

# Cellule progenitrici endoteliali e salute vascolare: effetti delle modifiche dello stile di vita

## *Endothelial progenitor cells and vascular health: effects of lifestyle's modifications*

Francesca Cesari, Anna Maria Gori, Ilaria Romagnuolo, Rosanna Abbate

**ABSTRACT:** *Endothelial progenitor cells and vascular health: effects of lifestyle's modifications. F. Cesari, A.M. Gori, I. Romagnuolo, R. Abbate.*

During the last years increasing evidence showed that bone marrow-derived cells with angiogenic capability, named endothelial progenitor cells (EPCs), possess the capacity to home to sites of vascular injury, so contributing to the neoangiogenesis in vivo and to the maintenance of the homeostasis of vascular endothelium. Currently, potent triggers for the mobilisation of EPCs from bone-marrow are known. In addition to some pharmacological treatment such as statins, erythropoietin, PPAR-gamma agonists and angiotensin-II

receptor antagonists, the effects of healthy lifestyle, via mobilization and functional improvement of EPC, is increasingly recognized.

In this review we analyze, the effects of lifestyle interventions on EPCs. In particular we will focus on physical activity and cardiac rehabilitation protocols, weight reduction, and smoking cessation. Moreover, the negative effects of depression, mood disturbances and type D-personality on EPCs are also considered.

**Keywords:** *endothelial progenitor cells, endothelial function, lifestyle, prevention.*

*Monaldi Arch Chest Dis 2012; 78: 66-72.*

---

*Department of Medical and Surgical Critical Care, Thrombosis Centre; University of Florence, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Florence, Italy.*

*Corresponding author: Francesca Cesari; Department of Medical and Surgical Critical Care, Thrombosis Centre, University of Florence, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Viale Morgagni 85, 50134 Florence, Italy; Tel. +39-055-7949420; Fax. +39-055-7949418; E-mail address: francesca.cesari@gmail.com*

---

Le Cellule Endoteliali Progenitrici (CEP) rappresentano una popolazione di cellule staminali circolanti derivanti dal midollo osseo, che giocano un ruolo di fondamentale importanza nel mantenere l'integrità dell'endotelio vascolare: esse, infatti, contribuiscono alla riparazione dell'endotelio a seguito di eventi lesivi strutturali o funzionali, e alla neoangiogenesi in risposta a fenomeni di ischemia tissutale [1].

Le CEP sono in grado di proliferare e differenziarsi in cellule endoteliali mature, rappresentando quindi i candidati ideali per la neovascolarizzazione e per la riparazione del danno endoteliale, che costituisce l'evento iniziale nella formazione della placca aterosclerotica [2].

Inizialmente le CEP furono identificate grazie alla espressione del marcatore di superficie CD34 e del recettore di tipo 2 del fattore di crescita endoteliale (VEGFR2 o KDR). In seguito è stato dimostrato che la combinazione di questi marcatori di superficie non è esclusiva delle CEP ed è condivisa anche da altri tipi cellulari. Più recentemente è stato introdotto come marcatore di superficie per meglio identificare le CEP il CD133, recettore orfano di natura glicoproteica il cui ligando e la cui funzione sono al momento sconosciuti ma che sembra essere espresso dalla cellula staminale più precocemente rispetto al CD34. Questi tre marcatori principali consentono di identificare tre sotto-

popolazioni di CEP che potrebbero esercitare una funzione diversa nella neovascolarizzazione conseguente all'ischemia tissutale e nella riparazione dell'endotelio (Figura 1).

Numerosi fattori di rischio cardiovascolare influenzano negativamente il numero e la funzione delle CEP, la loro mobilitazione dal midollo osseo verso il sangue periferico e la successiva migrazione nelle sedi di danno endoteliale o di ischemia tissutale; al contrario, fattori quali una regolare attività fisica e l'uso di alcuni farmaci come le statine, gli ACE-inibitori e i glitazoni determinano un aumento dei loro livelli [3-5] (Figura 2).

Nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolare la ridotta disponibilità di queste cellule contribuisce alla disfunzione endoteliale e, quindi, alla progressione della malattia aterosclerotica stessa. In questo senso, i livelli di CEP possono essere considerati nuovi marcatori biologici della funzione vascolare e indicatori del rischio cardiovascolare globale in soggetti apparentemente sani; inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che le CEP risultano essere predittori indipendenti di futuri eventi cardiovascolari in pazienti con coronaropatia documentata [6-7].

In questo articolo verrà principalmente trattato l'approccio non farmacologico nel mantenimento della corretta omeostasi vascolare anche attraverso l'aumento del numero delle CEP.

