia la eccitabilità e la contrattilità del miocardio, sia il tono vascolare periferico. Va menzionato che anche l'ipertiroidismo subclinico può predisporre all'insorgere di una fibrillazione atriale, aumentando così, soprattutto nell'anziano, il rischio di mortalità cardiovascolare, in pazienti con disfunzione diastolica, la quale implica il delinearsi di una latente insufficienza cardiaca¹⁸.

- Nell'ipotiroidismo si osservano manifestazioni cardiocircolatorie speculari a quelle che si registrano nella sindrome tireotossica: nella insufficienza tiroidea aumenta la miosina V3, e la sua ridotta attività ATP-asi causa il deprimersi della attività di contrazione delle fibre miocardiche.

Il ridursi della Ca⁺⁺ ATP-asi del reticolo sarcoplasmatico determina l'allungamento del tempo di rilasciamento diastolico. Tale disfunzione diastolica comporta, anche per effetto della riduzione della frequenza cardiaca, il ridursi della frazione di eiezione e della gittata sistolica. Peraltro va rimarcato che la cardiomegalia dell'ipotiroidismo conclamato è sostenuta dalla imbibizione mixedematosa della matrice intercellulare e della fibrosi interstiziale. Parimenti l'irrigidimento dell'albero arterioso è da ricondurre alle alterazioni della parete vascolare, e segnatamente della lamina endoteliale, causa di ipertensione arteriosa, soprattutto diastolica¹⁹.

- È stato dimostrato, inoltre, che l'ormone tiroideo modifica, in maniera significativa, le proprietà elettriche dei miociti atriali.

La molecola iodotironinica aumenta la frequenza cardiaca, induce ipertrofia dei miociti atriali ed accorciamento della durata del potenziale di azione; aumenta, inoltre, la capacitance della membrana cellulare. Recenti rilievi dimostrano che l'ormone tiroideo, modificando, nei miociti, il flusso dei canali ionici, riduce la soglia del potenziale di azione; il variare di questo parametro elettrico rappresenta il momento causale della aritmia cardiaca che può registrarsi nella tireotossicosi²⁰.

Ma l'apparato cardiovascolare, oltre a costituire una struttura effettrice, diretta ed indiretta, di molecole ormonali diverse, svolge anche funzioni endocrine, sintetizzando molecole ormonali; infatti il muscolo cardiaco, oltre alla preminente funzione contrattile, svolge una importante funzione endocrina, tramite ormoni polipeptidici, sintetizzati a livello dei cardiomiociti.

L'apparato cardiaco, intervenendo nella regolazione della omeostasi idrosalina e del tono vasomotorio, svolge una rilevante attività modulatrice intersistemica (endocrina e cardiocircolatoria)²¹.

Parimenti, la lamina endoteliale, oltre a costituire una struttura bersaglio del sistema endocrino, svolge un ruolo cruciale nel modulare l'omeostasi vascolare. Pertanto, nel suo complesso, l'apparato cardiovascolare, oltre che a presiedere alle attività emodinamiche e vasomotorie, è deputato ad espletare funzioni endocrine.

Sono di seguito illustrate alcune delle più salienti recenti risultanze fisiopatologiche e le loro trasposizioni cliniche applicative in tema di: fisiopatologia del cuore quale organo endocrino, sottolineando il ruolo dei polipeptidi atriali nella economia intersistemica; la barriera endoteliale, quale struttura endocrina, modulatrice della omeostasi vascolare, analizzata anche nei suoi aspetti disfunzionali, nella patologia cardiovas-

colare e metabolica, e segnatamente nella vasculopatia aterosclerotica, ipertensiva e diabetica; reciproche intercorrelazioni tra ormoni tiroidei ed apparato cardiovascolare, in condizioni fisiologiche e patologiche; variazioni del metabolismo degli ormoni tiroidei, indotte dalla patologia extratiroidea, acuta e cronica; l'impiego potenziale degli ormoni tiroidei, o di composti tiromimetici, nel trattamento della insufficienza cardiocircolatoria.



L'OGGI

Attuali conoscenze in tema di reciproche correlazioni tra sistema endocrino ed apparato cardiocircolatorio

Tutte le funzioni del sistema cardiocircolatorio sono influenzate, direttamente ed indirettamente, dalle iodotironine che innescano effetti, genomici e non genomici, sul muscolo cardiaco, regolandone l'attività inotropica e cronotropica. Inoltre la interazione tra ormoni iodati e sistema simpatoadrenergico modula l'attività emodinamica ed il flusso ematico periferico. Nelle sindromi ipertiroidiche si configura il quadro della "cardio-vasculopatia iperdinamica"; mentre nella condizione ipotiroidea, si instaurano definite alterazioni morfofunzionali dell'apparato cardiocircolatorio, sino al disegnarsi della "cardiomiopatia mixedematosa". In diverse condizioni patologiche extratiroidee, e segnatamente quelle cardiovascolari, acute o croniche, si delinea la "sindrome da T3 bassa", che comporta l'aumento della rT3, metabolicamente inerte, consentendo un cospicuo risparmio di energia, in condizioni metabolicamente compromesse, a motivo di eventi menomanti la efficienza dell'apparato cardiocircolatorio. A livello del miocardio e del microcircolo periferico la tiroxina è trasformata, ad opera di un sistema monodesossidativo, nel suo derivato triiodato, la T3, metabolicamente più attiva e dotata di attività cardiocinetica e vasodilatatrice. L'endotelio costituisce una lamina limitante dell'albero circolatorio che impedisce la coagulazione intravascolare, essendo dotato di funzioni multiple che regolano il flusso ematico e la omeostasi tessutale.

IL DOMANI

Aspetti innovativi delle recenti acquisizioni biomolecolari e fisiopatologiche ed implicazioni diagnostiche

Il cuore, oltre alla funzione attiva contrattile, svolge anche funzioni endocrine, producendo peptidi natriuretici, dotati di proprietà sodiuretiche e ipotensive. Gli ormoni atriali sono controregolatori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, e determinano effetti vasodilatatori ed ipotensivi. Il dosaggio rapido ed automatizzato del BNP (Brain Natriuretic Peptide = Peptide natriuretico cerebrale), che può essere eseguito anche in ambulanza, consente di valutare lo stato di funzione ventricolare; pertanto è assai utile in condizioni di emergenza, quale parametro differenziale della dispnea ad acuta insorgenza; è uno strumento diagnostico assai valido anche per la valutazione diagnostica e terapeutica della cardiopatia scompensata.

La barriera endoteliale, oltre ad essere un organo bersaglio di molteplici segnali ormonali, è da considerare come il più importante organo endocrino, producendo numerose sostanze che regolano il tono vascolare, nonché fattori che modulano i processi proliferativi e coagulativi garantendo, in condizioni normali, il normale flusso ematico ed impedendo il formarsi di trombi. La disfunzione endoteliale comporta alterazioni strutturali della muscolatura liscia della parete arteriosa con ispessimento della intima dei grossi tronchi arteriosi, quale precoce lesione della vasculopatia: diabetica, aterosclerotica ed ipertensiva. La disfunzione endoteliale può essere valutata misurando la vasodilatazione farmacologicamente indotta mediante ultrasonografia ad alta risoluzione, o mediante tecniche al laser doppler che consentono di valutare anche la perfusione tessutale.

Il cuore: organo endocrino

Va sottolineato che il miocardio, oltre a svolgere la attività contrattile, produce peptidi natriuretici atriali, ANP (Peptide natriuretico atriale) e BNP (Peptide natriuretico cerebrale) dotati di proprietà diuretiche, sodiuretiche, ed ipotensive²²; pertanto il muscolo cardiaco somma, alla preminente funzione cinetica, quella di regolazione del tono vasomotore e della omeostasi idrosalina; l'effetto natriuretico e diuretico è espletato tramite l'inibizione del riassorbimento di sodio e l'incremento della filtrazione glomerulare²³.

Gli ormoni polipeptidici atriali sono sintetizzati a livello dei miociti cardiaci, in risposta al variare della tensione della parete muscolare e, secreti nel sangue, interagiscono con specifici recettori nel rene, nella corteccia surrenalica ed a livello della muscolatura liscia dei vasi. Oltre al peptide natriuretico atriale ANP, identificato negli anni '80, è stato isolato, e caratterizzato, il BNP; la secrezione di queste sostanze vasoattive è stimolata non solo da fattori emodinamici, che comportano lo stiramento dei miociti e la distensione delle camere cardiache, ma anche dall'attivazione del sistema neurormonale²².

Il meccanismo di azione di questi ormoni peptidici, a livello delle strutture recettoriali degli organi bersaglio, è mediato dal secondo messaggero intracellulare, il Guanosil-Monofostato-Ciclico (C-GMP). I due ormoni atriali svolgono funzioni analoghe nei vari organi ed apparati; a livello renale inducono natriuresi, tramite l'inibizione del riassorbimento di sodio e l'incremento della filtrazione glomerulare. Gli effetti vascolari di questi ormoni, caratterizzati dal rilassamento della muscolatura liscia vasale, inducono dilatazione, venosa ed arteriosa, che comporta riduzione della pressione arteriosa e del pre-carico. Inoltre ANP e BNP determinano significativi effetti simpatico-inibitori, sia a livello centrale che periferico, inibendo altresì il sistema renina-angiotensina-aldosterone^{22,23}.

Nel complesso, i peptidi atriali devono essere considerati antagonisti all'effetto idroritentivo indotto dall'aldosterone, e pertanto sono definibili quali ormoni controregolatori dell'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Essi, antagonizzando la vasocostrizione indotta dall'angiotensina II, determinano intensi effetti vasodilatatori, causando così un rapido stato ipotensivo; tale evento ipotensivo è più spiccato nell'iperteso, rispetto al normoteso.

