

Κάρμελος Π. Τσίλιας  
Αντώνης Β. Δραγανίγος

Καρδιολογική Κλινική Γενικού Νομαρχιακού  
Νοσοκομείου Κέρκυρας

## Παθολογικές καταστάσεις σχετιζόμενες με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Το ενδοθήλιο αποτελεί τον εσωτερικό χιτώνα του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων (οι άλλοι δύο είναι ο μέσος ή μυϊκός και ο έξω). Συνιστά το μεγαλύτερο, στο σύνολό του, όργανο του ανθρώπινου σώματος και αποτελείται από στρώμα πεπλατυσμένων, λεπτών επιμήκων, εμπύρηνων κυττάρων, διατεταγμένων σε μια συνεχή στιβάδα που επικαλύπτει εσωτερικά τα αγγεία (σχ.1)<sup>1</sup>. Σε ένα άτομο 70 κιλών έχει επιφάνεια όσο 6 γήπεδα τένις, το βάρος ανέρχεται σε 1800 γραμμάρια (μεγαλύτερο από αυτό του ήπατος) και αποτελείται από μερικά τρισεκατομμύρια κύτταρα<sup>2</sup>. Ουσιαστικά διαμορφώνει τον αυλό του αγγείου και οριοθετεί το αίμα από τους ιστούς. Στο επίπεδο των τριχοειδών, το τοίχωμα των αγγείων αποτελείται μόνο από το ενδοθήλιο.

Ο ρόλος που του αποδίδονταν μέχρι και πριν από δύο δεκαετίες ήταν η παθητική κάλυψη και προστασία του εσωτερικού των αγγείων, καθώς και η διακίνηση ουσιών από τον ενδοαγγειακό στον εξωκυτταρικό χώρο. Το 1980 οι Furchgott και Zawadzki διαπίστωσαν ότι η χορήγηση ακετυλχολίνης σε παρασκευάσματα αορτής κουνελιών, προκαλούσε χάλαση όταν υπήρχε ενδοθήλιο και σύσπαση όταν αυτό δεν υπήρχε<sup>3</sup>. Με αφετηρία την παρατήρηση αυτή, η περαιτέρω έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το αγγειακό ενδοθήλιο είναι ένα καθοριστικής σημασίας για τον οργανισμό αυτοδύναμο ενδοκρινικό όργανο, με μια τεράστια ποικιλία αλληλοδιαπλεκόμενων λειτουργιών, μερικώς μέχρι σήμερα διερευνημένων, που παίζουν σημαντικό ενεργό ρόλο στην φυσιολογική λειτουργία των αγγείων και στην ομαλή καρδιαγγειακή λειτουργία<sup>4</sup>.

### Λειτουργίες του ενδοθηλίου

Οι σημαντικότερες από τις λειτουργίες του ενδοθηλίου που αφορούν σχεδόν όλα τα αγγεία είναι οι εξής:<sup>5,6</sup>

#### A. Εκκριτικές:

1. Ρύθμιση του αγγειακού τόνου
2. Έλεγχος της αιμόστασης
3. Ρύθμιση της μορφολογίας του αγγείου
4. Έλεγχος φλεγμονής-Συμμετοχή σε ανοσολογικές αντιδράσεις
5. Ρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας
6. Συμβολή στη δημιουργία νέων αγγείων

#### B. Στατικές:

1. Ενεργητική μεταφορά ουσιών (λιπίδια, πρωτεΐνες, ινσουλίνη, ανοσοσφαιρίνες)
2. Μεταβολική λειτουργία κατεχολαμινών, σεροτονίνης και αγγειοτενσίνης Ι με τη συμμετοχή ειδικών ενζύμων

Από τις λειτουργίες του ενδοθηλίου οι στατικές λειτουργίες επιτελούνται μέσα στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ οι εκκριτικές με την παραγωγή από αυτά

των ενδοθηλιογενών ουσιών, που ασκούν γενικότερη συστημιακή δράση στο φυσιολογικό αγγειακό ενδοθήλιο, ώστε αυτό να ανταποκρίνεται σε αιμοδυναμικές αλλαγές ή/και χημικά ερεθίσματα του περιβάλλοντος του.

**1. Η ρύθμιση του αγγειακού τόνου**

Είναι η σημαντικότερη από τις λειτουργίες του ενδοθηλίου και επιτελείται με την έκκριση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα αγγειοδραστικών (αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών και τη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ αυτών (πίνακας)<sup>7,8</sup>

**Πίνακας**

**Αγγειοδραστικές ουσίες ενδοθηλίου**

**A. Αγγειοδιασταλτικές ουσίες**

1. Endothelial Derived Relating Factor (EDRF)-NO
2. Endothelial Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF)

3. Προστακυκλίνη (PGI<sub>2</sub>)
4. Βραδυκινίνη
5. Νατριουρητικό πεπτιδίο (ΝΠ)

**B. Αγγειοσυσπαστικές ουσίες**

1. Ενδοθηλίνη-1 (ET-1)
2. Θρομβοξάνη A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)
3. Προσταγλανδίνη H<sub>2</sub> (P<sub>GH</sub>2)
4. Αγγειοτενσίνη (AT-II)
5. Ανιόντα υπεροξειδίου (O<sub>2</sub>-)

Οι παραπάνω ουσίες παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, μετά από τη διέγερση από κατάλλη-

λα ερεθίσματα ειδικών υποδοχέων που διαθέτουν και στη συνέχεια επιδρούν στα λεία μυϊκά κύτταρα, μεταβάλλοντας την συγκέντρωση των ελευθέρων ιόντων ασβεστίου μέσα σ' αυτά<sup>9</sup>. Το τελευταίο δρά στα συσταλά μυοϊνίδια (ακτίνη - μυοσίνη) του λείου μυϊκού κυττάρου καθορίζοντας την κατάσταση σύσπασης ή χάλασης σ' αυτό. Αύξηση των ιόντων ασβεστίου οδηγεί σε αγγειοσύσπαση, ενώ ελάττωση σε αγγειοδιαστολή<sup>10</sup>. **Σχ. 1**