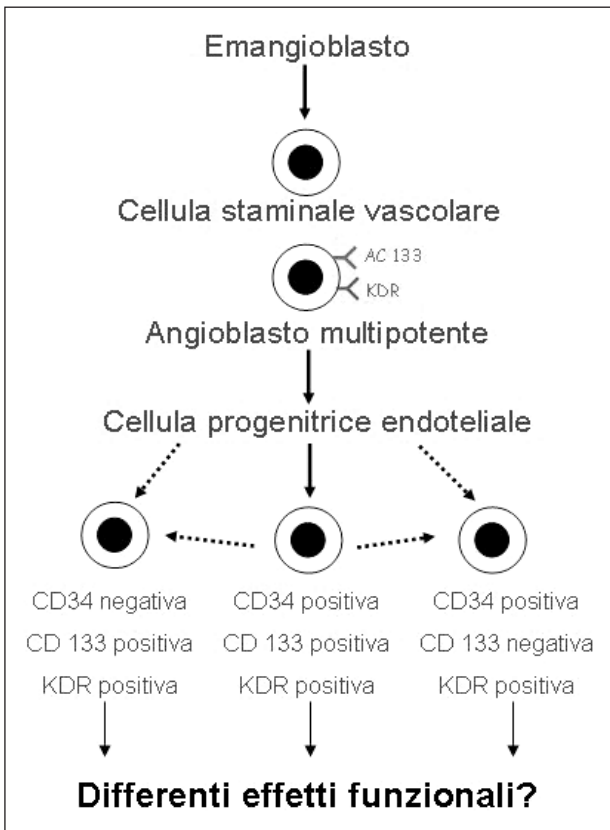


Figura 1. - Definizione dei marcatori di superficie delle CEP.

CEP: Cellule Endoteliali Progenitrici

### Attività fisica

La regolare attività fisica è attualmente considerata una colonna portante per la prevenzione e il trattamento della cardiopatia ischemica [8]; questa migliora la perfusione dei tessuti ischemici e potenzia la resistenza allo sforzo dei soggetti coronaropatici attraverso vari meccanismi:

- Aumenta l'attività della nitrossido sintasi endoteliale (eNOS) tramite una maggior espressione di eNOS o attraverso una maggior fosforilazione dell'enzima stesso [9-10].
- Riduce lo stress ossidativo a carico della parete dei vasi incrementando la superossido dismutasi extracellulare [11].
- Stimola lo sviluppo dei circoli collaterali [12].

Un regolare esercizio fisico correla con un miglioramento dell'umore, del peso corporeo, della pressione arteriosa, della sensibilità all'insulina, dell'assetto coagulativo e degli indici di flogosi [11, 13].

Un ulteriore meccanismo benefico dell'attività fisica, messo in luce negli ultimi anni, è la capacità di mobilitare le cellule progenitrici endoteliali [14-16].

Il primo lavoro pubblicato sull'argomento ha utilizzato modelli animali murini sottoposti ad uno stile di vita attivo, e come controlli dei topi mantenuti in condizioni di vita sedentarie. Le osservazioni sono state estese anche ad un campione di pazienti