Oggi, il dosaggio del BNP, quale parametro organo-specifico, è il più utilizzato nella pratica clinica, in quanto il suo livello è espressione fedele dello stato funzionale del ventricolo sinistro; ed infatti, nei pazienti con scompenso cardiaco, con l'aggravarsi della disfunzione miocardica, aumenta la concentrazione plasmatica del pro-ormone intatto^{24,25}. Il livello plasmatico di BNP, elevato in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, appare direttamente correlato, sia con l'entità della sintomatologia, che con la evoluzione prognostica^{22,25}. La sua misurazione è inserita nel pannello semeiologico dello screening diagnostico dello scompenso cardiocircolatorio in pazienti che si presentano al pronto soccorso con una sintomatologia dispnoica, a repentina insorgenza^{22,24}. Inoltre il livello plasmatico di BNP, adeguatamente correlato con altri fattori di rischio, si è rivelato utile nel predire eventi cardiovascolari e il rischio di morte. Il dosaggio di BNP è stato proposto anche quale criterio diagnostico di ischemia cardiaca, sia nell'infarto del miocardio, così come nelle sindromi coronariche acute, nonché in corso di ischemia transitoria, indotta dall'esercizio fisico.

Allo stato attuale, la misurazione dei peptidi natriuretici atriali nel plasma, in condizioni di stress cardiaco, rappresenta un valido strumento biochimico di utilità clinico-diagnostica nei reparti di emergenza,

costituendo, nella diagnosi di una dispnea acuta, il più attendibile marker bioumorale specificamente differenziale. Inoltre il dosaggio dei peptidi natriuretici atriali, quale affidabile marker diagnostico, e prognostico, costituisce un presidio assai utile per stratificare lo scompenso cardiaco, e la sindrome coronarica acuta^{22,24}.

L'odierna disponibilità di rapide metodologie automatizzate, che consentono il dosaggio di tale marker, non solo in laboratorio, ed al letto del paziente, ma anche in ambulanza, consente di documentare che il livello circolante di tale peptide, direttamente proporzionale al grado di espansione volumetrica ventricolare, può riflettere, con accuratezza più significativa, rispetto a quella offerta dalla frazione di eiezione sinistra, lo stato funzionale del ventricolo sinistro. Pertanto, i livelli plasmatici di BNP possono discrimi-

minare, in caso di dispnea ad acuta insorgenza, la forma a genesi cardiaca da quella causata da patologia non cardiaca. Inoltre, ai livelli ematici di BNP può essere conferito il ruolo di un valido elemento predittivo; infatti, in pazienti con dispnea acuta, livelli elevati si associano a maggior incidenza di episodi ricorrenti di scompenso cardiaco^{22,24,25}.

Va, infine, evidenziato che il tasso di BNP correla con la severità dello scompenso cardiaco; rappresenta pertanto un valido parametro di valutazione prognostica. Inoltre il dosaggio di BNP può offrire utili elementi per individuare, nell'ambito di diverse patologie croniche, i pazienti a rischio di sviluppare scompenso cardiaco. Infatti, nei soggetti con funzione ventricolare sinistra compromessa, il BNP correla con gli indici di ecodoppler di disfunzione diastolica. Pertanto elevate concentrazioni ematiche di BNP possono indicare la presenza di insufficienza ventricolare sinistra, indipendentemente dal riscontro, o meno, di elementi sintomatici.

Il cuore organo endocrino

- Gli ormoni polipeptidici atriali sono sintetizzati a livello dei miocardiociti, in risposta allo stimolo della distensione del miocardio.
- I polipeptidi natriuretici atriali costituiscono un sistema endocrino vasoattivo, controregolatore del sistema vasocostrittore ed idroritentivo renina-angiotensina-aldosterone.
- Il dosaggio automatizzato del livello di BNP circolante, che riflette lo stato funzionale del miocardio, costituisce, soprattutto nell'emergenza, un valido strumento diagnostico differenziale ed un affidabile marker prognostico.

In sintesi, gli ormoni natriuretici atriali costituiscono un sistema modulatore del tono vasomotorio e della omeostasi idrosalina, nonché di controregolazione dei principali sistemi vasocostrittivi e sodio-ritentivi; svolgono funzioni regolatrici multisistemiche che modulano, in condizioni di acuta emergenza, o di cronica disfunzione, emodinamica e/o neuroendocrina, l'omeostasi intersistemica. Il loro rapido dosaggio, nell'emergenza della patologia cardiaca, rappresenta un nuovo strumento diagnostico, assai valido per la valutazione prognostica e terapeutica.

L'endotelio: struttura endocrina. La disfunzione endoteliale nella patogenesi della vasculopatia aterosclerotica, ipertensiva e diabetica. Metodologie per valutare la funzione endoteliale

Le cellule endoteliali costituiscono una sottile lamina monocellulare che ricopre la superficie interna di tutti i vasi sanguigni, che separano il sangue dai tessuti. Tale struttura epiteliale, oltre ad essere un apparato bersaglio del sistema endocrino, svolge molteplici funzioni: infatti funge da struttura recettoriale-effettrice di molteplici stimoli, fisici o chimici, ai quali risponde con la produzione di varie sostanze, idonee per consentire un normale equilibrio vasomotorio, nonché l'omeostasi vascolare a livello tessutale^{26,26bis}. La sua funzione non è solo di tipo autocrina e solinocrina, ma anche paracrina ed endocrina: con meccanismi diversificati modula la attività delle cellule muscolari lisce della parete vascolare, determinando rilassamento e costrizione, e pertanto vasodilatazione e vasocostrizione. La funzione omeostatica dell'endotelio si esplica per il tramite del controllo di molteplici agenti, fattori sia pro-trombotici che antitrombotici; sostanze varie, fibrinolitiche e antifibrinolitiche, o di proliferazione e migrazione cellulare; molecole di adesione e attivazione dei leucociti; o fattori che stimolano sia le reazioni infiammatorie, che i processi immunologici.

Lo stress ossidativo, quale fattore di rischio cardiovascolare, altera le capacità omeostatiche dell'endotelio e consente lo sviluppo di una disfunzione endoteliale, sostenuta da processi infiammatori responsabili della vasculopatia. Pertanto l'apparato endoteliale non è da considerare esclusivamente quale barriera limitante dell'albero vascolare, che impedisce la coagulazione intravascolare ma quale organo dotato di funzioni multiple, che regolano il normale flusso ematico e la omeostasi tessutale. Si consideri che, sebbene essa sia costituita da una esile lamina monostratificata, che ricopre la parete interna dell'intero sistema vascolare, il suo peso totale, (circa 1800g), è superiore a quello del fegato e la sua massa è equivalente a quella della maggior parte dei cuori; inoltre la superficie equivale a quella della più parte dei campi da tennis. Per tali motivi è da considerare la più voluminosa e, forse, la più importante ghiandola endocrina. Tale struttura endocrina, oltre a produrre principi attivi, regolando emostasi, fibrinolisi nonché fattori di crescita, secerne fattori che influenzano il tono e la permeabilità vasale.

L'apparato recettoriale-effettore della lamina endoteliale costituisce una struttura che risponde a molteplici stimoli, chimici o fisici, presenti all'interno del vaso, modificando la forma delle cellule endoteliali, oppure rilasciando composti che, interagendo con lo stimolo, garantiscono l'omeostasi vascolare. Le cellule endoteliali sintetizzano e secernono una ampia varietà di diverse molecole, di tipo agonista od antagonista; producono sostanze con attività vasocostrittiva e vasodilatatrice, procoagulanti ed anticoagulanti, infiammatorie ed antinfiammatorie, fibrinolitica e antifibrinolitica, ossidante ed antiossidante, e altre ancora. Con la compromissione di tale complesso equilibrio, tra i diversi fattori modulatori

della emostasi vascolare, si creano le condizioni che consentono l'invasione di lipidi e leucociti (monociti e T-linfociti), realizzandosi così una reazione infiammatoria e la infiltrazione lipidica, la prima tappa della formazione della placca aterosclerotica; con il persistere di tali alterazioni, la infiltrazione lipidica si estende e successivamente si verifica la rottura della placca, con conseguente formazione di trombi ed occlusione vascolare.

Inoltre, le cellule endoteliali producono sostanze che variano il tono

vascolare, così come fattori che innescano processi proliferativi e coagulativi, quali l'ossido nitrico (NO), prostaciclina (PGI₂), oltre a fattori iperpolarizzanti; i fattori endoteliali dotati di proprietà vasodilatatrici svolgono effetti inibitori sulle piastrine. A livello della struttura endoteliale intervengono anche fattori di vasocostrizione, sia prodotti localmente, sia di derivazione ematica. Una di queste sostanze, il fattore von Willenbrand (VWb), glicoproteina multimerica, è fondamentale per la adesione e la aggregazione piastrinica^{26,26bis}. Va ricordato, inoltre, che le cellule endoteliali producono tre isoforme di un peptide vasocostrittore, di 21 aminoacidi, le endoteline, 1,2,3, la cui produzione è stimolata dalla ipossia; esse rappresentano una importante fonte di prostaciclina, sintetizzata in risposta a: stress, ipossia, ed altri mediatori che determinano il prodursi di ossido nitrico; questo attiva sistemi vasodilatatori, inibendo, altresì, la aggregazione piastrinica. In complesso, NO determina sia vasodilatazione che inattivazione della funzione piastrinica. Quasi tutti gli stimoli che producono vasodilatazione svolgono tale effetto tramite l'ossido nitrico, un gas volatile, biologicamente attivo, presente in tutti i tessuti che, in virtù del suo basso peso molecolare e delle sue proprietà lipofile, diffonde agevolmente nelle membrane cellulari²⁷.

