

Cvičení a endoteliální progenitorové buňky u hemodialyzovaných pacientů

Manfredini F, Rigolin GM, Malagoni AM, et al. Exercise training and endothelial progenitor cells in hemodialysis patients. J Int Med Res 2009;37:534–540.

Endotel je plošně největší orgán těla zahrnující endoteliální buňky všech cév v organismu. Funkce endotelu je velmi citlivým ukazatelem poškození cév, a tedy obecně kardiovaskulárního rizika. Četné studie prokazují, že chronické selhání ledvin vede k endoteliální dysfunkci. Samotné závažné snížení renálních funkcí tak představuje nezávislý rizikový faktor a riziko kardiovaskulárního onemocnění je u nemocných se selháním funkce ledvin na dia-

lyzační léčbě mnohonásobně vyšší. Pro detekci a odhad rizika kardiovaskulárního poškození lze užít řadu klinických i laboratorních vyšetření. Jedny z citlivých markerů umožňujících posoudit riziko endoteliální dysfunkce jsou i cirkulující endoteliální buňky. Ty jsou dvojího typu: jednak cirkulující endotelové buňky (CEC), jednak endoteliální progenitorové buňky (EPC), tj. modifikované kmenové buňky kostní dřeně. Zatímco CEC jsou přímým markerem informujícím o poškození endotelu cév, EPC jsou markerem nepřímým. Současně však EPC představují speciální buňky umožňující přímou reparaci poškozeného endotelu cévní stěny. I když tento mechanismus nebyl plně objasněn, byly ukázány některé faktory, které mohou přítomnost cirkulujících progenitorových buněk v plazmě významně ovlivnit. Jedním z velmi významných je i rezistentní aerobní tělesné cvičení. Pravidelné tělesné cvičení ovlivňuje u nemocných nejenom muskulární sílu a strukturu svalu, a tím i větší pohybovou samostatnost, ale významně zlepšuje i řadu metabolických poruch (diabetes mellitus, dyslipidémie, kostní choroby, hormonální homeostázu apod.), i kapacitu kardiorepirační a kardiovaskulární. V poslední době se objevily studie prokazující příznivý účinek pravidelné fyzické aktivity na počty EPC po tělesném cvičení i u nefrologických nemocných. Jednou z těchto studií je i studie Manfrediniho u dialyzovaných nemocných.

Hemodialyzovaní nemocní mají nepochybně zvýšené kardiovaskulární riziko. Podílí se na něm řada faktorů, včetně latentní malnutrice. Cévní změny jsou při dlouhodobém dialyzačním programu závažným limitujícím faktorem pro zařazení do transplantčního programu. I proto je významné zjištění, že dialyzovaní nemocní mají snížený počet cirkulujících EPC, a tedy, že jejich kardiovaskulární riziko je i z tohoto aspektu velmi vysoké. Na straně druhé je zjištění, že i u nefrologických pacientů může pravidelná aerobní fyzická zátěž ovlivnit počet EPC v cirkulaci. Otázkou zůstává, zda pravidelné cvičení může zvýšit počet a funkčnost progenitorových endoteliálních buněk ve všech případech, či je to dále limitováno, např. věkem (biologickým), délkou onemocnění a přidruženými komplikacemi. Aktivně prováděné pravidelné cvičení v délce alespoň 10 minut každý den po dobu minimálně tří měsíců zvyšuje u nemocných v dialyzačním programu jejich fyzickou aktivitu a zlepšuje svalovou sílu. Není však jasné, zda pravidelná fyzická zátěž u těchto pacientů na rozdíl od běžné populace také zlepšuje kardiovaskulární prognózu (neboť cévní změny mohou být již velmi pokročilé) a zda může ovlivnit počet a funkčnost endoteliálních progenitorových buněk.