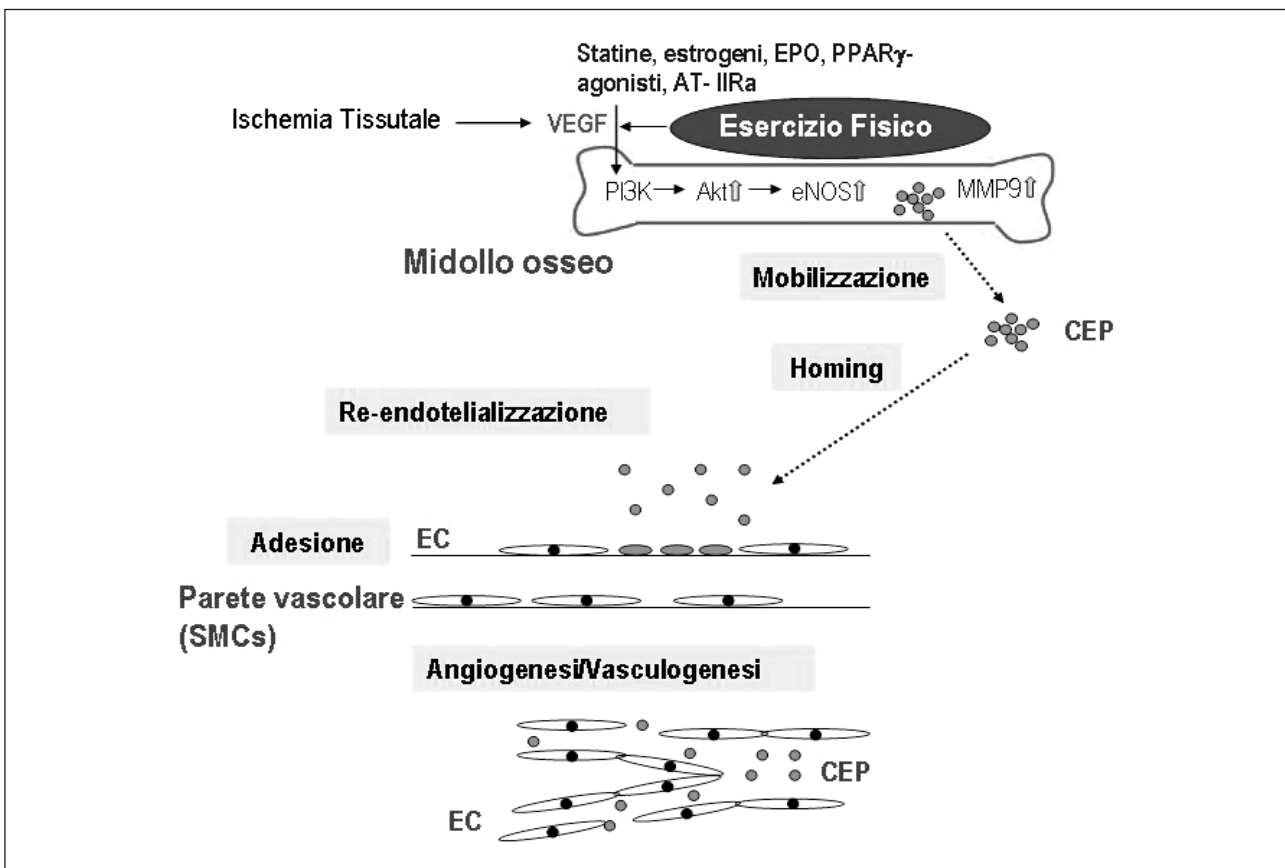


Figura 2. - Meccanismi di mobilizzazione, homing ed adesione all'endotelio delle CEP

CEP: Cellule Endoteliali Progenitrici  
VEGF: Fattore di Crescita Endoteliale  
EPO: Eritropoietina

CE: Cellula Endoteliale  
SMC: Cellula muscolare liscia  
PI3K: Fosfatidil Inositolo 3-chinasi

AKT: Protein chinasi B  
eNOS: Nitrossido Sintasi Endoteliale  
MMP-9: Metalloproteinasi-9

con coronaropatia stabile che avevano seguito un programma di esercizio fisico della durata di 4 settimane [3]. I risultati hanno dimostrato che l'esercizio fisico è in grado di aumentare significativamente il numero di CEP sia a livello midollare che nel sangue periferico, aumentare la disponibilità di Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), incrementare i livelli dell'ossido nitrico (NO) di derivazione endoteliale ed esercitare un effetto antiapoptotico sulle CEP.

Secondo questo studio, inoltre, nei pazienti con coronaropatia ischemica stabile il quadro clinico migliorava più rapidamente se il programma di esercizio veniva eseguito per almeno 4 settimane.

I dati ottenuti sui modelli animali, sono stati poi confermati anche da studi condotti sull'uomo ed in diverse casistiche, sia su controlli sani che su pazienti [14-17].

Ad oggi, i risultati disponibili sul reclutamento delle CEP indotto dall'esercizio fisico supportano l'ipotesi di effetti diversi fra un esercizio fisico estremo o moderato sulla funzione vascolare e di meccanismi diversi alla base della mobilizzazione delle CEP nei soggetti sani e nei pazienti con patologia vascolare.

La singola dose di esercizio fisico massimale, si è chiaramente dimostrata in grado, sia nei soggetti sani che coronaropatici, di mobilizzare le CEP dal midollo osseo [17-18]. I meccanismi alla base di questa mobilizzazione sono molteplici, ad esempio, l'espressione di alcuni geni aumenta in maniera acuta e temporanea dopo una singola dose di esercizio massimale, ritornando poi a livelli simili al basale 24 ore dopo la fine dell'esercizio [19-20].

Dopo un singolo episodio di esercizio fisico viene infatti attivato il fattore inducibile dall'ipossia di tipo 1 (HIF-1), il quale a sua volta è in grado di attivare la trascrizione del VEGF, dello Stromal Derived Factor-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) e dell'eritropoietina (EPO), che sono molecole chiave nel determinare la mobilizzazione delle CEP [21].

Altro meccanismo importante nella mobilizzazione delle CEP dopo un singolo episodio di esercizio fisico massimale è quello rivestito dalle specie reattive dell'ossigeno generate dalla NADPH ossidasi in seguito all'ipossia [22].

Infatti, anche se nei soggetti sani non si verifica una ischemia tissutale patologica, un esercizio fisico condotto oltre la propria soglia anaerobica induce la produzione di radicali liberi, quali il perossido di idrogeno, che a sua volta è in grado di contribuire alla up-regolazione della nitrossido sintasi endoteliale [23].

Tuttavia, ad oggi, i meccanismi che regolano la mobilizzazione delle CEP nei soggetti sani non sono completamente noti.

I programmi di esercizio fisico controllati e prolungati nel tempo si sono anch'essi dimostrati efficaci nel determinare un aumento delle CEP sia nei soggetti sani che nei pazienti con malattia vascolare [14,24]. I meccanismi alla base di questa mobilizzazione sembrano diversi da quelli visti per il singolo episodio di esercizio fisico massimale.

