



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΟΣΤΙΤΗ ΚΑΙ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ ΜΕ ΕΜΦΑΣΗ ΣΤΟΥΣ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙ- ΣΜΟΥΣ ΜΕΤΑΓΩΓΗΣ ΣΗΜΑΤΟΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

Ναταλίας Θ. Καραλιά

ΑΘΗΝΑ 2017

Στην οικογένειά μου

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Επιβλέπουσα:

Ρωξάνη Τέντα, Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου,
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Μέλη:

Νικόλαος Γιαννακούρης, Αναπληρωτής Καθηγητής Βιολογίας-Φυσιολογίας,
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γεώργιος Παπανικολάου, Λέκτορας στην Παθοφυσιολογία-Γενετική του Ανθρώπου,
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Καραλιά Ναταλία,

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα επίκουρη καθηγήτρια κ. Ρωξάνη Τέντα που μου πρόσφερε καταρχάς την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον αντικείμενο μελέτης αλλά και για την υποστήριξή της καθ'όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας, μέσω των πολύτιμων γνώσεών της, των εποικοδομητικών συμβουλών και προτάσεών της καθώς και για την τελική διόρθωση της εργασίας.

Ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και για τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Νικόλαο Γιαννακούρη και τον λέκτορα κ. Γεώργιο Παπανικολάου που με ενέπνευσαν μέσω της διδασκαλίας των μαθημάτων τους να ασχοληθώ με το εν λόγω αντικείμενο της εργασίας αλλά και για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν κατά τη διάρκεια των σπουδών μου, οι οποίες συνέβαλαν καθοριστικά στην επιτυχή ολοκλήρωση της παρούσας βιβλιογραφικής εργασίας.

Κλείνοντας, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια και τους φίλους μου, που στάθηκαν αρωγοί στην προσπάθειά μου, με στήριξαν και με στηρίζουν σε κάθε μου βήμα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	9
ABSTRACT.....	10
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
2.Ο ΟΣΤΙΤΗΣ ΙΣΤΟΣ-ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	12
2.1 Λειτουργίες των οστών.....	14
2.2 Μορφολογία οστίτη ιστού.....	16
2.3 Διαφοροποίηση σε οστεοκλάστες και οστεοβλάστες	18
2.3.1 Διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε οστεοκλάστες.....	18
2.3.2 Διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων σε οστεοβλάστες.....	21
2.4 Αποδόμηση και σχηματισμός οστού.....	22
2.5 Μεταβολικά νοσήματα οστίτη ιστού.....	30
2.5.1 Οστεοπέτρωση.....	31
2.5.2 Οστεοπόρωση.....	33
2.5.3 Νόσος Paget	38
2.5.4 Ρευματοειδής αρθρίτιδα.....	39
2.5.5 Ραχίτιδα-Οστεομαλακία.....	40
3. Ο ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ- ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	41
3.1 Μορφολογία του λιπώδους ιστού	42
3.2 Ανάπτυξη του λιπώδους ιστού.....	44
3.3 Λειτουργίες του λιπώδους ιστού.....	44
3.3.1 Αποταμιευτική λειτουργία.....	44
3.3.2 Ενδοκρινική λειτουργία.....	45

3.4. Ο λιπώδης ιστός του μυελού των οστών (BMAT)	47
3.5 Μεταβολικά νοσήματα του λιπώδους ιστού.....	51
3.5.1 Παχυσαρκία.....	51
3.5.2 Αθηροσκλήρωση.....	52
3.5.3 Μεταβολικό σύνδρομο.....	56
3.5.4 Λιποδυστροφίες.....	57
4. Η ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΟΣΤΙΤΗ ΚΑΙ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ.....	59
4.1 Διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων σε οστεοβλάστες ή λιποκύτταρα.....	59
4.2 Σύνδεση μεταξύ οστικής ανακατασκευής και ενεργειακού μεταβολισμού.....	63
4.3 Επίδραση του λιπώδους ιστού στον οστίτη.....	67
4.4 Ωκυτοκίνη: κοινός ρυθμιστής της ομοιόστασης λιπώδους και οστίτη ιστού.....	69
4.5 Ρεσβερατρόλη: άλλος ένας κοινός ρυθμιστής της ομοιόστασης λιπώδους και οστίτη ιστού..	73
4.6 Η επίδραση των χημικών ουσιών που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές (EDCs) στη λιπογένεση και στην οστεογένεση.....	76
4.6.1 Επίδραση στη λιπογένεση.....	78
4.6.2 Επίδραση στην οστεογένεση.....	79
4.7 Ο ρόλος της OPG ως σύνδεσμος μεταξύ της αθηροσκλήρωσης και του σχηματισμού ο- στού.....	80
5. Η ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΟΣΤΙΤΗ ΚΑΙ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ...84	
5.1 Ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν την αναγέννηση οστού από τα ADSCs.....	87
5.2 Η γλυκεολίνη και η κουρκουμίνη ως επαγωγείς της οστεογένεσης από τα ADSCs.....	89
5.3 Ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν την ανακατασκευή λιπώδους ιστού από τα ADSCs.....	91
5.4 Πιθανότητα καρκινογένεσης επαγόμενης από τα ADSCs.....	94

6. ΟΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΤΡΟΠΕΣ ΩΣ ΜΕΣΟ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΒΛΑΣΤΩΝ.....	95
6.1 Διαδιαφοροποίηση (transdifferentiation) σε λιποκύτταρα.....	97
6.2 Διαδιαφοροποίηση (transdifferentiation) σε πρόδρομα οστεοκύτταρα/χονδροκύτταρα και οστεοβλάστες.....	101
7.ΕΠΙΛΟΓΟΣ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	105
8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	106

Η παρούσα πτυχιακή μελέτη, με θέμα τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ οστίτη και λιπώδους ιστού με έμφαση στους ενδοκυττάριους μηχανισμούς μεταγωγής σήματος, έχει σκοπό να ανασκοπήσει τις τρέχουσες γνώσεις πάνω στην πολύπλοκη σχέση που εμφανίζουν οι δύο αυτοί ιστοί. Επιπλέον, στοχεύει στο να δείξει την δυναμική που έχουν αυτές οι γνώσεις, ώστε να αξιοποιηθούν στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση στο μέλλον παθολογικών καταστάσεων που απορρέουν από τον οστίτη και τον λιπώδη ιστό, όπως η οστεοπόρωση και η παχυσαρκία αντίστοιχα. Τα σύνθετα μεταβολικά "μονοπάτια" που ρυθμίζουν την ομοιόσταση των εν λόγω ιστών, φαίνεται ότι υπόκεινται σε κοινό έλεγχο τόσο από ενδογενώς παραγόμενες ουσίες του οργανισμού (π.χ. ορμόνες) όσο και από εξωγενώς χορηγούμενα συστατικά (π.χ. χημικές ενώσεις). Ακόμη, ο ένας ιστός έχει την ικανότητα να επιδρά στον άλλο και αντιστρόφως, όπως είναι εμφανές από την οστεοπροστατευτική δράση της παχυσαρκίας αλλά και από την ανορεξιογόνο δράση των οστεοβλαστών, μέσω της λιποκαλίνης 2. Τέλος, η δυνατότητα επέμβασης στην διαφοροποίηση των πρόδρομων βλαστοκυττάρων, μέσω των εργαλείων της αναγεννητικής ιατρικής αλλά και των γονιδιακών τροποποιήσεων, αν και προς το παρόν πραγματοποιείται σε εργαστηριακό επίπεδο, παρέχει προοπτικές για την εφαρμοσμένη αξιοποίηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ οστεοκυττάρων και λιποκυττάρων, προκειμένου να διορθωθούν ιστικές ελλείψεις που μπορεί να προκύψουν είτε από ατύχημα είτε από ασθένειες (π.χ. κατάγματα, λιποδυστροφίες, κλπ.).

ABSTRACT

This thesis with main subject the interactions between bone and adipose tissue emphasizing on intracellular signal transduction, aims to review the current knowledge of the complex relationship between these two tissues. Moreover, targets to show the perspective of this knowledge, so that it can be used in future clinical practice, in order to address pathological conditions resulting from bone and adipose tissue such as osteoporosis and obesity respectively. Complex metabolic pathways regulating the homeostasis of these tissues, appear to be subjected to joint control of both intrinsically produced substances of the organism (e.g., hormones) and exogenously administered components (e.g., chemical compounds). Furthermore, one tissue has the ability to affect the other and vice versa, as evidenced by the osteoprotective action of obesity and the anorexigenic effect of osteoblasts, via lipocalin 2. Finally, the ability to intervene in the differentiation of precursor stem cells through the implements provided by regenerative medicine and genetic modifications, although presently performed at laboratory level, may give the opportunity for applied exploitation of the interaction between osteocytes and adipocytes in order to repair tissues deficiencies that may arise either from an accident or from diseases (e.g., fractures, lipodystrophies, etc.).

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

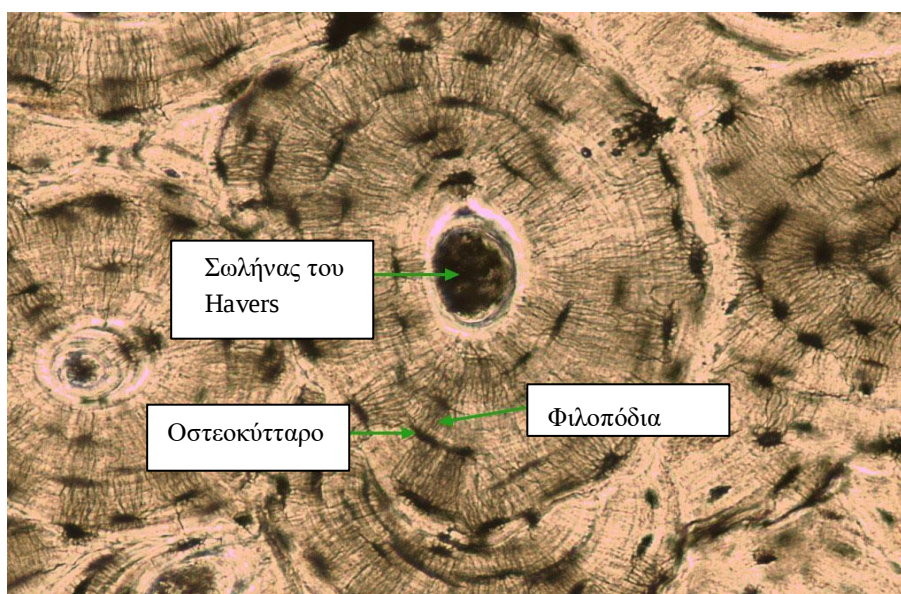
Τόσο ο λιπώδης όσο και ο οστίτης ιστός είναι από τους σημαντικότερους ιστούς στο ανθρώπινο σώμα και έχουν αποτελέσει για χρόνια αντικείμενο επιστημονικών ερευνών. Η αρχική αντίληψη ότι επρόκειτο απλά για παθητικούς ιστούς, με αποταμιευτικό και στηρικτικό ρόλο αντίστοιχα, έχει ανατραπεί. Το 1994 ο λιπώδης ιστός αναγνωρίστηκε ως ενδοκρινές όργανο, χάρη στην ανακάλυψη της ορμόνης λεπτίνης, ενώ μόλις την προηγούμενη δεκαετία επιβεβαιώθηκε η ενδοκρινής δράση του οστού, μέσω της έκκρισης ορμονών όπως η οστεοκαλσίνη.

Με γνώμονα πλέον αυτή τη "νέα" ιδιότητα των δύο ιστών, αρχίζει να ενισχύεται η ιδέα ότι αν και εκ πρώτης όψεως διαφορετικοί, ο οστίτης και ο λιπώδης ιστός ίσως να εμφανίζουν και ορισμένες ομοιότητες. Τα τελευταία χρόνια, η συνεχής αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας και της οστεοπόρωσης, καθιστά επιτακτική την ανάγκη εύρεσης μιας οριστικής λύσης στην αντιμετώπιση των ανωτέρω ασθενειών. Ως εκ τούτου, το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας έχει στραφεί στην μελέτη της αλληλεπίδρασης μεταξύ του οστίτη και του λιπώδους ιστού. Το γεγονός ότι ο ένας επηρεάζει και επηρεάζεται από τον άλλον, όπως υποδηλώνουν τα χαμηλότερα ποσοστά οστεοπόρωσης σε παχύσαρκους, δείχνει ότι η αλληλεπίδραση αυτή κρατά το κλειδί για την εύρεση αποτελεσματικών και συγχρόνως μόνιμων θεραπειών, όχι μόνο για αυτές τις δύο ασθένειες αλλά και για ολόκληρο το φάσμα των μεταβολικών νοσημάτων του λιπώδους και του οστίτη ιστού.

2. Ο ΟΣΤΙΤΗΣ ΙΣΤΟΣ- ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

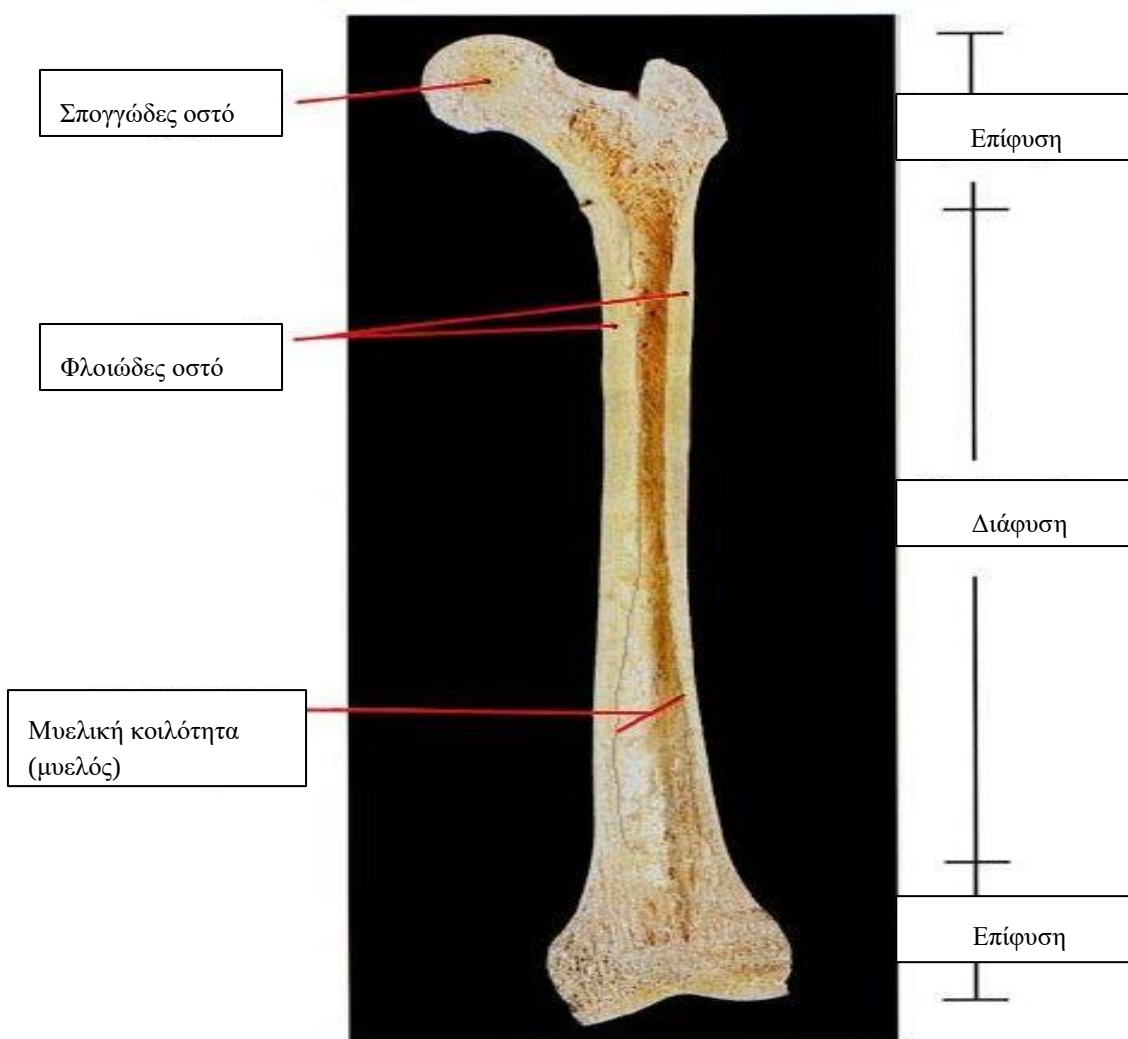
Το οστό είναι μια ειδική μορφή συνδετικού ιστού με ένα εκμαγείο κολλαγόνου στο οποίο ενσωματώνονται άλατα ασβεστίου και φωσφορικά και ιδιαίτερα υδροξυαπατίτες. Έχει ποικίλες λειτουργίες οι οποίες θα αναλυθούν στο κεφάλαιο 2.1.

Στα παιδιά και στους ενήλικες το οστό εμφανίζεται με δύο τύπους: ο πρώτος είναι ως **συμπαγές ή φλοιώδες (cortical) οστό** που σχηματίζει την εξωτερική στοιβάδα των περισσότερων οστών και αποτελεί το 80% του οστού στο σώμα. Ο δεύτερος είναι ως **δικτυωτό ή σπογγώδες οστό (trabecular)** που βρίσκεται μέσα στο συμπαγές οστό και αποτελεί το υπόλοιπο 20% του οστού στο σώμα. Στο συμπαγές οστό, η αναλογία επιφάνειας προς όγκο είναι μικρή και τα **οστεοκύτταρα** βρίσκονται σε βοθρία (lacunae), τα οποία είναι χώροι στους οποίους παγιδεύονται οι οστεοβλάστες και μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα, όπως θα αναφερθεί αναλυτικότερα στο κεφάλαιο 2.2. Τα οστεοκύτταρα δέχονται θρεπτικά συστατικά μέσω σωληναρίων που διακλαδώνονται στο συμπαγές οστό. Το σπογγώδες οστό αποτελείται από δοκίδες ή πλάκες, έχει υψηλή αναλογία επιφάνειας προς όγκο και πολλά κύτταρα βρίσκονται στην επιφάνεια των δοκίδων. Τα θρεπτικά συστατικά διαχέονται από το εξωκυττάριο υγρό στο σπογγώδες οστό, αλλά στο συμπαγές οστό τα θρεπτικά συστατικά φτάνουν εκεί μέσω των **σωλήνων του Havers**. Τα οστεοκύτταρα επικοινωνούν μεταξύ τους αλλά και με τους σωλήνες τους Havers μέσω κυτταροπλασματικών προεκτάσεων που καλούνται **φιλοπόδια** (1-3).



Εικόνα 2-1 Απεικόνιση τομής οστίτη ιστού στο μικροσκόπιο
(http://histology.med.yale.edu/bone/bone_reading.ph)

Ένα αναπτυσσόμενο επίμηκες οστό χωρίζεται για πρακτικούς λόγους στα δύο ακραία τμήματα (**επιφύσεις**) και στο ενδιάμεσο στελεχικό τμήμα (**διάφυση**). Το τμήμα κάθε επίφυσης που είναι σε επαφή με τη διάφυση αποτελεί ένα δίσκο από ενεργό πολλαπλασιαζόμενο χόνδρο, τον επονομαζόμενο **συζευτικό χόνδρο** ή **επιφυσιακό αυξητικό δίσκο**. Η κατά μήκος αύξηση των οστών συνεχίζεται μέχρις ότου ο συζευτικός χόνδρος μετατραπεί σε οστό λόγω των ορμονικών μεταβολών της ήβης, διαδικασία γνωστή ως επιφυσιακή σύμπτυξη (1-2).

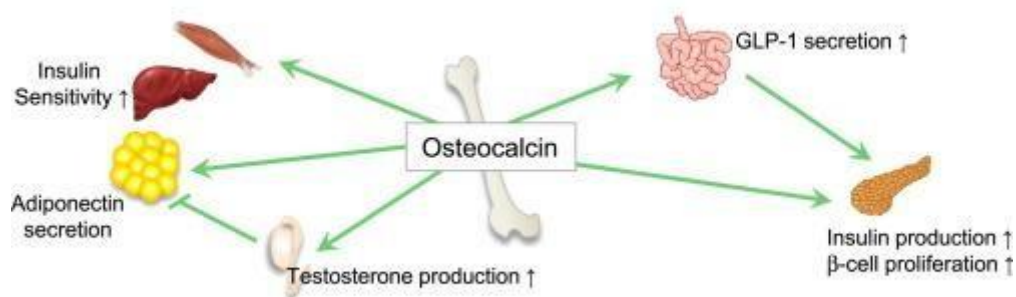


Εικόνα 2-2 Απεικόνιση ενός επίμηκες οστού

2.1 Λειτουργίες των οστών

Τα οστά εμφανίζουν πολλαπλές λειτουργίες στο ανθρώπινο σώμα. Καταρχάς, υποστηρίζουν τόσο αυτό όσο και τα επιβαλλόμενα φορτία, αντιστέκοντας τη βαρύτητα. Επιπλέον προσφέρουν ακαμψία, η οποία καθιστά το βάδισμα δυνατό ενώ προστατεύουν τα εσωτερικά όργανα δημιουργώντας το πλευρικό πλέγμα, τους σπονδύλους και το κρανίο. Ωστόσο, εκτός από τον μηχανικό και προστατευτικό ρόλο που διαθέτουν, εξυπηρετούν ακόμη την αποθήκευση του ασβεστίου, των ανόργανων φωσφορικών και άλλων μεταλλοστοιχείων ενώ ο μυελός τους λειτουργεί ως κέντρο αιμοποίησης (2).

Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες επικεντρώθηκαν στις **ενδοκρινικές** λειτουργίες των οστών, οι οποίες είναι ικανές να επηρεάσουν άλλα όργανα. Για παράδειγμα, η **οστεοκαλσίνη**, μια ορμόνη που παράγεται από τους οστεοβλάστες έχειδειχθεί ότι δρα σε άλλα όργανα. Πιο συγκεκριμένα, στην μη καρβοξυλιωμένη της μορφή, η οστεοκαλσίνη εμφανίζει ορισμένες επιδράσεις στο πάγκρεας, στους όρχεις, στο νευρικό σύστημα και στον λιπώδη ιστό. Στον τελευταίο, η οστεοκαλσίνη διεγείρει την έκφραση γονιδίου της αδιπονεκτίνης που με τη σειρά της ενισχύει την ευαισθησία στην ινσουλίνη (4-5).



Εικόνα 2-3 Οι επιδράσεις της οστεοκαλσίνης σε διάφορα όργανα του σώματος (Mizokami Akiko, Kawakubo-Yasukochi Tomoyo, Hirata Masato. Osteocalcin and its endocrine functions. Biochemical Pharmacology. 2017)

Μια άλλη ενδοκρινική λειτουργία του οστίτη ιστού προάγεται από τα οστεοκύτταρα. Αυτά τα κύτταρα είναι σε θέση να ρυθμίζουν το μεταβολισμό των φωσφορικών αλάτων με την παραγωγή FGF23, η οποία δρα σε άλλα όργανα, συμπεριλαμβανομένου των παραθυρεοειδών αδένων και των νεφρών, για τη μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων φωσφορικών αλάτων.

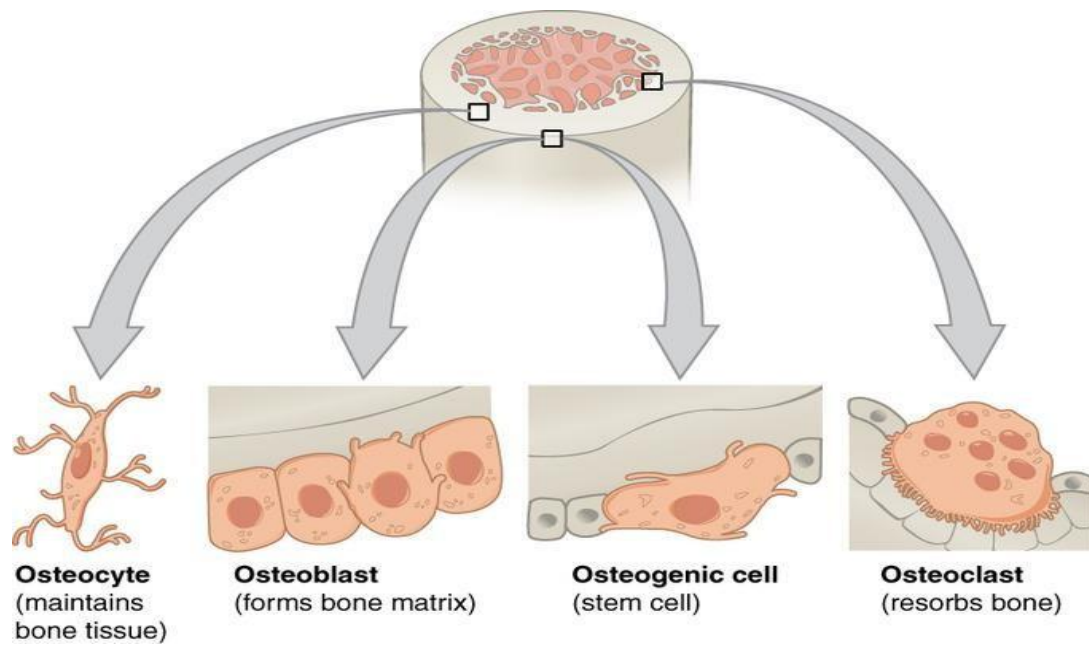
Τα οστεοκύτταρα δρουν επίσης στο ανοσοποιητικό σύστημα τροποποιώντας το μικροπεριβάλλον στα πρωτογενή λεμφοειδή όργανα και επηρεάζοντας έτσι τη λεμφοποίηση. Όχι μόνο τα οστεοκύτταρα αλλά και οι δραστηριότητες των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, κυρίως κατά την φλεγμονώδη καταστροφή των οστών (4).

2.2 Μορφολογία οστίτη ιστού

Μορφολογικά, ο οστίτης ιστός αποτελείται από 3 τύπους κυττάρων, τους οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα, και τους οστεοκλάστες, που το πιο πιθανό είναι ότι αποτελούν διάφορα λειτουργικά στάδια του ίδιου τύπου οστικού κυττάρου, και από τιτανωμένη μεσοκυττάρια ουσία.

Οι **οστεοβλάστες** είναι μεσεγχυματικά κύτταρα κοινής προέλευσης με αυτή των ινοβλαστών, με ιδιαίτερα ανεπτυγμένους μηχανισμούς ρύθμισης από αυξητικούς παράγοντες. Παράγουν τα οργανικά στοιχεία της οστέινης ουσίας (**οστεοειδές**) όπως είναι το κολλαγόνο τύπου I και οι βλεννοπολυσακχαρίτες. Σ αυτήν εναποθέτουν επιπλέον άλατα ασβεστίου μέσω της αλκαλικής φωσφατάσης, σχηματίζοντας έτσι νέο οστό. Οι οστεοβλάστες εμφανίζουν πολικότητα και ενεργοποιούνται όχι μόνο κατά τη διάρκεια της διαπλάσεως και της αυξήσεως των οστών, αλλά κάτω από ορισμένες συνθήκες και κατά τη διάρκεια της ζωής όπως π.χ. σε περιπτώσεις καταγμάτων, μετασκευής του οστίτη ιστού κλπ.

Μόλις περιβληθούν από το ασβεστοποιημένο πλέγμα, οι οστεοβλάστες ονομάζονται **οστεοκύτταρα**, τα οποία καταλαμβάνουν τελείως τις οστικές κοιλότητες κατά τη διάρκεια της ζωής. Συνδέονται με αποφυάδες με τα γειτονικά οστεοκύτταρα μέσω χασματοσυνδέσεων που εξηγούν την αντίδραση των κυττάρων σε ορμονικά ερεθίσματα. Τα οστεοκύτταρα είναι τα πιο άφθονα κύτταρα του οστού και πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνα για την ανίχνευση των επιδράσεων της μηχανικής καταπόνησης στον σκελετό αλλά και για την ανίχνευση περιοχών μικροβλαβών. Μόλις γίνει αντιληπτό κάτι τέτοιο, τα οστεοκύτταρα είναι ικανά να στρατολογήσουν τους οστεοκλάστες και τους οστεοβλάστες στις περιοχές όπου πρέπει να συμβεί η αναμόρφωση του οστού, χρησιμοποιώντας ένα περίπλοκο δίκτυο επικοινωνιών κυττάρου προς κύτταρο. Επιπλέον, παράγουν διάφορα μόρια σηματοδότησης όπως οι προσταγλανδίνες και το μονοξειδίο του αζώτου σε απόκριση στη μηχανική φόρτωσης. Παράγουν επίσης ινοβλαστικό αυξητικό παράγοντα 23 (FGF23) σε απόκριση της αυξημένης καλσιτριόλης στον ορό, η οποία με τη σειρά της μειώνει τα φωσφορικά του ορού, αναστέλλοντας τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση φωσφορικών ενώσεων και προκαλώντας φωσφατουρία (1, 6-8). Οι **οστεοκλάστες** είναι μέλη της οικογένειας των μονοκυττάρων. Πρόκειται για μεγάλα πολυπύρρηνα κύτταρα που απορροφούν ήδη σχηματισμένο οστό, εκκρίνοντας ιόντα υδρογόνου, τα οποία διαλύουν τους κρυστάλλους και υδρολυτικά ένζυμα τα οποία πέπτουν το οστεοειδές μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται **οστεόλυση** (2).



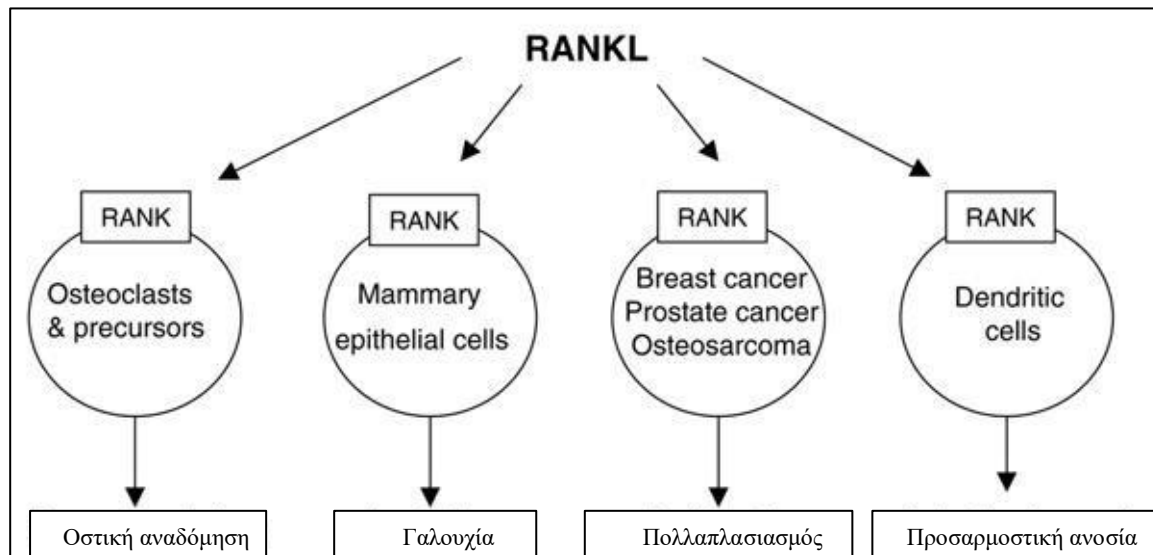
Εικόνα 2-4 Τα κύτταρα που απαρτίζουν τον οστίτη ιστό

2.3 Διαφοροποίηση σε οστεοκλάστες και οστεοβλάστες

2.3.1 Διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε οστεοκλάστες

Οι οστεοβλάστες, τα στρωματικά κύτταρα στον μυελό των οστών και τα T-λεμφοκύτταρα εκφράζουν έναν ενεργοποιητή (συνδέτη) του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα (NF) κάπα βήτα (**RANKL**) στην επιφάνειά τους. Το RANKL εναλλακτικά ονομάζεται και TRANCE, συνδέτης οστεοπροτεγερίνης (OPGL) και TNFSF11. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη RANKL, *Tnfsf11*, εντοπίζεται στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 13q14. Η πρωτεΐνη RANKL είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη τύπου II που φέρει στενή ομολογία με τα μέλη TNF1F TRAIL, FasL και TNF-α. Η έκφραση του RANKL είναι εξαιρετικά επαγωγίμη και ρυθμίζεται από διάφορους οστεοενεργούς παράγοντες όπως τα γλυκοκορτικοειδή, η βιταμίνη D3 [1,25 (OH) 2D3], η IL-1, το TNF-α, το TGF-β, οι συνδέτες Wnt και το LPS.

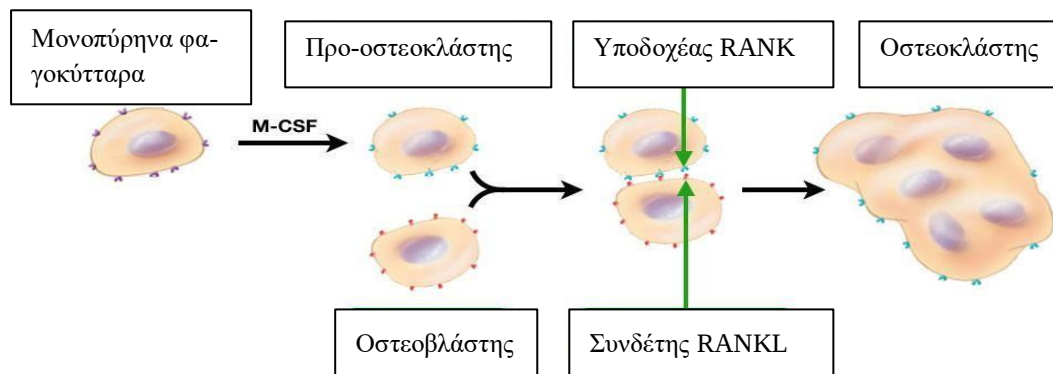
Το ανθρώπινο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα **RANK**, *Tnfrsf11a*, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 18q22.1 και ανιχνεύεται σε θύμο, ήπαρ, κόλον, μαστικούς αδένες, προστάτη, πάγκρεας, μυελό των οστών, καρδιά, πνεύμονα, νεφρό, στο συκώτι και στο δέρμα. Το RANK επάγεται έντονα, ειδικά στους πρόδρομους οστεοκλάστες, από το M-CSF. Ως τέτοια, η μεταγωγή ενδοκυτταρικού σήματος RANK διαμεσολαβείται πρώτα μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης με παράγοντες που σχετίζονται με τον υποδοχέα παράγοντα νέκρωσης όγκου (TRAFs), οι οποίοι προσλαμβάνονται μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα. Επομένως, η σύνδεση του RANK με το RANKL, μπορεί πέρα από τον κύκλο αναδόμησης του οστού που περιγράφεται στο κεφάλαιο 2.4 να ενεργοποιήσει και άλλες διαδικασίες, ανάλογα με το κύτταρο, οι οποίες φαίνονται στην εικόνα 2-5 (9).



Εικόνα 2-5 Οι δράσεις που επάγονται από τη σύνδεση του RANKL με ορισμένους από τους κυτταρικούς τύπους που εκφράζουν το RANK. (BF Boyce and L.Ching, Arthritis Res Ther; 2007)

Οι οστεοβλάστες εκκρίνουν και **οστεοπροτεγερίνη (OPG)** που ελέγχει τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων ανταγωνιζόμενη τον υποδοχέα RANK για σύνδεση με το RANKL, μειώνοντας έτσι την οστεοκλαστογένεση. Η οστεοπροτεγερίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει στην υπέρ-οικογένεια των υποδοχέων παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNFR) και φαίνεται να σχετίζεται με ασθένειες των οστών όπως η οστεοπόρωση και η ρευματοειδής αρθρίτιδα που θα περιγραφούν αναλυτικά στο κεφάλαιο 2.5. Η παραγωγή της οστεοπροτεγερίνης διεγείρεται από τα οιστρογόνα. Συνεπώς κατά την εμμηνόπαυση που η παραγωγή οιστρογόνων μειώνεται, παρατηρείται αύξηση της οστεοκλαστογένεσης και άρα της απορρόφησης οστού, οδηγώντας σε οστεοπόρωση. Η θεραπεία με διφωσφονικά αυξάνει τα επίπεδα οστεοπροτεγερίνης σε οστεοβλάστες του σπογγώδους οστού. Όσον αφορά την ρευματοειδή αρθρίτιδα, αυτή περιλαμβάνει τη χρόνια φλεγμονή του αρθρικού υμένα που συνοδεύεται από καταστροφή του χόνδρου και του οστού. Αυτή η καταστροφή οφείλεται μερικώς στην αυξημένη οστεοκλαστογένεση, η οποία μπορεί να μειωθεί με χορήγηση οστεοπροτεγερίνης (10).

Όταν τα παραπάνω κύτταρα (δηλαδή οι οστεοβλάστες, τα στρωματικά κύτταρα στον μυελό των οστών και τα T-λεμφοκύτταρα) έλθουν σε επαφή με τα μονοκύτταρα που εκφράζουν τον RANK (δηλαδή τον υποδοχέα RANKL) που φαίνονται στην εικόνα 2-4, ενεργοποιούνται δύο ξεχωριστοί οδοί σηματοδότησης. Η πρώτη είναι το **RANKL/RANK σηματοδοτικό μονοπάτι της οστεοκλαστογένεσης** και η δεύτερη είναι η παραγωγή από τα μυελικά κύτταρα του **παράγοντα διέγερσης των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων (M-CSF)** που συνδέεται στον κατάλληλο υποδοχέα στα μονοκύτταρα (c-fms). Το M-CSF είναι μια κυτταροκίνη υπεύθυνη για τη διαφοροποίηση των βλαστικών κυττάρων σε μακροφάγα και προ-οστεοκλάστες. Κυτταροκίνες που διεγείρουν την οστική απορρόφηση, όπως ο TNF-α και η IL-1, ρυθμίζουν αυτό το σύστημα κυρίως μέσω της διέγερσης παραγωγής των M-CSF και μέσω άμεσης αύξησης της έκφρασης του RANKL.



Εικόνα 2-6 Σχηματική απεικόνιση της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών
(http://histology.med.yale.edu/bone/bone_reading.php)

Επιπροσθέτως, αρκετές κυτταροκίνες και ορμόνες, όπως ο TGF-β (Αυξημένη παραγωγή OPG), η PTH (αυξημένη παραγωγή RANKL / μειωμένη παραγωγή OPG), η 1,25 διϋδροξυβιταμίνη D3 (αυξημένη παραγωγή RANKL), τα γλυκοκορτικοειδή (αυξημένη παραγωγή RANKL / μειωμένη παραγωγή OPG) και τα οιστρογόνα (αυξημένη παραγωγή OPG) επηρεάζουν την οστεοκλαστογένεση ρυθμίζοντας την παραγωγή οστεοβλαστικών / στρωματικών κυττάρων των OPG και RANKL. Ο συνδυασμός αυτών των σηματοδοτικών γεγονότων οδηγεί στη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε οστεοκλάστες.

Ωστόσο, δεν γίνονται όλες οι ρυθμίσεις του οστεοκλάστη αποκλειστικά μέσω του οστεοβλάστη επειδή η καλσιτονίνη δρα άμεσα επί των οστεοκλαστικών κυττάρων και τα οιστρογόνα έχει αποδειχθεί ότι επάγουν την απόπτωση των οστεοκλαστών καθώς και αναστέλλουν την διαφοροποίηση αυτών μέσω παρεμβολής στη σηματοδότηση RANK, κυρίως μέσω κυρίως της ενεργοποίησης JNK που προκαλείται από το RANKL. Επιπλέον, ο TGF- β μπορεί επίσης να διεγείρει την έκφραση RANK σε προ-οστεοκλαστικά κύτταρα και έτσι να ενισχύσει την οστεοκλαστική ευαισθησία στο RANKL (1, 7, 11).

2.3.2 Διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων σε οστεοβλάστες

Οι πρόδρομοι των οστεοβλαστών διαφοροποιούνται σε ώριμους οστεοβλάστες ως απόκριση στον παράγοντα μεταγραφής Cbfa1, ο οποίος δεσμεύεται στον προαγωγό (promoter) αρκετών ειδικών οστεοβλαστικών γονιδίων όπως η οστεοκαλσίνη, το κολλαγόνο τύπου I και η αλκαλική φωσφατάση, αναγκάζοντας τα κύτταρα να λάβουν έναν όμοιο με οστεοβλάστη φαινότυπο. Άλλοι αυξητικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των μορφογενετικών πρωτεϊνών των οστών (BMPs), πιστεύεται επίσης ότι προάγουν τον σχηματισμό οστού με την ενθάρρυνση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των προδρόμων οστεοβλαστών για τον σχηματισμό ώριμων οστεοβλαστών. Η σχετιζόμενη με τον υποδοχέα λιποπρωτεΐνης πρωτεΐνη 5 (LRP5) είναι ένας άλλος βασικός ρυθμιστής του σχηματισμού οστού, ο οποίος υπορρυθμίζει το Cbfa1 για να διεγείρει τον σχηματισμό οστού, όταν ενεργοποιείται από την οικογένεια πρωτεϊνών Wnt. Τα διεγερτικά αποτελέσματα των πρωτεϊνών Wnt επί του σχηματισμού οστών ανταγωνίζονται από την πρωτεΐνη σκληρωστίνη (sclerostin-SOST), η οποία παράγεται από τα οστεοκύτταρα και αναστέλλει τον σχηματισμό οστού (7).