Cílem studie bylo proto sledovat vliv standardního šestiměsíčního cvičebního programu na periferní krevní buňky CD34+ a EPC. Do studie bylo zahrnuto celkem 20 dialyzovaných nemocných (10 mužů a 10 žen průměrného věku 67 ± 12 roků), z nichž 16 absolvovalo denně fyzickou aktivitu – kontrolovanou chůzi střední intenzity. Kontrolní skupina sestávala ze 14 nemocných bez cvičebního režimu. Na začátku studie a po šesti měsících byly stanoveny EPC (jako CD34+ s koexpresí AC 133) a receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor 2 (VEGFR-2). Ve cvičební skupině byla prokázána signifikantní korelace k endoteliálním CFU (colony-forming units), zatímco v kontrolní skupině tyto změny nebyly signifikantní. Studie prokázala, že pravidelné cvičení – chůze střední intenzity – může ovlivnit aktivitu endoteliálních progenitorových buněk, a tím přispět k částečné úpravě endoteliální dysfunkce u nemocných se selháním ledvin. Integrita endoteliálních buněk je zásadní pro uchování vaskulární homeostázy, regulaci cévního tonu a průtoku krevních elementů včetně leukocytů a trombocytů v cévním lumen. Za patologických podmínek, např. při rozvoji aterosklerózy u pacientů s onemocněním ledvin, je endoteliální funkce chronicky poškožována, a tak jsou změněny základní atri-

buty intaktního endoteliálního povrchu stěny cévní (vazodilatace, antikolagulační, antiagregační na straně jedné a vazokonstrikce, prokoagulační, agregační a antifibrinolytická aktivita na straně druhé). Endoteliální dysfunkce je často spojena s nižšími hladinami NO, prostacyklinu, trombomodulinu a tkáňového plazmového aktivátoru. Významnou roli hraje oxid dusnatý (NO), produkovaný při oxidaci L-argininu na L-citrulin pomocí NO-syntázy, a ovlivnění jeho koncentrace asymetrickým dimethylargininem (ADMA).

I když má studie svoje limity dané především velikostí souboru a jeho strukturou nemocných vyšší věkové kategorie, názorně podporuje význam pravidelného tělesného cvičení u dialyzovaných nemocných.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Ačkoli problematika EPC již není zcela nová a byla publikována řada klinických i experimentálních studií, mechanismy indukce těchto buněk z kostní dřeně i samotný mechanismus reparace poškozených endoteliálních buněk nejsou dosud plně objasněny.

V modelových studiích se předpokládá, že ischemie (více akutní, méně chronická) aktivuje řadu interferujících faktorů (růstové faktory, enzymy, ligandy a povrchové markery), které ovlivňují aktivitu atrakce EPC z kostní dřeně a jejich strukturní modifikaci. Z tohoto hlediska se uvádí především aktivace proangiogenních cytokinů dependentních na ischemii, např. SDF-1 (stroma cell-derived faktor-1) nebo VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor). Dalšími jsou placentární růstový faktor, G-CSF a GM-CSF. Přímě v kostní dřeni se pak významně účastní metaloproteáza-9. Pro její aktivaci je zřejmě klíčový účinek NO při aktivitě eNOS.

Mezi významné metabolity, jejichž koncentrace se podílí na ovlivnění endoteliální dysfunkce, patří i asymetrický dimethylarginin (ADMA), endogenní inhibitor NO-syntázy. Zvýšená hodnota ADMA je prokazatelným markerem endoteliální dysfunkce u nefrologických nemocných; závisí na renální funkci, ale je ovlivňována i dalšími metabolickými poruchami (např. obezitou). Asymetrický dimethylarginin je syntetizován methylací argininu z proteinového zbytku enzymem protein-arginin-transferázou (PRMT), a vzniká tedy při proteolýze. ADMA je kompetitivní inhibitor NO-syntázy a významně může snížit účinek NO. ADMA se vylučuje renální exkrecí nebo je metabolizován prostřednictvím dimethylarginin-dimethylaminohydrolázy (DDAH) na citrulin a dimethylamin. Vedle ADMA se PRMT účastní na syntéze dvou dalších methylargininů, tj. monomethylargininu (L-NMMA) a syntetického dimethylargininu (SDMA). L-NMMA inhibuje také NO-syntázu, ale jeho koncentrace v cirkulaci je mnohem nižší než u ADMA. SDMA je z tohoto aspektu inaktivní. Plazmatická koncentrace ADMA je významně zvýšena u nemocných v chronické renální insuficienci a selhání, ale také po transplantaci ledviny v závislosti na funkci ledviny.