Funzioni dell'endotelio vascolare:

- **Regolazione del tono della parete vasale tramite la produzione di ossido nitrico (NO), dotato di effetto vasodilatatorio, nonché di endotelina, quale fattore vasocostrittore.**
- **Inoltre, inibisce la adesione e la aggregazione piastrinica, tramite le prostaciline, ossido nitrico e fattori di coagulazione.**
- **Interviene, tramite la sintesi di proteine della matrice extracellulare (ECM), di fattori di crescita, e di molecole ormonali, nel modulare la struttura e le attività funzionali di molteplici tessuti.**
- **Regola il flusso di molecole, dal lume vascolare allo spazio interstiziale, costituendosi un selettivo sistema di barriera.**

L'ossido nitrico attraversa la intima endoteliale, raggiungendo il tessuto muscolare liscio della parete arteriosa e determinando così il rilassamento della fibra muscolare liscia e conseguente vasodilatazione. La più parte del potente gas NO diffonde nel lume vascolare, ove è rapidamente inattivato, tramite reazione diossigenante con la ossiemoglobina, formandosi nitrito (NO₂)²⁸. Lo stimolo più importante per la formazione di NO è rappresentato dallo stress, causato dall'aumento della velocità di circolo, che determina una vasodilatazione, proporzionale alla quantità di NO prodotta dall'endotelio; e tale dilatazione vascolare è denominata endotelio-dipendente; mentre l'ossido nitrico circolante causa vasodilatazione non dipendente dalla risposta endoteliale allo stimolo.

L'ossido nitrico, oltre ad essere un vasodilatatore, riduce la permeabilità vascolare nonché la sintesi di molecole di adesione dei linfociti e dei monociti; inoltre riduce l'aggregazione piastrinica, la ossidazione e la infiammazione dei tessuti, inibisce l'attivazione dei fattori trombogeneci, la crescita della proliferazione e la migrazione cellulare, nonché la espressione di citochine pro-aterogeniche e relative complicità. A motivo di tali effetti, NO costituisce un sistema antispastico ed antitrombotico dell'endotelio ed è da considerare una molecola antiaterogenetica²⁸.

Gli studi più recenti inducono a ritenere che l'ormone nitrico (NO₂) possa costituire il principale deposito intravascolare di NO, la cui produzione è resa possibile tramite una reazione, allostericamente controllata, tra nitrito-reduttasi con il substrato eme della emoglobina, suggerendo così una nuova funzione della emoglobina. Pertanto la produzione ipossica di NO dal nitrito rappresenta un fattore cruciale per la omeostasi vascolare; e sotto questo aspetto la caratterizzazione delle reazioni che generano NO è determinante per la interpretazione di molteplici meccanismi operanti in condizioni fisiologiche e patologiche²⁸.

Peraltro, le cellule endoteliali liberano l'angiotensina II, un antagonista di NO, tramite l'idrolisi della angiotensina I, ad opera dell'enzima di conversione (ACE). L'angiotensina II causa vasocostrizione ed effetti protrombogenici, ossidativi ed antifibrinolitici, favorendo altresì la espressione di molecole di adesione. Inoltre stimola la produzione di fattori attivanti la crescita e la proliferazione, così come la espressione di citochine pro-infiammatorie e pro-aterogeniche. Tutti questi fattori contribuiscono ad innescare lo sviluppo del processo aterogenico, del suo progredire e delle sue complicità. L'angiotensina II stimola anche l'enzima di conversione della endotelina che presiede alla degradazione della big-endotelina, liberando endotelina I, il più potente polipeptide vasocostrittore della parete vascolare che, a livello cardiaco, può comportare ischemia ed aritmia.

In sintesi, dalla analisi di tutti i rilievi, clinici e sperimentali, inerenti ai meccanismi che regolano la funzione endoteliale, emerge che l'omeostasi vascolare è modulata dalla equilibrata interazione di queste due sostanze: ossido nitrico e angiotensina II, l'una vasodilatante ed anti-aterosclerotica, l'altra vasocostrittiva ed aterogena. Peraltro non è necessario che una delle due sostanze sia prodotta in eccesso, poiché il diminuire della sintesi, e della disponibilità, di una di esse, implica il prevalere dell'altra prodotta in quantità normali. Fisiologicamente, l'endotelio dovrebbe mantenere una omeostasi equilibrata, così che la malattia non sia attivata, ove l'endotelio sia capace di produrre molecole protettive; quando tali funzioni sono compromesse si delinea la "disfunzione endoteliale"²⁶⁻²⁸.



Va, inoltre, menzionato che il normale metabolismo aerobico comporta la produzione di composti ossidanti, quali l'anione O₂, il perossido di idrogeno (H₂ O₂), radicali idrossilici (HO), acido ipocloridrico (HO Cl), e radicali lipidici; tali molecole sono intensamente reattive con altre molecole biologiche, che sono denominate Reacting Oxygen Species (ROS). In condizioni fisiologiche la produzione di ROS è bilanciata da un efficiente sistema di antiossidanti, molecole che neutralizzano le molecole ROS, prevenendo così il danno ossidativo. Nei tessuti, i ROS sono trasformati in ossigeno ed acqua, mediante sistemi enzimatici antiossidanti naturali. In condizioni patologiche i ROS sono presenti in quantità eccessive; tale squilibrio comporta il delinarsi di una condizione di "stress ossidativo", causa determinante di danni cellulari e disfunzione tissutale. Lo stress ossidativo, quale fattore di rischio cardiovascolare, altera le capacità omeostatiche dell'endotelio, e consente lo sviluppo di una disfunzione endoteliale, sostenuta da processi infiammatori, responsabili della vasculopatia.

MECCANISMI PATOGENETICI DELLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE

- Ridotta produzione di NO.
- Diminuita formazione di sostanze vasodilatatrici endotelio-derivate (quali prostaciclina; fattori iperpolarizzanti).
- Compromessa diffusione di tali sostanze, dall'endotelio vascolare alle cellule muscolari lisce.
- Ridotta responsività della muscolatura liscia alle sostanze vasodilatatrici.
- Aumento pressorio determinato da fattori di contrattilità endotelio-derivati.



Sia il tipo 1 (insulino-dipendente), che il tipo 2 (non insulino-dipendente) della malattia diabetica, sono correlabili con lo "stress ossidativo", ed ambedue le condizioni rappresentano un notevole, ed indipendente, fattore di rischio per la malattia coronarica, per l'ictus e per la patologia vascolare periferica.

La iperglicemia causa glicosilazione delle proteine e dei fosfolipidi, esaltando così lo stress ossidativo intracellulare e il formarsi di composti stabili, gli AGE (Advanced Glycosylation End Products), che generano ROS, aumentando il danno ossidativo della parete vasale. Pertanto il processo aterosclerotico dei grossi vasi può precedere lo sviluppo del diabete; si è pertanto indotti a ritenere che l'aterosclerosi possa non rappresentare una complicanza del diabete, poiché le due condizioni possono condividere comuni momenti causali, genetici e/o ambientali. Va sottolineato che l'abnorme funzione endoteliale può precedere il formarsi di alterazioni vascolari proprie della malattia aterosclerotica e della vasculopatia diabetica. Nella fase iniziale dell'aterosclerosi e dello stato ipertensivo, è dato osservare una compromissione della fisiologica attività della barriera endoteliale, risultando altresì alterato il tono vascolare. Inoltre la presenza di lipoproteine a bassa densità ossidante (OX-LDL) determina l'inattivazione di NO, causando, per questa via, vasocostrizione sia endotelio-dipendente che endotelio-indipendente. Le molecole lipoproteiche LDL native sono innocue, mentre le forme ossidate (OX-LDL) sono altamente immunogeniche e, a livello della intima, determinano liberazione di fosfolipidi, molecole di adesione endoteliale e di attrazione dei monociti; inoltre inducono effetti citotossici, esaltano la attività dei geni proinfiammatori e dei fattori di crescita cellulare, provocando così una disfunzione endoteliale associata ad aggregazione piastrinica, che favorisce la trombogenesi. Le OX-LDL si riscontrano nella lamina subendoteliale e, con il progredire del loro accumulo, si formano le cellule schiumose; queste sono le principali componenti delle strie di grasso, il cui costituirsi rappresenta la prima tappa della formazione della placca aterosclerotica; inoltre le cellule schiumose innescano, nei T-linfociti, reazioni antigeniche che iniziano ed esaltano la risposta immunologica.

La disfunzione endoteliale comporta la adesione, e l'aggregazione, delle piastrine e dei monociti che liberano fattori di crescita, nonché altri fattori mitogenici che possono attivare la proliferazione, oppure innescare la espressione genica di fattori di crescita. Tale stato disfunzionale determina anomalie strutturali della muscolatura liscia della media della parete arteriosa, con conseguente ispessimento della intima dei grossi tronchi arteriosi. Ed infatti, in regime ipertensivo, le cellule endoteliali dei vasi sono più voluminose e protruo-

no nel lume, registrandosi, nello spazio sub-intimale, modificazioni strutturali, coinvolte nella disfunzione endoteliale. Pertanto in regime ipertensivo, così come nella patologia aterosclerotica e nella malattia diabetica, per l'intervento di molteplici mediatori, sono compromesse le risposte endotelio-dipendenti. Infatti in queste situazioni di alterazioni endocrino-metaboliche, le cellule endoteliali della intima arteriosa sono esposte a molteplici fattori, fisici e chimici, quali l'elevato regime pressorio, l'ipercolesterolemia e la iperglicemia, nonché alterazioni della aggregazione piastrinica e dei processi coagulativi. Tali fattori possono alterare le proprietà antitrombotiche delle cellule endoteliali; si ricordi che queste strutture della barriera endoteliale regolano il tono della parete vasale tramite la produzione di ossido nitrico, dotato di effetto vasodilatatorio, nonché di endotelina, quale fattore vasocostrittore. Inoltre tali fattori endotelio-dipendenti, inibiscono la adesione e la aggregazione piastrinica tramite le prostaciline, ossido nitrico e fattori di coagulazione; intervengono, per mezzo della sintesi di proteine della matrice extracellulare (ECM), di fattori di crescita e di molecole ormonali, nel modulare la struttura e le attività funzionali di molteplici tessuti. L'endotelio, inoltre, regola il flusso di molecole, dal lume vascolare allo spazio interstiziale, costituendo così un selettivo sistema di barriera²⁶⁻²⁸.

