

# Funzione endoteliale ed esercizio fisico

Giuseppe M. Andreozzi

Direttore U. O. di Angiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

L'endotelio è un vero e proprio "tessuto-organo" che riveste tutto il sistema vascolare, dotato di molteplici funzioni ed attività. Le principali sono l'effetto barriera, la nutrizione e la funzione regolatoria. L'**effetto barriera** separa il sangue circolante dalla parete vasale. Considerato sino alla fine degli anni '70 del secolo scorso l'unica funzione endoteliale, l'effetto barriera è strettamente connesso alla funzionalità dei glicocalici, unità subcellulari dotati di carica elettrica negativa (radicali solforati dei glicosamminoglicani) che respingono le cariche negative delle membrane delle cellule circolanti favorendone lo scorrimento (fig. 1). Oltre ad assicurare l'effetto barriera, i glicocalici sono alla base della regolazione della permeabilità endoteliale mediante

l'aumento o la riduzione dello spazio intercellulare (1,2), e sembrano implicati anche nel meccanismo con cui lo shear stress di parete stimola la produzione dell'ossido nitrico e controlla l'effetto dei radicali liberi dell'ossigeno sull'endotelio stesso (3).

Il ruolo dell'endotelio sulla **nutrizione** si esplica a due livelli differenti, l'assorbimento intestinale (capacità pinofagocitica dell'endotelio dei vasi dei villi) e lo scambio emato-tessutale nei vari organi e tessuti (permeabilità dell'endotelio della microcircolazione tessutale).

Anche la **funzione regolatoria** della circolazione, infine, si realizza a due livelli differenti. Il primo, al termine della macrocircolazione, è costituito dai vari di resistenza (arteriole di 1° ordine) regolati con meccanismo di tipo recettoriale. Il secondo livello è rappresentato dalle arteriole di 2° ordine, vero e proprio centro di smistamento del flusso, regolate da attività di tipo autocrino e paracrino (4).

L'endotelio ha dunque una notevole pluripotenzialità funzionale, che esalta e deprime a seconda delle esigenze circolatorie dell'organo o del tessuto che perfonde. Un esempio valga per tutti. La pinofagocitosi (capacità della membrana cellulare di inglobare delle macromolecole e trasportarle all'interno della cellula per la loro elaborazione e/o trasporto ad altre cellule) è una specifica funzione dell'endotelio della microcircolazione dei villi intestinali. L'effetto barriera, al contrario, è peculiare dell'endotelio della macrocircolazione (aorta, vena cava, arterie di trasporto, grandi vene collettrici) dove è necessario assicurare il massimo scorrimento ematico. Se, a causa di stimoli di disturbo (fumo, inquinamento fattori di rischio) la pinofagocitosi viene esaltata nell'endotelio della macrocircolazione si ha l'accumulo parietale di macromolecole come i lipidi in un territorio dove non posso essere smaltiti, ed ha inizio l'aterosclerosi.

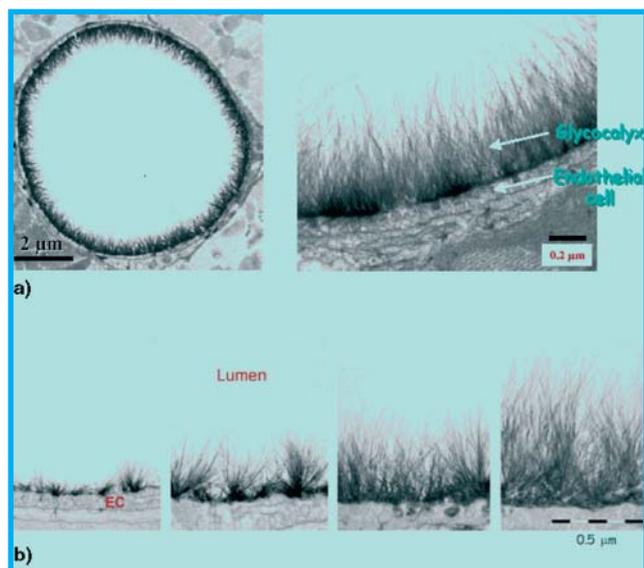


Figura 1 - Glicocalice endoteliale (visioni d'insieme e particolari dei glicocalici delle cellule endoteliali che protrudono all'interno del lume vascolare)

Le caratteristiche genotipiche e strutturali delle cellule endoteliali sono uguali in tutto l'albero vascolare, tuttavia l'endotelio le modifica fenotipicamente in base ad una **organo-specificità** dei vasi che ricopre. Questa caratteristica è stata magistralmente illustrata da Epstein (5) ed era stata genialmente intuuta da Sergio B. Curri, illustre microcircolazionista italiano che la definì angio-bio-tipia dell'endotelio (6,7), in ragione della quale egli amava parlare non di endotelio, bensì di endoteli.