**A. Αγγειοδιασταλτικές ουσίες**

**Ενδοθηλιογενής αγγειοχαλαρωτικός παράγων Endothelial Derived Relaxing Factor (EDRF) - NO**

Ο σπουδαιότερος και πλέον μελετημένος αγγειοδιασταλτικός μηχανισμός του ενδοθηλίου είναι η παραγωγή του Ενδοθηλιογενούς αγγειοχαλαρωτικού παράγοντα ή οξειδίου του αζώτου (EDRF-NO). Γι' αυτό τρεις Αμερικανοί ερευνητές πήραν το βραβείο Νόμπελ της Ιατρικής το 1995. Υπάρχει στο περιβάλλον κυρίως στα καυσαέρια των αυτοκινήτων, στην όξινη βροχίτιδα και συμβάλλει στη δημιουργία της τρύπας του όζοντος. Στο ενδοθήλιο οι ποσότητες του είναι ελάχιστη (picomol) και παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα από την L-αργινίνη σε απάντηση επίδρασης:

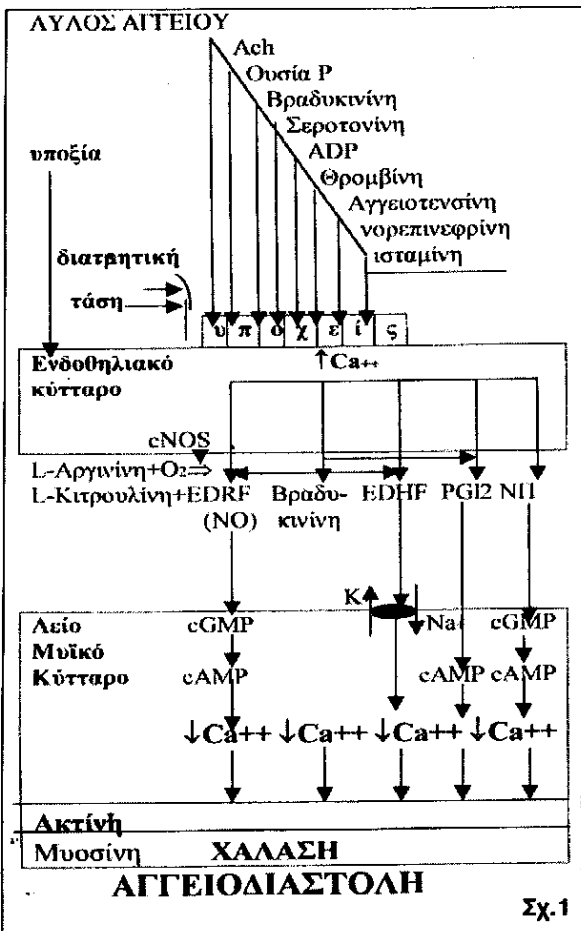
α) Φυσικοχημικών παραγόντων που έχουν σχέση με την υποξία και το είδος της αιματικής ροής όπως η διατμητική τάση - shear stress (όσο πιο έντονα παλμική είναι η ροή και όσο η διατμητική της τάση λαμβάνει πιο μεγάλες τιμές, τόσο και η παραγωγή του NO από το ενδοθήλιο είναι μεγαλύτερη:  $shear\ stress = r = 4nQ/\pi r^3$ , όπου Q= παροχή, n=γλοιότητα του αίματος και r=η ακτίνα του αγγείου<sup>11</sup>.

β) Διαφόρων ουσιών (ακετυλχολίνη, ουσία P, βραδυκινίνη, σεροτονίνη, ADP, θρομβίνη, αγγειοτασίνη, νορεπινεφρίνη, ισταμίνη) που προκαλούν τη διέγερση των ειδικών υποδοχέων. Οι παράγοντες αυτοί προκαλούν εισροή ιόντων ασβεστίου στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων με αποτέλεσμα των ενεργοποίησης της δομικής συνθετάσης του NO (cNOS).

Υπάρχουν τρεις τύποι NOS: Η **ενδοθηλιακή** (e NOS), η οποία βρίσκεται στ ενδοθήλιο των αγγείων, τα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα και το ενδοκάρδιο, η **νευρωνική** (n NOS), η οποία βρίσκεται στους νευρώνες και η **επαγόμενη** (inducible-iNOS), η οποία παράγεται υπό ειδικές συνθήκες. Η cNOS καταλύει την αντίδραση της L-αργινίνης με μοριακό οξυγόνο O<sub>2</sub> και τη μετατροπή της σε L-κιτρουλίνη και NO.



ενώ συγχρόνως παράγεται και το υπεροξικό ανιόν (O<sub>2</sub>-). Το NO στη συνέχεια αντιδρά με τη διαλυτή γουανυλική κυκλάση ή κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (c GMP) στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και αυξάνει τη συγκέντρωση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (c AMP) μέσα σ' αυτά, με αποτέλεσμα τη μείωση των ενδοκυττάρων ιόντων Ca<sup>++</sup>, την αποφωσφορυλίωση των ελαφρών αλύσεων μυοσίνης και τη χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων. Όλες οι δράσεις του NO μπορούν να συνοψιστούν ως εξής<sup>12</sup>:



Σχ.1

**Πίνακας**

Δράσεις του NO  
 αγγειακός τόνος  $\Rightarrow$  αγγειοδραστική  
 αγγειακή ανάπτυξη  $\Rightarrow$  αντιαιζητική δράση  
 αιμόστατη  $\Rightarrow$  αναστολή συγκόλλησης & συσσώ-  
 ρευσης αιμοπεταλίων  
 φλεγμονή  $\Rightarrow$  αναστολή προσκόλλησης λευκοκυ-  
 τάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα  
 μυοκαρδιακή  $\Rightarrow$  αρνητική ινότροπος δράση &  
 αύξηση διατασιμότητας

Ουσίες που προκαλούν με διάφορους μηχανι-  
 σμούς την αύξηση του ενδοκυτταρίου  $Ca^{++}$  στο εν-  
 δοθηλιακό κύτταρο αυξάνουν την παραγωγή NO. Το  
 παραγόμενο NO αναστέλλει τη δράση του ίδιου του  
 ενζύμου παραγωγής του, της συνθετάσης του NO (c  
 NOS), αποτελώντας αρνητικό ανατροφοδοτικό μηχανι-  
 σμό ελέγχου της. Η αντίδραση παραγωγής του NO  
 αναστέλλεται από το L-NMMA (N-monomethyl - L-  
 arginine), το οποίο χρησιμοποιείται και ερευνητικά  
 για να τεκμηριωθεί η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειο-  
 διαστολή<sup>13</sup>.

Το NO εξουδετερώνεται από το υπεροξειδικό α-  
 νιόν ( $NO + O_2 \rightarrow NO_2 + H_2O$ ).