Le recenti acquisizioni, cliniche e sperimentali, inducono a ritenere che il danno micro o macrovascolare, che si osserva nella patologia cardiovascolare così come nello stato ipertensivo e nella malattia diabetica, sia da riferire ad una disfunzione endoteliale, quale precoce alterazione, peraltro reversibile ove sia tempestivamente riconosciuta e congruamente trattata.

Pertanto lo stato disfunzionale della barriera endoteliale svolge un ruolo determinante nell'innescare i momenti patogenetici, sia della micro che della macro vasculopatia diabetica, nonché della lesione aterosclerotica, così come del regime ipertensivo. Nella fase pre-clinica di queste condizioni, si registrano, inizialmente, sia anomalie del tono vascolare con ridotta vasodilatazione, sia variazioni della produzione di ossido nitrico, comprovate dal ridursi delle attività NO- sintetasi (NOS) dell'endotelio, così come dal variare della disponibilità di endotelina, che contribuisce alla disregolazione della sintesi delle ECM; queste sono quantitativamente variate e qualitativamente alterate^{29,30}.

Studi epidemiologici su una coorte di cinquemila pazienti, con un follow-up di 10 anni, hanno rilevato che i soggetti con vasculopatia periferica sono più predisposti all'infarto acuto del miocardio e ad ictus cerebrale. Tale studio ha indotto a ritenere che l'aterosclerosi è da considerare una patologia complessa, riconducibile a "4 concetti". 1) la malattia aterosclerotica è una condizione patologica diffusa;

2) eterogenea e multiforme; 3) la qualità della placca aterosclerotica è più importante delle dimensioni; 4) la aterosclerosi è una patologia infiammatoria, immunologica, poligenica e multifattoriale.²⁹

Inoltre, nella **vasculopatia diabetica**, così come nel regime aterosclerotico ed ipertensivo è compromessa la funzione di barriera della lamina endoteliale ed è aumentata la viscosità ematica. Ed infatti, in tali condizioni, cardiovascolari, endocrine e metaboliche, si osserva: ridotta produzione di NO, dotato di effetti vasodilatatori; diminuita formazione di sostanze vasodilatatrici endotelio-derivate; compromessa diffusione, alle cellule muscolari lisce, di sostanze prodotte dall'endotelio vascolare; ridotta responsività della muscolatura liscia alle sostanze vasodilatatrici; aumento pressorio, causato dall'intervento sinergistico dei momenti patogenetici, integrati dagli effetti cooperanti di fattori di contrattilità endotelio-derivati. La produzione di tali fattori di contrazione è stimolata sia dalle piastrine, che da fattori di derivazione piastrinica; tale disfunzione endoteliale, può contribuire all'insorgere di complicanze della vasculopatia e dello stato ipertensivo: cioè infarto miocardico ed ictus cerebrale.

PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE ASSOCIATA
CON ABNORMI LIVELLI DI OSSIDO NITRICO

- Aterosclerosi
- Angina micro-vascolare
- Ipertensione essenziale
- Malattia diabetica
- Disfunzione erettile
- Micro e macrovasculopatia: diabetica, aterosclerotica, ipertensiva

Va, inoltre, sottolineato che la **insulino-resistenza** può essere coinvolta, direttamente e/o indirettamente, nella mediazione dei meccanismi causali della disfunzione endoteliale²⁹; infatti recenti rilievi dimostrano che i glicitazoni, farmaci insulino-sensibilizzanti, funzionando quali agonisti del PPAR (Peroxidase Proliferator-Activated Receptor), migliorano, nei pazienti diabetici tipo 2, la dilatazione arteriosa flusso-mediata e NO-dipendente; inoltre tali farmaci migliorano la espressione del segnale insulinico.

La diversificata incidenza, e progressione, della vasculopatia diabetica e delle complicanze, variabilmente coesistenti nello stesso paziente, nonché la eterogeneità delle differenti complicanze vascolari nella popolazione diabetica, inducono a considerare il ruolo determinante, o quanto meno predisponente, di fattori genetici che possono intervenire, conferendo una specifica suscettibilità al danno endoteliale. E sotto questo aspetto devono essere analizzati quali geni candidati: geni codificanti le proteine specificamente sintetizzate dalle cellule endoteliali; geni implicati nella protezione dagli stress ossidativi; geni coinvolti nel metabolismo omocisteinico.

La suscettibilità genetica al danno vascolare ed endoteliale, potrebbe coinvolgere, nelle cellule en-

doteliali, proteine mediatrici della cascata di eventi segnalatici del messaggio insulinemico e dell'IGF-1. A questo riguardo mutazioni di IRS-1, potrebbero rappresentare un fattore di rischio per la coronaropatia, soprattutto nei pazienti insulinoresistenti.

La sindrome metabolica, caratterizzata da intolleranza glicidica, ipertensione, dislipidemia, obesità e patologia cardiovascolare, è una sindrome polimorfa²⁹. La obesità del tipo centrale produce effetti viscerali che rappresentano fattori di rischio, mediati dalla azione metabolica degli acidi grassi liberi quale momento causale della insulino-resistenza. Tali rilievi inducono ad enfatizzare il ruolo di appropriate strategie terapeutiche incentrate su mirati interventi socioeconomici, ad integrazione di trattamenti farmacologici adottati per il controllo di questa patologia epidemica della moderna società.

Va sottolineato che gli ormoni tiroidei influenzano la attività funzionale del sistema vascolare e che nelle disfunzioni tiroidee è alterata la funzione endoteliale, così come la resistenza vascolare, nonché la funzione renale³⁰. Ed infatti, l'ipotiroidismo determina una ridotta sensibilità ai fattori vasoconstrictori, soprattutto agli agonisti simpatici; sperimentalmente si è dimostrato che nell'ipotiroidismo si riduce la vasodilatazione endotelio-dipendente e la produzione di donatori di ossido nitrico. Per converso, nell'ipertiroidismo aumenta la responsività vascolare endotelio-dipendente, secondaria allo stress da attrito, caratteristico della circolazione iperdinamica. Inoltre l'ormone tiroideo interviene nel regolare l'emodinamica renale, nonché il metabolismo idro-salino; nell'ipertiroidismo si osserva una iperattività del sistema renina angiotensina.

Sul piano andrologico, è stato prospettato che la **disfunzione erettile** possa rappresentare una espressione della disfunzione endoteliale, costituendo un marker predittivo di elevato rischio di patologia cardiovascolare. Infatti è stato dimostrato che l'ossido nitrico, a livello della muscolatura liscia cavernosa e della parete arteriolare, attiva l'enzima guanilato-ciclastasi che presiede alla degradazione del GPT, rilasciando GMP, che riduce la captazione del Ca²⁺ da parte del muscolo liscio, producendo vasodilatazione²⁶⁻²⁸.

In sintesi: la disfunzione endoteliale costituisce una fase precoce del processo aterogenetico, coinvolto sia nella vasculopatia diabetica che in quella ipertensiva; lo stress ossidativo svolge un ruolo critico, promotore del substrato umorale che sottende al manifestarsi della disfunzione endoteliale, quale momento patogenetico determinante implicato nella genesi delle alterazioni vascolari proprie della malattia diabetica, così come del processo aterosclerotico responsabile della patologia ipertensiva.

La reciproca interazione di eventi associati alla iperglicemia, all'aumento dei radicali liberi e allo stress ossidativo, sono determinanti nella genesi della vasculopatia diabetica, caratterizzata dal formarsi di componenti proteiche ECM. Si innesca così una sequenza di eventi segnalati, inter ed intracellulari, che comportano: sintesi anormale di proteine ECM e compromissione della permeabilità vascolare.

In complesso, sulla base delle più recenti risultanze fisiopatologiche e cliniche, dimostranti che lo stress ossidativo rappresenta il fattore determinante nello sviluppo, e nella progressione, della malattia cerebro e cardiovascolare, propria dello stato ipertensivo e della malattia diabetica, si è indotti a ritenere che tale evento metabolico costituisca il momento cruciale nello sviluppo della disfunzione endoteliale. Pertanto, nell'impostare il trattamento, si deve ricorrere a provvedimenti multipli, finalizzati a ridurre lo stress ossidativo ed a migliorare il tono vascolare (regime dietetico, esercizio fisico, ipoglicemizzanti orali, ipocolesterolemizzanti, antipertensivi). Sul piano terapeutico va, inoltre, evidenziato che il controllo del livello glicemico, con insulina o con ipoglicemizzanti orali, costituisce il cardine della prevenzione della vasculopatia diabetica; così come i farmaci PPAR-agonisti, quale il rosiglitazone, migliorano sia la sensibilità all'insulina, sia la funzione endoteliale.

Le attuali evidenze, cliniche e sperimentali, inducono a ritenere che la disfunzione endoteliale possa rappresentare un fattore determinante nell'instaurarsi e nella evoluzione della vasculopatia aterosclerotica, ipertensiva e diabetica. Inoltre, considerato che la più parte dei diabetici è obesa, ed osservandosi nella maggioranza di questi pazienti sia insulino-resistenza che iperinsulinemia, appare logico proporre che la obesità e la insulino-resistenza possano essere fattori indipendenti, deleteri per la funzione endoteliale, suggerendo che la disfunzione endoteliale può precedere il manifestarsi del diabete tipo 2. E la obesità può accelerare il precoce sviluppo dell'aterosclerosi, osservandosi, nei pazienti con obesità centrale, l'ispessimento della lamina endoteliale dell'arteria carotide comune. In questi pazienti si rilevano elevati livelli plasmatici di proteine infiammatorie, quali ceruloplasmina e proteina C reattiva, che sono predittive dell'infarto del miocardio. D'altronde l'omocisteina può rappresentare un punto di connessione tra obesità e malattia cardiovascolare. Inoltre negli obesi non diabetici, rispetto ai soggetti normali, sono stati osservati livelli più elevati di radicali liberi, suggerendo che la obesità può facilitare lo stress ossidativo.