**FUNZIONE ENDOTELIALE**

Nonostante la molteplicità delle attività endoteliali, col termine funzione endoteliale ci si riferisce sostanzialmente alla funzione regolatoria, che si realizza attraverso una intensa attività di sintesi di varie molecole, che giustifica il termine di "laboratorio endoteliale", o organo endotelio (Tab. 1).

Le sostanze prodotte dall'endotelio sono dotate di attività autocrina e paracrina, con funzione di stimola-

zione del tutto simili a quelle del ben più complesso sistema endocrino. Queste attività rappresentano il sistema di segnalazione e di comunicazione intercellulare delle cellule endoteliali con le cellule più prossime (cellule endoteliali, cellule muscolari lisce, cellule ematiche circolanti), e permettono alla cellula di agire su se stessa modificando il proprio comportamento (**attività autocrina**) o di agire e modificare il comportamento di cellule differenti ma della medesima area locale (**attività paracrina**).

Un esempio dell'attività autocrina è quello della interleuchina 1-β (IL-β) prodotta dal monocita a seguito di un qualunque stimolo esterno (infezioni, stimoli fisici, chimici, etc.), che ha lo scopo di modificare se stessa da uno stato di quiete ad uno stato di all'erta (*primed monocyte*) con gli pseudopodi appena accennati, pronta a intervenire con la fagocitosi se lo stimolo esterno dovesse perpetuarsi (*activated monocyte*).

Al contrario, l'esempio più semplice della funzione paracrina è quella dei fattori di crescita e dei fattori della coagulazione, che hanno un bersaglio differente dalla cellula che li produce.

Gli effetti delle attività autocrina e paracrina sono limitati all'area locale dove sono generati, sia perchè le cellule vicine assorbono il segnale molto velocemente riducendo la possibilità di diffondere nell'organismo, e anche perchè buona parte del messaggero rimane bloccato nella matrice extracellulare dove viene rapidamente degradato. Questo carattere squisitamente locale della segnalazione cellulare, tuttavia, non va considerato in senso riduttivo ma costituisce la peculiarità intrinseca che caratterizza l'autoregolazione locale della microcircolazione tessutale (*vasomotion* e *flowmotion*).

Il controllo dell'autoregolazione locale della microcircolazione, tuttavia, non è di esclusiva pertinenza endoteliale, anche le cellule ematiche circolanti danno un contributo rilevante attraverso la loro attività di sintesi (Tab. 2).

Le sostanze e le attività indicate nella

PRINCIPALI ATTIVITÀ DELLA SINTESI ENDOTELIALE E RELATIVE FUNZIONI	
mucopolisaccaridi acidi solforati (glicosaminoglicani, dermatani, eparani)	costituenti della sostanza fondamentale, controllo della elettronegatività di parete controllo della permeabilità (glicocalici)
glicoproteine strutturali	precursori della sostanza fondamentale
proelastina	precursore dell'elastina
collagene della membrana endoteliale (carica elettrica negativa, a differenza del collagene sottoendoteliale)	controllo della elettronegatività di parete (glicocalici)
eparina	attività antitrombotica recettoriale (inattivazione dei fattori X e XII)
attivatore tessutale del plasminogeno (tPA)	potenziale fibrinolitico della parete
inibitore del tPA (PAI-1)	contrasta l'attività fibrinolitica del tPA
ossido nitrico (NO) (endothelium derived relaxing factor EDRF)	attività vasodilatante modulazione della sintesi di PGI2
Prostaciclina (PGI2)	attività vasodilatante e antiaggregante
endotelina (ET-1) (endothelium derived constricting factor EDCF)	attività vasocostrittrice (liberata dall'endotelio in sofferenza o perturbato)
adenilatociclastasi	trasforma AMP in cAMP
enzima di conversione	trasforma l'angiotensina 1 in angiotensina 2
colinesterasi	inattivazione dell'acetilcolina, con finalità omeostatiche
monoamminossidasi	inattivazione della serotonina con finalità omeostatiche
istidina decarbossilasi (sintesi istamina)	modulazione dell'attivazione flogistica
ADPasi e 5-nucleotidasi (controllo reazione ADP→AMP e AMP→adenosina)	modulazione e controllo aggregazione piastrinica e vasodilatazione ↔ vasocostrizione
Fattore VIIIa e Fattore VIII vW trombomodulina	controllo della coagulazione