### Ενδοθηλιακός υπερπολωτικός παράγων - Endothelial Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF)

Η προέλευση-φύση του είναι άγνωστη μέχρι στιγ-  
 μής. Προκαλεί υπερπόλωση της κυτταροπλασματι-  
 κής μεμβράνης των λείων μυϊκών κυττάρων των αγ-  
 γείων, μέσω των ευαίσθητων στο ATP διαύλων του  
 καλίου ( $K^+$ ), προκαλώντας την αύξηση της εξόδου ιό-  
 ντων καλίου από το κύτταρο, μειώνοντας το ελεύθε-  
 ρο ενδοκυτταριο ασβέστιο ( $Ca^{++}$ ) και οδηγώντας σε  
 χάλαση του μυϊκού κυττάρου και επομένως αγγειο-  
 διαστολή<sup>15</sup>. Η δράση του αναστέλλεται από την ουα-  
 μπαΐνη, ένα αναστολέα της  $Na^+$ ,  $K^+$  ATPάσης.

### Η προστακυκλίνη (PGI<sub>2</sub>)

Προέρχεται από το αραχιδονικό οξύ, λιπαρό οξύ  
 της κυτταροπλασματικής μεμβράνης όλων των κυτ-  
 τάρων, διαμέσου του δρόμου της κυκλοοξυγενάσης.  
 Ερεθίσματα για την παραγωγή της είναι η αυξημένη  
 διατημηματική τάση, η υποξία και παράγοντες ανάλο-  
 γοι με αυτούς που προκαλούν την παραγωγή NO. Η  
 δράση της επιτελείται μέσω της οδού της αδενυλι-  
 κής κυκλάσης-κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσί-  
 νης (cAMP), ελαττώνοντας τα επίπεδα του ιονισμέ-  
 νου ενδοκυτταρίου  $Ca^{++}$ , προκαλώντας χάλαση στα  
 λεία μυϊκά κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων και  
 αγγειοδιαστολή, ενώ η ίδια οδός προκαλεί σύσπαση  
 στα μυοκαρδιακά κύτταρα<sup>14</sup>.

Η βραδυκινίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω ε-  
 νεργοποίησης της οδού L-αργινίνης, NO αλλά και μέ-  
 σω προστακυκλίνης και EDHF<sup>16</sup>.

Το Νατριουρητικό πεπτιδιο (ΝΠ, C-τύπος) προ-  
 καλεί αγγειοδιαστολή μέσω της γουανυλικής κυκλά-  
 σης ή της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (c  
 GMP)<sup>16</sup>.

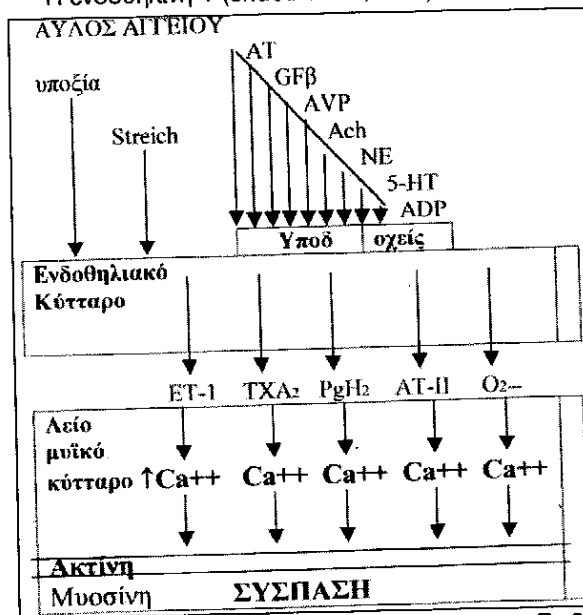
### Β. Αγγειοσυσπαστικές ουσίες

Η παραγωγή των αγγειοσυσπαστικών ουσιών επι-  
 τελείται με τη διέγερση ειδικών υποδοχέων της κυτ-  
 ταροπλασματικής μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυτ-  
 τάρων, αναλόγων με αυτούς που ευθύνονται για την  
 παραγωγή των αγγειοδιασταλτικών ουσιών<sup>17</sup>.

Οι αγγειοσυσπαστικές ουσίες δρουν στα λεία μυ-  
 ικά κύτταρα αυξάνοντας το ενδοκυτταριο ασβέστιο  
 ( $Ca^{++}$ ), το οποίο στη συνέχεια επιδρά στα συστατά  
 μυοϊνίδα (ακτίνη-μυοσίνη) προκαλώντας αγγειοσύ-  
 σπαση<sup>18</sup>. Σχ.2

### ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΤΟΛΗ

Η ενδοθηλίνη-1 (endothelin-1, ET-1) είναι το ισχυ-



Σχ.2

ρότερο αγγειοσυσπαστικό πεπτιδιο του αν-  
 θρώπινου οργανισμού. Αποτελείται από 21 αμινοξέα  
 και παράγεται με την απόσπαση ενός τμήματος από  
 τη μεγάλη ενδοθηλίνη (big endothelin-1), ένα πρό-  
 δρομο αδρανές μόριο, με τη δράση ειδικού μετατρεπ-  
 τικού ενζύμου, του «μετατρεπτικού ενζύμου της εν-  
 δοθηλίνης-1» (ECE). Η ενδοθηλίνη, ασκεί τη δράση  
 της στα κύτταρα στόχους (λεία μυϊκά κύτταρα) μέσω  
 υποδοχέων (ET<sub>A</sub> και ET<sub>B</sub>). Υπάρχουν τρεις τύποι της  
 ενδοθηλίνης, η ET-1, ET-2 και η ET-3. Οι υποδοχείς  
 της ενδοθηλίνης συνδέονται με πρωτεΐνες G και αυ-  
 ξάνουν το ενδοκυτταριο ιονισμένο ασβέστιο προκα-  
 λώντας αγγειοσύσπαση<sup>19</sup>.

Η θρομβοξάνη A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) και η προσταγλανδίνη H<sub>2</sub>  
 (PGH<sub>2</sub>) είναι προϊόντα μεταβολισμού του αραχιδονι-  
 κού οξέως δια μέσου του δρόμου της κυκλοοξυγενά-  
 σης<sup>20</sup>.

Η θρομβοξάνη παράγεται στα λεία μυϊκά κύτταρα  
 και στα αιμοπετάλια. Προκαλεί άμεση αγγειοσύσπα-  
 ση αλλά και έμμεση μέσω αύξησης του οξειδωτικού  
 stress και απενεργοποίησης του NO<sup>21</sup>.