A questo livello gioca infatti un ruolo centrale il sistema e-NOS/NO. Attualmente, il meccanismo molecolare più plausibile sembra essere questo: l'in-

cremento dello shear stress indotto dall'esercizio fisico attiva la nitrossido-sintasi endoteliale portando ad un aumento delle concentrazioni di NO [25]. Il nitrossido, a sua volta, è in grado di attivare all'interno del midollo osseo, la metalloproteinasi di matrice-9 (MMP-9) e di conseguenza il Kit ligando (KitL) determinando la mobilizzazione delle CEP dal midollo osseo [26]. Alla mobilizzazione deve però far seguito l'integrazione a livello vascolare di tali cellule. Questo avviene grazie ad importanti fattori di homing circolanti, tra cui il più importante è lo SDF-1 $\alpha$  ed il suo recettore cellulare CXCR4, anche essi up-regolati in seguito all'esercizio fisico [27].

Sulla base di queste osservazioni, si è giunti alla conclusione che entrambe le modalità di esercizio fisico (singolo episodio e programma di allenamento) sono in grado di aumentare il numero delle CEP, ma il singolo episodio non è in grado di indurre una protezione vascolare CEP-mediata.

È infatti importante notare che il numero delle CEP decrementa fino ai livelli basali entro poche ore dopo la fine dell'esercizio mentre l'attività fisica regolare determina un incremento più duraturo nel tempo [28-29].

Altri punti critici che rimangono insoluti sono quale tipo di esercizio fisico sia più adatto nella mobilizzazione delle CEP e soprattutto di quale durata.

Attualmente i protocolli di esercizio fisico che sono stati applicati per lo studio delle CEP sono tutti di tipo aerobico e non ci sono dati disponibili su esercizi di resistenza.

Dal punto di vista della durata, in un singolo studio, volontari sani sono stati sottoposti a diversi protocolli di esercizio fisico sia come intensità che come durata. Un gruppo ha applicato un protocollo di corsa intensivo (10 o 30 minuti al 100% della velocità della soglia anaerobica individuale) mentre un altro gruppo ha applicato un protocollo di tipo moderato (10 o 30 minuti all'80% della velocità della soglia anaerobica individuale). I dati ottenuti hanno dimostrato che entrambi i tipi di esercizio, sia intensivo che moderato, sono in grado di aumentare il numero delle CEP se applicati per almeno 30 minuti ma non se applicati solo per 10 minuti [14].

Questo indica che la mobilizzazione delle CEP dal midollo dipende dall'intensità e dalla durata dell'esercizio e può avere anche differenti effetti sulle diverse popolazioni di CEP. Alcuni autori hanno infatti dimostrato che un aumento delle CEP CD133+KDR+, ma non delle CEP CD34+KDR+, è associato con un abituale intenso esercizio fisico [29].

È inoltre importante notare che il meccanismo di rilascio delle CEP dipendente dall'esercizio è differente nei pazienti con CAD da quello visto nei soggetti sani. Infatti, la chiave trigger della mobilizzazione delle CEP in questa malattia è l'ischemia indotta dall'esercizio fisico [30].

Nella CAD e nello scompenso cardiaco cronico è stato infatti dimostrato che programmi di training fisico sono associati con il rilascio in circolo di potenti fattori angiogenici come i fattori di crescita endoteliali che determinano un conseguente sostanziale incremento delle CEP circolanti.

Risultati incoraggianti sono stati ottenuti da programmi controllati di riabilitazione cardiologica applicati su pazienti con pregresso infarto del miocar-

dio, sia trattati chirurgicamente che con angioplastica coronarica [31,24].

In pazienti trattati con chirurgia cardiaca, dopo un protocollo di riabilitazione cardiologica della durata di 15 giorni non si evidenzia un aumento significativo delle CEP circolanti. Tuttavia nel sottogruppo di pazienti che hanno riportato un incremento maggiore della capacità di esercizio, misurata con il 6-minute walk corridor test, è presente un significativo aumento delle CEP ed una associazione positiva e significativa delle CEP con un potente fattore mobilizzante come il VEGF [31].

Il fatto che non sia stato identificato un aumento delle CEP è probabilmente da imputare al breve periodo di riabilitazione cardiologica applicato in questo studio; è verosimile infatti che l'effetto benefico dell'esercizio fisico si evidenzi dopo periodi più prolungati di allenamento.

Sempre analizzando la popolazione sottoposta a riabilitazione cardiologica, Paul ed i suoi collaboratori hanno aggiunto importanti informazioni dimostrando che un programma di riabilitazione cardiaca di 3 mesi in pazienti trattati con statine determina un aumento delle CEP CD34+ KDR+ e che tale aumento è proporzionale ad un incremento di nitriti nel sangue ed è associato ad una riduzione dell'apoptosi delle CEP [24].