Tabella 1



SISTEMI DI REGOLAZIONE LOCALE DELLA MICROCIRCOLAZIONE				
MFRS*		MDS**		
ENDOTELIO		PIASTRINE	LEUCOCITI	
ossido nitrico prostaciclina	endotelina	trombossano	recettori di membrana	recettori solubili
tPA	inibitore tPA	betatrombo-globulina	citochine	integrine
anti-trombina III	angiotensina II	inibitore tPA	leucocrieni	selettine
proteina C proteina S		fattore di crescita delle piastrine	fattore di crescita dei monociti	molecole adesione
trombomodulina Fattore VIII ag Fattore VIII vW	isoprostani	isoprostani	fattore di attivazione piastrinica	immunoglobuline
			complemento	
* Microvascular Flow Regulating System		** Microvascular Defense System		

Tabella 2

tabella 2 in una visione insiemistica possono essere raggruppate in due grandi sistemi fisiopatologici. Il *microvascular flow regulating system* (MFRS) che assicura una regolare perfusione tissutale, ed un sistema antagonista, il *microvascular defense system* (MDS) in grado di perturbare la naturale regolazione del flusso microcircolatorio, denominato sistema microcircolatorio di difesa perché predisposto per intervenire in condizioni di necessità traumi, infezioni, etc. (8,9). I due sistemi sono sempre in equilibrio dinamico, con i mediatori continuamente liberati e rimossi, in un gioco perenne di prevalenza attivatore/inibitore, assicurando sia l'omeostasi microcircolatoria sia la pronta risposta in caso di necessità. L'endotelio con le sue attività (funzione endoteliale) for-

FUNZIONE E DISFUNZIONE ENDOTELIALE	
FUNZIONE ENDOTELIALE stato di salute	DISFUNZIONE fattori di rischio cardiovascolari
ossido nitrico prostaciclina	endotelina - angiotensina - trombossano isoprostani - radicali liberi
↓	↓
vasodilatazione	vasocostrizione
↓ aggregazione piastrinica	↑ aggregazione piastrinica
↓ migrazione e proliferazione cellule muscolare lisce	↑ migrazione e proliferazione cellule muscolare lisce
↓ adesione endotelio monociti	↑ adesione endotelio monociti
<b>PROTEZIONE VASCOLARE</b>	<b>DANNO VASCOLARE</b>

Tabella 3

nisce un contributo determinante all'equilibrio dei due sistemi.

La funzione endoteliale si deteriora con l'età (10) e per azione dei fattori ambientali (inquinamento) e dei fattori di rischio dell'aterosclerosi (fumo, sindrome metabolica, diabete, ipertensione, etc.), i quali, perturbando l'equilibrio dinamico MFRS ↔ MDS, danno luogo alla *disfunzione endoteliale*, con prevalenza delle attività proaggreganti, protrombotiche, proinfiammatorie e vasocostrittrici, su quelle vasodilattanti, profibrinolitiche, disaggreganti e antinfiammatorie. In passato si riteneva che il danno endoteliale (endothelial injury) in senso stretto fosse indispensabile per dare inizio al processo aterosclerotico, oggi sappiamo bene che è suffi-

ciente una prolungata attivazione dell'endotelio e la sua alterata funzione rappresentano una porta scorrevole per l'aterosclerosi (11). Il persistere dell'equilibrio perturbato è alla base della progressione della malattia e delle sue complicanze (evoluzione e rottura della placca, trombosi su placca, etc.) (tab. 3) (fig. 2).

Al di là della complessità di questi sistemi regolatori, il significato attuale del termine **funzione endoteliale** si riferisce peculiarmente alla capacità dell'endotelio stimolato di produrre, o meno, e rilasciare ossido nitrico e sostanze fibrinolitiche che tendono ad aumentare la perfusione garantendo una buona fluidità del sangue, e di neutralizzare o meno tutte i segnali vasocostrittori, trombofilici, infiammatori e proaggreganti che producono il danno vascolare.

### MISURA DELLA FUNZIONE ENDOTELIALE

La valutazione della funzione endoteliale si effettua misurando la capacità dell'endotelio di produrre e rilasciare ossido nitrico dopo stimolo farmacologico o emodinamico. Il metodo inizialmente utilizzato fu la misura del flusso all'avambraccio (pletismografia strain gauge) in condizioni basali e dopo somministrazione di due differenti vasodilatatori, l'acetilcolina ed il nitroprussiato. L'acetilcolina agisce mediante una stimolazione diretta della NOSintetasi, e la vasodilatazione che produce è detta **endotelio dipendente** o **endotelio mediata** o **flusso mediata** (*flow mediated vasodilation* FMD). Il nitroprussiato induce vasodilatazione per stimolazione