Η αγγειοτενσίνη-II είναι προϊόν της διέγερσης  
 του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και επιδρά  
 στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων μέσω των υπο-  
 δοχέων AT1 προκαλώντας αγγειοσύσπαση και όλες

τις άλλες γνωστές δράσεις της<sup>22</sup>.

#### Πίνακας

- Δράσεις αγγειοτενσίνης II**
- ↑ οξειδωτικών stress
  - ↑ λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων
  - ↑ μεταναστευσης λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων
  - ↑ συσσώρευσης αιμοπεταλίων
  - ↑ PAI-1
  - ↑ σύνθεσης αυξητικών παραγόντων
  - ↓ t-PA

Τα υπεροξειδικά ανιόντα ( $O_2^-$ ) παράγονται κατά τη διαδικασία παραγωγής του NO είτε από άλλες οξυδούς, όπως παραγωγή από τα μακροφάγα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα. Δρουν αγγειοσυσπαστικά προκαλώντας απενεργοποίηση του NO ( $NO + O_2^- \rightarrow NO_2^- + H_+$ )<sup>23</sup>

**Η ρύθμιση του αγγειακού τόνου είναι τελικά το αποτέλεσμα της διατήρησης της ισορροπίας μεταξύ όλων των παραγόμενων από το ενδοθήλιο αγγειοχαλαρωτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών.**

#### 2. Έλεγχος της αιμόστασης

Η επιφάνεια του αγγειακού ενδοθηλίου μπορεί να αποτρέπει την ενεργοποίηση και την συγκόλληση των αιμοπεταλίων και να επιτυγχάνει τη λύση τυχόν σχηματισθέντος θρόμβου. Η προστασία από τη δημιουργία ενδοαυλικών θρόμβων επιτυγχάνεται από το φυσιολογικό αγγειακό ενδοθήλιο με την παραγωγή σειράς ουσιών (προθρομβωτικών και αντιθρομβωτικών)<sup>24,25,26,27,28</sup>

#### Πίνακας

**Ενδοθηλιογενείς παράγοντες ρύθμισης της αιμόστασης**

##### A. Προθρομβωτικές ουσίες

1. Παράγοντας Von Willebrand (VWF ή VIII R-Ag)
2. Θρομβοξάνη  $A_2$  ή Προσταγλαδίνη  $H_2$
3. Ιστικός παράγοντας

##### B. Αντιθρομβωτικές ουσίες

1. Ενδοθηλιογενής αγγειοχαλαρωτικός παράγων (EDRF-NO)
2. Προστακυκλίνη ( $PGI_2$ )
3. Ιστικός ενεργοποιητής του Πλασμινογόνου (t-PA)
4. Θεϊκή ηπαράνη - Αντιθρομβίνη III
5. Αναστολέας του μεταβολικού δρόμου του ιστικού παράγοντα (ΤΦΠ)
6. Θρομβομοδουλίνη

##### Γ. Παρεμποδιστές ινωδολυσης

1. Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1)

#### 3. Ρύθμιση της μορφολογίας του αγγείου

Αυτό επιτυγχάνεται με τη δράση ρυθμιστών: αυξητικών (growth promoters) και αντιαυξητικών (growth inhibitors) παραγόντων που παράγονται από το ενδοθήλιο<sup>29</sup>.

#### Πίνακας

Ενδοθηλιακοί παράγοντες ρύθμισης της μορφολογίας του αγγείου

##### A. Αυξητικοί παράγοντες (growth promoters)

1. Αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγων (PDGF)
2. Αυξητικός παράγων ινοβλαστών (bFGF), όξινος και βασικός
3. Αγγειοτενσίνη-II
4. Ενδοθηλίνη-1
5. Ανιόντα υπεροξειδίου
6. Ιντερλευκίνη-1 (IL-1)
7. Αυξητικός παράγων ανάλογος της ινσουλίνης-1 (IGF-1)

##### B. Αναστολείς της αύξησης (growth inhibitors)

1. Μετατρεπτικός αυξητικός παράγων  $\beta$  (TGF $\beta$ )
2. Θεϊκή ηπαράνη
3. Ενδοθηλιογενής αυξητικός παράγων (EDRF-NO)
4. Προστακυκλίνη ( $PGI_2$ )
5. Βραδυκίνη

Με την ισορροπία των ουσιών αυτών επιτυγχάνεται η ρύθμιση της μορφής των κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος και αποτρέπεται η υπερπλασία και η υπερτροφία τους (vascular remodeling)<sup>30</sup>. Παράλληλα, το αγγειακό ενδοθήλιο παράγει πρωτεογλυκάνες, γλυκοσαμινογλυκάνες, ελαστικές ίνες και κολλαγόνο που αποτελούν τα συστατικά της βασικής μεμβράνης (basal membrane). Η ελεγχόμενη παραγωγή τους συμβάλλει στην ομαλή μορφή της βασικής μεμβράνης και γενικότερα στη μορφολογία του αγγείου.

Σε περίπτωση που έχουμε βλάβη ή καταστροφή του ενδοθηλίου π.χ. στη στεφανιαία νόσο ή την αγγειοπλαστική, διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ των παραπάνω ουσιών, προς όφελος εκείνων που προάγουν την αύξηση και μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων της μέσης στιβάδας προς την έσω, τα οποία πολλαπλασιάζονται εντονότερα, αλληλεπιδρούν με άλλα κύτταρα και παράγουν άφθονη εξωκυττάρια ουσία. Παράλληλα προάγεται η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και η προσκόλληση των λευκοκυττάρων που εκκρίνουν και αυτά αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες με αποτέλεσμα την επίταση των μορφολογικών μεταβολών του αγγειακού τοιχώματος.

#### 4. Έλεγχος φλεγμονής - συμμετοχή σε ανοσολογικές αντιδράσεις

Με την παραγωγή ειδικών μορίων των σελεκτινών προσελκύονται τα λευκοκύτταρα στο ενδοθήλιο. Στη συνέχεια με τη βοήθεια ειδικών κυτοκινών και ιντεγκρινών επέρχεται ισχυρή προσκόλληση των λευκοκυττάρων στην ενδοθηλιακή επιφάνεια ή στον υπενδοθηλιακό χώρο, που αποτελεί και την πρώιμότερη φάση της αθηροσκλήρυνσης<sup>31</sup>.