Inoltre, dati recenti ottenuti dal nostro gruppo in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a 30 giorni di riabilitazione cardiologica, hanno dimostrato per la prima volta una relazione significativa e positiva fra i cambiamenti del VO<sub>2</sub> al picco dello sforzo (inizio-fine riabilitazione) e le variazioni delle CEP, indicando che l'incremento della capacità di esercizio dopo un programma di training misurato attraverso un parametro sensibile dell'allenamento cardiovascolare sia significativamente relazionato alle modificazioni delle CEP [32].

Inoltre i livelli di proteina C-reattiva (CRP), indice di uno stato infiammatorio, si sono rivelati un fattore indipendente nel determinare o meno l'incremento nel numero delle CEP alla fine di un programma di allenamento.

I nostri dati, hanno confermato ed ampliato quelli precedentemente ottenuti da Paul e collaboratori, relativi ad un significativo incremento del numero delle CEP ed un decremento di biomarcatori pro-infiammatori dopo 30 giorni di programma di riabilitazione cardiologica.

In aggiunta, l'effetto benefico globale di un programma di riabilitazione, che va dalla riduzione del rischio cardiovascolare fino alla modifica dello stile di vita, è stato ben evidenziato dal significativo cambiamento di alcuni parametri antropometrici e biochimici, quali la circonferenza vita, la pressione arteriosa sistolica, i livelli di HDL colesterolo, l'emoglobina glicata ed i trigliceridi.

In conclusione, malgrado i numerosi dati epidemiologici dimostrino una varietà di effetti benefici dell'esercizio, relativamente piccola è la conoscenza circa i meccanismi molecolari sottostanti.

Sulla base di questi dati, si può ipotizzare che l'incremento delle CEP costituisca uno dei meccanismi molecolari con cui l'attività fisica realizza i suoi effetti positivi sull'apparato cardiovascolare.

Rimane tuttavia da comprendere se diverse modalità di attività fisica danno luogo a differenti effetti sui progenitori cellulari e se i pazienti che non rispondono al cambiamento nello stile di vita con un aumento del numero di CEP, presentino un aumentato rischio per eventi cardiovascolari.

### Riduzione dello stress

La depressione e lo stress mentale sono considerati fattori associati con un aumentato rischio di sviluppare patologia cardiovascolare [33].

Sebbene il meccanismo alla base di questo processo non sia stato completamente chiarito, è stato ipotizzato che la depressione contribuisca allo sviluppo della malattia cardiovascolare peggiorando la funzione endoteliale.

A supporto di questa ipotesi, nel 2009 sono stati riportati dei dati relativi al numero delle cellule progenitrici endoteliali in 33 pazienti con un episodio recente di depressione maggiore confrontandoli con 16 soggetti sani [34]. Il numero delle CEP risultava significativamente diminuito nei pazienti con depressione rispetto ai controlli ed inoltre esisteva una significativa relazione inversa tra il numero delle CEP e la severità dei sintomi depressivi. La relazione ipotizzata tra il numero delle CEP e lo stato psicologico è stata confermata recentemente in una casistica più ampia di soggetti senza segni significativi di malattia cardiovascolare dove sono state misurate il numero delle CEP, la funzione vascolare tramite vasodilatazione flusso mediata (FMD) e lo stato psicologico utilizzando la scala di stress, depressione e ansia (Depression Anxiety Stress Scales) [35].

I risultati hanno messo in evidenza che i soggetti con un elevato punteggio di depressione ( $\geq 8$ ) avevano livelli significativamente ridotti di CEP del sottotipo CD34+/KDR+ e di FMD rispetto a coloro che presentavano un punteggio normale ( $< 8$ ). Questi dati suggeriscono quindi che uno stato subclinico di depressione abbia un forte impatto sulla disfunzione endoteliale che potrebbe contribuire ad un outcome cardiovascolare peggiore di questi soggetti.

Un'altra condizione clinica dove il numero delle CEP è risultato diminuito è nei soggetti con personalità di tipo D [36].

La personalità di tipo di D è definita come una tendenza del soggetto ad una negatività affettiva e ad una inibizione sociale ed è risultata associata ad una peggiore prognosi nei pazienti con malattia cardiovascolare.

In questo studio sono stati considerati 35 pazienti con scompenso cardiaco cronico nei quali è stato effettuato un questionario per stabilire la presenza o meno di personalità di tipo D. I risultati hanno evidenziato che coloro che presentavano la personalità di tipo D (n=10) avevano un livello significativamente più basso di CEP rispetto ad i non tipo D (n=25). Inoltre i pazienti venivano sottoposti ad un test da sforzo cardiopolmonare ed in seguito a tale test i pazienti tipo D presentavano un aumento del 60% nel numero delle CEP mentre i non tipo D non mostravano un significativo aumento delle CEP.