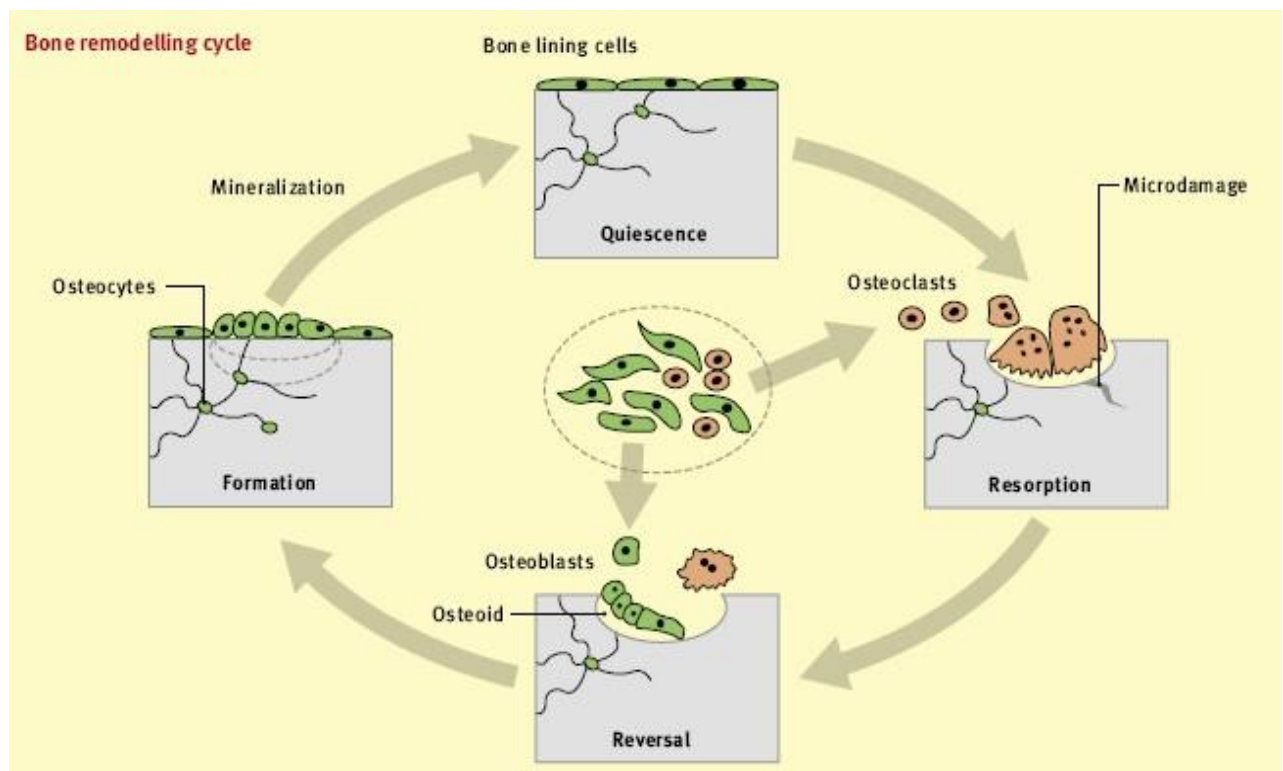
2.4 Αποδόμηση και σχηματισμός οστού

Κατά τη διάρκεια ζωής ενός ατόμου, τα οστά του ανακαινίζονται μονίμως μέσω της συνεργασίας οστεοβλαστών και οστεοκλαστών, καθιστώντας έτσι τον οστίτη ιστό ως έναν δυναμικό ιστό. Η αναδιαμόρφωση του οστού είναι μια τοπική διαδικασία που εκτελείται σε μικρές περιοχές από πληθυσμούς κυττάρων που ονομάζονται **μονάδα αναδιαμόρφωσης του οστού**. Η διαδικασία αποδόμησης του οστού ξεκινά με τους οστεοκλάστες, οι οποίοι διαβρώνουν και απορροφούν το σχηματισμένο οστό. Οι μηχανισμοί που ενεργοποιούν αυτό το γεγονός είναι ασαφείς, αλλά πιστεύεται ότι οι οστεοκλάστες έλκονται στις περιοχές σκελετικών μικροτραυματισμών από χημειοτακτικούς παράγοντες που απελευθερώνονται από το τραυματισμένο οστό.

Οι πρόδρομοι των οστεοκλαστών αρχίζουν να διαφοροποιούνται και να συνενώνονται για να σχηματίσουν πολυπυρηνικούς οστεοκλάστες. Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 2.3, η διαφοροποίηση των οστεοκλαστών απαιτεί την ενεργοποίηση του υποδοχέα RANK που βρίσκεται στην κυτταρική επιφάνεια των οστεοκλαστών, από τον συνδέτη RANKL των οστεοβλαστών. Οι οστεοκλάστες συνδέονται με την οστική επιφάνεια μέσω των ιντεγκρίνων (κατηγορία ετεροδιμερών μορίων κυτταρικής προσκόλλησης-CAMs που συνδέονται σε διάφορους υποδοχείς).

Αυτό δημιουργεί μια απομονωμένη περιοχή μεταξύ του οστού και ενός τμήματος του οστεοκλάστη, η οποία είναι οριοθετημένη από έναν λεγόμενο δακτύλιο ακτίνης, ο οποίος σχηματίζεται γύρω από την περιφέρεια του κυττάρου. Οι αντλίες πρωτονίων και χλωριούχων που διαθέτουν οι οστεοκλάστες μετακινούνται από τα ενδοσωμάτια στην κυτταρική μεμβράνη κοντά στην ζώνη σφράγισης και προκαλούν όξυνση της περιοχής σε pH περίπου 4.0. Το όξινο pH διαλύει τον υδροξυαπατίτη και οι όξινες πρωτεάσες διασπούν το κολλαγόνο σχηματίζοντας μια ελαφριά εσοχή στο οστό. Ένα από τα σημαντικότερα πρωτεολυτικά ένζυμα που εκφράζονται από τους οστεοκλάστες είναι η καθεψίνη K, η οποία ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την αποικοδόμηση του κολλαγόνου των οστών. Τα προϊόντα της πέψης ενδοκυτταρώνονται και μετακινούνται μέσα από τους οστεοκλάστες με διακυττάρωση και απελευθερώνονται στο διάμεσο υγρό.

Όταν ολοκληρωθεί η οστική απορρόφηση, οι οστεοκλάστες απομακρύνονται από την οστική επιφάνεια και υποβάλλονται σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) στη λεγόμενη «**φάση αναστροφής**» (reversal phase), η οποία προωθεί την έναρξη του σχηματισμού οστού. Κατόπιν οι οστεοβλάστες επεμβαίνουν τοποθετώντας νέο οστό στην ίδια περιοχή. Ειδικότερα, τοποθετούν μη ασβεστοποιημένη οστέινη ουσία ή οστεοειδές στην επιφάνεια του οστού και αυτό στη συνέχεια ασβεστοποιείται μετά από περίπου 10 ημέρες ώστε να σχηματίσει ώριμο επιμεταλλομένο οστό. Κατά τη διάρκεια του σχηματισμού οστού, μερικοί οστεοβλάστες παγιδεύονται εντός της οστικής μήτρας και διαφοροποιούνται σε οστεοκύτταρα, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα στο κεφάλαιο 2.2. Αυτός ο **κύκλος** διαρκεί περίπου 100 ημέρες, με ρυθμό ανανέωσης 4% τον χρόνο για το συμπαγές οστό και 20% το χρόνο για το σπογγώδες οστό (1, 7).



Εικόνα 2-7 Ο κύκλος αναδόμησης οστού. (Ralston Stuart H. Bone structure and metabolism. Medicine. 2017 2017/08/07/)

Έρευνα του 2013 υποδεικνύει ότι ο κύκλος αναδόμησης οστού διαδραματίζει ρόλο στην αντιστάθμιση της καθυστερημένης νεογνικής ανάπτυξης. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκε η σχέση μεταξύ των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των νεογνών (βάρος και ύψος γέννησης) και της οστεοπροτεγερίνης, των RANK και RANKL, του IGF-1 και του IGFBP3 σε δείγμα νεογνών καθώς και των μητέρων αυτών, λαμβάνοντας υπ' όψιν το μέγεθος των νεογνών για την ηλικία κύησης. Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι το βάρος και το ύψος γέννησης των νεογνών συσχετίστηκαν θετικά με το IGF-1, το IGFBP3 και το RANKL. Επιπλέον, τα νεογνά μικρού μεγέθους για την ηλικία της κύησης (SGA) βρέθηκε ότι εμφανίζουν υψηλό λόγο OPG/RANKL, κάτι που θα μπορούσε να οφείλεται εν μέρει στα χαμηλότερα επίπεδα RANKL που παρατηρήθηκαν στις μητέρες αυτών. Εν γένει εντοπίστηκε σημαντική συσχέτιση δεικτών οστικού μεταβολισμού μητέρων – νεογνών. Αυτή η αξιοσημείωτη αύξηση του λόγου OPG / RANKL στα SGA νεογνά, δείχνει την επικράτηση του σχηματισμού οστών έναντι της οστικής απορρόφησης προκειμένου να αντισταθμίσει την καθυστερημένη νεογνική ανάπτυξη, η οποία έχει συσχετιστεί, μεταξύ άλλων, με την εμφάνιση οστεοπόρωσης και μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή. Πρόκειται για ένα αξιολογικό εύρημα που αποδεικνύει ότι η φυσιολογία του σώματος ενεργοποιεί ένα πολύ σημαντικό μοριακό μονοπάτι προκειμένου να προστατευθούν τα οστά από τις δυσμενείς συνέπειες της καθυστερημένης ανάπτυξης (12).

Τέλος, τους δείκτες οστικού μεταβολισμού φαίνεται ότι επηρεάζουν τόσο οι καπνιστικές συνήθειες της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και η απουσία ή όχι του θηλασμού. Πιο συγκεκριμένα, σε έρευνα που διεξήχθη σε 80 παιδιά ηλικίας 3-6 ετών και στις μητέρες αυτών, (δείγμα το οποίο λήφθηκε από τα τακτικά εξωτερικά ιατρεία της παιδιατρικής κλινικής του Γ.Ν Νίκαιας) βρέθηκε ότι τα παιδιά εκείνα των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν υψηλότερες τιμές OPG σε σχέση με εκείνα των οποίων οι μητέρες δεν κάπνιζαν. Όσον αφορά τον θηλασμό, βρέθηκε ότι τα παιδιά που θήλασαν < 2 μήνες παρουσιάζουν μικρότερες τιμές RANKL σε σχέση με αυτά που θήλασαν μεγαλύτερο διάστημα. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι σημαντικά διατροφικά γεγονότα κατά την βρεφική ηλικία είναι δυνατόν να επηρεάσουν ορισμένους δείκτες οστικού μεταβολισμού κατά την παιδική ηλικία (13).

Ο κύκλος αναδόμησης οστού σχετίζεται κατά ένα μέρος με τις μηχανικές φορτίσεις που δέχεται ο σκελετός και με την ένταση που ασκείται λόγω βαρύτητας (1). Επηρεάζεται όμως και από αρκετές **ορμόνες**, οι οποίες συνοψίζονται στον κάτωθι πίνακα:

ΠΙΝΑΚΑΣ 2-1 : Ανασκόπηση των ορμονικών δράσεων επί της οστικής μάζας (Vander A.,2011)

Ορμόνες που ευνοούν τον σχηματισμό του οστού και αυξάνουν την οστική μάζα

Ινσουλίνη

Αυξητική ορμόνη

IGF-I (Ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας)

Οιστρογόνα

Τεστοστερόνη

1,25 διϋδροξυβιταμίνη D₃ ή καλσιτριόλη (επηρεάζει μόνο την οστεοποίηση και όχι το οστεοειδές)

Καλσιτονίνη

Ορμόνες που ευνοούν την οστική επαναρρόφιση και μειώνουν την οστική μάζα

Παραθορμόνη (παραθυρεοειδής ορμόνη)

Κορτιζόλη

Θυρεοειδικές ορμόνες (T₄ και T₃)

1,25 διϋδροξυβιταμίνη D₃ (Καλσιτριόλη)

Η παραγωγή της αρχίζει από το δέρμα όπου η βιταμίνη D₃ συντίθεται από το πρόδρομο μόριο 7-δεϋδροχοληστερόλη, υπό την επίρεια της ηλιακής ακτινοβολίας. Στις βορειότερες χώρες που η ηλιακή ακτινοβολία δεν είναι αρκετή για την παραγωγή της, αυτή προσλαμβάνεται κυρίως μέσω της τροφής ή συμπληρωμάτων. Ανεξάρτητα όμως από την πηγή προέλευσής της - σύνθεση από το δέρμα ή απορρόφησή της από το έντερο-, η βιταμίνη D₃ μεταβολίζεται πρώτα

στο ήπαρ και μετά σε συγκεκριμένα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα, με την προσθήκη υδροξυλικών ομάδων. Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των αλλαγών είναι η 1,25 διϋδροξυβιταμίνη D₃ ή αλλιώς καλσιτριόλη και αποτελεί τον δραστικό τύπο της βιταμίνης D. Η κύρια δράση της έγκειται: α) στην αύξηση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου στο πλάσμα διεγείροντας την εντερική απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου, β) στη νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου, ώστε να απεκκρίνονται μικρότερα ποσά στα ούρα και γ) στην αύξηση της οστικής απορρόφησης. Η εξήγηση του φαινομενικά αυτού παράδοξου γεγονότος εντοπίζεται στην λειτουργία (α) της καλσιτριόλης που περιγράφηκε παραπάνω: όταν η πρόσληψη ασβεστίου είναι ικανοποιητική, ο κύριος στόχος της δραστηριότητας της καλσιτριόλης είναι η διαθεσιμότητα των ιόντων Ca²⁺ και PO₄³⁻ σε επαρκείς ποσότητες, ώστε να προάγεται η εναπόθεση οστού. Μόνο στην περίπτωση ανεπαρκούς πρόσληψης ασβεστίου ενεργοποιείται η άμεση επίδραση της καλσιτριόλης στην οστική απορρόφηση, η οποία εξασφαλίζει τα φυσιολογικά επίπεδα Ca²⁺ στο αίμα (2, 14).

Καλσιτονίνη

Είναι ένα ορμονικό πεπτίδιο που εκκρίνεται από τα επανομαζόμενα παραθυλακίωδη κύτταρα, τα οποία παρότι βρίσκονται εντός του θυρεοειδούς αδένου αποτελούν αυτούσιες οντότητες. Οι επιδράσεις της καλσιτονίνης διαμεσολαβούνται μέσω σύνδεσής της σε έναν υποδοχέα συζευγμένο με πρωτεΐνη G, ο οποίος εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρού αλλά και στους νευρώνες και τα λεμφοκύτταρα. Η καλσιτονίνη συμμετέχει στην ομοιοστάση του ασβεστίου μέσω της διατήρησης της επιμετάλλωσης των οστών και εμποδίζει την εξάντλησή της, όπως στην οστεόλυση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ασβεστίου στον ορό που μπορεί να εξισορροπηθεί με πρόσληψη ασβεστίου από θρεπτικά συστατικά καθώς και με την ανάκτηση φωσφορικών αλάτων *in vivo* και *in vitro*. Ωστόσο, εξαιτίας κάποιων συνολικών μειωμένων ενεργειών ή των υποδοχέων της και των ενδοκυτταρικών αγγελιοφόρων, η καλσιτονίνη δεν είναι ικανή να αποτρέψει την προοδευτική αποσύνθεση που ευνοεί την οστεοπόρωση ή άλλες παθολογίες.

Εφόσον όμως οι οστεοβλάστες δεν εκφράζουν τον υποδοχέα συζευγμένο με πρωτεΐνη G, πώς η καλσιτονίνη αναστέλλει την οστική απορρόφηση; Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η καλσιτονίνη ελαττώνει τη συγκέντρωση του ασβεστίου στο πλάσμα κυρίως αναστέλλοντας τη δράση των οστεοκλαστών, μειώνοντας έτσι την οστεόλυση. Η έκκρισή της διεγείρεται από την αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο πλάσμα. Ωστόσο διαδραματίζει σχετικά μικρό ρόλο στην καθημερινή ρύθμιση της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο πλάσμα, με την κύρια δράση της να εντοπίζεται στην προστασία του σκελετού του σώματος από υπερβολική οστεόλυση σε ασβεστιοαπαιτητικές περιόδους όπως η ανάπτυξη, η εγκυμοσύνη και η γαλουχία. Επιπλέον

ον, έχει βρεθεί ότι η επίδραση της καλσιτονίνης στον οστίτη ιστό είναι εξαρτώμενη από το φύλο και την ηλικία, καθώς η συγκέντρωσή της στον ορό μειώνεται με το πέρασμα του χρόνου, ενώ φαίνεται να διατηρείται σε υψηλότερα επίπεδα στους άντρες από ότι στις γυναίκες. Ακόμη, ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι τα μεγάλης διάρκειας ταξίδια στο διάστημα, όπου οι αστροναύτες υποβάλλονται σε συνθήκες υποβαρύτητας, μπορούν να έχουν επιβλαβείς οστεοκλαστικές δράσεις, που προκαλούνται εν μέρει από την ατροφία ή την απώλεια των παραθυλακιωδών κυττάρων που παράγουν την οστεοκαλσίνη. Παράξενο παραμένει ωστόσο το ότι αυτή η ατροφία ή απώλεια μπορεί να προκληθεί και από υπερβαρύτητα. Η ημερήσια χορήγηση καλσιτονίνης σωλωμού, αν δεν αποδειχθεί τοξική, φαίνεται ότι είναι η πλέον κατάλληλη για την συνέχιση της πρόληψης ή θεραπείας αρκετών ελλείψεων, ιδιαίτερα της οστεοπόρωσης, των ορθοπεδικών πόνων, της περιγεννητικής ή της οξείας, κακοήθους υπερασβεσταιμίας (2, 15-16).

Οιστρογόνα- Τεστοστερόνη

Πρόκειται για στεροειδείς ορμόνες που είναι απαραίτητες για τη ρύθμιση του σκελετικού συστήματος. Στις γυναίκες τα οιστρογόνα προέρχονται από τις ωοθήκες ενώ στους άνδρες προέρχονται από την μετατροπή της τεστοστερόνης στους όρχεις. Τα οιστρογόνα προωθούν την εναπόθεση αλάτων στα οστά διότι διεγείρουν την δράση των οστεοβλαστών, οι οποίοι παράγουν θεμέλια ουσία και εκκρίνουν το RANKL, που προωθεί τον σχηματισμό νέων οστεοκλαστών. Τα οιστρογόνα δρουν για να εμποδίσουν την έκκριση RANKL, καταστέλλοντας τον σχηματισμό νέων οστεοκλαστών και προωθώντας την απόπτωση των ήδη υπαρχόντων (1-2).

Αυξητική ορμόνη

Είναι ορμόνη που εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Προάγει την επιμήκυνση των οστών διεγείροντας την ωρίμανση και την κυτταρική διαίρεση των χονδροκυττάρων στους επιφυσσιακούς δίσκους. Ελαττώνει την απέκκριση ασβεστίου μέσω των ούρων αλλά αυξάνει την εντερική απορρόφηση Ca^{++} (1-2). Έχει βρεθεί ότι ο προγραμματισμός της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης ή η ευαισθησία σε αυτήν λόγω περιβαλλοντικών επιδράσεων κατά την πρώιμη ανάπτυξη, εξηγεί πιθανών το γεγονός ότι η καθυστερημένη ανάπτυξη στη νηπιακή ηλικία σχετίζεται με χαμηλή οστική μάζα κατά την ενήλικη ζωή. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένους άντρες 63-73 ετών, βρέθηκε ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις της αυ-

ξητικής ορμόνης οδηγούν στην παραγωγή IGF-I και διατηρούν την επιμετάλλωση των οστών στην ενήλικη ζωή. Ωστόσο, η έκκριση της GH συνολικά, σχετίζεται αρνητικά με την οστική πυκνότητα στην ενήλικη ζωή. Αυτό το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του προφίλ της έκκρισης της GH συσχετίζεται με την ανάπτυξη κατά τη βρεφική ηλικία και μπορεί να προγραμματιστεί από περιβαλλοντικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ή κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο (17).

IGF-I

Ο IGF-1 είναι ένα μείζον αναβολικό σήμα τόσο για τη εμβρυική όσο και για μεταγεννητική ανάπτυξη του σκελετού και διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην κανονική ανάπτυξη του σκελετού των θηλαστικών. Ο τρόπος δράσης του IGF-1 στο οστό συμβαίνει μέσω ενδοκρινικών, αυτοκρινών και παρακρινών οδών. Υπό την επίδραση της αυξητικής ορμόνης, ο IGF-I εκκρίνεται από το ήπαρ, εισέρχεται στο αίμα και δρα συνεργιστικά μαζί της προάγοντας την κυτταρική διαίρεση των υπό διαφοροποίηση χονδροκυττάρων. Επιπλέον, η σηματοδότηση του IGF-I είναι επίσης πολύ σημαντική για την φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία του οστεοβλάστη, καθώς διεγείρει την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την παραγωγή οστεοειδούς σε καλλιέργεια οστεοβλαστικών κυττάρων. Ακόμη, ο IGF-1 είναι επίσης ένας κρίσιμος μεσολαβητής των αναβολικών δράσεων της παραθορμόνης στα οστά. Στα χονδροκύτταρα, τα αντισώματα έναντι του IGF-1 αποκλείουν την ικανότητα της PTH και της πρωτεΐνης που σχετίζεται με το πεπτίδιο που ομοιάζει στην παραθορμόνη (PTHrP) να διεγείρει τη σύνθεση χονδροϊτίνης, μιας πρωτεογλυκάνης που παρέχει στον μεσοσπονδύλιο δίσκο και στον χόνδρο την ικανότητα να αντιστέκονται στα συμπιεστικά φορτία. Μια τέτοια υποβάθμιση έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη της αρθρίτιδας (1-2, 18).

Ινσουλίνη

Εκτός από τον γνωστό της ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, έχει βρεθεί ότι η ινσουλίνη επηρεάζει την οστική ανάπτυξη και φυσιολογία, ρυθμίζοντας τη λειτουργία των οστεοβλαστών. Αυτό συμβαίνει διότι οι οστεοβλάστες εκφράζουν υποδοχείς ινσουλίνης και η έκθεσή τους σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης αυξάνει διάφορους οστικούς αναβολικούς δείκτες, όπως τη σύνθεση του κολλαγόνου και την παραγωγή της αλκαλικής φωσφατάσης. Επιπλέον, η ινσουλίνη καταστέλλει τον αναστολέα του Runx2, τον Twist2, ο οποίος προάγει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών που είναι απαραίτητη για τον φυσιολογικό σχηματισμό ο-

στού ενώ επάγει την παραγωγή της οστεοκαλσίνης. Η ινσουλίνη ασκεί θετική αυξητική επίδραση στη διαφοροποίηση των κυττάρων και στην κυτταρική διαίρεση αυξάνοντας τον σχηματισμό οστού, ενώ είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική παραγωγή του IGF-I. Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι η έγχυση ινσουλίνης μπορεί να διατηρήσει και μερικώς να αποκαταστήσει την σκελετική ακεραιότητα σε ποντίκια που πάσχουν από διαβήτη τύπου I (1-2, 19-20).