#### 4. Ρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας

Το ενδοθήλιο μέσω NO και cGMP προκαλεί ταχύτερη διάσπαση του cAMP και άρα μείωση της διάνοιξης των διαύλων  $Ca^{++}$  στα καρδιακά κύτταρα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα αρνητική ινότροπο δράση, μεί-

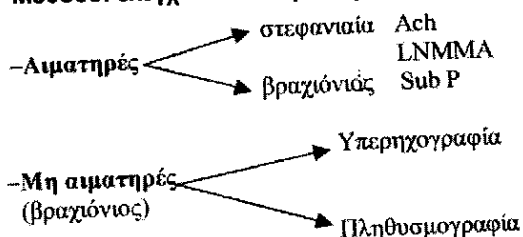
ωση της συστολικής πίεσης και αύξηση της ενδοτικότητα της αριστερής κοιλίας<sup>32</sup>.

### Ελεγχος της λειτουργίας του ενδοθηλίου

Τη λειτουργία του ενδοθηλίου και κυρίως την αγγειοδιαστολή την ελέγχουμε με διάφορες μεθόδους.

#### Πίνακας

#### Μέθοδοι ελέγχου ενδοθηλιακής λειτουργίας



#### - Ουσίες - δείκτες

(c-GMP, nitrates, nitrites, MCP-1, VCAM, ICAM)

Πρακτική αναίμακτος μέθοδος μελέτης της ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι η μέτρηση της αιματικής ροής στη βραχιόνιο αρτηρία. Η δοκιμασία περιλαμβάνει δύο σκέλη: Στο πρώτο φουσκώνουμε τον αεροθάλαμο του πιεσόμετρου σε πίεση πάνω από τη συστολική αρτηριακή πίεση του εξεταζομένου για πέντε λεπτά. Στη συνέχεια απελευθερώνουμε τον αεροθάλαμο. Ο χειρισμός αυτός δημιουργεί αντιδραστική υπεραϊμία και αυξάνει τη διάμετρο της αρτηρίας πάνω από 20% όταν το αγγείο έχει φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία. Η αγγειακή μεταβολή μετράται εύκολα υπερηχογραφικά (high-resolution ultrasound).

Η ανταπόκριση της βραχιόνιας αρτηρίας στην υπεραϊμία σχετίζεται στενά με την ανταπόκριση των στεφανιαίων αγγείων στην ακετυλχολίνη<sup>33</sup>.

### Δυσλειτουργία ενδοθηλίου

Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου ονομάζουμε την παθολογικά τροποποιημένη ενδοθηλιακή λειτουργία, που είναι αποτέλεσμα επιβαρύνσεων μεταβολικών (δυσλιπιδαιμία), περιβαλλοντικών (κάπνισμα), φυσικών (αρτηριακή υπέρταση) ή φλεγμονώδους ενεργοποίησης του και η οποία μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου χαρακτηρίζεται από διαταραχή της ισορροπίας των προερχόμενων από το ενδοθελίο αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών, αντιπηκτικών και προπηκτικών μηχανισμών, αυξητικών παραγόντων και αναστολέων της αύξησης κ.λ.π. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κατέχει κίριο ρόλο στην παθογένεση ποικίλων και διαφορετικών νόσων, από τη διεργασία της αθηρωμάτωσης έως την ανικανότητα. Οι κυριότερες παθολογικές καταστάσεις που συνδυάζονται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι οι εξής:

#### 1. Σακχαρώδης διαβήτης.

Στους σακχαροδιαβητικούς ασθενείς η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο και στις στεφανιαίες αρτηρίες είναι μειωμένη, πιθανώς λόγω της απενεργοποίησης του NO από την αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και της αυ-

ξημένης παραγωγής προσταγλαδίνης<sup>34</sup>.

#### 2. Το κάπνισμα

Το κάπνισμα (ενεργητικό και παθητικό) προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, όπως αποδεικνύεται από την παρατήρηση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής σε νεαρούς καπνιστές, με πιθανούς μηχανισμούς την τοξική επίδραση της νικοτίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και την πρόκληση άμεσης δομικής βλάβης σ' αυτά, την απενεργοποίηση του NO λόγω αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου καθώς και τη μειωμένη παραγωγή προστακυκλίνης<sup>35</sup>.

Η διακοπή του καπνίσματος προκαλεί άμεση και σαφή βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας παρά το γεγονός ότι η μείωση του κινδύνου για την εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου απαιτεί λίγα χρόνια για να επανέλθει στα επίπεδα του μη καπνιστή<sup>37</sup>. Επίσης προκαλείται και βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ (αύξηση των HDL και ApoA-1 και μείωση των τριγλυκεριδίων)<sup>36</sup>.

#### 3. Η καθιστική ζωή

Η καθιστική ζωή όπως και η παχυσαρκία, θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο, ενώ η φυσική άσκηση βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια<sup>37</sup>.

#### 4. Η εμμηνόπαυση

Η αυξημένη επίπτωση της στεφανιαίας νόσου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες θεωρείται ότι οφείλεται στην έλλειψη ευεργετικών επιδράσεων των οιστρογόνων στο ενδοθελίο. Είναι γνωστό ότι η προκαλούμενη από την 17β-οιστραδιόλη αγγειοδιαστολή στα στεφανιαία αγγεία είναι ενδοθηλιοεξαρτώμενη. Η χορήγηση οιστρογόνων στις γυναίκες αυτές έχει δείξει βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με πιθανούς μηχανισμούς την αυξημένη έκφραση της NOS, τη μείωση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, την αντιοξειδωτική δράση των οιστρογόνων, τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, αύξηση της PGI<sub>2</sub> και μείωση της θρομβοξάνης, μείωση της ET-1, αύξηση του πλασμινογόνου, μείωση του ινωδογόνου και PAI-138.

#### 5. Η ηλικία

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει σαφή σχέση με την πρόοδο της ηλικίας και αρχίζει στο τέλος της τέταρτης δεκαετίας της ζωής για τους άνδρες και μετά τα πενήντα για τις γυναίκες, ενώ είναι εμφανής στα περισσότερα άτομα >65 ετών. Η δυσλειτουργία στα περισσότερα άτομα >65 ετών. Η δυσλειτουργία αυτή έχει πιθανά σχέση με την αποδιοργάνωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, την αυξημένη παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών και τη μειωμένη δράση του NO από άθροιση γλυκοζυμένων μεταβολικών προϊόντων<sup>39</sup>.

#### 6. Το επιβαρυνόμενο κληρονομικό ιστορικό

Υγιή νεαρά άτομα με οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και χωρίς άλλο παράγοντα κινδύνου, έχουν επηρεασμένη την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία<sup>40</sup>.