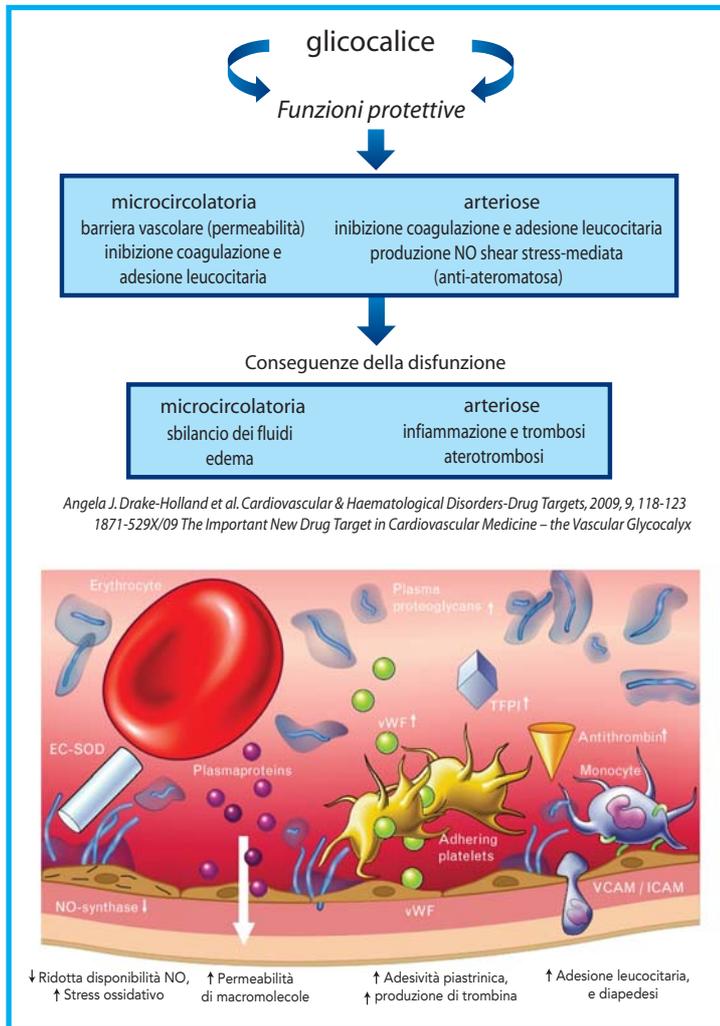


Figura 2

diretta delle cellule muscolari lisce, e la vasodilatazione indotta è chiamata **miogenica** o **endotelio indipendente**. Questa misura è abbastanza invasiva; oltre all'attrezzatura pletismografica strain gauge, necessita infatti dell'incanalazione dell'arteria brachiale per la somministrazione dei farmaci. Oggi si preferisce misurare la FMD valutando ecograficamente le variazioni del diametro dell'arteria brachiale indotte da un'ischemia di 3-5 minuti (12,13). Un aumento superiore al 10% del valore basale è ritenuto indicativo di una buona funzione endoteliale. Per la valutazione delle attitudini infiammatorie dell'endotelio è sufficiente il dosaggio della proteina reattiva C (14), mentre l'aumento del fattore von Willebrand è espressione della distruzione delle cellule endoteliali.

**ESERCIZIO FISICO**

L'esercizio fisico è una delle attività maggiormente raccomandate in medicina. Il termine è tuttavia alquanto generico, come generiche sono spesso le indicazioni del medico nel prescriverlo. Per meglio realizzare tutti i benefici ad esso connessi è opportuno approfondirne le varie tipologie per evitare pratiche inappropriate e inadeguate, e potenzialmente dannose.

Le linee guida della Società Italiana di Medicina Sportiva e di Cardiologia dello Sport (15) definiscono l'esercizio fisico (tab. 4).

Nel prescrivere o praticare un'attività fisica è necessario tenere ben distinte l'attività fisica agonistica dall'attività ludica e ricreativa (tab. 5).

ESERCIZIO FISICO	
Esercizio fisico	Movimento della muscolatura scheletrica, associato a consumo energetico
Allenamento (training) fisico	Attività fisica strutturata, finalizzata al mantenimento/miglioramento della efficienza fisica
Efficienza fisica	Capacità di praticare attività muscolo scheletrica e cardio-respiratoria in grado di ridurre il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolari

Tabella 4

ATTIVITÀ FISICA	
Agonistica	Attività fisica finalizzata a performance agonistiche, anche estreme, che prevede la partecipazione regolare a competizioni sportive riconosciute
Ludica e ricreativa	Attività fisica, regolare o occasionale, che non implica sforzi massimali

Tabella 5



SFORZO FISICO	
Strenuo (att. agonistica)	Attività fisica finalizzata a performance agonistiche anche estreme, che raggiunge e supera le capacità aerobiche massimali
Intenso (att. agonistica occasionale)	Attività fisica che raggiunge le capacità aerobiche massimali
Moderato (att. ludica o ricreativa)	Attività fisica, regolare o occasionale, che non raggiunge le capacità aerobiche massimali

Tabella 6

Ad ogni tipologia di attività fisica risponde un tipo differente di sforzo (tab. 6).