Παραθορμόνη (PTH)

Είναι μια ορμόνη που παράγεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες και η παραγωγή της ελέγχεται από τη συγκέντρωση του εξωκυττάριου ασβεστίου. Όταν αυτό μειώνεται, διεγείρεται η έκκριση της παραθορμόνης ενώ όταν αυξάνεται συμβαίνει το αντίθετο. Η παραθορμόνη εξασκεί πολλαπλές δράσεις οι οποίες αυξάνουν τη συγκέντρωση ασβεστίου στο πλάσμα του αίματος, αντισταθμίζοντας έτσι τη μειωμένη συγκέντρωσή του η οποία αρχικά διέγειρε την έκκριση αυτής της ορμόνης. Η πρώτη δράση της είναι η άμεση αύξηση της οστικής απορρόφησης από τους οστεοκλάστες. Οι ώριμοι οστεοκλάστες δεν έχουν υποδοχείς PTH, επομένως η PTH δεσμεύεται με υποδοχείς των οστεοβλαστών, γεγονός που προκαλεί την απελευθέρωση κυτταροκινών, οι οποίες προάγουν την αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των ώριμων οστεοκλαστών. Η δεύτερη δράση της παραθορμόνης είναι η άμεση διέγερση του σχηματισμού της 1,25 διϋδροξυβιταμίνης D₃ και η τρίτη είναι η αύξηση της νεφρικής σωληναριακής επαναρρόφησης ασβεστίου (1-2).

Κορτιζόλη

Είναι ορμόνη που εκκρίνεται από τον επινεφριδιακό φλοιό ως απόκριση σε εντασιογόνα κατάσταση. Όταν η συγκέντρωσή της είναι υψηλή αναστέλλεται ο σχηματισμός του οστού αναστέλλοντας την πρωτεϊνική σύνθεση στους οστεοβλάστες. Επίσης ελαττώνει την απορρόφηση Ca⁺⁺ από το έντερο και αυξάνει τη νεφρική απέκκρισή του. Η ελάττωση της συγκέντρωσής του ασβεστίου στο πλάσμα αυξάνει την έκκριση της παραθορμόνης διευκολύνοντας έτσι την επαναρρόφηση οστού (1-2).

Θυρεοειδικές ορμόνες (T4 και T3)

Εκκρίνονται από τον θυρεοειδή αδένα σε απόκριση της απελευθέρωσης ορμόνης διέγερσης θυρεοειδούς (TSH) από την πρόσθια υπόφυση. Είναι απαραίτητες για τη σύνθεση της αυξητικής ορμόνης, οι επιδράσεις της οποίας στο σκελετικό σύστημα αναφέρθηκαν παραπάνω. Οι θυρεοειδικές ορμόνες μπορεί να προκαλέσουν υπερασβεσταιμία, υπερασβεστουρία και σε μερικές περιπτώσεις οστεοπόρωση. Οι οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα έχουν υποδοχείς για την T3 (1, 14).

2.5 Μεταβολικά νοσήματα του οστίτη ιστού

Οι περισσότερες ασθένειες των οστών προκύπτουν ως αποτέλεσμα ανωμαλιών που εμφανίζονται κατά τον κύκλο αναδόμησης του οστού. Ορισμένες από αυτές τις ανωμαλίες οφείλονται σε ελλείψεις απαραίτητων μορίων, όπως φαίνεται και στον πίνακα 2-2. Στη συνέχεια, περιγράφονται μερικές από τις σημαντικότερες ασθένειες που σχετίζονται με τον οστίτη ιστό.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2-2 : Απαραίτητα μόρια του κύκλου αναδόμησης οστού και συνέπειες από την έλλειψή τους (Ralston, 2017)			
Παράγοντας	Διαδικασία	Λειτουργία	Συνέπειες έλλειψης
M-CSF	Οστεοκλαστική διαφοροποίηση	Κυτταροκίνη	Οστεοπέτρωση, έλλειψη οστεοκλαστών και μακροφάγων
RANK	Οστεοκλαστική διαφοροποίηση	Υποδοχέας	Οστεοπέτρωση, έλλειψη οστεοκλαστών
RANKL	Οστεοκλαστική διαφοροποίηση	Συνδέτης για το RANK	Οστεοπέτρωση, έλλειψη οστεοκλαστών
OPG	Οστεοκλαστική διαφοροποίηση	Ανταγωνιστής του RANK	Οστεοπόρωση, αυξημένη οστική απορρόφηση, ασβεστοποίηση αγγείων
Καθεψίνη Κ	Οστεοκλαστική διαφοροποίηση	Πρωτεολυτικό ένζυμο	Οστεοπέτρωση, οι οστεοκλάστες δεν μπορούν να απορροφήσουν τις πρωτεΐνες του οστού

LRP5	Οστεοβλαστική διαφοροποίηση	Υποδοχέας	Πρόωρη οστεοπόρωση και αμφιβληστροειδοπάθεια (οι μεταλλάξεις ενεργοποίησης προκαλούν υψηλή οστική μάζα)
Cbfa1	Οστεοβλαστική διαφοροποίηση	Μεταγραφικός παράγοντας	Απουσία οστού: η γονιδιακή ανεπάρκεια προκαλεί κλειδο-κρανιακή δυσπλασία
SOST	Οστεοβλαστική διαφοροποίηση	Αναστέλλει τον σχηματισμό οστού, εμποδίζοντας την δέσμευση του Wnt με το LRP5	Οστεοσκλήρωση, αυξημένη οστική μάζα
Wnt	Οστεοβλαστική διαφοροποίηση	Συνδέτες για το LRP5	Μειωμένος σχηματισμός οστού, χαμηλή οστική μάζα
B-κατενίνη	Οστεοβλαστική διαφοροποίηση	Μεταγραφικός παράγοντας	Μειωμένος σχηματισμός οστού, χαμηλή οστική μάζα

2.5.1 Οστεοπέτρωση

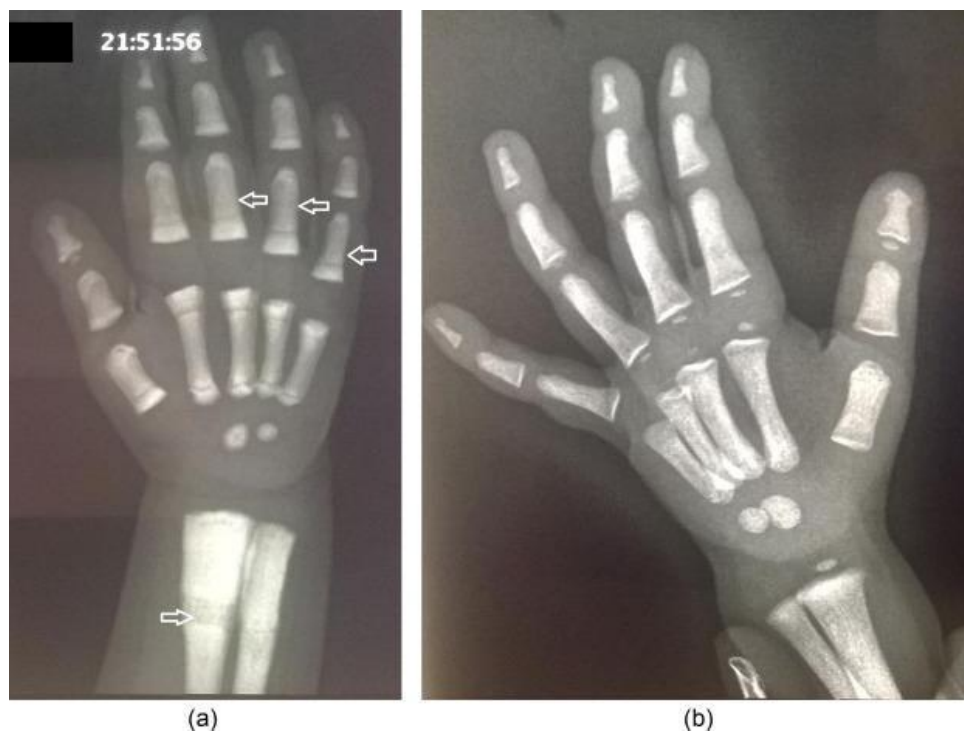
Ο όρος οστεοπέτρωση περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα κληρονομικών σκελετικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας, μέσω μείωσης της δραστηριότητας των οστεοκλαστών και την επακόλουθη δυσκολία στην οστική απορρόφηση και αναδιαμόρφωση, αλλά και από αυξημένη οστική ευθραυστότητα. Ουσιαστικά οι οστεοκλάστες εμφανίζουν λειτουργικές βλάβες και δεν μπορούν να αποδομήσουν το οστό ενώ υπάρχει συνεχής οστεοβλαστική λειτουργία.

Μπορεί να περιγραφεί σε 2 κύριες μορφές: αυτοσωμική υπολειπόμενη κακοήγη οστεοπέτρωση και καλοήγη αυτοσωμική επικρατής οστεοπέτρωση. Η υπολειπόμενη είναι γενικά θανατηφόρα κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής, με ορισμένους επιζώντες που μπορεί να φτάσουν μέχρι την παιδική ηλικία ή την πρόωρη εφηβεία. Η επικρατής, από την άλλη μεριά, διακρίνεται σε δύο τύπους και φαίνεται ότι έχει ηπιότερη συμπτωματολογία συγκριτικά με την υπολειπόμενη.

Οι οστεοκλαστικές βλάβες πιθανότατα οφείλονται σε έλλειψη του αυξητικού παράγοντα

M-CSF ή/και σε έλλειψη των επαγόμενων από το RANK μεταγραφικών παραγόντων c- fos, NFATc1 / NFAT2 και NF-κB. Έτσι παρατηρείται σταθερή αύξηση της πυκνότητας του οστού, νευρολογικές βλάβες λόγω παραμόρφωσης των οστικών τρημάτων μέσα από τα οποία διέρχονται τα νεύρα καθώς και αιματολογικές διαταραχές λόγω της πλήρωσης των κοιλοτήτων του μυελού των οστών. Συχνά σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν νανισμό, υδροκέφαλο, οστεομυελίτιδα και από του στόματος επιπλοκές όπως ελλείποντα δόντια, υποπλασία σμάλτου, διαταραχές στην οδοντογένεση και διάφορες περιοδοντικές ανωμαλίες.

Όσον αφορά τις μέχρι τώρα θεραπείες της οστεοπέτρωσης, πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μπορεί να είναι χρήσιμη σε πολλές περιπτώσεις αυτοσωμικών υπολειπόμενων μορφών, ωστόσο παραμένει μια επικίνδυνη διαδικασία με πολλές επιπλοκές. Σχετικά με τις αυτοσωμικές επικρατείς μορφές επί του παρόντος, δεν υπάρχουν αποδεκτές θεραπείες και για πολλούς ασθενείς με είτε υπολειπόμενους είτε επικρατείς τύπους οστεοπέτρωσης, η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική (π.χ. μεταγγίσεις αίματος στην περίπτωση ανεπάρκειας του μυελού των οστών, συχνές ορθοπεδικές παρεμβάσεις για την προσπάθεια σταθεροποίησης των καταγμάτων κλπ.). Οι μελλοντικές προσεγγίσεις θα μπορούσαν να βασίζονται στη γονιδιακή θεραπεία, τουλάχιστον για τις σοβαρές μορφές, η οποία θα αναφερθεί εκτενώς στο κεφάλαιο 6 (1, 9, 21-23).



Εικόνα 2-8 Ακτινογραφία χειρός αγοριού 18 μηνών με κακοήγη υπολειπόμενη οστεοπέτρωση. Στην εικόνα αριστερά διακρίνεται η τυπική εμφάνιση οστών εντός οστού (περιοχές με βέλη). Δεξιά, είναι ο ίδιος ασθενής, ένα χρόνο μετά την θεραπεία με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, όπου παρατηρείται ομοιογενής κατανομή της πυκνότητας των μυελικών οστών. (El-Sobky Tamer Ahmed, El-Haddad Alaa, Elsobky Ezzat, Elsayed Solaf M., Sakr Hossam Moussa. Reversal of skeletal radiographic pathology in a case of malignant infantile osteopetrosis following hematopoietic stem cell transplantation. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2017 2017/03/01;48(1):237-243)

2.5.2 Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι μια συστηματική σκελετική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και υποβαθμισμένη μικροαρχιτεκτονική, με επακόλουθη αύξηση της ευθραυστότητας των οστών και της ευαισθησίας στο κάταγμα, ιδιαίτερα του σπονδυλικού σώματος, του μακρινού αντιβραχίου και του εγγύς μηριαίου οστού. Τα κατάγματα που προκύπτουν από την οστεοπόρωση προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η συχνότητα εμφάνισής τους αυξάνεται στις ανεπτυγμένες χώρες ως αποτέλεσμα της αύξησης του ποσοστού ηλικιωμένων στον πληθυσμό. Οι κυριότερες αιτίες της οστεοπόρωσης συνοψίζονται στον πίνακα 2-3.

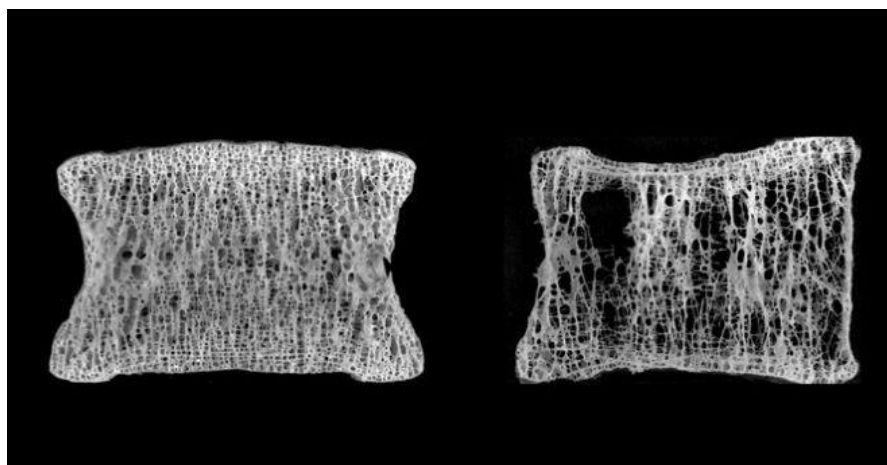
ΠΙΝΑΚΑΣ 2-3 : Παράγοντες που αυξάνουν την απώλεια οστού (Eastell, 2017)	
Κατηγορία	Παράγοντας
Ορμόνες φύλου	Εμμηνόπαυση
	Ωοθηκεκτομή
	Αμηνόρροια
Ασθένειες	Σύνδρομο Cushing
	Υπερθυρεοειδισμός
	Υπερπαραθυρεοειδισμός
Τρόπος ζωής	Κάπνισμα
	Κατάχρηση αλκοόλ
	Κατάκλιση
Γενετικό υπόβαθρο	Γυναικείο φύλο
	Οικογενειακό ιστορικό
	Λευκή φυλή
Διατροφή	Νάτριο
	Καφεΐνη
Σωματικό βάρος	Αδύνατο σώμα
Φαρμακοθεραπεία	Γλυκοκορτικοειδή
	Θυροξίνη
	Ηπαρίνη
	Διουρητικά
	Αναστολείς αρωματάσης

Ένας πιο πρακτικός ορισμός είναι με βάση την οστική πυκνότητα (BMD). Η BMD συνήθως αξιολογείται κλινικά με απορροφησιμετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA), μια τεχνολογία (δυσδιάστατη) που μετρά ολοκληρωμένα την οστική πυκνότητα στις φλοιώδεις και σπογγώδεις περιοχές σε ορισμένες σκελετικές περιοχές. Η BMD ενός μεγαλύτερου ατόμου συγκρίνεται με τη μέση τιμή BMD ενός ατόμου του ίδιου φύλου στην ηλικία των 30 ετών και τα αποτελέσματα εκφράζονται σε μονάδες τυπικής απόκλισης, το λεγόμενο «σκορ T». Εάν η βαθμολογία T είναι ίση με ή μικρότερη από -2,5, μπορεί να γίνει διάγνωση της οστεοπόρωσης (24-25).

Η οστεοπόρωση προκαλείται από μια σχετική υπερλειτουργία των οστεοκλαστών. Η απώλεια της θεμέλιας ουσίας του οστού είναι σημαντική και έτσι αυξάνονται οι πιθανότητες εμφάνισης καταγμάτων, κυρίως στις περιοχές με υψηλή περιεκτικότητα σπογγώδους οστού (π.χ. σπονδυλική στήλη, ισχία), επειδή αυτό είναι το πιο μεταβολικά ενεργό χάνεται και πιο γρήγορα κατά την αύξηση του ρυθμού οστικής απορρόφησης. Οι γυναίκες είναι πιο ευάλωτες στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης μετά την εμμηνόπαυση λόγω της ανεπάρκειας των οιστρογόνων (τα οποία διεγείρουν την παραγωγή OPG) ενώ η ασθένεια αυτή έχει συνδεθεί με αυξημένα επίπεδα RANKL σε κύτταρα μυελού των οστών γυναικών που την εμφανίζουν. Οι αλληλεπιδράσεις RANKL-RANK ενισχύονται λόγω της απουσίας της αναστολής που προκαλείται από την OPG.

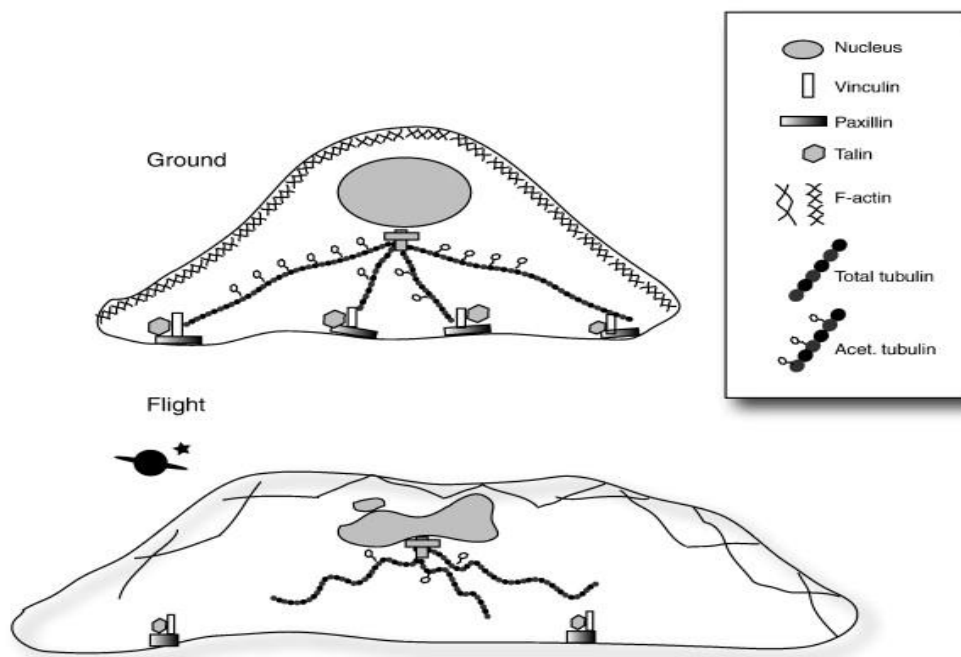
Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της οστεοκλαστογένεσης αλλά και της αύξησης της δραστηριότητας των οστεοκλαστών. Εκτός από τη ρύθμιση των συγκεντρώσεων τόσο του RANKL όσο και του OPG, τα οιστρογόνα φυσιολογικά καταστέλλουν επίσης την έκφραση μιας ποικιλίας άλλων κυτοκινών που παράγονται από κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών, οι οποίες έχουν αποδειχθεί ότι παίζουν ρόλο στην απορρόφηση των οστών (M-CSF, TNF- α , IL-1, IL-6 κλπ.) μέσω της διέγερσης της διαφοροποίησης των πρόδρομων οστεοκλαστών σε οστεοκλάστες. Πέραν του ρόλου τους στη μεσολάβηση της οστεοκλαστογένεσης και της δράσης των οστεοκλαστών, τα οιστρογόνα απεδείχθη επίσης ότι μεσολαβούν στην απόπτωση τόσο των πρόδρομων οστεοκλαστών όσο και των ώριμων οστεοκλαστών μέσω της ρύθμισης της μεταγραφικής δραστηριότητας.

Η οστεοπόρωση ωστόσο μπορεί να εκδηλωθεί και σε ηλικιωμένους άνδρες. Σε αντίθεση με τις γυναίκες, οι οποίες υποβάλλονται σε μια φυσική, ηλικιακά συνδεδεμένη, απότομη μείωση των συγκεντρώσεων των φυλετικών ορμονών κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης, οι άνδρες δεν εμφανίζουν ένα ισοδύναμο αυτής. Αντίθετα, οι άνδρες υποβάλλονται σε αύξηση κατά 2 φορές των συγκεντρώσεων της σφαιρίνης που συνδέονται με τις φυλετικές ορμόνες (SHBG) κατά τη διάρκεια της ζωής. Λόγω αυτής της αύξησης, οι ποσότητες βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης μειώνονται κατά περίπου τα δύο τρίτα κατά τη διάρκεια της ζωής των ανδρών. Επιπλέον, επειδή η τεστοστερόνη μπορεί να υποβληθεί σε αρωματοποίηση σε οιστρογόνα, οι συγκεντρώσεις των βιοδιαθέσιμων οιστρογόνων επίσης μειώνονται κατά 50% με τη γήρανση. Επιπροσθέτως, η οστεοπόρωση μπορεί να εμφανιστεί, μεταξύ άλλων, και σε ασθενείς που βρίσκονται σε μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ερυθρματώδη λύκο, καταστάσεις δυσαπορρόφησης (κοιλιοκάκη, ΙΦΝΕ, βαριατρικό χειρουργείο) και σε αυτούς που υφίστανται παρατεταμένη κατάκλιση (1, 9, 25-26).