Nel **paziente obeso**, la cronica iperinsulinemia può essere responsabile della disfunzione endoteliale; ma è stata prospettata anche la possibilità di un rapporto inverso, cioè che la disfunzione endoteliale possa essere causa di insulinoresistenza. Tale evenienza può verificarsi, tenendo conto

che la ridotta vasodilatazione del letto capillare ed arteriolare, può determinare il ridursi, nei tessuti sensibili alla insulina, della interazione tra l'insulina ed i recettori insulinici.

Riassumendo: negli ultimi anni sono state definite le funzioni della lamina endoteliale la cui integrità, oltre a garantire un normale flusso ematico, previene la adesione e la invasione di cellule infiammatorie ed impedisce il formarsi di trombi. Molte di queste funzioni, modulate dall'ossido nitrico, sono compromesse precocemente nel corso del processo aterosclerotico, il cui sviluppo, nel diabetico, costituisce un fattore predittivo degli eventi cardiovascolari e di progressione della vasculopatia aterosclerotica.

Uno dei principali fattori che compromette le funzioni endoteliali è rappresentato dall'aumento dello stress ossidativo, comune a molteplici malattie, quali ipertensione, ipercolesterolemia, fumo di sigaretta, ridotta biodisponibilità di ossido nitrico, mediante meccanismi che comportano aumentata produzione di specie molecolari di ossigeno reattivo (ROS = Reactive Oxygen Species). E sotto questo aspetto, i preliminari risultati sulla efficacia di agenti che prevengono la attivazione dei sistemi che generano ROS sono in sintonia con i rilievi dimostranti che gli ACE-inibitori, che prevengono lo stress ossidativo mediato dalla angiotensina II, comportano una ridotta morbilità cardiovascolare.

Infine, va sottolineato che recenti studi indicano che, nel diabete, la iperglicemia determina la attivazione della Protein Kinasi C (PKC); questo evento contribuisce al delinarsi dello **stress ossidativo**, che comporta il ridursi della biodisponibilità di ossido nitrico e le conseguenti disfunzioni endoteliali.



Pertanto, considerato che lo stress ossidativo compromette la funzione endoteliale, tramite molteplici meccanismi che diminuiscono l'ossido nitrico e la bioattività delle prostaciline, le **future strategie terapeutiche**, nella prospettiva di ridurre le complicanze vascolari del diabete e dello stato ipertensivo aterosclerotico, devono essere polarizzate sull'obiettivo di disporre di agenti che contrastino la attivazione di sistemi generatori di specie molecolari di ossigeno attivo (ROS).

Inoltre, dovranno essere ampliati, su vasta scala, gli studi preliminari dimostranti che alcuni agenti antagonisti della proteinchinasi C, che svolge un ruolo essenziale nella genesi della vasculopatia diabetica, si sono rivelati efficaci nel trattamento della disfunzione endoteliale. Sono queste le affascinanti prospettive offerte dall'attuale prorompente sviluppo dello studio molecolare della disfunzione endoteliale, quale substrato patogenetico della malattia diabetica e delle sue complicanze neuro e cardiovascolari.

Metodologie per valutare la funzione endoteliale

La disfunzione dell'endotelio, o la compromissione della sue capacità di difesa contro fattori proaterogeneci, può essere valutata ricorrendo ad accertamenti che consentono di quantificare il livello delle funzioni endoteliali; ad esempio, misurando le molecole di adesione circolanti, sostanze proaterogeniche, antifibrinolitiche, marker sierici di infiammazione. Tutti questi parametri costituiscono marker, diretti od indiretti, della capacità dell'endotelio di proteggere contro nuove lesioni aterosclerotiche, o proteggere le alterazioni già costituite, impedendo un ulteriore evento vascolare dannoso.

Le funzioni dell'endotelio possono essere studiate *in vitro*, in colture di cellule endoteliali, umane od animali, valutando la espressione e la attività di enzimi, misurando il livello plasmatico di specifiche proteine prodotte dall'endotelio (endoteline, fattori di crescita, proteine ECM), oppure valutando *in vivo* la reattività a stimoli farmacologici, così come la permeabilità a molecole circolanti²⁶.

La disfunzione endoteliale, oggi può essere valutata misurando la vasodilatazione indotta da sostanze donatrici di NO, quali la nitroglicerina, da considerare "endotelio-dipendente"; tale effetto vasodilatatore arterioso può essere quantificato, misurando il diametro arterioso, mediante la ultrasonografia ad alta risoluzione; di recente sono state introdotte anche tecniche al laser doppler, che consentono di valutare anche la perfusione tessutale.

Il più comune test, dotato di affidabilità clinica, così come di assai specifica attendibilità nella ricerca di base, è rappresentato dallo studio della vasodilatazione endotelio-dipendente, modulato dal flusso ematico. Tale pionieristico metodo fu, inizialmente, integrato con la metodica, parzialmente invasiva, della pletismografia dell'avambraccio, eseguita con la somministrazione di sostanze farmacologiche vasoattive; con tale test si valuta, soprattutto, la resistenza delle arterie. Di recente, il livello di vasodilatazione è esaminato con l'impiego degli ultrasuoni.

Tale indagine, non invasiva, consente di ottenere informazioni utili per valutare la evoluzione della vasculopatia, e di registrare le variazioni indotte dai diversi trattamenti farmacologici. Essa consente di esaminare la conduttanza vascolare, e di documentare una progressiva riduzione, con il progredire della età, della risposta vasodilatatrice endotelio-dipendente, dovuta alla graduale riduzione, nel corso degli anni, di NO. Attualmente sono impiegate tecniche diagnostiche, al laser-doppler, che consentono di quantificare l'entità della vasodila-

tazione e della perfusione tessutale. Tale esame è di facile esecuzione, offrendo risultati immediati, e non esige operatori specializzati.

In definitiva, si deve tener presente che la lesione aterosclerotica, innescata da una disfunzione endoteliale, progredisce con il persistere dello stato disfunzionale. Pertanto, sul piano clinico, il riconoscimento della lesione vascolare stabile, registrata mediante angiografia, ultrasuoni intravascolari, risonanza magnetica nucleare, TAC, ultrasonografia carotidea, deve essere considerato equivalente alla registrazione dell'elettrocardiogramma, eseguito per definire l'entità della malattia ischemica del miocardio. Quindi il ricorso a tutte le metodologie volte ad esplorare la funzione endoteliale, basale e dinamicamente valutata, mediante l'impiego di test di stress, potrà offrire utili informazioni sullo stadio evolutivo della disfunzione endoteliale. Potrà essere così ulteriormente confermato che le alterazioni funzionali precedono le lesioni anatomiche, che si sviluppano nel corso della progressione della aterosclerosi e degli eventi ischemici. Questa affermazione è avvalorata dalla constatazione che la micro-albuminuria è da considerare quale marker di disfunzione endoteliale; ma, troppo spesso, tale elemento non è adeguatamente considerato quale espressione di diffuso danno endoteliale.

Reciproche interazioni tra ormoni tiroidei ed apparato cardiovascolare

Le strette correlazioni morfofunzionali tra tiroide ed apparato cardiovascolare sono comprovate da studi ontogenetici in coltura d'organo, studi che hanno dimostrato che la ghiandola si sviluppa da un abbozzo mediano a stretto contatto dei cordoni endoteliali del cuore embrionale. Recentissimi rilievi sperimentali sulla morfogenesi tiroidea dimostrano che, nel ratto, l'abbozzo primordiale della ghiandola è associato con l'endotelio del sacco aortico e che tale contatto vascolare, pur cessando durante la gemmazione dell'abbozzo tiroideo dell'endoderma faringeo, è ripristinato prima che il tessuto tiroideo si divida per formare i due lobi³¹. Tali studi suggeriscono che il normale sviluppo del sistema vascolare dell'aorta ventrale è indispensabile per una normale morfogenesi della tiroide e che il sistema car-

diovascolare svolge un ruolo determinante nel normale sviluppo morfogenetico e nella dislocazione topografica del tessuto tiroideo. Pertanto si conferma che il sistema cardiovascolare svolge un ruolo determinante nella morfogenesi della ghiandola, garantendo una adeguata secrezione ormonale in circolo.

Gli ormoni tiroidei, a diversi livelli, influenzano, direttamente od indirettamente, tutte le componenti fondamentali del sistema circolatorio: miocardio, letto vascolare, tessuti periferici; infatti, l'eccesso, od il deficit, di iodotironine, determina significative variazioni della frequenza cardiaca, del volume ematico, della funzione, sistolica e diastolica, del ventricolo sinistro, nonché delle resistenze vascolari periferiche.

E sono ben noti i quadri della “cardiovasculopatia iperdinamica”, peculiare dell’ipertiroidismo; così come sono ben definite le variazioni morfofunzionali dell’apparato cardiocircolatorio che si rilevano nella progressione della condizione ipotiroidica, fino al delinarsi della “cardiopatia mixedematosa”; alcuni di tali aspetti fisiopatologici e clinici, di recente analiticamente valutati anche alla luce delle più attuali acquisizioni biomolecolari, sono stati sinotticamente sopra illustrati^{18,19}. Ma si deve sottolineare che alcuni recenti rilievi dimostrano, anche nella forma di ipertiroidismo od ipotiroidismo subclinico, il configurarsi di una disfunzione endoteliale, che contribuisce ad incrementare il rischio cardiovascolare.³²

Recenti studi in soggetti anziani confermano che l’ipotiroidismo subclinico rappresenta un fattore di rischio per la malattia coronarica, anche a motivo della consensuale dislipidemia; mentre la fibrillazione atriale è più frequentemente associata all’ipertiroidismo subclinico^{33,34}. Inoltre nell’ipotiroidismo subclinico si osserva un’ aumentata frequenza dello scompenso cardiaco congestivo, ma non della coronaropatia, dell’ictus e della mortalità per causa cardiovascolare³⁵. Peraltro in uno studio australiano, su 2064 soggetti, esaminati in una regione rurale, è stato osservato che la incidenza della malattia coronarica è più comune nei pazienti con ipotiroidismo subclinico, rispetto ai soggetti con TSH normale, ma non è più frequente rispetto all’incidenza riscontrata nei pazienti con ipertiroidismo subclinico³⁶. Tali discrepanze possono essere attribuite a differenze etniche, razziali, qualità di vita, metodologie utilizzate per valutare la malattia coronarica, così come al periodo di osservazione ed alla durata del follow-up.