### ESERCIZIO FISICO E FUNZIONE ENDOTELIALE (PREVENZIONE E TERAPIA)

È noto da tempo che l'esercizio fisico induce significativi miglioramenti dell'assetto coagulativo negli atleti dediti a sport aerobici (16), e analoghi effetti sono stati dimostrati in soggetti di età avanzata che svolgono una regolare attività fisica nei quali l'esercizio fisico regolare protegge anche dalle malattie cardiovascolari (17). Questi miglioramenti correlano con un miglioramento della funzione endoteliale e recenti ricerche sembrano dimostrare che i mediatori di questi benefici possano essere l'aumento della concentrazione dei GAGs endoteliali (18), e delle cellule progenitrici dell'endotelio (19).

Un esercizio fisico regolare è raccomandato fortemente da numerose linee guida come il metodo più efficace e di basso costo per conservare una buona efficienza fisica e per ridurre il rischio di mortalità e di morbilità cardiovascolare (20,21), e dovrebbe essere incluso in tutti i programmi di prevenzione, primordiale, primaria e secondaria.

La prevenzione **primordiale** (22) è volta ad impedire l'insorgenza di fattori di rischio aterosclerotici, mentre la prevenzione **primaria** ha come obiettivo la correzione dei fattori di rischio prima della manifestazione clinica della malattia, ma con lesione anatomica (placche, calcificazioni) già presenti. In entrambi questi casi lo sforzo dovrebbe essere di tipo moderato e la raccomandazione di minima suggerisce di camminare di buon passo per almeno trenta minuti al giorno. Se l'attività fisica è svolta con regolarità la performance fisica migliorerà sensibilmente, inducendo il soggetto ad incrementare sia la durata che l'intensità dello sforzo. È questo un aggiustamento possibile tuttavia, pur avvicinandosi alla tipologia dello sforzo intenso, bisogna porre attenzione a non superare le capacità aerobiche individuali. L'esercizio fisico massimale, infatti, induce una riduzione della funzione endoteliale, con attivazione infiammatoria, aumento della fibrinogenemia e

della viscosità ematica. Uno studio del 1984, condotto su atleti allenati e sedentari sani, ha dimostrato un peggioramento dei parametri indicati sia negli atleti sia nei sedentari sani sottoposti ad esercizio massimale, mentre un esercizio sottomassimale, pur mostrando un trend analogo, non induce incrementi clinicamente e statisticamente significativi (23,24,25). Questi dati sono stati successivamente confermati da studi più recenti dimostrando, nelle medesime condizioni sperimentali, un aumento dei livelli di radicali liberi (26), dell'espressione delle molecole di adesione (27) e dell'attivazione infiammatoria (28,29,30). L'obiettivo della **prevenzione secondaria** è la riduzione del rischio che nuovi eventi cardiovascolari possano presentarsi in soggetti che hanno già avuto una manifestazione clinica. In questo caso lo sforzo deve necessariamente essere di tipo moderato, evitando un'eccessiva sollecitazione del sistema cardiovascolare, la cui risposta peggiorativa è proporzionale al grado di malattia. Un recente studio ha misurato i livelli di interleuchina 6 in pazienti con claudicazione moderata e severa, in condizioni basali, dopo esercizio fisico massimale e durante la fase di recupero (31). Lo studio ha dimostrato nei soggetti con clau-

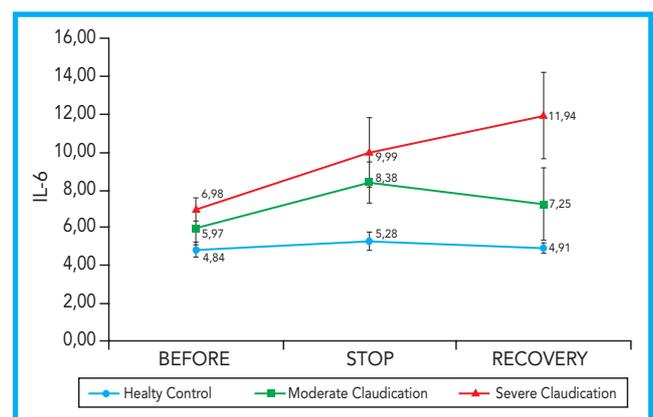


Figura 3 - Medie e deviazioni standard dei livelli di IL-6, a riposo (before) dopo esercizio massimale (stop) e dopo 15 minuti di riposo (recovery), in soggetti sani di controllo e pazienti con claudicazione intermittente moderata e severa (Andreozzi et al, 2007).