Εικόνα 2-9 Υγιές σπονδυλικό οστό (αριστερά) και το αντίστοιχο οστεοπορωτικό (δεξιά)

Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει η εμφάνιση οστεοπόρωσης στους αστροναύτες. Το μέγεθος και το σχήμα του ώριμου σκελετού επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από το μέγεθος της δραστηριότητας και της δύναμης που εφαρμόζεται σε περιβάλλον 1G (οι βαρυντικές συνθήκες που επικρατούν στη Γη). Τα διαστημικά ταξίδια παράγουν μια μοναδική κατάσταση σκελετικής εκφόρτωσης επειδή δεν υπάρχει βαρύτητα, με αποτέλεσμα να παρατηρείται στους αστροναύτες απώλεια οστικής μάζας που εμφανίζεται ως δευτεροπαθής οστεοπόρωση. Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 2, τα οστεοκύτταρα είναι ευαίσθητα και μπορούν να αποκριθούν άμεσα σε συνθήκες τροποποιημένης βαρύτητας, ανιχνεύοντας τη ροή του ρευστού μέσα στα κανάλια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή μορίων σηματοδότησης τα οποία θα μπορούσαν να διαμορφώσουν τον σχηματισμό οστού μέσω οστεοβλαστών και την οστική επαναρρόφηση μέσω οστεοκλαστών. Επιπλέον, λόγω των συνθηκών έλλειψης βαρύτητας ατροφούν και τα παραθυλακιώδη κύτταρα που εκκρίνουν καλσιτονίνη, με αποτέλεσμα την αύξηση της οστεοκλαστογένεσης.



Εικόνα 2-10 Μοντέλο κυτταρικών αλλαγών σε οστεοβλάστες που εκτίθενται σε συνθήκες έλλειψης βαρύτητας, συγκριτικά με αυτούς που βρίσκονταν στο έδαφος (Nabavi Noushin, Khandani Arian, Camirand Anne, Harrison Rene E. Effects of microgravity on osteoclast bone resorption and osteoblast cytoskeletal organization and adhesion. Bone. 2011 2011/11/01/;49(5):965-974).

Η έλλειψη βαρύτητας οδηγεί σε αύξηση της οστικής απορρόφησης και μείωση του σχηματισμού οστών. Ως αντίδραση στην εκφόρτωση, το ασβέστιο απελευθερώνεται από τα οστά και προκαλεί μια πτώση της συγκέντρωσης της κυκλοφορούσας 1,25-διυδροξυβιταμίνης D και οδηγεί σε μείωση της απορρόφησης ασβεστίου. Επιπλέον, διαταράσσεται η κυτταρική ακεραιότητα των οστεοβλαστών, οι οποίοι παρουσιάζουν βράχυνση των μικροσωληνίσκων τους, μικρότερες εστιακές συμφύσεις, λιγότερο προφανές δίκτυο F-ακτίνης ενώ εμφανίζουν σημαντικά διαταραγμένους και συχνά κατακερματισμένους ή συμπυκνωμένους πυρήνες, όπως φαίνεται και στην εικόνα 2-10. Τέλος, οι συνθήκες έλλειψης βαρύτητας ενισχύουν την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Όσο μεγαλύτερη είναι η χρονική διάρκεια της αποστολής, τόσο περισσότερο χάνονται τα οστά και το ασβέστιο (27-29).

Η συχνότητα εμφάνισης τόσο της οστεοπόρωσης όσο και της καρδιαγγειακής νόσου αυξάνεται λόγω της γήρανσης του πληθυσμού. Αυτές οι δύο ασθένειες θεωρούνταν παλιότερα ανεξάρτητες μεταξύ τους, μέχρις ότου οι επιδημιολογικές μελέτες παρήγαγαν αδιαμφισβήτητες ενδείξεις σύνδεσης, όπως θα αναφερθεί αναλυτικότερα και στο κεφάλαιο 4.7 (30).

Η μέχρι τώρα θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι φαρμακολογική και έχει στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη μείωση του κινδύνου περαιτέρω καταγμάτων. Τα διαθέσιμα φάρμακα μπορούν να αποτρέψουν την περαιτέρω απώλεια της οστικής μάζας και να μειώσουν τον κίνδυνο νέων καταγμάτων έως και κατά 50% (24). Η θεραπεία χωρίζεται σε δύο κατηγορίες. Στα φάρμακα:

1) που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση (περιορίζουν την απορρόφηση οστού από τους οστεοκλάστες μειώνοντας την ενεργότητά τους) όπως τα διφωσφονικά, οι επιλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων οιστρογόνων, οι ανταγωνιστές της ιντεργκρίνης, οι αναστολείς καθεψίνης K, κλπ.

2) που διεγείρουν τους οστεοβλάστες για την παραγωγή νέου οστού (καλσιτονίνη, 1,25-(OH)₂ D₃, παραθορμόνη, οιστρογόνα όπως η οιστραδιόλη κλπ) (2, 31).

Τελευταία επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν τη χρήση της ωκυτοκίνης και της ρεσβερατρώλης ως πιθανές θεραπείες για την οστεοπόρωση, όπως θα αναφερθεί εκτενώς στα κεφάλαια 4.4 και 4.5 (3, 32-34).

2.5.3 Νόσος Paget

Καλείται και αλλιώς παραμορφωτική οστεΐτιδα. Πρόκειται για μια εντοπισμένη ή πολυεστιακή υπερπλασία του οστού, άγνωστης αιτιολογίας, η οποία προσβάλλει περίπου το 2% του πληθυσμού, τυπικά άτομα άνω των 40 ετών. Μπορεί να συσχετίζεται με λοίμωξη από παραμυξοϊό (26). Έχουν αναφερθεί συγκεκριμένες μεταλλάξεις στο εξόνιο 1 του γονιδίου που κωδικοποιεί το RANK που έχουν συνδεθεί με τη νόσο και έχει δείχθει ότι αυτές οι μεταλλάξεις διαταράσσουν τη λειτουργία του πεπτιδίου σηματοδότησης RANK (9). Οι σκελετικές αλλοιώσεις της νόσου χαρακτηρίζονται από αυξημένη οστεοκλαστική οστική απορρόφηση, αυξημένο αλλά αποδιοργανωμένο σχηματισμό οστού και αυξημένη αγγείωση του οστού. Οι οστεοκλάστες αυξάνονται σε αριθμό και μέγεθος και μπορεί να περιέχουν περισσότερους πυρήνες από το κανονικό. Η αρχική βλάβη πιστεύεται ότι οφείλεται σε τοπική (δηλαδή εστιασμένη σε συγκεκριμένη περιοχή) αύξηση της απορρόφησης οστού από τους οστεοκλάστες. Αυτό ακολουθείται από επιταχυνόμενο σχηματισμό οστού με αποτέλεσμα οι νέες ίνες κολλαγόνου να μην τοποθετούνται με γραμμικό τρόπο αλλά αποδιοργανωμένα.



Εικόνα 2-11 Πόδια και χέρι ασθενών με τη νόσο του Paget

(<http://www.paget.org.uk>)

Το προκύπτον οστό είναι ένα μωσαϊκό υφασμένου και ελασματοειδούς οστού που είναι μηχανικά ανεπαρκές και με αυξημένο κίνδυνο θραύσης ή παραμόρφωσης (Εικόνα 2-11) (35). Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, ενώ σπανίως στην περιοχή αλλοίωσης μπορεί να αναπτυχθεί οστεοσάρκωμα, που είναι ένας κακοήθης οστεοπαραγωγικός όγκος που ξεκινά από το οστό (26).

2.5.4 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Πρόκειται για αυτοάνοσο νόσημα που προσβάλλει κυρίως τις αρθρώσεις, είναι τρεις φορές πιο συχνό στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες και η έναρξή της εντοπίζεται μεταξύ της τρίτης και έκτης δεκαετίας. Οι αλλοιώσεις των αρθρώσεων, που χαρακτηρίζονται από άλγος, δυσκαμψία και δυσμορφία, προκαλούνται από τη φλεγμονή του αρθρικού υμένα. Καθώς η φλεγμονή επεκτείνεται στην επιφάνεια της άρθρωσης, καταστρέφει τον χόνδρο και παράγει ένα στρώμα κοκκιωματώδους ιστού, το οποίο επάγει την καταστροφή του υποκείμενου χόνδρου και την επαναρρόφηση του οστού. Τελικά, ολόκληρη η επιφάνεια της άρθρωσης μπορεί να καταστραφεί και να αντικατασταθεί με ινώδη ιστό, οδηγώντας σε αγκύλωση ή ακαμψία της άρθρωσης (26). Η καταστροφή των αρθρώσεων οφείλεται στην διέγερση της οστεοκλαστογένεσης μέσω του RANKL (36).

Μορφολογικά, η αλλοίωση της άρθρωσης συνίσταται από μια χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή του αρθρικού υμένα και της επιφάνειας της άρθρωσης, με καταστροφή του αρθρικού χόνδρου, ίνωση γύρω από την άρθρωση και οστεοπόρωση του περιβάλλοντος οστού που προκαλείται από την αχρησία (26).



Εικόνα 2-12 Αλλοιωμένες αρθρώσεις ασθενούς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

2.5.5 Ραχίτιδα- Οστεομαλακία

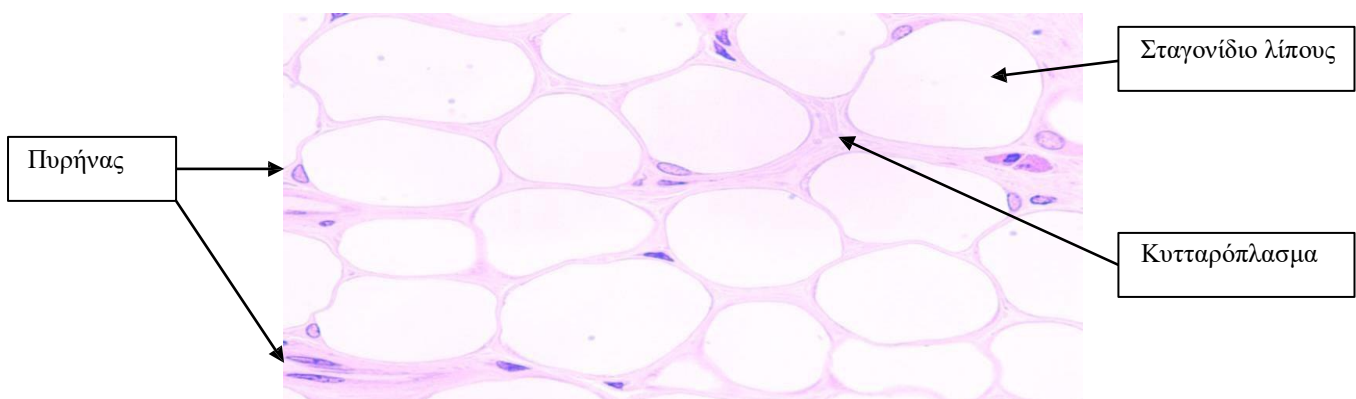
Είναι σχετικά σπάνιες καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από μαλάκυνση του οστού. Διαφέρουν από την οστεοπόρωση ως προς το ότι υπάρχει ανεπαρκής εναπόθεση από ασβέστιο και φώσφορο, αφήνοντας περίσσεια πρωτεϊνικής θεμέλιας ουσίας του οστού. Η ραχίτιδα είναι η μορφή της παιδικής ηλικίας με την οστική μαλάκυνση και την ελαττωμένη αύξηση των οστών. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι δευτεροπαθής στην πλημμελή πρόσληψη ή στην πλημμελή αξιοποίηση της βιταμίνης D, με την επακόλουθη άναρχη εναπόθεση του ασβεστίου και του φωσφόρου στο οστό. Η μη θεραπευθείσα ραχίτιδα οδηγεί σε έκδηλα δύσμορφα οστά. Η οστεομαλακία είναι η μορφή των ενηλίκων που χαρακτηρίζεται από την οστική μαλάκυνση και μπορεί να προκαλέσει κατάγματα, ενώ τα επίπεδα ορού της αλκαλικής φωσφατάσης και του ασβεστίου είναι εκτός των φυσιολογικών ορίων (26).



Εικόνα 2-13 Ανήλικος ασθενής με ραχίτιδα

3. Ο ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ- ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

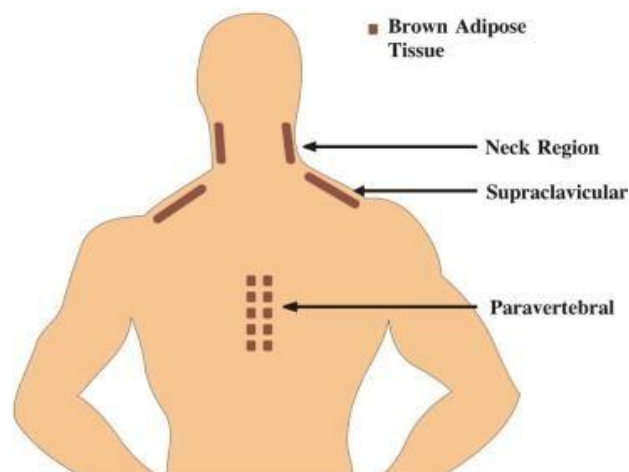
Η μεγαλύτερη ποσότητα του σωματικού λίπους είναι αποθηκευμένη σε εξειδικευμένα κύτταρα που ονομάζονται **λιποκύτταρα**. Το κυτταρόπλασμα αυτών των κυττάρων καταλαμβάνεται σχεδόν καθ' ολοκληρία από μια ενιαία σταγόνα λίπους, το οποίο αποθηκεύεται μέσα σε μεγάλα κενοτόπια όταν υπάρχει περίσσεια τροφής. Συσσωματώματα πολλών λιποκυττάρων συνιστούν τον **λιπώδη ιστό**, που είναι ένας ειδικός τύπος χαλαρού συνδετικού ιστού, το μεγαλύτερο τμήμα του οποίου βρίσκεται υποδόρια. Το υπόλοιπο συναντάται γύρω από τα εν τω βάθει αιμοφόρα αγγεία και στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Ο λιπώδης ιστός είναι ένα εξαιρετικά μεταβολικό ενεργό και ως εκ τούτου βρίθει υψηλής αγγείωσης. Θεωρείται ότι κάθε λιποκύτταρο έχει επαφή με ένα ή περισσότερα τριχοειδή αγγεία. Εκτός από την προσφορά με θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο, το αγγειακό σύστημα είναι σημαντικό και για τη μεταφορά αυξητικών παραγόντων, ορμονών και κυτοκινών, οι οποίες είναι απαραίτητες για την επιβίωση και τη διατήρηση των λιποκυττάρων. Το σύστημα αγγείωσης είναι επίσης πολύ σημαντικό για την απομάκρυνση των άχρηστων ουσιών από τον λιπώδη ιστό, καθώς και να μεταφέρει την απελευθερωμένη ενέργεια υπό τη μορφή λιπαρών οξέων στους περιφερειακούς ιστούς. Ο λιπώδης ιστός συνήθως αντιπροσωπεύει περίπου το 15% της μάζας στους άνδρες και το 21% στις γυναίκες. Περίπου το 65% της μάζας του λιπώδους ιστού είναι τριγλυκερίδια. Ο ιστός αυτός δε διαδραματίζει μόνο αποταμιευτικό ρόλο αλλά και ενδοκρινικό, καθώς εκκρίνει ορμόνες απαραίτητες για τη ρύθμιση του μεταβολισμού (1, 14, 37).



Εικόνα 3-1 Ο λιπώδης ιστός όπως φαίνεται στο μικροσκόπιο. Διακρίνονται τα σταγονίδια λίπους και οι πυρήνες των κυττάρων. (http://histology.med.yale.edu/connective_tissue/connective_tissue_reading.php)

3.1 Μορφολογία του λιπώδους ιστού

Τα λιποκύτταρα, τυπικώς κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες: λευκά, φαιά και μπεζ. Τα **λευκά** αποθηκεύουν ενέργεια με τη μορφή τριγλυκεριδίων, και απελευθερώνουν λιπαρά οξέα σε περιπτώσεις που ο οργανισμός στερείται ενέργειας. Εμφανίζουν επίσης ενδοκρινή λειτουργία καθώς εκκρίνουν διάφορες αδιποκίνες. Η δεύτερη κατηγορία είναι το **φαιό λίπος**, που αποτελεί ένα μικρό ποσοστό του συνολικού λίπους του σώματος. Υπάρχει πιο άφθονο στα βρέφη αλλά και στους ενήλικες και βρίσκεται μεταξύ των ωμοπλάτων, στον αυχένα, κατά μήκος των μεγάλων αγγείων στο θώρακα και την κοιλιά και σε άλλες θέσεις του σώματος. Τα φαιά λιποκύτταρα καθώς και τα αντίστοιχα αγγεία εμφανίζουν εκτεταμένη συμπαθητική νεύρωση. Αυτό συμβαίνει σε αντίθεση με τις αποθήκες του λευκού λίπους, στις οποίες ορισμένα λιποκύτταρα μπορεί να εμφανίζουν νεύρωση, ωστόσο η κύρια συμπαθητική νεύρωση αφορά αποκλειστικά στα αγγεία του αίματος. Επίσης, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, τα λευκά λιποκύτταρα έχουν μόνο ένα μεγάλο σταγονίδιο λίπους, ενώ τα κύτταρα του φαιού λιπώδους ιστού περιέχουν πολλά μικρά σταγονίδια λίπους καθώς επίσης και πολλά μιτοχόνδρια. Στα τελευταία παρατηρείται μια εσωτερική αγωγιμότητα πρωτονίων που παράγει ATP αλλά επίσης υπάρχει και μια δεύτερη αγωγιμότητα πρωτονίων που δεν παράγει ATP. Αυτή η αγωγιμότητα "βραχέος κυκλώματος" εξαρτάται από την πρωτεΐνη αποσύζευξης (UCP1) 32-kDa, η οποία προκαλεί την αποσύζευξη του μεταβολισμού και τη δημιουργία ATP με αποτέλεσμα να παράγεται περισσότερη θερμότητα. Τέλος, όσον αφορά τα **μπεζ** λιποκύτταρα, αυτά προσομοιάζουν με τα φαιά, με έκφραση της UCP-1 που αυξάνεται μέσα στα λευκά λιποκύτταρα σε απάντηση στο κρύο ή σε κατεχολαμινική διέγερση (1, 14, 38-39).



Εικόνα 3-2 Οι περιοχές του σώματος στις οποίες εντοπίζεται το φαιό λίπος. (Rajan Sujith, Gupta Abhishek, Beg Muheeb, Shankar Kripa, Srivastava Ankita, Varshney Salil, et al. Adipocyte transdifferentiation and its molecular targets. Differentiation. 2014 2014/06/01;87(5):183-192.)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-1 : Διαφορές μεταξύ λευκών και φαιών λιποκυττάρων (Rajan, 2014)	
Λευκό λιποκύτταρο	Φαιό λιποκύτταρο
Αναπτύσσεται μετά τη γέννηση	Αναπτύσσεται σε νεογνικό στάδιο
Αυξάνεται με την ηλικία	Μειώνεται με την ηλικία
Μεγάλο σε μέγεθος	Μικρό σε μέγεθος
Ένα σταγονίδιο λίπους	Πολλά σταγονίδια λίπους
Χαμηλή συγκέντρωση σιδήρου	Υψηλή συγκέντρωση σιδήρου
Λίγα μιτοχόνδρια με λεπτή μεμβράνη	Πολλά μιτοχόνδρια με παχιά μεμβράνη
Φτωχή αγγείωση	Υψηλή αγγείωση
Εντοπίζεται σε υποδόρια, σπλαχνικά και επιδιδυμικά επιθέματα λίπους	Εντοπίζεται σε υπερκλείδιες, τραχηλικές και παρασπονδυλικές περιοχές
Λίγοι β_3 αδρενεργικοί υποδοχείς	Πολλοί β_3 αδρενεργικοί υποδοχείς
Λιγότερο ευαίσθητο στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα	Περισσότερο ευαίσθητο στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα
Δεν εκφράζει την UCP1	Υψηλή έκφραση UCP1

3.2 Ανάπτυξη του λιπώδους ιστού

Ορισμένα λιποκύτταρα εμφανίζονται στη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης αλλά ο αριθμός τους αυξάνεται πολύ μετά τη γέννηση. Η αύξηση οφείλεται τόσο στη μιτωτική διαίρεση των λιποκυττάρων όσο και στη μετατροπή των προϋπάρχοντων προ-λιποκυττάρων (προέρχονται από τους ινοβλάστες) σε νέα λιποκύτταρα. Η διαφοροποίηση αυτή προάγεται από τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων λιπαρών οξέων, ιδιαίτερα των κορεσμένων.

Η διαφοροποίηση των λιποκυττάρων προϋποθέτει τη δράση μια πυρηνικής πρωτεΐνης-υποδοχέα - ανήκει στην ίδια οικογένεια με τον υποδοχέα της θυροξίνης και των βιταμινών Α και D- που ονομάζεται **PPARγ (ενεργοποιημένος υποδοχέας που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξειδοσωμάτων)**. Ο υποδοχέας αυτός ενεργοποιείται κατά τη δέσμευσή του με τον ειδικό αγωνιστή του που είναι ένας τύπος προσταγλανδίνης. Όταν ο αγωνιστής συνδέεται με τον υποδοχέα PPARγ, διεγείρει τη λιπογένεση προάγοντας την εξέλιξη των προ-λιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα. Αυτό συμβαίνει κυρίως στα παιδιά, διότι η παραγωγή νέων λιποκυττάρων είναι πιο περιορισμένη στους ενήλικους (14).