#### 7. Η υπερομοκυστεϊναιμία

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμφανίζεται επί υπε-

ρομοκουστεϊναιμίας, ανεξάρτητα από την ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου και με πιθανούς μηχανισμούς την παθολογική αντίδραση μεταξύ NO και μορίου ομοκουστεϊνής, την πρόκληση άμεσης βλάβης στο ενδοθηλιακό κύτταρο, την αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, τη δισλιποπρωτεϊναιμία, τη δυσλειτουργία των των αιμοπεταλίων και των μηχανισμών πήξης καθώς και τον αυξημένο πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Η χορήγηση φυλλικού οξέος βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία μειώνοντας τα επίπεδα της ομοκουστεϊνής, ενώ παράλληλα αυξάνει την παραγωγή NO<sup>41</sup>.

### 8. Αρτηριακή υπέρταση

Στα περισσότερα βιομηχανικά κράτη, η αρτηριακή υπέρταση παραμένει ένα από τα συχνότερα νοσήματα και συνεπάγεται αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Δεδομένα από τη μελέτη Framingham και άλλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας είναι ευθέως ανάλογος των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης<sup>42</sup>. Η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (αιματική ροή μετά χορήγηση ακετυλχολίνης), στη βραχιόνιο αρτηρία είναι μειωμένη σε υπερτασικούς ασθενείς<sup>43</sup>, ενώ η ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης με θεραπευτικές παρεμβάσεις δεν συνοδεύεται πάντοτε με φυσιολογικοποίηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Υπέρ της πρωτοπαθούς διαταραχής της ενδοθηλιακής λειτουργίας στη αρτηριακή υπέρταση, συνηγορεί το ότι συγγενείς υπερτασικών έχουν παθολογική ενδοθηλιακή λειτουργία, ενώ είναι ακόμη νορμοτασικοί. Πιθανοί μηχανισμοί της δυσλειτουργίας είναι η μειωμένη παραγωγή ή αυξημένη αποδόμηση του NO και η αυξημένη παραγωγή της ET1<sup>44</sup>.

### 9. Υπερλιπιδαιμία

Η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία είναι επηρεασμένη σε άτομα με αυξημένη τιμή χοληστερίνης<sup>45</sup> και σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστεριναιμία και εμφανίζεται ακόμα και όταν η τιμή της δεν υπερβαίνει τα ανώτερα φυσιολογικά όρια<sup>46</sup>. Πιθανοί μηχανισμοί της δυσλειτουργίας είναι η μειωμένη παραγωγή NO, προστακυκλίνης, EDHF καθώς και η απενεργοποίηση του NO μέσω αυξημένης παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου<sup>47</sup>. Από την άλλη πλευρά η υπολιπιδαιμική δίαιτα, η χορήγηση στατινών (HMG-CoA αναστολείς), καθώς και η χορήγηση ιχθυελαίου, βελτιώνει σημαντικά την αγγειοδιασταλτική λειτουργία του ενδοθηλίου (αγγειοδιασταλτική απάντηση στη χορήγηση ακετυλχολίνης). Ειδικότερα η θεραπεία με στατίνες, για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 5 μηνών, βελτιώνει σημαντικά την κλινική εικόνα, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα της στεφανιαίας νόσου, ενώ από πειραματικές μελέτες είναι σαφές ότι η θεραπεία αυτή βελτιώνει σημαντικά τη λειτουργία του ενδοθηλίου, ακόμα και όταν αυτή δεν συνοδεύεται από σαφή βελτίωση των αθηρωματικών βλάβων. Η βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου σχετίζεται με τη δραστη-

κή μείωση της LDL, της Lp(a) και την αύξηση της HDL<sup>48</sup>.

### 10. Στεφανιαία νόσος

Η συμμετοχή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου είναι σαφής και αποδεδειγμένη. Είναι γνωστό ότι σε αθηρωματικές στεφανιαίες αρτηρίες η ακετυλχολίνη, η σεροτονίνη και η LNMMA προκαλούν αντί αγγειοδιαστολής, παθολογική αγγειοσύσπαση. Φυσιολογικά τα στεφανιαία αγγεία διαστέλλονται κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων όπως η σωματική άσκηση, η διανοητική κόπωση, η έκθεση το ψύχος κλπ. Η αγγειοδιαστολή οφείλεται στην αύξηση της ροής λόγω των αυξημένων μεταβολών αναγκών. Η αύξηση της ροής αυξάνει τη διατημητική τάση, που είναι το κυριότερο ερέθισμα για την παραγωγή του NO. Στα φυσιολογικά αγγεία η αγγειοδιαστολή αυτή υπερσχύει της αγγειοσυσπαστικής δράσης των κατεχολαμινών (nor- αδρεναλίνη) που εκλύονται τοπικά από τις απολήξεις των νευρών στη διάρκεια των ανωτέρω δραστηριοτήτων. Στα αθηρωματικά αγγεία, η μείωση του NO οδηγεί σε υπερίσχυση της τοπικά εκκρινόμενης νοραδρεναλίνης.

Υπάρχουν πολλές θεωρίες για την ερμηνεία της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου **στην αθηροσκλήρυνση**:

- μείωση της βασικής παραγωγής του NO,
- επίταση της διάσπασης του NO από αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών O<sub>2</sub>,
- μείωση της υπεροξικής δισμουτάσης που απενεργοποιεί τις ελεύθερες ρίζες O<sub>2</sub> (αντιοξειδωτική ουσία),
- πάχυνση του υποενδοθηλίου
- η αυξημένη παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών τόσο από τα ενδοθηλιακά όσο και από τα λεία μυϊκά κύτταρα (ET-1)<sup>49</sup>.

Η μειωμένη αγγειοδιασταλτική ικανότητα του ενδοθηλίου θεωρείται σημαντικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός στις διάφορες κλινικές μορφές της στεφανιαίας νόσου όπου επίσης συνυπάρχουν και διαταραχές των λοιπών λειτουργιών του.