dicazione moderata i livelli di IL-6 aumentano significativamente al massimo dello sforzo, ma mostrano una tendenza al ritorno verso i valori basali durante la fase di recupero. Nei soggetti con claudicazione severa, accanto ad un valore basale superiore rispetto alla claudicazione moderata, si registrano livelli decisamente più elevati alla fine dello sforzo, con ulteriore aumento durante la fase di recupero (fig. 3). Questo comportamento è simile a quanto si registra nella sindrome da riperfusione e può essere, insieme alle alterazioni molecolari citate in precedenza, il fulcro della progressione della malattia aterosclerotica e/o della comparsa delle complicanze di placca.

### ESERCIZIO FISICO, ARTERIOPATIA PERIFERICA E FUNZIONE ENDOTELIALE

L'esercizio fisico non è utile soltanto nella prevenzione cardiovascolare. Nelle arteriopatie periferiche (AOP) è un preciso presidio terapeutico per incrementare la capacità di marcia. In questa condizione l'organo che produce il movimento e l'organo deficitario sede di malattia coincidono, con possibilità di una maggiore compromissione della funzione microcircolatoria in generale ed endoteliale in particolare. Il training fisico nei pazienti con AOP deve adottare protocolli strutturati e personalizzati utilizzando per ogni singola frazione di allenamento un carico di lavoro al 60-70% della capacità di marcia misurata con test sottomassimale (32,33). Questo accorgimen-

to evita in modo certo il superamento della capacità aerobica individuale.

In uno studio del 2006, condotto su pazienti claudicanti, due terzi di essi mostravano al momento dell'arruolamento una rilevante riduzione della funzione endoteliale, associata ad un significativo peggioramento (-30%) della FMD basale dopo esercizio fisico massimale (fig. 4) (34). Questo dato da solo spiegherebbe il pesante outcome sistemico dei claudicanti (30% di mortalità a 5 anni) e giustifica l'adozione di un carico di lavoro moderato nella realizzazione del training fisico individuale (35). Dopo un ciclo di 18 giorni (3 giorni a settimana per tre settimane) di training fisico controllato, oltre al noto significativo aumento della capacità di marcia si registrava anche un significativo miglioramento della funzione endoteliale basale, con significativa riduzione del peggioramento di FMD indotto dall'esercizio massimale (-19% vs. -30%).

Il training fisico controllato, dunque, non solo aumenta significativamente la capacità e la qualità della marcia (36,37), ma migliora significativamente anche la funzione endoteliale. Il miglioramento endoteliale si accompagna a riduzione della attivazione infiammatoria (38) e potrebbe essere la spiegazione della maggiore e migliore sopravvivenza degli arteriopatici registrata da osservazioni retrospettive (39) che tuttavia necessitano di conferme da studi *ad hoc*.

### CONCLUSIONI

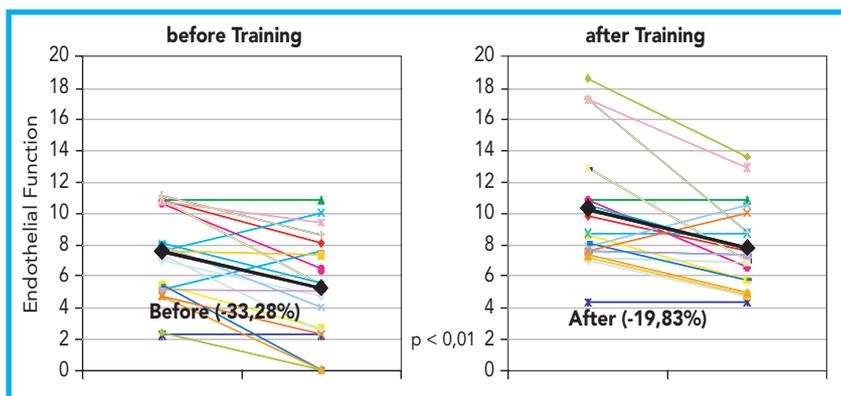
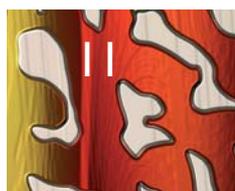


Figura 4 - Comportamento della funzione endoteliale in claudicanti sottoposti a un ciclo di training fisico controllato. A sinistra (before) condizioni basali. Si noti che i due terzi dei pazienti arruolati hanno una FMA al di sotto del 10%. L'esercizio fisico massimale induce un peggioramento di FMS pari al -33,28% del valore basale. A destra (after) sino l'incremento dei valori medi basali di FMS, ed una riduzione del peggioramento indotto dall'esercizio massimale (-19,83% rispetto al -33,28% misurato prima del trattamento) (Andreozzi et Al, 2006).