3.3 Λειτουργίες του λιπώδους ιστού

3.3.1 Αποταμιευτική λειτουργία

Κατά τη διάρκεια περιόδων μεγάλης πρόσληψης υδατανθράκων, ο λιπώδης ιστός μπορεί να μετατρέψει τη γλυκόζη σε λιπαρά οξέα (μέσω του πυροσταφυλικού οξέος και του ακέτυλο-CoA) και στη συνέχεια τα λιπαρά οξέα σε τριγλυκερίδια, τα οποία αποθηκεύονται υπό τη μορφή μεγάλων σταγονιδίων λίπους. Στον άνθρωπο ωστόσο, μεγάλο μέρος της σύνθεσης των λιπαρών οξέων συμβαίνει στα ηπατοκύτταρα. Τα λιποκύτταρα αποθηκεύουν τριγλυκερίδια που φτάνουν από το ήπαρ και το έντερο, ιδίως μετά από γεύματα πλούσια σε λίπη.

Όταν αυξηθούν στον οργανισμό οι ανάγκες για ενέργεια, οι λιπάσες των λιποκυττάρων υδρολύουν τα τριγλυκερίδια και έτσι απελευθερώνουν λιπαρά οξέα στην κυκλοφορία του αίματος (39).

3.3.2 Ενδοκρινική λειτουργία

Η ενεργοποίηση των PPAR γ υποδοχέων (είτε από τα φυσικά τους μόρια ενεργοποίησης είτε από φάρμακα) ευνοεί τον σχηματισμό μικρών λιποκυττάρων στον υποδόριο ιστό καταστρέφοντας μεγαλύτερα λιποκύτταρα στα σπλάχνα. Οι μεταβολές αυτές, με κάποιον τρόπο φαίνεται ότι βελτιώνουν την ικανότητα της ινσουλίνης να ελαττώσει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα.

Ένας ρυθμιστικός παράγοντας που εκκρίνει ο λιπώδης ιστός είναι ο **TNF α (παράγοντας νέκρωσης του όγκου)**, ο οποίος απελευθερώνεται ως κυτταροκίνη από μακροφάγα και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Όταν εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα, ο TNF α ελαττώνει την ικανότητα των σκελετικών μυών να απομακρύνουν τη γλυκόζη από το αίμα ως ανταπόκριση προς την ινσουλίνη. Η έκκριση TNF α είναι αυξημένη στην παχυσαρκία και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ελαττωμένη σε χρήση φαρμάκων που ενεργοποιούν τους υποδοχείς PPAR γ .

Η **αδιπονεκτίνη** είναι ορμόνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και διεγείρει την κατανάλωση γλυκόζης και την οξείδωση λιπαρών οξέων στα κύτταρα των μυών. Μέσω αυτών των δράσεων, η αδιπονεκτίνη αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και έχει αντιδιαβητική δράση. Βρίσκεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στους παχύσαρκους και στους διαβητικούς τύπου 2 (1, 14). Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι η αδιπονεκτίνη είναι ένας πιθανός ανεξάρτητος συνεισφορέας της οστικής πυκνότητας, και αυτό διότι υποδοχείς που ανταποκρίνονται στην αδιπονεκτίνη (Adipo1 και Adipo2) εντοπίζονται σε πρώιμους οστεοβλάστες και σειρές κυττάρων ομοιοζόντων με τους οστεοβλάστες. Επιπλέον, η έκφραση του mRNA της αδιπονεκτίνης, καθώς και η έκκριση αυτής αυξάνεται κατά τη διάρκεια διαφοροποίησης των ανθρώπινων οστεοβλαστών σε καλλιέργεια. Ωστόσο, οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους, δεν κατάφεραν να δείξουν κάποια σημαντική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης αδιπονεκτίνης στην κυκλοφορία του αίματος και δεικτών οστικής πυκνότητας. Ειδικότερα, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 81 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπου το 53% του δείγματος ήταν διαγνωσμένο με οστεοπενία / οστεοπόρωση, βρέθηκε ότι πράγματι η αδιπονεκτίνη δεν παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με δείκτες οστικής μάζας. Εντούτοις, βρέθηκε ότι η αδιπονεκτίνη σχετίζεται θετικά με την OPG και αρνητικά με τον IGF-1, καταδεικνύοντας έναν αναβολικό ρόλο αυτής, ο οποίος μπορεί να συμβάλει στην κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των ορμονών που προέρχονται από τον λιπώδη ιστό και του μεταβολισμού των οστών (40). Τέλος, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 80 υγιείς γυναίκες (προ- και μετά-εμμηνοπαυσιακές) φάνηκε θετική συσχέτιση της αδιπονεκτίνης με τον λόγο OPG/ RANKL (41).

Μια άλλη ορμόνη που παράγεται από τον λιπώδη ιστό και συμβάλλει στην μακροχρόνια

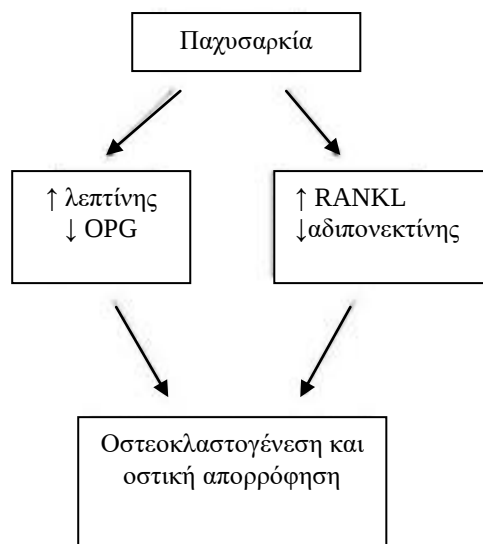
ρύθμιση της πείνας είναι η **λεπτίνη**. Είναι ένα παράδειγμα αδιποκίνης που ρυθμίζει τόσο τη λιπώδη όσο και την οστική μάζα μέσω αναμετάδοσης σημάτων από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), τα οποία ανταποκρίνονται σε θρεπτικά, νευρικά και ορμονικά ερεθίσματα προσδιορίζοντας τα συναισθήματα της πείνας ή του κορεσμού και συνεπώς την πρόσληψη τροφής. Η έκκρισή της αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση του λίπους που αποθηκεύεται, δηλαδή της λιπώδους μάζας σώματος, καταστέλλοντας την όρεξη και ελαττώνοντας την επιπλέον πρόσληψη θερμίδων. Η λεπτίνη δρα στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου και καταστέλλει το νευροπεπτίδιο Υ ενώ διεγείρει την απελευθέρωση της MSH (νευροδιαβιβαστής που ανήκει στην οικογένεια πολυπεπτιδίων μελανοκορτίνης), καταστέλλοντας έτσι την όρεξη. Επιπλέον, η λεπτίνη δρα μέσω του **Συμπαθητικού νευρικού συστήματος** για να ρυθμίσει τον σχηματισμό οστού. Συγκεκριμένα, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και αναστέλλει τη γένεση των οστεοκλαστών, **ενισχύοντας τον σχηματισμό οστού**. Οι περισσότεροι παχύσαρκοι άνθρωποι έχουν αυξημένα επίπεδα έκκρισης λεπτίνης αλλά για άγνωστους λόγους ο υποθάλαμός τους δεν εμφανίζει ευαισθησία προς αυτήν (1, 42-43).

Η ίδια έρευνα που αναφέρθηκε και νωρίτερα (αυτή που πραγματοποιήθηκε σε 80 υγιείς γυναίκες προ- και μετά-εμμηνοπαυσιακές) έδειξε επιπλέον και τη σχέση της λεπτίνης με ορισμένους από τους κυριότερους δείκτες του κύκλου αναδόμησης οστού. Συγκεκριμένα, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της οστεοπροτεγερίνης και της λεπτίνης όπως επίσης και αρνητική συσχέτιση της τελευταίας με τον λόγο OPG/RANKL (41). Όσον αφορά την συσχέτιση της λεπτίνης με την BMD, αυτή έχει βρεθεί από πλήθος ερευνών ότι είναι θετική, και ειδικά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (111).

Μια ενδιαφέρουσα νέα παρατήρηση είναι ότι η έγχυση λεπτίνης στο **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα** (αλλά όχι η ενδοφλέβια χορήγησή της) σε ποντίκια ob/ob (με ανεπάρκεια λεπτίνης) **ελαττώνει τον σχηματισμό οστού**, μέσω της μείωσης με δόσοεξαρτώμενο τρόπο της σύνθεσης και απελευθέρωσης της σεροτονίνης από του νευρώνες του εγκεφάλου, όπως θα αναλυθεί στο κεφάλαιο 4.2. Αυτό το εύρημα συμφωνεί με τις παρατηρήσεις ότι η παχυσαρκία δρα προστατευτικά στην απώλεια οστού. Έτσι πιθανολογείται ότι υπάρχει μια νευροενδοκρινής ρύθμιση της μάζας του οστού μέσω της λεπτίνης (1, 14, 44).

Όλα τα παραπάνω δείχνουν ότι η δράση της λεπτίνης είναι διπλή. Όταν δρα μέσω του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος αυξάνει την οστική απορρόφηση και μειώνει την οστική μάζα, ενώ όταν δρα μέσω του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος επάγει τον σχηματισμό οστού (111).

Συνολικά, τα ευρήματα αυτά δημιουργούν μια νέα υπόθεση μεταξύ της σχέσης του σωματικού λίπους και του οστικού μεταβολισμού, όπως φαίνεται και στην εικόνα 3-3 (41).



Εικόνα 3-3 Σχηματική αναπαράσταση της σχέσης μεταξύ σωματικού λίπους και οστικού μεταβολισμού (Μετάφραση από: Tenta R., Panagiotakos D. B., Fragopoulou E., Nomikos T., Pitsavos C., Chrysohou C., et al. Osteoprotegerin and nuclear factor-kappaB ligand are associated with leptin and adiponectin levels, in apparently healthy women. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2010 Jun;10(2):174-179)

3.4 Ο λιπώδης ιστός του μυελού των οστών (BMAT)

Ο λιπώδης ιστός του μυελού των οστών αναδύεται ως μια ξεχωριστή αποθήκη λίπους σε σχέση με τις υπόλοιπες λιπαροθήκες του σώματος (αποτελεί μάλιστα το 5% του συνολικού σωματικού λίπους), η σημασία της οποίας έχει αποδειχτεί κατά την αλληλεπίδραση οστού και λίπους. Πράγματι, είναι ευρέως γνωστό ότι οι αδιποκίνες και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται από τα λιποκύτταρα, μπορούν άμεσα ή έμμεσα να αλληλεπιδράσουν με τα κύτταρα αναδόμησης του οστού. Σε παθολογικές καταστάσεις όπως η οστεοπόρωση, η αύξηση της ποσότητας του λιπώδους ιστού του μυελού των οστών (BMAT) σχετίζεται με απώλεια της οστικής πυκνότητας κατά τη γήρανση, την εμμηνόπαυση και άλλες μεταβολικές καταστάσεις, όπως η νευρική ανορεξία (38).

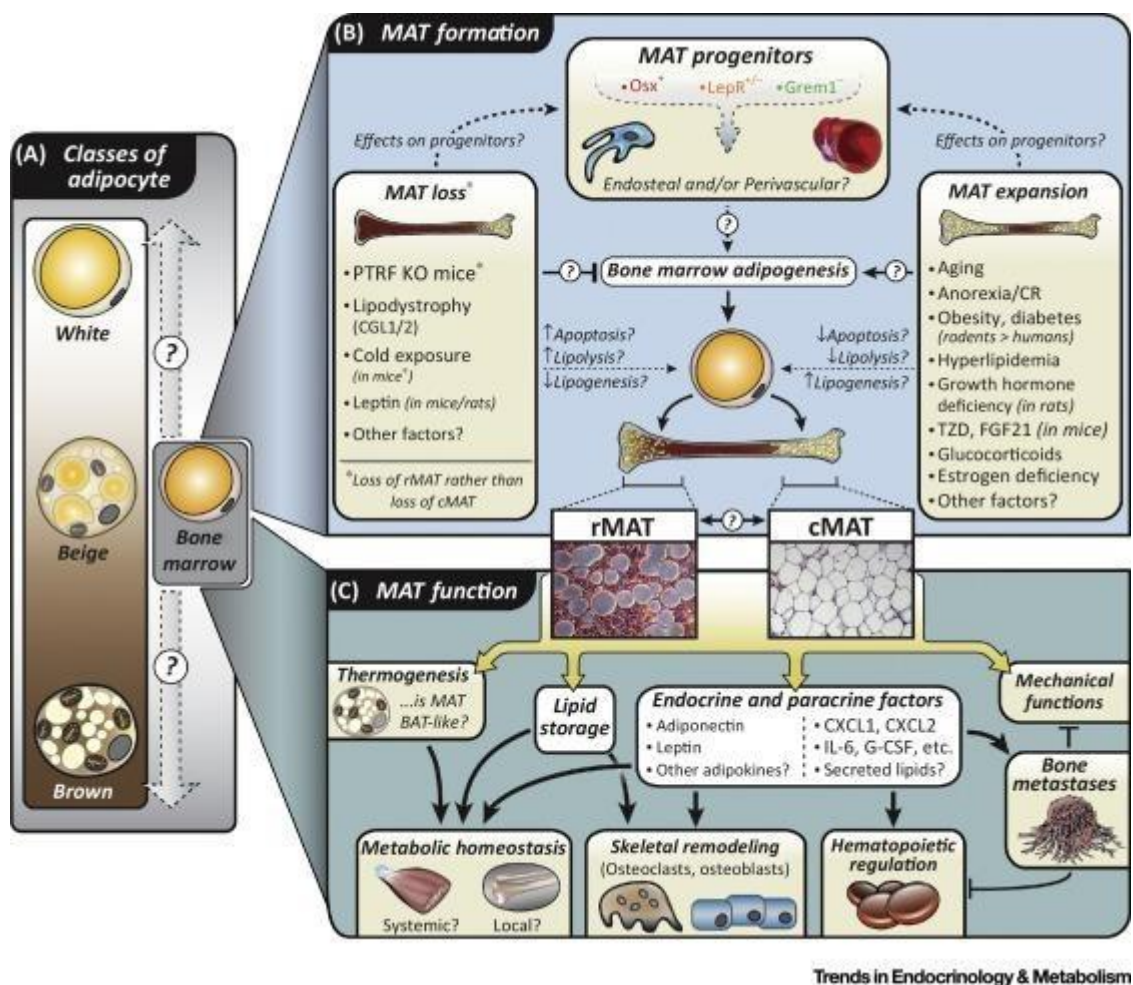
Ο BMAT σχηματίζεται στη γέννηση ή λίγο πριν από αυτήν, σε απομακρυσμένες σκελετικές θέσεις, όπως είναι τα χέρια και τα πόδια. Μετά από αυτή την αρχική αλλαγή, τα λιποκύτταρα του μυελού συνεχίζουν να σχηματίζονται καθ' όλη τη ζωή τους σε αιματοποιητικές περιοχές του μυελού. Το BMAT που είναι συγκεντρωμένο στις προαναφερθείσες απομακρυσμένες σκελετικές περιοχές δίνει σε αυτόν το μυελό των οστών τη χαρακτηριστική «κίτρινη» εμφάνισή του και αναφέρεται ως βασικός λιπώδης ιστός του μυελού των οστών (constitutive marrow adipose tissue

-cMAT). Ο "κόκκινος" μυελός ή ρυθμιζόμενος λιπώδης ιστός του μυελού των οστών, γνωστός ως rMAT (regulated marrow adipose tissue), βρίσκεται σε περιοχές που περιλαμβάνουν τους οσφυϊκούς / θωρακικούς σπονδύλους, τον εγγύτερο σκελετό των άκρων, τον ισχίο και τα πλευρά και περιέχει την πλειονότητα των αιμοποιητικών κυττάρων αλλά μπορεί και να διατηρήσει μια υψηλή ογκομετρική αναλογία λιποκυττάρων. Είναι σημαντικό να προσθέσουμε ότι τα λιποκύτταρα των cMAT και rMAT παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ τους. Επί παραδείγματι, τα λιποκύτταρα rMAT αναπτύσσονται κατά προτίμηση εντός του ερυθρού μυελού καθ' όλη τη διάρκεια ζωής, είναι μικρότερα σε μέγεθος, περιέχουν περισσότερα κορεσμένα λιπίδια και εκφράζουν χαμηλότερα επίπεδα των λιπογενών μεταγραφικών παραγόντων Cebpa και Cebpb. Βάσει αυτών των χαρακτηριστικών, φαίνεται ότι ο rMAT ομοιάζει με τον λευκό λιπώδη ιστό. Αντίθετα, τα λιποκύτταρα cMAT αναπτύσσονται λίγο μετά τη γέννηση, είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος, περιέχουν περισσότερα ακόρεστα λιπίδια και έχουν αυξημένα επίπεδα Cebpa και Cebpb (45).

Συγκριτικά με τον υποδόριο λιπώδη ιστό, ο λιπώδης ιστός του μυελού των οστών είναι χαλαρά συνδεδεμένος και διασκορπισμένος ανάμεσα στα αιμοποιητικά κύτταρα. Υπό αυτή την οπτική, αυτή η διανομή των λιποκυττάρων μπορεί να μην θεωρείται σαν "πραγματικός" λιπώδης ιστός. Τα λιποκύτταρα του BMAT εμφανίζουν όμοια μορφολογία με αυτά του λευκού λιπώδους ιστού αν και είναι μικρότερα σε μέγεθος, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα. Ωστόσο, όσον αφορά τις λειτουργίες του, ο BMAT φαίνεται ότι ομοιάζει περισσότερο με τον φαιό λιπώδη ιστό. Σε κάθε περίπτωση οι υποθέσεις αυτές φαίνεται ότι χρήζουν περεταίρω διερεύνησης.

Μπορεί ορισμένα λιποκύτταρα του BMAT να συνδέονται με τις συστηματικές απαιτήσεις για ενέργεια, ενώ άλλα παρέχουν υποστήριξη για τα γύρω κύτταρα. Για παράδειγμα, οBMAT μπορεί να χρησιμεύσει ως δεξαμενή λιπιδίων, μια θέση αποθήκευσης για εκτοπικά λιπίδια που προστατεύει τους σκελετικούς οστεοβλάστες από λιποτοξικότητα.

Φυσιολογικά, η ποσότητα του BMAT αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, ενώ αναπτύσσεται με διαφορετικό τρόπο συγκριτικά με τον εξωμυελικό λιπώδη ιστό. Επί παραδείγματι, τα λιποκύτταρα του BMAT εμφανίζουν μακροχρόνια τόσο υπερτροφία (αύξηση του μεγέθους τους) όσο και υπερπλασία (αύξηση του αριθμού τους) καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, σε αντίθεση με τον λευκό λιπώδη ιστό (WAT) που για να επεκταθεί στην ενήλικη ζωή βασίζεται κυρίως στην υπερτροφία των κυττάρων του. Επιπλέον, η ποσότητα του BMAT γενικά δεν συσχετίζεται με τις συνήθειες ανθρωπομετρικές παραμέτρους της παχυσαρκίας όπως η αναλογία μέσης προς ισχίο, η ποσότητα σπλαχνικού ή υποδόριου λίπους ή ακόμη και ο δείκτης μάζας σώματος. Συνολικά, ο σχηματισμός BMAT εμφανίζεται επίσης ανεξάρτητα ρυθμισμένος από τον εξωμυελικό λιπώδη ιστό τόσο σε ανθρώπους όσο και σε τρωκτικά.



Εικόνα 3-4 Οι γνωστές και άγνωστες πτυχές του BMAT (Scheller 2016, Marrow Adipose Tissue: Trimming the Fat)

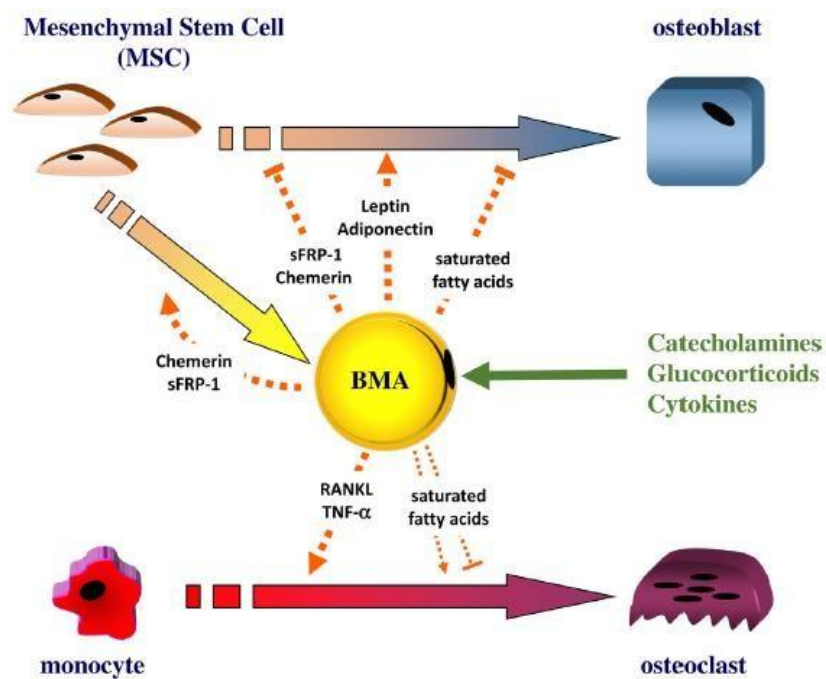
Πέρα από την απλή μαρτυρία της ηλικίας, η διάχυτη ή τοπική συσσώρευση του BMAT έχει περιγραφεί σε διάφορους τύπους οστεοπόρωσης. Φαίνεται ότι το BMAT πιθανόν να συνεισφέρει σε αυτή την μη ισορροπημένη αναδιαμόρφωση του οστού μέσω της διαδικασίας λιπογένεσης καθαντής είτε μέσω της παρακρινούς δραστηριότητάς του. Ωστόσο, η αναστολή του σχηματισμού του σε ορισμένα μοντέλα ποντικών απέτυχε να δημιουργήσει κάποια τροποποίηση στο οστό.