Οι εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου μπορεί να οφείλεται σε θρόμβωση, είτε σε παθολογική αγγειοσύσπαση των αθηρωματικών στεφανιαίων αγγείων λόγω της μειωμένης αγγειοδιασταλτικής ικανότητας του ενδοθηλίου (στηθάγχη Prizmetal, καθώς και οι περιπτώσεις σταθερής και ασταθούς στηθάγχης), είτε στις μορφολογικές μεταβολές του ενδοθηλίου που συνοδεύουν την αθηροσκλήρυνση (πάχυνση, συσσώρευση λείων μυϊκών κυττάρων και μακροφάγων που περιέχουν λιποειδή και στα τελικά στάδια απογύμνωσης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα). Οι μελέτες με την ενδοστεφανιαία υπερηχοκαρδιογραφία έχουν καταδείξει ότι αθηροσκληρωτικές ανωμαλίες είναι συχνά παρούσες σε αγγειακά τμήματα με μορφολογία φυσιολογική αγγειογραφική απεικόνιση<sup>50</sup>. Δείχνουν ότι τη χρονική στιγμή όπου γίνεται αγγειογραφικά εμφανής η πρώτη βλάβη πολλά ακόμη σημεία στην στεφανιαία κυκλοφορία ικανοποιούν κριτή-

ρια αθηρωμάτωσης. Η μη αναγνωρίσιμη αγγειογραφικά στεφανιαία νόσος έχει μέγιστη κλινική σημασία. Μεγάλος αριθμός μελετών έχουν δείξει ότι τα δύο τρίτα των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου αφορούν σημεία με στενώσεις μικρότερες του 50% αγγειογραφικά<sup>51</sup>. Το γεγονός ότι οι αποφράξεις των στεφανιαίων και τα εμφράγματα του μυοκαρδίου συνήθως αφορούν μικρές έως μέτριες στενώσεις έχει ενισχύσει την άποψη ότι λιγότερο αποφρακτικές βλάβες είναι πιο πλούσιες σε λιπίδια και πιο ευάλωτες σε ρήξη (ασταθής πλάκα). Επίσης ακόμη και μικρή ελάττωση στις τιμές των λιπιδίων προκαλεί δραστική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ οι αγγειογραφικές μεταβολές παραμένουν συχνά ασήμαντες<sup>52,53</sup>.

### 11. Μεταμόσχευση καρδιάς

Μετά από μεταμόσχευση της καρδιάς και ένεκα διαφόρων αιτιών, κυρίως ανοσολογικής φύσης, μπορεί να προκληθεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και δημιουργία αθηρωματικών βλαβών με τάση για εύκολη ρήξη του μοσχεύματος και θρόμβωση<sup>54</sup>.

### 12. Καρδιακή ανεπάρκεια

Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διαπιστώνεται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (μειωμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιασταλτική απάντηση στην ακετυλοχολίνη). Πιθανοί μηχανισμοί της δυσλειτουργίας είναι η ελάττωση της βασικής παραγωγής NO από τις αρτηρίες λόγω της περιορισμένης καρδιακής παροχής και της επακολουθούσης χαμηλής διαρμητικής τάσης σ' αυτές, η μείωση της παραγωγής του NO από το πνευμονικό ενδοθήλιο λόγω της πνευμονικής συμφόρησης, η αύξηση της έκκρισης ενδοθηλίνης και η μείωση της cNOS με παράλληλη αύξηση της iNOS στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων<sup>55</sup>. Πίνακας

#### Πίνακας Μηχανισμοί ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στη ΧΚΑ

1. ↓ της διατημητικής τάσης του αίματος (↓ cNOS → ↓ NO)
2. ↑ κατεχολαμινών (↓ cNOS → ↓ NO)
3. ↑ αγγειοτασίνης II
4. ↑ ενδοθηλίνης
5. ↓ βραδυκινίνης (↓ cNOS → ↓ NO)
6. ↑ προφλεγμονοδών κυτοκινών (↓ cNOS + αποδόμηση NO + ↑ iNOS μακροφάγων → ↓ ↑ NO, αύξηση του οξειδωτικού stress)
7. ↑ της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων.
8. ↓ του ενδοκυτταρίου αποθέματος L-αργινίνης.

Καθίσταται επομένως σαφές ότι η συμμετοχή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου και των άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων είναι αποδεδειγμένη και σημαντική. Παράγοντες κινδύνου όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερομοκυστεϊναιμία, το κάπνισμα (ενεργητικό και παθητικό), η γήρανση των αγγείων και η οιστρογονική ανεπάρκεια, συμβάλλουν στην δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που σύμ-

φωνα με πειραματικές και κλινικές ενδείξεις αποτελεί μείζονα προσδιοριστικό παράγοντα της αθηρογένεσης και της εν συνεχεία ανάπτυξης και εξέλιξης της **καρδιαγγειακής και νεφραγγειακής νόσου** διαμέσου της ανάπτυξης του οξειδωτικού stress<sup>56</sup>.

#### Πίνακας

Η διατήρηση φυσιολογικής της ενδοθηλιακής λειτουργίας ή η βελτίωση της στους ασθενείς, καθώς και στα άτομα εκείνα που παρουσιάζουν τους ανωτέρω παράγοντες κινδύνου αποτελεί μείζονα στόχο για



την αποτροπή της εξέλιξης των καρδιαγγειακών παθήσεων.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις διακρίνονται στα **υγεινοδιαιτητικά μέτρα** και στη χορήγηση **φαρμακευτικών** και άλλων ουσιών<sup>57</sup>.

#### Πίνακας Θεραπευτικές ενέργειες βελτίωσης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

##### A. Υγεινοδιαιτητικά μέτρα

1. Διακοπή καπνίσματος
2. Φυσική άσκηση
3. Υπολιπιδαιμική διαίτα

##### B. Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

1. Αναστολείς ΜΕΑ
2. Ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης-1
3. Στατίνες
4. Αντιοξειδωτικοί παράγοντες
5. L-αργινίνη
6. Οιστρογόνα
7. Φυλλικό οξύ
8. Ω-3 λιπαρά οξέα
9. Γονιδιακή θεραπεία
10. Αναστολείς της έκκρισης κυτοκινών
11. Ανταγωνιστές κυτοκινών

Χαρακτηριστική είναι η θετική επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία, δύο φαρμακευτικών κατηγοριών, των στατινών και των ACE inhibitors όπως αποδίδνεται από σειρά μελετών: Η θεραπευτική αντιμετώπιση οφείλει να αρχίζει ενωρίς σε πρώιμα στάδια,

γιατί όπως δείχνει μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών και πειραματικών δεδομένων, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου επέρχεται πριν από τις δομικές αγγειακές μεταβολές και μάλιστα από μικρή ηλικία.