Il meccanismo alla base del ridotto numero di CEP in questi pazienti non è stato chiarito, tuttavia



gli autori hanno ipotizzato che l'incremento di citochine pro-infiammatorie quali il TNF- $\alpha$ , presenti nel paziente con scompenso cardiaco, possa indurre un effetto soppressivo sulle cellule staminali del midollo osseo, limitando quindi il numero delle CEP. Un altro meccanismo biologicamente plausibile potrebbe essere l'aumentata produzione di cortisolo e catecolammine che, in quanto steroidi prodotti endogenamente, sono in grado di indurre una sostanziale perdita di precursori linfoidi nel midollo osseo attraverso un meccanismo apoptotico.

### Riduzione del peso

Negli ultimi anni, sono venuti alla luce nuovi importanti meccanismi che legano obesità e aterosclerosi quali la presenza di un elevato stress ossidativo, la presenza di elevati livelli di citochine pro-infiammatorie e la riduzione del numero delle CEP circolanti.

È stato infatti dimostrato che i pazienti obesi, rispetto ai controlli normopeso esibiscono un ridotto numero ed anche una ridotta funzionalità delle CEP e che questo effetto di riduzione aumenta con l'aumentare dell'indice di massa corporea [37, 38].

Questo effetto negativo dell'obesità sul numero delle CEP è tuttavia reversibile e può essere corretto da programmi dietetici specifici per la riduzione del peso, che non solo determinano un aumento delle CEP circolanti ma migliorano anche la funzionalità delle stesse incrementandone la capacità paracrina, adesiva e migratoria [39-41].

Tuttavia, bisogna porre attenzione al tipo di dieta prescritta ai pazienti, infatti dati recenti ottenuti su modelli animali sottoposti a una dieta iperproteica a basso contenuto di carboidrati (Low-carbohydrate, high-protein diet) hanno evidenziato una riduzione sostanziale del numero delle CEP, sia a livello circolante che nel midollo osseo [42].

I dati relativi all'uomo sull'effetto di diversi tipi di dieta nell'influenzare la capacità rigenerativa endoteliale sono ancora limitati, ma un primo lavoro pubblicato nel 2011 ha evidenziato come 4 settimane di dieta Mediterranea ipocalorica arricchita di acidi grassi monoinsaturi inducano un significativo incremento del numero delle CEP rispetto a una dieta ad alto contenuto di carboidrati e basso contenuto di grassi e ad una dieta ricca di acidi grassi saturi [43], introducendo così il concetto che la dieta mediterranea possa incrementare la capacità rigenerativa endoteliale, forse attraverso la riduzione dello stress ossidativo. Tali dati sono stati poi confermati in una casistica più ampia di soggetti non diabetici con sindrome metabolica che hanno seguito un periodo di 12 settimane di dieta Mediterranea ipocalorica combinata o meno con un periodo di training fisico dimostrando un significativo aumento delle CEP circolanti dopo il periodo di dieta. Nel gruppo che applicava oltre alla dieta anche il protocollo di esercizio fisico l'incremento delle CEP risultava essere ancora più importante rispetto a coloro che applicavano solo la dieta [44].

Questi dati confermano ulteriormente come sia importante, nel tentativo di ridurre il profilo di rischio cardiovascolare e aumentare il numero delle CEP, non solo utilizzare un approccio di tipo farma-

cologico ma anche e soprattutto di tipo non farmacologico volto ad attuare dei cambiamenti dello stile di vita.

### Cessazione del fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta è uno dei principali fattori di rischio modificabili associato a morte cardiovascolare e la sua eliminazione determina una sostanziale riduzione della mortalità per evento cardiaco [45].

Come dimostrato per altri fattori di rischio cardiovascolare, il fumo di sigaretta determina una sostanziale riduzione del numero e della funzionalità delle CEP: il numero di CEP isolate dal sangue periferico dei fumatori cronici è infatti ridotto di oltre il 50% rispetto ai controlli non fumatori. Inoltre le cellule mostrano importanti alterazioni funzionali: in particolare la proliferazione e la migrazione in risposta al VEGF sono nettamente ridotte, così come la loro capacità di introdursi nella parete dei vasi neoformati [46].

I potenziali meccanismi responsabili degli effetti negativi del fumo sulle CEP sono molteplici, ma in particolar modo si riscontra una ridotta capacità di differenziazione verso il fenotipo endoteliale ed un aumento dello stress ossidativo. Le CEP isolate dai fumatori mostrano infatti una maggiore produzione di specie reattive dell'ossigeno e una ridotta disponibilità di molecole ad azione antiossidante.

Tuttavia gli effetti negativi del fumo a livello dell'endotelio sono parzialmente reversibili ed i primi risultati si hanno già dopo alcuni giorni dall'eliminazione del fumo.

Oltre agli effetti positivi sullo stress ossidativo, la cessazione del fumo porta ad un rapido incremento del numero delle CEP già dopo 4 settimane [47] e tale effetto è maggiore nei fumatori leggeri rispetto a quelli pesanti, suggerendo così una maggiore capacità rigenerante dell'endotelio nel primo gruppo rispetto al secondo.