Μέσα στον μυελό των οστών, η λιπογένεση θεωρείται ανταγωνιστική διαδικασία έναντι της οστεοβλαστογένεσης. Η γονιδιακή ανεπάρκεια ή η υπερέκφραση του PPAR γ στα πρόδρομα κύτταρα του μυελού των οστών, οδηγεί σε αυξημένη οστεοβλαστογένεση ή λιπογένεση, αντίστοιχα. Τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι διάφορες καταστάσεις που προάγουν τη λιπογένεση- όπως τα αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών, η ανεπάρκεια των οιστρογόνων, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η ανορεξία, το οξειδωτικό στρες και

η ακινητοποίηση-, περιορίζουν την οστεοβλαστογένεση. Αντιστρόφως, προ-οστεογεννητικοί παράγοντες (αυξητική ορμόνη, ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας 1 (IGF1), πρωτεΐνες Wnt, οιστρογόνα) μειώνουν τη λιπογένεση. Συνεπώς, το ποια από τις δύο διαδικασίες θα ακολουθηθεί εντός του μυελού των οστών καθορίζεται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση συστηματικών και τοπικών μεσολαβητών.

Επί παραδείγματι, το BMA μπορεί να εκκρίνει λεπτίνη και αδιπονεκτίνη, που διεγείρουν άμεσα τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων (MSC) σε οστεοβλάστες. Άλλοι παράγοντες, όπως ο αναστολέας σηματοδότησης του Wnt sFRP1 ή η χημερινή, μπορούν να απελευθερωθούν από τον BMA: αυτοί οι παράγοντες αποδείχθηκαν ότι προάγουν τη λιπογένεση ενώ ρυθμίζουν αρνητικά την οστεοβλαστογένεση.

Από την άλλη πλευρά, ως πηγή RANKL και TNF- α , το BMA μπορεί επίσης να υποστηρίξει την οστεοκλαστογένεση. Το BMA εμφανίζεται πλούσιο σε κορεσμένα λιπαρά οξέα που μπορούν να προκαλέσουν δυσλειτουργία και απόπτωση οστεοβλαστών, μέσω μιας διαδικασίας που καλείται λιποτοξικότητα. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη διαφοροποίηση και την επιβίωση των οστεοκλαστών, αλλά τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Το BMA θα μπορούσε να απελευθερώσει αυτούς τους διαφορετικούς παράγοντες σε απόκριση στις κατεχολαμίνες, τα γλυκοκορτικοειδή και τις κυτταροκίνες (38, 45) (Εικόνα 3-5).



Εικόνα 3-5 Το BMA ως ένα ενεργό κύτταρο στην οστική αναδόμηση (Hardouin P., Rharass T., Lucas S. Bone Marrow Adipose Tissue: To Be or Not To Be a Typical Adipose Tissue? Front Endocrinol (Lausanne). 2016;7:85).

3.5 Μεταβολικά νοσήματα του λιπώδους ιστού

3.5.1 Παχυσαρκία

Ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως η υπερβολική συσσώρευση λίπους σε βαθμό που εγκυμονεί κινδύνους για την υγεία του ατόμου (46). Η παχυσαρκία αναπτύσσεται όταν η ενεργειακή πρόσληψη υπερβαίνει την ενεργειακή δαπάνη μέσα στην πάροδο του χρόνου (συνήθως πολλά χρόνια), οδηγώντας έτσι στη συσσώρευση αυτή του λιπώδους ιστού με επακόλουθη αύξηση της άλιπης μάζας σώματος (λόγω των αναγκαστικά διευρυμένων μυών, οστών και συνδετικού ιστού). Η ανάπτυξη της παχυσαρκίας, όταν εμφανίζεται, και η σοβαρότητά της εξαρτώνται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Γενικά, η σοβαρή παχυσαρκία σε νεαρή ηλικία είναι πιο πιθανό να επηρεάζεται από σημαντικά γονίδια που επηρεάζουν την ενεργειακή ισορροπία και αποτελεί συνήθως χαρακτηριστικό ορισμένων κληρονομικών συνδρόμων, όπως το Prader-Willi (οφείλεται σε μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 15). Αυτά τα κληρονομικά σύνδρομα αντιπροσωπεύουν μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό του 25% του πληθυσμού που είναι παχύσαρκοι. Η παχυσαρκία με καθυστερημένη έναρξη, αν και επηρεάζεται από μικρής σημασίας γονίδια, είναι πιο πιθανό να έχει ισχυρή περιβαλλοντική συνιστώσα. Ανάμεσα στις περιβαλλοντικές αιτίες συγκαταλέγονται η ενεργειακά υψηλή, δυτικού τύπου διατροφή (η οποία έχει προκύψει τα τελευταία 30-40 χρόνια) και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας. Άλλες σπανιότερες αιτίες της παχυσαρκίας μπορεί να είναι ενδοκρινικές ασθένειες όπως το σύνδρομο Cushing, ο υποθυρεοειδισμός (όπου η θεραπεία με θυροξίνη λύνει το πρόβλημα) αλλά και θεραπείες με συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων (κορτικοστεροειδή, αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, β-αναστολείς, κλπ) (43).

Ένας αδρός τρόπος για τη μέτρησή της είναι ο δείκτης μάζας σώματος ή BMI, που ορίζεται ως ο λόγος του βάρους ενός ατόμου σε κιλά προς το ύψος του στο τετράγωνο. Τα άτομα με $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ταξινομούνται ως παχύσαρκα και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση χρόνιων ασθενειών όπως τα καρδιαγγειακά, ο διαβήτης και ο καρκίνος (46).

Ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι δεν παίζει ρόλο μόνο το ποσοστό του λίπους αλλά και το πώς είναι αυτό κατανομημένο στο σώμα. Ειδικότερα, οι άνθρωποι με λίπος κατανομημένο γύρω από την κοιλιά (σωματότυπος μήλου) βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης των σοβαρών παθήσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω, συγκριτικά με όσους έχουν το λίπος κατανομημένο κυρίως στο κατώτερο τμήμα του σώματος (σωματότυπος αχλάδι).

Έχει βρεθεί ότι η παχυσαρκία είναι παράγοντας κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, ωστόσο προστατεύει από τα οστεοπορωτικά κατάγματα (30). Από την άλλη μεριά, μελέτες δείχνουν ότι οι θετικές επιδράσεις του σωματικού βάρους στην οστική πυκνότητα δεν μπορούν να

αντισταθμίσουν τις επιζήμιες επιδράσεις της παχυσαρκίας στην ποιότητα των οστών (47).

Οι μέχρι τώρα ενδεδειγμένες θεραπείες κατά της παχυσαρκίας, είναι η διατροφή, η άσκηση, το βαριατρικό χειρουργείο (ενδείκνυται για άτομα με BMI>40 kg/m²). Όσον αφορά τη φαρμακολογική θεραπεία, υπάρχουν λίγα δεδομένα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά της και θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα σε συνδυασμό με τις δύο πρώτες μεθόδους. Οι κυριότεροι τύποι φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας που υπάρχουν μέχρι στιγμής διακρίνονται στις εξής κατηγορίες:

1) Φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ

- α) Αυτά που δρουν μέσω των σεροτονινεργικών οδών (π.χ. φλουοξετίνη)
- β) Αυτά που δρουν μέσω των νοραδρενεργικών οδών (π.χ. εφεδρίνη, καφεΐνη κλπ.)
- γ) Αυτά που δρουν μέσω και των δύο παραπάνω οδών (π.χ. σιβουτραμίνη)

2) Φάρμακα που δρουν στο γαστρεντερικό σύστημα (π.χ. ορλιστάτη, μετφορμίνη) (48)

Τελευταία επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν τη χρήση της ωκυτοκίνης και της ρεσβερατρόλης ως πιθανές θεραπείες και για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας, όπως θα αναφερθεί εκτενώς στα κεφάλαια 4.4. και 4.5 (32-34, 49).

3.5.2 Αθηροσκλήρωση

Είναι ευρέως γνωστό ότι η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος (ACD) αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου στη Δύση. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες προδιάθεσης για την ACD, οι οποίοι μπορούν να χωριστούν σε δύο ομάδες: πρώτον, τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, της παχυσαρκίας, του καπνίσματος και του καθιστικού τρόπου ζωής και, δεύτερον, των μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, όπως το φύλο και την κληρονομικότητα. Η γήρανση είναι ο κυρίαρχος παράγοντας κινδύνου για την ACD και καθιστά πολλούς από τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου πιο διαδεδομένους και σοβαρότερους. Έτσι, η αιτιολογία του σχηματισμού αθηρώματος είναι πολυπαραγοντική με συνεργιστική επίδραση πολλών παραγόντων κινδύνου (50).

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα ερεύνουν την επίδραση διαφορετικών διαιτολογιών στον σχηματισμό του αθηρώματος. Ο Martin *et al.* διερεύνησε την επίδραση διαφόρων τύπου δίαιτας σε χάμστερ με υπερλιπιδαιμία και παρατήρησε ότι ο αορτικός εστέρας χοληστερόλης

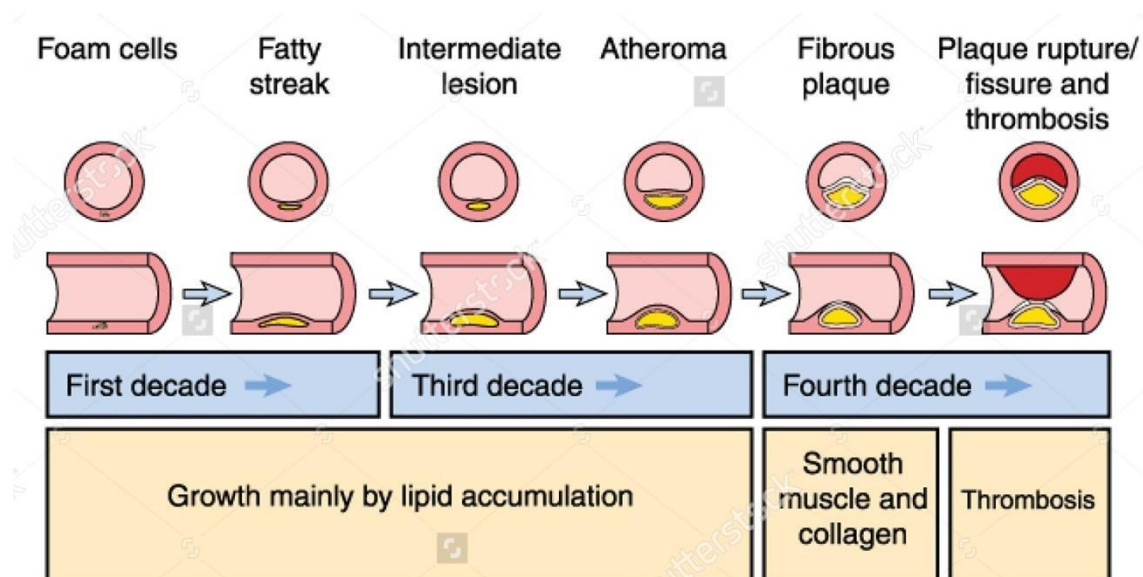
ήταν ένας πρώιμος συσσωρευτής σε αθηρογενείς πλάκες. Η χαμηλότερη αθηρογένεση παρατηρήθηκε με την δίαιτα που περιλάμβανε φυτικό τυρί, ακολουθούμενη από τη διατροφή με ζωικό τυρί, ενώ η μεγαλύτερη αθηρογένεση παρατηρήθηκε με τη διατροφή που περιλάμβανε βούτυρο (51). Επιπλέον, πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι όχι μόνο η δίαιτα αλλά και η εντερική μικροχλωρίδα διαδραματίζει ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Έχει προταθεί ότι το μικροβίωμα, δηλαδή τα συλλογικά γονιδιώματα των μικροοργανισμών που βρίσκονται στο έντερο, μπορεί να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είτε μέσω του μεταβολισμού της L-καρνιτίνης είτε της φωσφατιδυλοχολίνης (52).

Η αθηροσκλήρωση είναι στην ουσία μια προοδευτική, πιθανόν φλεγμονώδη παθολογική διεργασία, που χαρακτηρίζεται από εναποθέσεις λιπιδίων, χοληστερόλης, κυτταρικών αποβλήτων, ασβεστίου και ινώδους ιστού στον έσω χιτώνα, από υπενδοθηλιακή εναπόθεση στις μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αρτηρίες καθώς και από παρουσία στοιχείων φλεγμονής. Όπως παρατηρείται στη χρόνια φλεγμονή, τα αθηροσκληρωτικά αγγεία παράγουν υδρολυτικά ένζυμα, μόρια προσκόλλησης, κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες. Ανάλογα με το σημείο που αποφράσσεται, η αθηροσκλήρωση εκδηλώνεται κλινικά με ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια (έμφραγμα, ασταθή στηθάγχη), εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) ή περιφερειακή αρτηριοπάθεια.

Η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης ξεκινά ήδη από την πρώτη δεκαετία της ζωής, όπου παρατηρείται ο σχηματισμός εντός των αρτηριών των επονομαζόμενων "λιπωδών γραμμώσεων" (fatty streaks). Αυτό συμβαίνει εξαιτίας αύξησης της διαπερατότητας του ενδοθηλίου λόγω ανατομικής βλάβης, που έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο LDL και μονοκυττάρων στον έσω χιτώνα του αγγείου. Όταν εισέρχεται η LDL στο υπενδοθήλιο, υφίσταται περαιτέρω οξείδωση, με αποτέλεσμα να αναστέλλει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου, το οποίο προκαλεί μεταξύ άλλων αγγειοχάλαση και παρέχει προστασία από φλεγμονώδεις διαδικασίες. Επίσης, ενεργοποιεί τον παράγοντα μεταγραφής NF-κΒ, ο οποίος ελέγχει τη μεταγραφή γονιδίων πολλών παραγόντων που συμμετέχουν στις φλεγμονώδεις διεργασίες όπως π.χ. μορίων πρόσφυσης, ιντερλευκινών, TNF-α και άλλων. Όσον αφορά τα μονοκύτταρα, όταν αυτά εισέρχονται στον έσω χιτώνα, μετατρέπονται σε μακροφάγα, τα οποία με την σειρά τους προσλαμβάνουν την τροποποιημένη LDL χοληστερόλη μέσω ειδικών υποδοχέων που διαθέτουν (η έκφραση των οποίων ρυθμίζεται από τον TNFα και τους PPAR υποδοχείς) και μετατρέπονται σε **αφρώδη κύτταρα**. Σε αντίθεση με την LDL, η HDL είναι ένας ισχυρός προστατευτικός παράγοντας έναντι της αθηροσκλήρωσης, καθώς θεωρείται αντιαθηρογόνος πρωτεΐνη επειδή συμμετέχει στην ανάστροφη οδό χοληστερόλης που απομακρύνει την τελευταία από τα αφρώδη κύτταρα. Ακόμη, η HDL αναστέλλει την συγκόλληση λευκοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα και παρουσιάζει αντιοξειδωτικές ιδιότητες εμποδίζοντας την οξείδωση της LDL.

Τα αφρώδη κύτταρα συνεπώς αποτελούν την εναρκτήρια διεργασία της αθηροσκλήρω

σης ενώ επίσης προάγουν τις φλεγμονώδεις διαδικασίες εκκρίνοντας κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες (IL-6, TNF α , PDGF κλπ). Αυτές οι εκκρίσεις προάγουν τη μετανάστευση λείων μυϊκών κυττάρων στον έσω χιτώνα του ενδοθηλίου, τα οποία σχηματίζουν την ινώδη κάψα, η οποία αποτελείται από ίνες κολλαγόνου, πρωτεογλυκάνες, ενεργοποιημένα λεία μυϊκά κύτταρα και παράγοντες φλεγμονής. Έτσι, η βλάβη περιχαρακώνεται και πλέον καλείται **αθηρωματική πλάκα** (50, 53-57).



Εικόνα 3-6 Η αθηροσκληρυντική διαδικασία με την πάροδο του χρόνου. Διακρίνονται τα έξι στάδια ανάπτυξης των αθηρωματικών αλλοιώσεων, όπως προτείνονται από τον ΑΗΑ.

Οι αθηρωματικές πλάκες διακρίνονται σε σταθερές και ασταθείς. Μια ασταθής αθηρωματική πλάκα χαρακτηρίζεται από μια μεγάλη λιπιδική δεξαμενή, υψηλές συγκεντρώσεις μακροφάγων που υποδηλώνουν μια φλεγμονώδη διαδικασία, μικρή ποσότητα κολλαγόνου και ένα λεπτό κάλυμμα που καλύπτει την πλάκα. Αντίθετα, μια σταθερή αθηρωματική πλάκα χαρακτηρίζεται από μια μικρή λιπιδική δεξαμενή, μεγάλη ποσότητα κολλαγόνου, χαμηλή συγκέντρωση μακροφάγων που υποδηλώνουν μια ελάχιστη ή καθόλου φλεγμονώδη διαδικασία και ένα παχύ κάλυμμα που καλύπτει την πλάκα. Μια σταθερή αθηρωματική πλάκα μπορεί ανά πάσα στιγμή να γίνει ασταθής, ενώ μια ασταθής πλάκα μπορεί να σταθεροποιηθεί. Μια ασταθής πλάκα μπορεί να διαρραγεί, ωστόσο η διάρρηξη αυτή οδηγεί συχνότερα στην πρόοδο της νόσου και λιγότερο συχνά στην ενδοαγγειακή θρόμβωση και την αγγειακή απόφραξη. Μια ραγισμένη πλάκα στην οποία ο σχηματισμός θρόμβου δεν προκαλεί πλήρη απόφραξη της αρτηρίας μπορεί να οδηγήσει σε ασταθή στηθάγχη (58).

Πάνω από το 90% των αθηροματικών πλακών τελικά υφίστανται **ασβεστοποίηση**. Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει μια άμεση σχέση μεταξύ της έκτασης της ασβεστοποίησης της πλάκας και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (30). Ενώ παλαιότερα η ασβεστοποίηση θεωρούνταν ως ένα παθητικό φαινόμενο που σχετίζεται με τη γήρανση, σήμερα πλέον αναγνωρίζεται ως ενεργή και ρυθμιζόμενη διαδικασία. Στην πραγματικότητα, υπάρχει μια τοπική επίδραση που συνδέεται με τη φλεγμονή που προκαλείται από την παρουσία οξειδωμένων λιπιδίων και ομοίως, με μια γενική επίδραση από παράγοντες μεταβολισμού των μεταλλικών στοιχείων όπως ανόργανα φωσφορικά, ασβέστιο και αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών 23, οι οποίοι είναι ρυθμιστές της κυτταρικής διαφοροποίησης και της εναπόθεσης φωσφορικών και ασβεστίου στις αγγειακές στιβάδες υπό τη μορφή υδροξυαπατίτη. Η κυτταρική επιμετάλλωση ρυθμίζεται από τοπικά αγγειακά κύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται σε έναν οστεοβλαστικό φαινότυπο. Αρκετοί κυτταρικοί τύποι έχουν αυτήν την ικανότητα διαφοροποίησης, όπως τα εσωτερικά λεία μυϊκά αγγειακά κύτταρα (VSMCs). Όπως και στο σκελετικό οστό, αυτά τα οστεοβλαστικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να απελευθερώνουν κυστίδια οστεΐνης ουσίας (matrix vesicles-MVs), τα οποία είναι μικρά νανοσωματίδια που δεσμεύονται με τη μεμβράνη με φωσφολιπίδια και έχουν την ικανότητα να συσσωρεύουν ιόντα ασβεστίου και φωσφόρου, καθώς και να πραγματοποιούν πυρήνωση κρυστάλλων.

Ένα από τα πλέον μελετημένα συστήματα της ασβεστοποίησης είναι η οικογένεια των μορφογενετικών πρωτεϊνών οστού (BMP) και ο ανταγωνιστής της, η MGP (matrix γ-carboxyglutamic acid protein). Η BMP-2 ρυθμίζει την οστεοεπαγωγή σε ασβεστοποιημένα αγγειακά κύτταρα και την διαφοροποίηση των VSMC, ενεργοποιώντας οστεοβλαστικά γονίδια, όπως Msx-2 και Runx / Cbfa1. Η ενεργοποίηση του παράγοντα μεταγραφής Runx-2 έχει ιδιαίτερη σημασία και είναι απαραίτητη για την οστεοβλαστική διαφοροποίηση των πολυδύναμων κυττάρων. Αντίθετα, η υπερέκφραση της MGP μειώνει τη δραστηριότητα της BMP, το μέγεθος της αθηροσκληρωτικής αλλοιώσεως, την ασβεστοποίηση και τη φλεγμονή.

Προς το παρόν δεν υπάρχει θεραπεία που να ανατρέπει την ασβεστοποίηση. Ωστόσο, η χρήση της MGP, η έκκριση της οποίας θα επάγεται από τη χορήγηση βιταμινών K1 ή K2, θα μπορούσε να είναι μια ενδιαφέρουσα θεραπευτική προσέγγιση (59).

Η παθογένεση της ασβεστοποίησης της αθηροματικής πλάκας μοιράζεται κοινές οδούς με τον σχηματισμό οστού, όπως για παράδειγμα την οδό της οστεοπροτεγερίνης, όπως θα αναφερθεί στο κεφάλαιο 4.7 (53-56).