Střední zvýšení ADMA bylo opakovaně popsáno u řady dalších chorob a metabolických odchylek, jako jsou hyperlipidémie, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, hyperhomocysteinémie či srdeční selhání. Zvýšená koncentrace ADMA pozitivně koreluje s markery aterosklerózy, jako je např. tloušťka intimy-medie karotické arterie, a má i prediktivní hodnotu pro akutní kardiovaskulární komplikace v prospektivních studiích.

Endoteliální progenitorové buňky se mohou významně podílet na integritě endotelu cév. Podle původní představy se mohou diferencovat do podoby endoteliálních buněk, a tím zacelit defekt v endotelu. Nověji se předpokládá, že jsou integrovány do endote-

liálních buněk mechanismem „cell-cell fusion“. Je však možné, že se uplatňují oba mechanismy. EPC jsou mobilizovány a aktivovány z kostní dřeně do periferní cirkulace. Tento proces je regulován řadou růstových faktorů, enzymů, ligandů a receptorů buněčných povrchů, jakož i přímým účinkem zvýšeného průtoku krve v kostní dřeni. Intenzivní fyzický trénink vede k účinné aktivaci a stimulaci EPC. Při pravidelné fyzické aktivitě se zvyšuje hodnota EPC jak u zdravých, tak u nemocných s postižením cév. Toto zvýšení může dosahovat až 280 % během čtyř týdnů pravidelného cvičení. Takovéto zvýšení může být částečně vysvětleno stimulací kostní dřeně v důsledku lokálního zvýšení dostupnosti NO. Současně může cvičení také ovlivnit up-regulaci EPC buněk s jejich sníženým poškozením apoptózou. To je pravděpodobně zprostředkováno inhibicí pro-apoptotického enzymu kaspázy-3. Funkce a počet EPC mohou být také nepřímo ovlivněny koncentrací C-reaktivního proteinu (CRP). Protizánětlivý účinek aerobního cvičebního tréninku je spojen s ovlivněním systémových biomarkerů zánětu, především cirkulujících cytokinů a CRP. Jak známo, v patogenezi aterosklerózy se uplatňuje řada cytokinů (IL-1, 4, 6, 8, 10) a makrofágy uvolňovaných cytokinů, jako je TNF α , interferon- γ a CSF (colony stimulating factor). Většina současných studií se shoduje v tom, že intenzivní fyzický trénink redukuje množství prozánětlivých cytokinů (TNF α , IL-1 β , IFN- γ a CRP). Současně stoupá koncentrace protizánětlivých cytokinů, především IL-10 a IL-4. Je tedy zřejmé, že pozitivní účinek dlouhodobého aktivního cvičení může být vysvětlen souhrou více mechanismů, zahrnujících zvýšenou aktivitu NO a antioxidační účinek, pokles prozánětlivých cytokinů v tukové tkáni, kosterních svalech a zvýšení celkové regenerační kapacity endotelu, vyjádřené počtem cirkulujících EPC.

Ke snížení počtu cirkulujících EPC může vést i zvýšená prozánětlivá aktivita adipocytokinů, jak ukazují studie u výrazné obezity, a jeho opětovné zvýšení po úbytku viscerální tukové tkáně při dietním režimu.

Cirkulující progenitorové buňky byly také sledovány u nemocných po transplantaci ledviny. S obnovením renální funkce a úpravou metabolických poruch spojených s chronickým selháním ledvin se počty EPC v periferní krvi zvyšují, nedosahují však hodnot u zdravých jedinců.

Literatura

- O'Hare AM, Towney K, Bacchetti P, et al. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis* 2003;41:447–454.
- Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, et al. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J of Cardiol* 2010; 141:214–221.
- Woywodt A, Kirsch T, Haubitz M. Circulation endothelial cells in renal disease: markers and mediators of vascular damage. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:7–10.
- Závada J, Kideryová L, Pytlík R, Tesař V. Circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitors in kidney disease – victims, witnesses, or accomplices? *Folia Biol* 2008;54:73–80.