### Considerazioni conclusive

Numerose sono le evidenze che hanno dimostrato la presenza in circolo delle CEP ed il loro ruolo nella formazione di nuovi vasi sanguigni e nel mantenimento dell'integrità e della funzionalità dell'endotelio vascolare.

Le CEP risultano essere predittori indipendenti di futuri eventi cardiovascolari in pazienti con coronaropatia documentata [6-7] e numerosi sono i fattori che ne influenzano il numero e la funzionalità: studi clinici hanno infatti dimostrato che i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali sono associati con una ridotta disponibilità di CEP [48], mentre interventi di prevenzione primaria e secondaria, come l'esercizio fisico e la terapia con statine, sembrano stimolare la "sorgente" di queste cellule [3-5].

Sebbene sia stata data maggiore enfasi all'approccio di tipo farmacologico nel modificare la disfunzione endoteliale, l'effetto benefico globale di un salutare stile di vita, anche attraverso la mobilitazione e l'aumento della capacità funzionali delle CEP, è sempre più riconosciuto.

È quindi auspicabile che nel futuro, l'approfondimento delle conoscenze dei processi fisiologici

che regolano l'omeostasi vascolare, stimoli i professionisti che operano nell'ambito della sanità a porre più enfasi sulle misure preventive in grado di determinare e mantenere una buona "salute vascolare".

### Riassunto

Negli ultimi anni, crescenti evidenze hanno dimostrato l'esistenza di cellule circolanti con capacità angiogeniche derivanti dal midollo osseo, denominate cellule progenitrici endoteliali (CEP). Tali cellule sono in grado di differenziarsi in cellule endoteliali mature e contribuiscono alla neoangiogenesi ad al mantenimento di una buona omeostasi vascolare.

Vari farmaci sono in grado di agire come agenti mobilizzanti le CEP dal midollo osseo; tra questi ricordiamo le statine, l'eritropoietina, gli agonisti del recettore PPAR-gamma e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina-II.

Inoltre sono ampiamente riconosciuti gli effetti benefici di uno stile di vita salutare nell'aumentare il numero e le capacità funzionali delle CEP.

In questa review, verranno analizzati soprattutto gli approcci non farmacologici in grado di incrementare il numero e le capacità funzionali delle CEP, quali l'attività fisica ed i protocolli di riabilitazione cardiologica, la riduzione del peso e la cessazione del fumo di sigaretta. In aggiunta, verranno discussi i dati recentemente emersi in letteratura relativi agli effetti negativi della depressione, dei disturbi dell'umore e della personalità di tipo D sul numero e la funzionalità delle CEP.

Parole chiave: Cellule progenitrici endoteliali, attività fisica, riabilitazione cardiologica, dieta, stile di vita

### Bibliografia

- Asahara T, Murohara T, Sullivan A *et al.* Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964-967.
- Kalka C, Masuda H, Takahashi T *et al.* Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3422-7.
- Laufs U, Werner N, Link A *et al.* Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004; 109: 220-6.
- Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH *et al.* Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone-marrow derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 2002; 105: 3017-3024.
- Strehlow K, Werner N, Berweiler J *et al.* Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. *Circulation* 2003; 107: 3059-3065.
- Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S *et al.* Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*. 2005; 111: 2981-2987.
- Werner N, Kosiol S, Schiegl T *et al.* Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005; 353: 999-1007.
- Shepard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 1999; 99: 963-972.
- Hambrecht R, Wolff A, Gielen S *et al.* Effect of exercise on endothelial function in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 454-60
- Hambrecht R, Adams V, Erbs S *et al.* Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; 107: 3152-58
- Laufs U, Wassmann S, Czech T *et al.* Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 809-14.
- Sandri M, Adams V, Gielen S *et al.* Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation* 2005; 111: 3391-9.
- Katariina K, Mauno V, Hannu K *et al.* Lifetime leisure-time physical activity and the risk of depressive symptoms at the ages of 65-74years: The FIN-D2D survey. *Prev Med*. 2012 In press
- Laufs U, Urhausen A, Werner N *et al.* Running exercise of different duration and intensity: effect on endothelial progenitor cells in healthy subjects. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005; 12: 407-14.
- Steiner S, Niessner A, Ziegler S *et al.* Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patient with cardiovascular risk and coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2005; 181: 305-10.
- Adams V, Lenk K, Linke A *et al.* Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 684-690.
- Van Craenenbroeck EM, Vrints CJ, Haine SE *et al.* A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile. *J Appl Physiol*. 2008; 104: 1006-1013.
- Yang Z, Wang JM, Chen L, Luo CF, Tang AL, Tao J. Acute exercise-induced nitric oxide production contributes to upregulation of circulating endothelial progenitor cells in healthy subjects. *J Hum Hypertens*. 2007; 21: 452-460.
- Pilegaard H, Ordway GA, Saltin B, Neuffer PD. Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 279: E806-814.
- Pilegaard H, Saltin B, Neuffer PD. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1alpha gene in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2003; 546: 851-858.
- Lundby C, Gassmann M, Pilegaard H. Regular endurance training reduces the exercise induced HIF-1alpha and HIF-2alpha mRNA expression in human skeletal muscle in normoxic conditions. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 96: 363-369.
- Schröder K, Kohnen A, Aicher A *et al.* NADPH oxidase Nox2 is required for hypoxia-induced mobilization of endothelial progenitor cells. *Circ Res*. 2009; 105: 537-544.
- Lauer N, Suvorava T, Rütter U *et al.* Critical involvement of hydrogen peroxide in exercise-induced up-regulation of endothelial NO synthase. *Cardiovasc Res*. 2005; 65: 254-262.
- Paul JD, Powell TM, Thompson M *et al.* Endothelial progenitor cell mobilization and increased intravascular nitric oxide in patients undergoing cardiac rehabilitation: *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2007; 27: 65-73.
- Balligand JL, Feron O, Dessy C. eNOS activation by physical forces: from short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues. *Physiol Rev*. 2009; 89: 481-534.
- Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C *et al.* Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med*. 2003; 9: 1370-6.