Si ricordi che le manifestazioni cliniche, proprie dei quadri tireotossici e degli stati ipotiroidei, riflettono il variare, in eccesso od in difetto, degli effetti, genomici e non genomici, ubiquitariamente innescati dal segnale iodotironinico. Ed infatti, anche a livello cardiaco, il complesso sistema recettoriale, costituito dall’interazione dell’ormone con specifiche sequenze del DNA, le TRE (Thyroid Responsive Elements), innescano eventi trascrizionali, stimolando la espressione miocardica della isoforma α , a rapida contrazione, e reprimendo quella della isoforma β , a lenta contrazione, della miosina¹⁹.

Agli effetti genomici, espletati dagli ormoni tiroidei, si sovrappongono gli effetti non genomici (extranucleari); tali effetti, non trascrizionali, sono rapidi ed evidenziabili entro pochi minuti. Una tipica risposta rapida, a livello vascolare, a seguito di infusione di ormoni tiroidei, è la diminuzione delle resistenze periferiche; tale effetto è dovuto al rilascio locale di vasodilatatori, conseguente sia all’incremento dell’attività metabolica, che all’aumento del consumo di ossigeno. La risposta vasodilatatrice è causata, anche, da un effetto diretto, non genomico, della T₃, a livello dei miociti della parete vascolare. Tale struttura microvascolare periferica, costituisce, pertanto, un fisiologico organo bersaglio degli ormoni tiroidei; inoltre recenti studi hanno dimostrato che la con-

versione miocardica, della T₄ in T₃, mediata dalla 5’ desiodasi II, appare cruciale nell’indurre la vasodilazione a livello cardiovascolare^{26,30}.

Sperimentalmente è stato dimostrato che la condizione ipotiroidica è caratterizzata da una spiccata riduzione della attività a stimoli vasoconstrictori, soprattutto agli agonisti simpatici, così come da ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente, indotta dai donatori di ossido nitrico. Per converso si è dimostrato, sperimentalmente, che i vasi dell’ipertiroidismo sono più reattivi, a motivo dello stress da “attrito”, causato dalla condizione vasomotoria “iperdinamica”³⁰.

Anche nella “sindrome cardiaca X”, caratterizzata da stato anginoso, in assenza di stenosi vascolare documentabile all’esame coronarografico, la disfunzione endoteliale comporta un’ aumentato rischio per accidenti cardiovascolari³⁷; e tale rilievo induce a ritenere che la disfunzione endoteliale possa causare un’ ischemia microvascolare. Pertanto, in tale condizione di latente coronaropatia, **sono consigliabili trattamenti volti a migliorare la funzione endoteliale (statine, ACE-inibitori).**

Variazioni del metabolismo degli ormoni tiroidei nella patologia extratiroidica: acuta e cronica

In questa ultima parte della rassegna sono illustrate, sia pure in maniera compendiosa, le rilevanti variazioni del metabolismo degli ormoni iodati, variazioni indotte da diverse condizioni patologiche extratiroidiche e segnatamente di quelle cardiovascolari, acutamente insediate o cronicamente perduranti.

Ad esempio, nelle primissime fasi post-infartuali del miocardio, il livello di ormoni tiroidei si deprime in maniera significativa: in media del 20-40%.

Analogamente, nella insufficienza cardiaca cronica, si registra un’ cospicuo ridursi di ormoni tiroidei circolanti, e segnatamente della T₃, associato ad un’ aumento del livello della r-T₃, metabolicamente inerte, delineandosi così, in presenza di livelli di T₄ e di tireotropina nel range della norma, la cosiddetta “sindrome da T₃ bassa”³⁸. La ridotta produzione di T₃ è sostenuta da una ridotta mono-desiodazione attivante della T₄, con conseguente riduzione della T₃ metabolicamente attiva, e consensuale aumento della r-T₃.

Pertanto al sistema desiodasico compete un ruolo determinante nel regolare la attività cardiovascolare tiroxino-mediata; e gli attuali rilievi clinici, che confermano il configurarsi della sindrome da T₃ bassa nello scompenso cardiaco, hanno, inoltre, evidenziato che il livello della T₃ rappresenta un’ importante parametro predittore di mortalità dei pazienti con scompenso cardiaco³⁹.



Ma, il tradizionale modello della **insufficienza cardiaca**, quale malattia prioritariamente di organo, piuttosto che di sistema, è oggi, integrato da **un modello "neuroendocrino"**; tale modello intersistemico consente di interpretare la insufficienza cardiaca, e la sua progressione temporale, in termini etiopatogenetici reciprocamente integrativi. Infatti l'articolato intervento del sistema neuroendocrino, contempla il coinvolgimento, multiorgano ed intersistemico, identificabile nell'azione, complessa e multifattoriale, peculiare dei vari sistemi ormonali, ed ormono-simili, che sono attivati dalla insufficienza cardiaca. Nell'ambito di queste reazioni adattative intervengono molteplici sistemi endocrini: il sistema adrenergico, quello renina-angiotensina-aldosterone, l'ormone peptidico natriuretico atriale, la vasopressina, il sistema monodesiodativo fisiologicamente deputato alla attivazione della molecola tiroxinica, con il formarsi della molecola triiodata, metabolicamente più attiva^{38,39}.

E, a conclusione di questo sintetico *excursus*, incentrato sulla valutazione degli aspetti reciprocamente correlativi tra attività tiroidea ed apparato cardiovascolare, si deve sottolineare che in questo contesto, neuroendocrino ed emodinamico, il cuore, ed il sistema vascolare periferico, generano *in situ* la T3, l'ormone tiroideo metabolicamente più attivo. Del tutto recentemente, è stato enfatizzato il ruolo svolto dagli ormoni tiroidei, e segnatamente dalla T3, nella evoluzione dello scompenso cardiaco. Tali rilievi, fisiopatologici e clinici, confermano le strette correlazioni, bidirezionali, tra funzione cardiaca e metabolismo ormonale tiroideo. Ed a questo riguardo, anche sulla scorta di alcuni recenti studi volti a definire il ruolo degli ormoni tiroidei nella regolazione della funzione cardiocircolatoria, si è indotti a proporre qualche considerazione in merito al ruolo degli ormoni tiroidei nella omeostasi cardiovascolare, valutata in pazienti critici con scompenso cardiaco³⁹.

Va preliminarmente ribadito che, in pazienti con scompenso cardiaco, si instaura una "sindrome da bassa T3"; ed è stato prospettato che il delinarsi di tale anomalo quadro metabolico potrebbe assumere il valore di un impatto prognostico negativo. Ed infatti è stato di recente osservato, in una popolazione di 573 cardiopatici di diverso tipo, in particolare con scompenso cardiaco, che il tempo di sopravvivenza è correlato con il livello di T3 circolante³⁹; l'ormone triiodato, pertanto, può essere considerato un marcatore, sia pure non specifico, di disfunzione cardiaca. Tale assunto è confermato dalla significativa correlazione tra T3 e frazione di eiezione, e/o il suo biomarcatore specifico, BNP (l'ormone natriuretico atriale). E tale rilievo è, indirettamente, confermato dalla aumentata incidenza della "sindrome da T3 bassa", che si osserva con il progredire della disfunzione ventricolare sinistra, verso lo scompenso conclamato. Pertanto al livello della T3 potrebbe essere conferito il valore di uno specifico marcatore di compromissione sistemica, e quindi di importante predittore di prognosi sfavorevole, incrementando così il potere di stratificazione prognostica della cardiopatia scompensata^{38,40}.

Gli ormoni tiroidei nella terapia della patologia cardiovascolare

È ben documentato che gli ormoni tiroidei, e segnatamente la T3, contrariamente ai tradizionali farmaci inotropi che migliorano la funzione cardiaca determinando anche un aumento del consumo di ossigeno, potenziano la efficienza del miocardio, senza un parallelo incremento del consumo di ossigeno; aumenta così il flusso coronarico, e migliora la performance cardiaca. Peraltro gli effetti emodinamici degli ormoni tiroidei non sono attribuibili esclusivamente all'effetto inotropo positivo sul miocardio, ma anche ad effetti vasodilatatori, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Pertanto i pazienti con ridotta funzione ventricolare potrebbero beneficiare del trattamento con T3, riducendosi così la necessità dei convenzionali farmaci inotropi; e, sotto questo aspetto, sono assai significativi i risultati ottenuti con la somministrazione di T3 a giovani pazienti operati di bypass cardiopolmonare⁴¹.

Tali obiettivi, farmacologicamente vantaggiosi, sono soddisfatti dal recente impiego di analoghi tiorimimetici che si legano selettivamente ai recettori nucleari beta degli ormoni tiroidei.