La funzione endoteliale è il fulcro attorno al quale ruotano lo stato di salute del sistema vascolare o il suo danno. La correzione dello stile di vita, l'astensione dal fumo, la riduzione dell'inquinamento, insieme al trattamento aggressivo dei fattori di rischio presenti, sono tra i presidi più efficaci per il mantenimento ed il recupero di una buona funzione endoteliale. Tra questi, un ruolo rilevante ha l'esercizio fisico, efficace sia come mezzo di prevenzione sia come mezzo terapeutico.

Sulla funzione endoteliale esso presenta tuttavia un apparente paradosso. In acuto induce effetti apparentemente negativi (azioni pro-infiammatorie, pro-trombotiche e vasocostrittori) mentre in cronico, per così dire, si associa a miglioramento dell'efficienza fisica, con riduzione dell'attivazione



infiammatoria ed esaltazione della fibrinolisi. Questo apparente paradosso è dovuto al preconditionamento ischemico, adattamento metabolico all'ischemia ripetuta e di bassa intensità (40,41), con liberazione di adenosina (defosforilazione dell'ATP) che si lega a recettori specifici di miociti e cellule endoteliali (42,43,44). L'esercizio fisico va dunque sempre consigliato e prescritto, ma in modo ben finalizzato e personalizzato.

L'attività agonistica, con sforzo strenuo, va lasciata agli atleti nella fase di piena attività. Nel soggetto sano (privo di fattori di rischio aterosclerotici) con la finalità di mantenere una buona efficienza fisica può essere utilizzato uno sforzo anche intenso, ma senza superare i limiti aerobici personali. Nella prevenzione cardiovascolare primaria è da prediligere lo sforzo moderato, indulgendo a brevi periodi di sforzo intenso se ben tollerato, mentre nella prevenzione secondaria e nel trattamento della claudicazione intermittente lo sforzo deve essere sempre moderato e personalizzato, evitando ogni senso di fatica o di "non benessere".