#### Βιβλιογραφία:

1. Kaiser L, Sparks HV: Endothelial cells. Not just a cellophane wrapper. *Arch Intern Med*, 147:569-573, 1987.
2. Born VRG, CJSchwartz: *Vascular Endothelium. Physiology, Pathology and Therapeutic Opportunities.* Schattauer 1997.
3. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288: 373-376, 1980.
4. Furchgott R F, Vanhoutte PM: Endothelium-derived relaxing and contracting factors *FASEB J*, 3:2007-2018, 1980.
5. Grygllowski RJ, Botting RM, Vane JR: Mediators produced by the endothelial cell. *Hypertension*, 12:530-548, 1988.
6. Functions of the endothelial cell surface. *Annu Rev Physiol*, 48: 279-293, 1986.
7. Furchgott RF, Vanhoutte PM: Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J*, 3:2007-2018, 1989.
8. Vane JR, Anggard EE, Botting RM: Regulatory function of the vascular endothelium. *N Engl J Med*, 323(1):27-36, 1990.
9. Busse R, Mulsch A, Fleming I, Hecker M: Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation*, 87 (suppl V):V-18-V-25, 1993.
10. John D Conger: Endothelial Regulation of Vascular Tone. *Hospital Practice* 1994, October 15, 117-126.
11. Eric Anggard: Nitric oxide: Mediator, Murderer, and Medicine. *Lancet* 1994, Vol 343, 1199-1205.
12. Harrison G D: Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production: A potential target for risk factor management. *Cardiology Clinics* 14:1-15, 1996.
13. Gustav B, T Rabelink, T Smith: *Clinician's Manual on Endothelium and Cardiovascular Disease.* Science Press 1998.
14. Vanhoutte PM, Boulanger CM, Iliano SC, Nagao T, Vidal M, Momboyli JV: Endothelium - dependent effects of converging enzyme inhibitors. *J Cardiovascular Pharmacology*, 22(suppl 5):S-10-S-16, 1993.
15. Luscher TF, Vanhoutte PM: The endothelium: Modulator of cardiovascular function. CRC Press, Inc, Boca Raton, 1-228, 1990.
16. Τεντολούρης Κ, Γκούμας: Ενδοθήλιο και καρδιά. *Καρδιολογικά θέματα* 1999.
17. Τεντολούρης Κ, Γκούμας: Ενδοθήλιο και καρδιά. *Καρδιολογικά θέματα* 1999.
18. John D Conger: Endothelial Regulation of Vascular Tone. *Hospital Practice* 1994, October 15, 117-126.
19. Gustav B, T Rabelink, T Smith: *Clinician's Manual on Endothelium and Cardiovascular Disease.* Science Press 1998.
20. Nayler WG: *The endothelins.* Springer Verlag Berlin Heidelberg, 90-96, 1990.
21. Miller VM, Vanhoutte PM: Endothelium-dependent contractions to arachidonic acid are mediated by products of cyclooxygenase in canine veins. *Am J Physiol*, 248: H 432-H437, 1985.
22. Opie H L: *Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance continues (third edition).* 1999
23. Luscher TF: The endothelium as a target and mediator of cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1993, 23:670-685.
24. Sussman II, Rand J: Subendothelial desposition of Von Willebrand's factor requires the presence of endothelial cells *J Lab Clin Med*, 100:526-532, 1982.
25. Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre T: Human endothelial cells in culture produce platelet activating factor (1-actyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine) when stimulated with thrombin. *Proc Natl acad Sci USA*, 81: 3534-3538, 1984.
26. Bevilacqua MP, Poher JS, Majeau GR, Gimbrone MA: Interleukin-1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med*, 160:618-623, 1984.
27. Lockutoff DJ, Edgington TS: Synthesis of a fibrinolytic activator and inhibitor by endothelial cells *J Exp Med*, 160: 618-623, 1984.
28. Sacata Y, Curriden S, Lawrence D, Griffin JH, Loscutoff DJ: Activated protein C stimulates the fibrinolytic activity of cultured endothelial cells and decreases antiactivator activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 82: 1121-1125, 1985.
29. Schwartz SM, Liaw L: Growth control and morphogenesis in the development and pathology of arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*, 21 (supp 1): S31-S49, 1993
30. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362: 801-809, 1993.
31. Dzau VJ, Gibbons GH: Vascular remodeling: mechanisms and implications. *J Cardiovasc Pharmacol*, 21 (supl 1): S-1 S-5, 1993.
32. Τσακίρης Κ. Α.: Ενδοθήλιο. Γενικές αρχές λειτουργίας και σημασία τους. *Καρδιά-Αγγεία. Μάρτης - Απρίλης* 2000.
33. Τεντολούρης Κ., Γκούμας: Ενδοθήλιο και καρδιά. *Καρδιολογικά θέματα* 1999
34. Niteberg et al *Diabetes* 1993; 42:1017-1025.
35. Ichili et al *Circulation* 1996; 94: 3109-3114.
36. Celermajer et al *Circulation* 1993; 88:2149-2155
37. Horning et al *Circulation* 1996; 93:210-214.
38. Colling et al *Circulation* 1995; 92:24-30.
39. Egashira et al *Circulation* 1994; 89:2519-2524.
40. Clarkson et al *Circulation* 1997; 96:3378-3383.



41. Woo et al *Circulation* 1997;96:2542-2544
42. Panza et al *N Engl J Med* 1990; 323: 22-27
43. Panza et al *JACC* 1993;21:1145-1151
44. Webb D, P Valance: Endothelial function in hypertension. Springer-Verlang 1997
45. Steinberg et al *Circulation* 1997; 96:3287-3293.
46. Tsurumi et al *JACC* 1995;26:242-250
47. Zeiher et al *Circulation* 1994; 89:2525-2532
48. Harrison et al *J Clin Invest* 1987; 80:1808-1811
49. Τεντολούρης Κ.: Το αγγειακό ενδοθήλιο σε φυσιολογικά άτομα και σε στεφανιαίους ασθενείς. *Καρδιολογικά θέματα* 1996;σ. 653-5.
50. Nissen SE, Gurley JC, Booth DC, DeMaria AN. Intravascular ultrasound of the coronary arteries: current applications and future directions. *Am J Cardiol.* 1992; 69:18H-29H.
51. Falk E, Shan PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-671.
52. Treasure et al *N Engl J Med* 1995; 332:481-487.
53. Egashira et al *Circulation* 1994; 89:2519-2524.
54. Libby et al *J Heart Lung Transpl* 1992;115-6.
55. Kubo et al *Circulation* 1991; 84:1589-1596
56. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concepts of vascular remodeling. *N England Medicine* 1994; 330:1431-1438.
57. Τεντολούρης Κ, Γκούμας: Ενδοθήλιο και καρδιά. *Καρδιολογικά θέματα* 1999