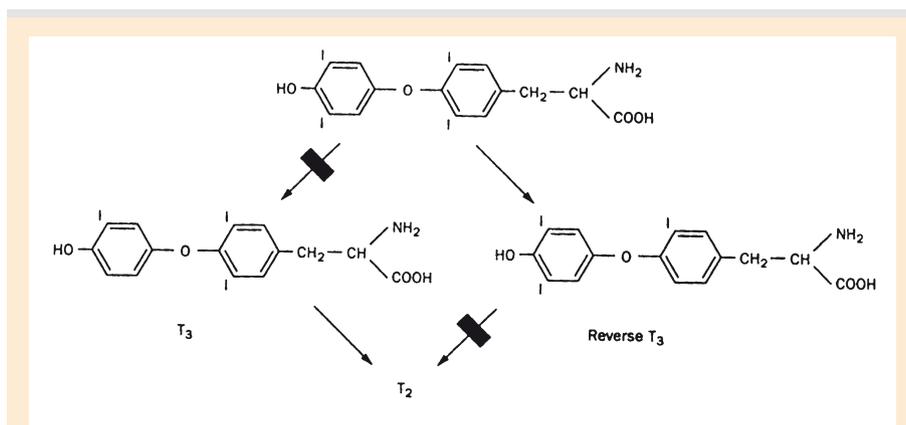


Figura 3. Schema dei meccanismi patogenetici della sindrome da T3 ridotta. In condizioni patologiche extratiroidee, acute e croniche, il metabolismo degli ormoni tiroidei è deviato. L'inibizione della attività 5'-desiodasica comporta il ridursi della trasformazione attivante della T4, nel suo derivato triiodato, la T3, mentre aumenta la r-T3, metabolicamente inerte. Tali eventi biologici devono essere interpretati quali risposte adattative fisiologicamente omeostatiche.

Il recente impiego di composti strutturalmente correlati con la levotiroxina, quali l'acido diiodiotiropropionico (DIPTA), ad attività ipocolesterolemizzante^{42,43}, si è dimostrato essere un analogo iodotironinico dotato di un selettivo effetto inotropo positivo, associato con assai ridotta attività metabolica. **Pertanto l'impiego degli ormoni tiroidei, oltre che per l'effetto cardiocinetico, che comporta il miglioramento della performance cardiaca e la riduzione della resistenza vascolare periferica, nonché per l'azione ipolipimizzante, potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica innovativa per il trattamento, singolo od associato, della patologia cardiovascolare⁴³⁻⁴⁵.** A tale proposito assai suggestivi sono i rilievi ottenuti in un modello sperimentale di ipotiroidismo subclinico, associato a cardiomiopatia dilatativa³⁸⁻⁴⁰. In queste sistematiche indagini, dopo normalizzazione della funzione tiroidea con terapia ormonale sostitutiva, è stata osservata attenuazione dello scompenso, associato al ripristino della normale funzione cardiaca. Tali originali, e significative, osservazioni sperimentali, sono confermate da studi clinici dimostranti il benefico effetto indotto dal trattamento con ormone tiroideo della sindrome da T3 bassa, che si delinea nella cardiopatia scompensata. I preliminari risultati sinora pubblicati, dimostrano l'assenza di potenziali effetti collaterali negativi dell'ormone, quali l'incremento del consumo di ossigeno, l'aumento della frequenza cardiaca, l'accelerato metabolismo lipidico e proteico. Peraltro, l'iniezione endovenosa, a dosi sopra-fisiologiche, di T3, concomitante alla terapia tiroxinica orale, a posologia sostitutiva, in assenza di qualsiasi fenomeno collaterale, ha determinato un incremento della gittata cardiaca, nonché la riduzione delle resistenze vascolari periferiche. Un recentissimo studio clinico pilota, condotto in Italia, ha confermato la sicurezza, e la efficacia, della som-

Con il trattamento ormonale si è registrato non solo un miglioramento della funzione cardiocinetica, ma anche il vantaggio di ridurre il trattamento intensivo postoperatorio. Sulla scorta di tali rilievi, fisiopatologici e clinici, si è indotti a ritenere che l'ormone tiroideo sia da considerare un nuovo potenziale presidio terapeutico nel trattamento dell'insufficienza cardiocircolatoria. E a questo riguardo appare assai promettente l'impiego di analoghi degli ormoni tiroidei dotati di ridotti effetti collaterali indesiderabili, ma che svolgono anche azione ipocolesterolemizzante⁴².

ministrazione endovenosa di T3, a dosi fisiologiche (20 microgrammi/m² di superficie corporea per giorno), per 4 giorni consecutivi, in pazienti con "sindrome da bassa T3", e disfunzione ventricolare sinistra di severa entità³⁹. Sin dalle 24 ore successive all'inizio della inoculazione, per via endovenosa, della T3, si è registrato il progressivo incremento della frazione di eie-

zione del ventricolo sinistro, e riduzione delle resistenze periferiche.

Ed in merito a questo aspetto innovatore, in termini fisiopatologici e terapeutici, sono in corso organici studi clinici, programmati al fine di valutare l'effetto emodinamico svolto da alcuni analoghi degli ormoni tiroidei, quali l'acido 3,5-diiodiotiropropionico (DITPA)⁴¹; tale derivato tironinico è dotato di notevole cardio-selettività, e di effetto inotropo positivo, in assenza di effetti indesiderabili sulla frequenza cardiaca, e sul metabolismo energetico, ottimizzando, così, la "performance cardiaca" di questo analogo ormonale.

Considerazioni conclusive e prospettive



- Oggi è disponibile un vasto arsenale di informazioni, biomolecolari, fisiopatologiche e cliniche, dimostranti che sia il muscolo cardiaco, sia il sistema vascolare periferico sono non solo effettori del sistema endocrino, ma anche strutture che svolgono funzioni "endocrine"; infatti producono *in situ* e secernono molecole ormonali. Inoltre, nel microcircolo, così come a livello cardiaco, si è dimostrata la esistenza di un sistema attivo desiodativo, che produce T3 *in situ*, con documentata attività vasodilatativa. E assai significativi sono i rilievi sperimentali dimostranti, nelle cellule miocardiche, una iper-espressione di 5' desiodasi II, che determina incrementata produzione di ormone triiodato, biologicamente più potente della T4, finalizzata al potenziamento della contrattilità miocardica.
- Ulteriori studi dovranno confermare il ruolo dell'alterato metabolismo degli ormoni tiroidei quale selettivo fattore prognostico della evoluzione delle cardiopatie scompensate; futuri, auspicabili, progressi nelle conoscenze sul ruolo della T3 e degli analoghi degli ormoni tiroidei nel potenziamento della attività inotropica del miocardio potranno contribuire ad impostare provvedimenti terapeutici idonei a migliorare il decorso evolutivo delle cardiopatie scompensate. Sono queste le suggestive prospettive offerte dall'attuale sviluppo nello studio molecolare, sia del substrato patogenetico neuroendocrino delle cardiopatie, sia delle reciproche correlazioni fisiopatologiche, cliniche, e terapeutiche, tra tireopatie e cardiopatie.
- Inoltre, allo stato attuale appare legittimo ipotizzare la non remota possibilità di poter disporre di specifici sistemi terapeutici mirati alla rimozione dei momenti patogenetici operanti nella disfunzione endoteliale quale momento causale sia del processo aterosclerotico sia dello stato ipertensivo; potrebbe così essere attuata la prevenzione della vasculopatia ipertensiva, nonché dello sviluppo e della progressione della malattia diabetica e delle sue complicanze cerebro e cardiovascolari.

L'obiettivo precipuo del presente scritto, ad impronta prevalentemente endocrinologica, è stato focalizzato sulla selezione di alcune tematiche apparentemente "specialistiche", e forse anche settoriali, il cui sviluppo non può prescindere da una razionale, reciproca interazione con le altre discipline biomediche, convenzionalmente catalogate nelle tradizionali specializzazioni della "Medicina Interna". Essa è definibile, in termini olistici, quale irrinunciabile, organica sintesi intersistemica, polarizzata su una mirata e reciproca trasposizione, clinica ed applicativa, delle attuali sempre più sofisticate, nozioni biomolecolari in tema di meccanismi patogenetici e di metodologie diagnostiche innovative; queste consentono di delineare un substrato patogenetico reciprocamente interdipendente tra i diversi quadri di patologia dei vari organi ed apparati, configurabili in una patologia intersistemica.

Nel concludere questa rassegna, sinotticamente sviluppata in una ottica interdisciplinare, e dedicata a celebrare il sessantesimo anniversario della rivista "Recenti Progressi in Medicina", alla quale ho avuto il privilegio di offrire il mio contributo sin dall'esordio della mia lunga militanza accademica, mi piace ricordare quanto affermai, nel 1982, alla Accademia Lancisiana, in occasione della prolusione al 268° anno accademico: «Il progredire della endocrinologia è cadenzato dalla reciproca integrazione tra il rigore della ricerca biologica e biomolecolare, con la aggiornata impostazione, a

carattere interdisciplinare, clinico-semeiologica e fisiopatologica, dei quesiti clinico-diagnostici. E le attuali nozioni interdisciplinari, di ordine biomedico e fisiopatologico, testimoniano che la scienza non è settoriale, ma è universale, e che la attività scientifica, espressione del libero intelletto umano, non riconosce né dominî specialistici, né frontiere accademiche o geografiche». E assai illuminante è il pensiero, espresso da Giovanni Paolo II nella allocuzione ai medici cattolici, in occasione del Congresso Mondiale, svoltosi a Roma nell'ottobre 1982; in quella assise internazionale, il Pontefice, ricordava che «I padri del Concilio Vaticano II, nel loro appello agli uomini di pensiero e di scienza, affermavano, con commossa fierezza: "anche per Voi abbiamo un messaggio; continuate a cercare, senza mai rinunciare, senza mai disperare della verità"».