#### Riferimenti bibliografici

- Gouverneur M et al. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress. *J Intern Med* 2006;259:393-400.
- Reitsma S et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454: 345-59.
- Kumagai R, et al. Role of glycocalyx in flow-induced production of nitric oxide and reactive oxygen species. *Free Radical Biology & Medicine* in press.
- Andreozzi GM. La microcircolazione quale fattore determinante della fase di compenso o di non compenso delle vasculopatie. In *Del Guercio R, Piovella C eds, Manuale di Microcircolazione per la clinica*. Min Medica Ed, Torino 1995:239-58.
- Epstein FH. Endothelial vascular bed specific phenotype. *NEJM* 1999; 34 20:1555-64.
- Curri SB. *Le Microangiopatie*. IdB ed. Milano 1986
- Curri SB. Vasomotility, Sphygmicity and Vasomotion. *Prpgr Appl Microcir* 1993; 20:8-13.
- Lowe G. Pathophysiology of critical Leg Ischaemia. In *Dormandy JA & Stock G eds, Critical Leg Ischaemia, pathophysiology and management*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1990: 33.
- Andreozzi GM. Flow Dynamics and Pathophysiological Mechanisms of Diseases of Lower Limbs Arteries. In *Salmasi M & Strano A eds, Angiology in Practice*, Kluwer Ed, London, 1996: 251-70.
- Versari D et al. The ageing endothelium, cardiovascular risk and disease in man. *Exp Physiol* 2009; 94: 317-21.
- Desideri G et al. Sliding door to atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2005; 11:2163-75.
- Corretti MC et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:257-65.
- Ghiadoni L et al. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction. *Curr Pharm Des* 2008; 14; 3715-22.
- Ferri C et al. C-reactive protein: interaction with vascular endothelium and possible role in human atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2007; 13:1631-45.
- Task Force Multisocietaria di Medicina Sportiva e Cardiologia della Sport: Documento di consenso su "La prescrizione dell'esercizio fisico in ambito cardiologico" FMSI & SIC-sport ed, Roma 9 maggio 2006.
- Cernecka F et al. Variations in hemostatic parameters after near-maximum exercise and specific tests in athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 1999;39:31-6.
- Abbot RD et al. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1994;139:881-93.
- Contini M et al. Modification of plasma glycosaminoglycans in long distance runners. *Br J Sports Med* 2004;38:134-7.
- Shantsila E et al. Endothelial function and endothelial progenitors: possible mediators of the benefits from physical exercise? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009 in press.
- Cnesps - Istituto Superiore di Sanità - 2009: <http://www.cuore.iss.it/>
- Palmieri L et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Europ J Cardiovasc Prev* 2006; 13: 562-70.
- Progetto Cuore. <http://www.cardiovascularprevention.com>
- Ferrara M et al. Modificazioni emoreologiche indotte dallo sforzo nel soggetto sano. *Rass Med Int* 1984; 3(s):137-41.
- Signorelli S et al. Variazioni reologiche indotte dallo sforzo in due differenti gruppi di soggetti sani allenati *Min Angiol* 1984; 9 3:275-8.
- Cottini E et al. Valutazione di alcuni parametri emoreologici a riposo e dopo sforzo, in atleti. *Rendiconti Soc It Med Intern, Atti 85° Congr Naz*, L. Pozzi Ed. Roma 1984: 383-4.
- Hickman P et al. Exercise in patients with intermittent claudication results in the generation of oxygen derived free radicals and endothelial damage. *Adv Exp Med Biol* 1994; 361:565-70
- Brevetti G et al. High levels of adhesion molecules are associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with peripheral arterial disease. *Thromb Haemost* 2001; 85:63-6.
- Tisi PV et al. The evidence for exercise-induced inflammation in intermittent claudication: should we encourage patients to stop walking? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998 ; 15:7-17.
- Cordova R et al. Flogistic arterial activity or own inflammatory attitude: what acts on PAD evolution? *Int Angiol* 2003; 22 (s1) 21-2.
- Signorelli SS et al. High circulating levels of cytokines (IL-6 and TNFalpha), adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and selectins in patients with peripheral arterial disease at rest and after a treadmill test. *Vasc Med* 2003; 8:15-9.
- Andreozzi GM et al. Circulating levels of Cytokines (IL-6 and IL-1beta), in patients with Intermittent Claudication, at rest, after maximal exercise treadmill test and during restore phase. Could they be progression markers of the disease? *Int Angiol* 2007; 26:245-52.
- Andreozzi GM et al. Effectiveness and costs of a short-course supervised training program in claudicants: proposal for a shared protocol with aerobic working load. *Int Angiol* 2008; 27:401-7.
- Andreozzi GM et al. Consensus Document on Intermittent Claudication from the Central European Vascular Forum (2nd revision september 2007). *Int Angiol* 2008; 27:93-113.
- Andreozzi GM et al. Acute impairment of endothelial function by maximal treadmill exercise in patients with intermittent claudication, and its improvement after supervised physical training. *Intern Angiol* 2006; 25(s1) 147.
- Rossi M et al. Acute effect of exercise-induced leg ischemia on cutaneous vasoreactivity in patients with stage II peripheral artery disease. *Microvasc Res* 2002;64:14-20.
- Hiatt WR et al. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 1990;81:602-9.
- Andreozzi GM et al. The Rehabilitation in angiology. *Advances in vascular pathology*, Strano & Novo eds, Elsevier Publishers 1990: 591-7.
- Turton EP et al. Exercise training reduces the acute inflammatory response associated with claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:309-16.
- Gardner AW et al. Physical activity is a predictor of all-cause mortality in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2008 ; 47:117-22.
- Murry CE et al. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74:1124-36
- Schott RJ et al. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. *Circ Res* 1990; 66:1133-42.
- Di Perri T et al. Fisiopatologia e farmacologia del sistema adenosinico. *Rel. 92° Congr SIMI L Pozzi Ed, Roma 1981*.
- Di Perri T et al. Le arteriopatie obliteranti periferiche. In *Allegra C, Andreozzi GM, Coccheri S, Di Perri T eds, Management del paziente arteriopatico*. Excerpta Medica Milano 1999.
- Capecchi PL et al. Experimental model of short-time exercise-induced preconditioning in PAOD patients. *Angiology* 1997; 48:469-80.

## ERRATA CORRIGE

Tab. II Sistemi di regolazione locale della microcircolazione

MFRS		MDS		
ENDOTELIO	ENDOTELIO	PIASTRINE	LEUCOCITI	
ossido nitrico prostaciclina	endotelina	trombossano	recettori di membrana	recettori solubili
tPA	inibitore tPA	betatrombo- globulina	citochine	integrine
anti-trombina III	angiotensina II	inibitore tPA	leucotrieni	selettine
proteina C proteina S		fattore di crescita delle piastrine	fattore di crescita dei monociti	molecole adesione
trombomodulina Fattore VIII ag Fattore VIII vW	isoprostani	isoprostani	fattore di attivazione piastrinica	immunoglobuline
			complemento	

La tabella 2 di pagina 3 presenta un errore di impaginazione.

L'endotelio, fa parte anche del sistema microcircolatorio di difesa (vedi testo).