27. Askari AT, Unzek S, Popovic ZB *et al.* Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet.* 2003; 362: 697-703.
28. Möbius-Winkler S, Hilberg T, Menzel K *et al.* Time-dependent mobilization of circulating progenitor cells during strenuous exercise in healthy individuals. *J Appl Physiol.* 2009; 107: 1943-1950.
29. Luk TH, Dai YL, Siu CW, *et al.* Habitual physical activity is associated with endothelial function and endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16: 464-471.
30. Shintani S, Murohara T, Ikeda H *et al.* Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103: 2776-2779.
31. Cesari F, Sofi F, Caporale R *et al.* Relationship between exercise capacity, endothelial progenitor cells and cytokines in patients undergoing cardiac rehabilitation. *Thromb Haemost.* 2009; 101: 521-526.
32. Cesari F, Marcucci R, Gori AM, *et al.* Impact of a cardiac rehabilitation program and inflammatory state on endothelial progenitor cells in acute coronary syndrome patients. *Int J Cardiol.* 2012 DOI 10.1016/j.ijcard.2012.04.157
33. Goldstein MM. Depression: An independent risk factor for cardiovascular disease *JAAPA.* 2006; 19: 40-42.
34. Dome P, Teleki Z, Rihmer Z *et al.* Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry.* 2009; 14: 523-531.
35. Chen H, Yiu KH, Tse HF. Relationships between vascular dysfunction, circulating endothelial progenitor cells, and psychological status in healthy subjects. *Depress Anxiety* 2011; 28: 719-727.
36. Van Craenenbroeck EM, Denollet J, Paelinck BP *et al.* Circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells are reduced in chronic heart failure patients as a function of Type D personality. *Clin Sci (Lond)* 16; 117: 165-172.
37. Tobler K, Freudenthaler A, Baumgartner-Parzer SM, *et al.* Reduction of both number and proliferative activity of human endothelial progenitor cells in obesity. *Int J Obes* 2010; 34: 687-700.
38. MacEaney OJ, Kushner EJ, Van Guilder GP, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Endothelial progenitor cell number and colony-forming capacity in overweight and obese adults. *Int J Obes* 2009; 33: 219-225.
39. Muller-Ehmsen J, Braun D, Schneider T, *et al.* Decreased number of circulating progenitor cells in obesity: beneficial effects of weight reduction. *Eur Heart J* 2008; 29: 1560-1568.
40. Heida NM, Muller JP, Cheng IF, *et al.* Effects of obesity and weight loss on the functional properties of early outgrowth endothelial progenitor cells. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 357-367.
41. Cesari F, Sofi F, Gori AM, *et al.* Physical activity and circulating endothelial progenitor cells: an intervention study. *Eur J Clin Invest* 2012 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2012.02670.x.
42. Foo SY, Heller ER, Wykrzykowska J, *et al.* Vascular effects of a low-carbohydrate high-protein diet. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106: 15418-15423.
43. Marin C, Ramirez R, Delgado-Lista J, *et al.* Mediterranean diet reduces endothelial damage and improves the regenerative capacity of endothelium. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93: 267-274.
44. Fernández JM, Rosado-Álvarez D, Da Silva Grigoletto ME, *et al.* Moderate-to-high-intensity training and a hypocaloric Mediterranean diet enhance endothelial progenitor cells and fitness in subjects with the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2012; 123: 361-373.
45. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290: 86-97.
46. Michaud SE, Dussault S, Haddad P, *et al.* Circulating endothelial progenitor cells from healthy smokers exhibit impaired functional activities. *Atherosclerosis* 2005.
47. Kondo T, Hayashi M, Takeshita K, *et al.* Smoking cessation rapidly increases circulating progenitor cells in peripheral blood in chronic smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 1442-1447.
48. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, *et al.* Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res.* 2001; 89: 1-7.