È questo il messaggio che vorremmo trasmettere alle nuove generazioni di endocrinologi e di clinici, ai quali desideriamo testimoniare che, con l'inizio del terzo millennio, si è consacrato il definitivo viraggio dalla endocrinologia degli anni 50/60, da disciplina clinica descrittiva a settore scientifico biomedico interdisciplinare, polarizzato sullo studio dei meccanismi biomolecolari che presiedono alla produzione di specifici segnali chimici ed alla loro trasmissione-intracellulare, intercellulare ed intersistemica e che garantiscono l'omeostasi dell'intero organismo, in condizioni fisiologiche e patologiche.

In sintesi: i punti chiave

Correlazioni fisiopatologiche e cliniche tra sistema endocrino ed apparato cardiovascolare



- L'apparato cardiovascolare, oltre a costituire una struttura effettrice di segnali ormonali diversi, è un organo endocrino. Infatti sintetizza, a livello dei cardiomiociti, ormoni polipeptidici natriuretici, che modulano la omeostasi idrosalina ed il tono vasomotorio, svolgendo così una rilevante attività regolatrice intersistemica.
- Il dosaggio dell'ormone natriuretico cerebrale (BNP), grazie alla attuale disponibilità di rapide metodologie automatizzate, rappresenta un nuovo strumento diagnostico, assai valido per la valutazione prognostica e terapeutica delle cardiopatie scompensate.
- L'endotelio svolge determinanti funzioni endocrine, essendo dotato di un diffuso apparato recettoriale-effettore, mediante il quale risponde a molteplici stimoli, fisici e chimici. Le cellule della lamina endoteliale sintetizzano, e secernono, una ampia varietà di molecole ormonali che svolgono attività di tipo agonistico od antagonistico, il cui intervento garantisce la omeostasi morfologica e funzionale del sistema vascolare.
- L'insufficienza cardiaca non è da considerare quale malattia prioritariamente di organo, ma deve essere interpretata quale modello di patologia intersistemica, a motivo dell'articolato intervento di sistemi ormonali ed ormonosimili, attivati dalla insufficienza cardiaca.
- Sono assai promettenti i recenti risultati di preliminari studi, in corso di ampliamento, volti a valutare, nella disfunzione ventricolare dei cardiopatici con "sindrome da T3 bassa", gli effetti emodinamici e cardiocinetici, svolti sia dalla triiodotironina, sia da alcuni analoghi iodotironinici, dotati di effetto inotropo positivo.

Bibliografia

1. Brown-Sequard CE Exsperience demostrant la puissance dynamogenique chez l'homme d'un liquide extrait de testicules d'animaux. Arch Physiol Norm Pathol 1899; 5: 615-58.
2. Harvey W. De Motu Cordis et sanguinis in animalibus. Francofurti: sumtibus Guilielmi Fitzeri, 1628.
3. Bernard C. Introduction a l'étude de la médecine expérimentale. Paris: Baillière 1865; 400: 48.
4. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of suprarenal capsules. London: S Highley 1855.
5. Abel JJ, Crawford AC. On the blood-pressure raising constituent of the suprarenal capsule. John Hopkins Hsp Bulletin 1897; 8: 151-7.
6. Andreoli M. Il sistema endocrino nell'omeostasi dell'organismo: sintesi, secrezione ed azione ormonale. In: Manuale medico di Endocrinologia e Metabolismo, a cura di Andreoli M. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2000; 5-15.
7. Galeno. Citato in: Medvevi VC. The history of clinical endocrinology. New York: Partenon 1993; 35-7.
8. Vesalio A. De humani corporis fabrica, librum septiem. Basilea: ex off Joannis Opanimè (1543), citato in: Rolleston HD: The endocrine organs in health and disease with on historical review. London: Oxford University Press 1936.
9. Courtois MB, Clement F, Desormes JB. Decouverte d'une substance nouvelle dans le vareck. Ann Chim Paris 1813; 88: 304.
10. Baumann E. Uber das Thyrojoedin. Münch Med Wschr 1896; 43: 309.
11. Roger da Salerno 1170. In: Courner GW. Rise of Medicine in Salerno in the twelfth. Ann Med Hist 1931; 3: 1.
12. Graves RJ Palpitation of the heart with enlargement of the thyroid gland. London Med Surg J (Renshaw's) 1835; 7: 516-517 Clinical lecture delivered by Robert J Graves, at the Meat Hospital during the Session of 1834; 5.
13. Flajani G. Sopra un tumor freddo dell'anteriore parte del collo detto broncocele. Collezione di osservazioni e riflessioni di chirurgia. Roma 1802; 3: 270-3.
14. Mayo CH. Goiter with preliminary report of three hundred operation on the thyroid. JAMA 1907; 47: 273.
15. Plummer HS, Boothby WM. Value of iodine in exophthalmic goiter. Collect papers Mayo Clin 1923; 15: 565.
16. Parry CH. Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitation of the heart. Collection from the unpublished medical writing of the late. Caleb Hilliel Parry: Diseases of the heart. London: Underwoods 1825; 111-65.
17. Basedow CA. Exophthalmos durch Hypertrophie des Zell-gewebes in der Augenhöhle. Wochenschr Heilkd 1840; 6: 197-22.
18. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effect of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading condition, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism JCEM 2002; 87; 3: 968-74.
19. Fazio S, Palmieri EA, Biondi B. Ormoni tiroidei ed apparato cardiovascolare. In: La Tiroide. Fisiopatologia, diagnostica molecolare, clinica e terapia, a cura di Andreoli M. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2004; 117-29.
20. Masanori S, Munesada Y, Michio S, et al. Electrophysiologic characteristics of atrial myocytes in levo-thyroxine-treated rats. Thyroid 2005; 15: 3-10.
21. Burrell LM, Funder JW. Endocrinology and metabolism meet in the heart. Trends in Endocrinology and Metabolism 2001; 12: 144-5.
22. Boari B, Manfredini R, Fellin R. I peptidi natriuretici atriali: un nuovo strumento diagnostico per l'internista. Recenti Prog Med 2005; 96: 300-10.
23. Bahr V, Sander - Bahr C, Ardevol R, et al. Effect of atrial natriuretic factor on the renine aldosterone system: in vivo and in vitro studies. J Steroid Biochem Mol Biol 1993; 45: 173.
24. Zaninotto M, Mion M, Altiniers M, et al. NT-Pro-BNP in differential diagnosis of acute dyspnea in the Emergency Department. Clin Biochim 2005; 38: 1041-4.
25. Clerico A, Zucchelli GC, Pilo A, et al. Clinical relevance of biological variation of type natriuretic peptide. Clin Chem 2005; 51: 925-6.
26. Esper JE, Nordaby A, Vilariño O, et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovasc Diabetol Published online 2006; 10: 1186-1475-2840 5-4.
- 26_{bis}. Coban E, Aydemir M, Yazicioglu G, et al. Endothelial dysfunction in subject whit subclinical hyperthyroidism. J Endocrinol Invest 2006; 29: 197-200.
27. Dejam A, Hunter CJ, Schechter AN, et al. Emerging role of nitrite in human biology. Blood Cells Mol Dis 2004; 32: 423-9.
28. Kim-Shapiro DB, Schechter AN, Gladwin MT. Unraveling the reaction of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics. Arterioscler Thromb Vascular Biol 2006; 26: 697-705.
29. Chan JC, Tong PC, Ritchley J.A. The insulin resistance syndrome: mechanism of clustering of cardiovascular risks. Semin Vasc Med 2002; 2: 45-7.
30. Vargas F, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I, et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. Eur J Endocrinol 2006; 154: 197-212.
31. Fagman H, Andersson L, Nilsson M. The developing mouse thyroid: embryonic vessel contacts and parenchymal growth pattern specification, budding, migration, and lobulation. Dev Dyn 2006; 235: 444-55
32. Nyeranda MJ, Clark AR, Read J, et al. Thyroid disease and increased cardio-vascular risk. Thyroid 2005; 15: 718-24.
33. Cappola AR, Friend LP, Danes MD, et al. Thyroid status cardiovascular risk and mortality in older adults JAMA 2006; 295: 1033-41.
34. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effect of subclinical thyroid dysfunction on the heart. Ann Intern Med 2002; 137: 904-14.
35. Rotondi N, Newman AB, Vittinghoff E, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events and death. Arch Intern Med 2005; 165: 2460-6.
36. Wahsh JP, Bremmer AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. Arch Intern Med 2005; 165: 2467-72.
37. Hurst T, Olson TH, Olson LE, et al. Cardiac syndrome X and endothelial dysfunction: new concepts in prognosis and treatment. Am J Med 2006; 119: 560-6.

38. Andreoli M. Lo stato funzionale tiroideo nella patologia extratiroidea. In: *La Tiroide, fisiopatologia, diagnostica molecolare e terapia*, A cura di Andreoli M. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2004; 587-98.
39. Pingitore A, Iervasi G. Funzione tiroidea e scompenso cardiaco: dalle nuove evidenze cliniche alla possibili implicazioni terapeutiche. *Recenti Prog in Med* 2005; 96: 535-41.
40. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patient with chronic heart failure *Am J Med* 2005; 118: 132-6.
41. Betterndorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn, et al. Triiodotironine treatment in children after cardiac surgery; a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 358: 529-34.
42. Morking E, Ladenson P, Goldman S, Thyroid hormone analogs in the treatment of hypercholesterolemia and hearth failure: past, present and future prospects. *Journal of Molecolar and Cardiology* 2004; 37: 1137-46.
43. Morkin E, Pennock GD, Spooner PH, et al. Clinical and experimental studies on the use of 3,5 diiodothyiopropionic acid and thyroid hormonal analogue, in hearth failure. *Thyroid* 2002; 12: 527-33.
44. Colantuoni A, Marchiafava PL, Lapi D, et al. The effects of tetraiodothyronine and triiodothyronine on hamster cheek pouch mecrocirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H 1931-6.
45. Sabatino L, Colantuoni A, Iervasi G. Is the vascular system a main target for thyroid hormones? From molecular and biochemical findings to clinical perspectives. *Current Vascular Pharmacology* 2005; 3: 133-45.