3.5.3 Μεταβολικό σύνδρομο

Ορίζεται από έναν συνδυασμό διασυνδεδεμένων φυσιολογικών, βιοχημικών, κλινικών και μεταβολικών παραγόντων που αυξάνουν άμεσα τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και θνησιμότητα όλων των αιτιών. Η ινσουλινοαντίσταση, η παχυσαρκία, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η αθηρογενής δυσλιπιδαιμία, η αυξημένη πίεση και το χρόνιο στρες είναι οι διάφοροι παράγοντες που συνιστούν το σύνδρομο (60). Παρόλο που οι επιστημονικές και ιατρικές κοινότητες δεν έχουν καταλήξει σε συναίνεση όσον αφορά στη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, ο πιο ευρέως αποδεκτός ορισμός είναι ο ορισμός της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (IDF), ο οποίος περιγράφει το μεταβολικό σύνδρομο ως την παρουσία κεντρικής παχυσαρκίας (περιφέρεια μέσης ≥ 94 cm σε άνδρες και ≥ 80 cm σε γυναίκες) μαζί με δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: τριγλυκερίδια ≥ 150 mg / dL, HDL-χοληστερόλη <40 mg / dL σε άντρες και <50 mg / dL σε γυναίκες, συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 130 ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 85 mm Hg και γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 100 mg / dL (61).

Η χρόνια φλεγμονή είναι γνωστό ότι συσχετίζεται με την παχυσαρκία και την ινσουλινοαντίσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από παραγωγή μη φυσιολογικών αδιποκυτταροκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α , η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η IL-6, η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των συνιστωσών του κλινικού φαινοτύπου του συνδρόμου με τον βιολογικό του φαινότυπο (αντοχή στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία κλπ.), συμβάλλει στην ανάπτυξη μιας προφλεγμονώδους κατάστασης και επιπλέον σε μία χρόνια υποκλινική αγγειακή φλεγμονή που ρυθμίζει και οδηγεί σε αθηροσκληρωτικές διεργασίες (60).

Η θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου επικεντρώνεται στη μείωση των επιβλαβών επιδράσεων των σχετικών χαρακτηριστικών του, γεγονός που συνεπάγεται μείωση του βάρους του σώματος, βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και μείωση των τιμών της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων των TG. Ο στόχος είναι να εξομαλυνθούν αυτές οι παράμετροι, οι οποίες μπορούν να επιτευχθούν με φαρμακολογική θεραπεία ενώ και η διατροφή μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στη διαχείριση του μεταβολικού συνδρόμου (61).

3.5.4 Λιποδυστροφίες

Οι λιποδυστροφίες στον άνθρωπο αντιπροσωπεύουν μια ετερογενή ομάδα γενετικών ή επίκτητων μεταβολικών ασθενειών που χαρακτηρίζονται από γενικευμένη ή μερική ανεπάρκεια λιπώδους ιστού και σε ορισμένες περιπτώσεις εντοπισμένη συσσώρευση υποδόριου λίπους. Προκύπτουν είτε από την αποτυχία ανάπτυξης λιποκυττάρων είτε από την ανοσομεσολαβούμενη πρόωρη καταστροφή των λιποκυττάρων. Επιπλέον, τα υπόλοιπα ώριμα λιποκύτταρα φαίνεται να είναι δυσλειτουργικά. Οι άμεσες συνέπειες αυτής της διαταραχής περιλαμβάνουν ανωμαλίες στην αποθήκευση ενέργειας, στην μεταγευματική ρύθμιση των λιπιδίων και στην παραγωγή λιποκινών. Οι λιποδυστροφίες συχνά συνδέονται στενά με βαθιές μεταβολικές επιπλοκές. Η έκταση της απώλειας λίπους καθορίζει τη σοβαρότητα των συναφών μεταβολικών επιπλοκών όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η ηπατική στεάτωση.

Ο πλέον διαδεδομένος υποτύπος της επίκτητης λιποδυστροφίας εμφανίζεται προς το παρόν με την παρατεταμένης διάρκειας, εξαιρετικά ενεργής αντιρετροϊκής θεραπείας που περιέχει αναστολέα πρωτεάσης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Οι αποκτηθείσες γενικευμένες και μερικές λιποδυστροφίες είναι κυρίως αυτοάνοσες στην προέλευση και εμφανίζουν ανωμαλίες του συμπληρώματος. Οι τοπικές λιποδυστροφίες εμφανίζονται λόγω ενέσεων φαρμάκου ή εμβολίου, πίεσης (η επανειλημμένη πίεση έναντι οποιουδήποτε μέρους του σώματος μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία του υποδόριου λιπώδους ιστού ως αποτέλεσμα μικροτραύματος ή μειωμένης διάχυσης), **υποδερματίτιδας** (ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή του υποδόριου λιπώδους ιστού και εκδηλώνεται με σκληρό και ερυθρό δέρμα) και άλλων άγνωστων λόγων. Η τρέχουσα αντιμετώπιση περιλαμβάνει αισθητική χειρουργική και έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία μεταβολικών και άλλων επιπλοκών με δίαιτα, άσκηση, υπογλυκαιμικά φάρμακα και παράγοντες μείωσης λιπιδίων.

Η διάγνωση της λιποδυστροφίας μπορεί να αποτελέσει πραγματική πρόκληση, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι μερικές μορφές της μπορούν εύκολα να διαγνωστούν λανθασμένα ως κοινή κεντρική παχυσαρκία με συναφές μεταβολικό σύνδρομο. Οι συμβατικές προσεγγίσεις ευαισθητοποίησης ινσουλίνης συνήθως αποτυγχάνουν πλήρως να βελτιώσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη σε λιποδυστροφικούς ασθενείς. Η αντικατάσταση λεπτίνης είναι μια εγκεκριμένη θεραπεία για τις μεταβολικές επιπλοκές της συγγενούς γενικευμένης λιποδυστροφίας (62-65).



Εικόνα 3-7 Αριστερά διακρίνεται ασθενής με λιποδυστροφία σχετιζόμενη με τον HIV. Δεξιά, ο ίδιος ασθενής μετά από θεραπεία αποκατάστασης για ένα έτος.

4. Η ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΟΣΤΙΤΗ ΚΑΙ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ

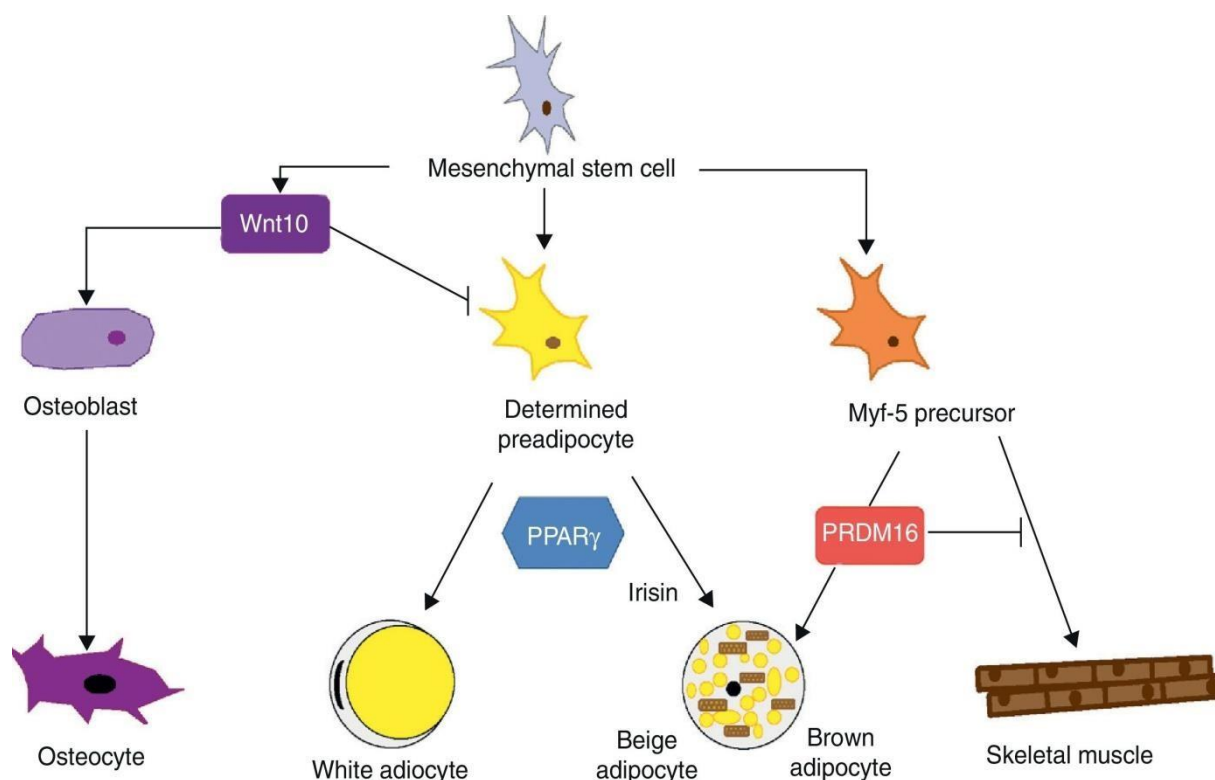
Η παχυσαρκία και η οστεοπόρωση είναι δύο από τις κυριότερες αιτίες θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες, ενώ είναι ευρέως γνωστό ότι οι παχύσαρκοι έχουν λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν οστεοπόρωση. Αυτό συμβαίνει διότι οι παχύσαρκοι συσσωρεύουν περισσότερο οστό ως αντισταθμιστικό μέτρο για να στηρίζουν την μεγάλη μάζα σώματος που διαθέτουν. Στα άτομα αυτά, η μηχανική διέγερση του οστού λόγω αυξημένου βάρους προκαλεί αυξημένο πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και εναπόθεση θεμέλιας ουσίας, ενώ η απουσία βαρύτητας, όπως στο διάστημα ή κατά την ακινητοποίηση, οδηγεί σε οξεία, ταχεία και σοβαρή απώλεια οστού. Επιπλέον, άλλες πιθανές οστεοπροστατευτικές ιδιότητες της παχυσαρκίας μπορεί να είναι η αυξημένη αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στον λιπώδη ιστό, τα χαμηλά επίπεδα SHBG (σφαιρίνη που δεσμεύει τις φυλετικές ορμόνες) ή και ο άμεσος σχηματισμός οστού επαγόμενος από τα αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης στην κυκλοφορία του αίματος. Στον αντίποδα, γυναίκες με νευρική ανορεξία (anorexia nervosa) που εμφανίζουν δραματική απώλεια λίπους, υποφέρουν από σοβαρή οστεοπόρωση που χαρακτηρίζεται από ταχεία απώλεια οστού τόσο στις σπογγώδεις όσο και στις φλοιώδεις περιοχές αυτού (42, 66).

Τόσο οι μεταβολικές διεργασίες του λιπώδους ιστού, όπως η λιπόλυση, όσο και η οστική ανακατασκευή υπόκεινται σε **ενδοκρινικό** και **νευρικό** έλεγχο. Επιδημιολογικές παρατηρήσεις και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι επηρεάζουν τόσο τη λιπώδη όσο και την οστική μάζα παράγοντες όπως ο υποδοχέας λεπτίνης, ο υποδοχέας βιταμίνης D, το νευροπεπτίδιο Y, ο υποδοχέας οιστρογόνων, ο υποδοχέας ανδρογόνων, οι IGF-I και IGF-II, οι TGF-1, IL-6, TNF-, ο TNF υποδοχέας 2, η απολιποπρωτεΐνη E και οι PPAR γ υποδοχείς (42).

4.1 Διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων σε οστεοβλάστες ή λιποκύτταρα

Τα λιπώδη κύτταρα μπορούν και αλληλεπιδρούν με τα οστεοκύτταρα και τους προδρόμους τους μέσω ενός παρακρινούς βρόχου. Όταν οι MC3T3-E1 οστεοβλάστες εκτεθούν σε μέσο καλλιέργειας, το οποίο έχει εκτεθεί σε λιποκύτταρα, η έκφραση του PPAR-γ αυξάνεται ενώ η έκφραση του RUNX2 μειώνεται, οδηγώντας σε αύξηση της λιπογένεσης και μείωση της οστεοβλαστογένεσης αντίστοιχα. Ειδικότερα, ο PPAR-γ επιλεκτικά προωθεί τη λιπογένεση από τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα, ενώ φάρμακα που ενεργοποιούν το PPAR-γ, όπως η ροσιγλιταζόνη, οδηγούν στη συσσώρευση των λιποκυττάρων με ταυτόχρονη μείωση των οστεοβλαστών στο μυελό των οστών. Συνολικά, αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η ενεργοποίηση

του PPAR- γ ωθεί τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα να μετατραπούν σε λιποκύτταρα (42).

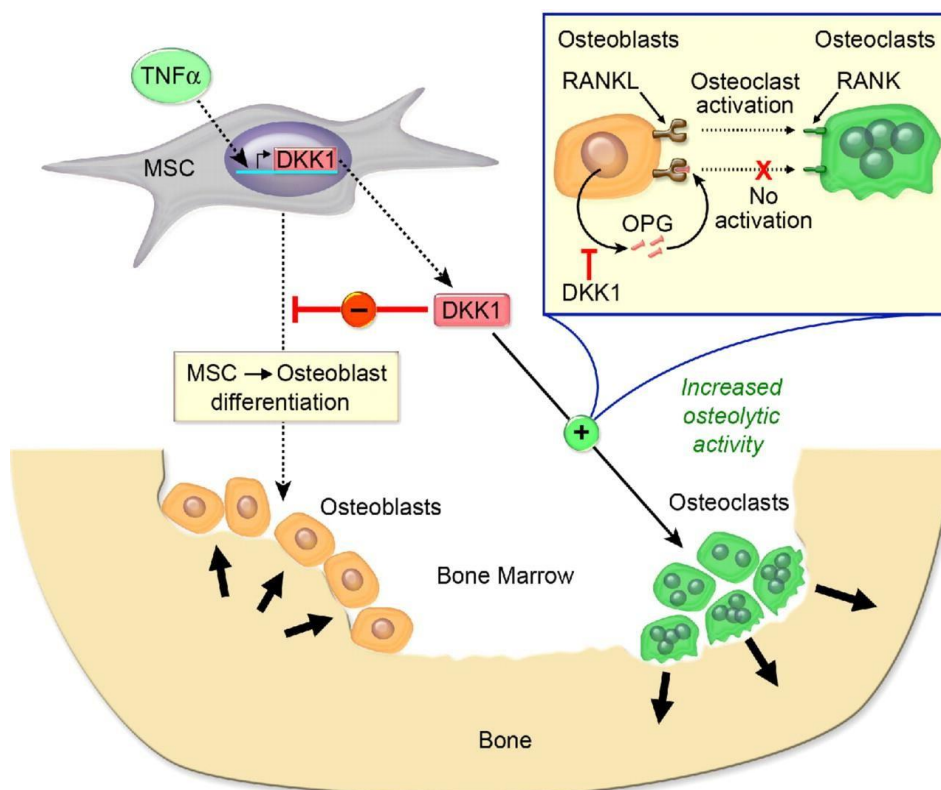


Εικόνα 4-1 Σχηματική απεικόνιση της διαφοροποίησης των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων (Ràfols Montserrat Esteve. Adipose tissue: Cell heterogeneity and functional diversity Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funciona. Endocrinología y Nutrición (English Edition) 2014)

Πράγματι, η διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων (MSC) μπορεί να διεγερθεί έτσι ώστε να ενισχυθεί η παρουσία μιας κυτταρικής σειράς έναντι της άλλης. Για παράδειγμα, η TSH (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη) ενισχύει τη χονδρογένεση ενώ αυξάνει ή μειώνει την οστεοβλαστογένεση ανάλογα με τις συνθήκες. Επιπλέον, στα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα εντοπίζονται υποδοχείς FSH (θυλακιοτρόπου ορμόνης), η διέγερση των οποίων εκτρέπει την οστεοβλαστογένεση σε λιπογένεση στην αρχή της εμμηνόπαυσης, εξηγώντας μερικώς το αυξημένο λίπος και τη μειωμένη οστική πυκνότητα που παρατηρείται κατά την περίοδο αυτή.

Ομοίως, τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν την οστεοβλαστογένεση και αυξάνουν το λίπος του μυελού των οστών επιδρώντας στον υποδοχέα κανναβινοειδών 1, ο οποίος με τη σειρά του ρυθμίζει τη σηματοδότηση του PPAR γ 2. Συνολικά, επομένως, υπάρχει μια ισχυρή νευροενδοκρινική σύνδεση στην αμοιβαία ρύθμιση της λιπογένεσης και της οστεοβλαστογένεσης (42).

Σημαντικό ρόλο στην διαφοροποίηση σε οστεοβλάστες και λιποκύτταρα διαδραματίζει η οδός της **Wnt σηματοδότησης**. Ειδικότερα, η **Wnt/β-κατενίνη ή κανονική (canonical) σηματοδότηση** στον οστεοβλάστη είναι κρίσιμη για το σχηματισμό του οστού και την ομοιόσταση κατά την ενηλικίωση. Προάγει, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση αυξάνοντας τα επίπεδα β-κατενίνης και μεταβάλλοντας την έκφραση γονιδίων μέσω των μεταγραφικών παραγόντων Lef1 / Tcf. Η καταστολή αυτής της σηματοδότησης σχετίζεται με παθολογικές καταστάσεις των οστών, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Ο φυσικός εξωκυττάριος ανταγωνιστής των διαλυτών γλυκοπρωτεϊνών Wnts, ο **Dickkopf-1 ή DKK1**, που εκκρίνεται από τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα του λιπώδους ιστού (ADSCs) κατά το πρώιμο στάδιο της διαφοροποίησής τους σε λιποκύτταρα και η έκκρισή του ενισχύεται από το TNF-α, εμποδίζει την σηματοδότηση Wnt/β-κατενίνης. Ειδικότερα, αναστέλλει την οστεοβλαστική λειτουργία και αναχαιτίζει τον σχηματισμό οστού. Σε αρκετές γενετικές διαταραχές τροποποιημένης σκελετικής μάζας, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο LRP5 οδηγούν σε ενίσχυση ή καταστολή των φυσιολογικών ρυθμιστικών μηχανισμών και προκαλούν υψηλότερη ή χαμηλότερη οστική πυκνότητα, αντίστοιχα. Πιο συγκεκριμένα, η έκφραση του Dickkopf-1 σε οστεοβλάστες προκαλεί οστεοπενία ενώ αναστέλλει την επιδιόρθωση ραγισμάτων.

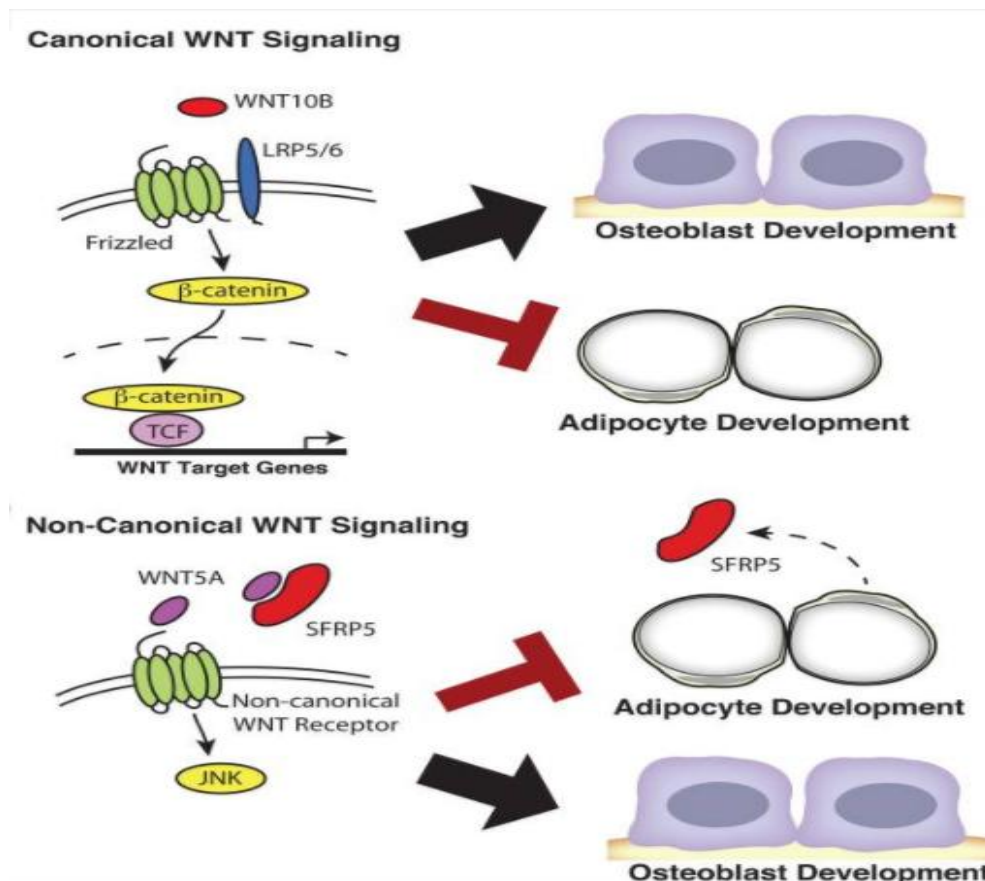


Εικόνα 4-2 Το DKK1 έχει αναβολικές και καταβολικές δράσεις στα οστά. (Pinzone J. J., Hall B. M., Thudi N. K., Vonau M., Qiang Y. W., Rosol T. J., et al. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. Blood. 2009 Jan 15;113(3):517-525)

Η έκκριση του DKK1 αναστέλλει την διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων σε οστεοβλάστες και μειώνει τα επίπεδα οστεοπροτεγερίνης οδηγώντας σε μειωμένο σχηματισμό οστού. Επιπλέον, ο DKK1 ενισχύει τα επίπεδα RANKL και ο αυξημένος λόγος RANKL/ OPG ενεργοποιεί τη δράση των οστεοκλαστών, οδηγώντας σε οστική απορρόφηση (Εικόνα 4-2). Έχει βρεθεί ότι το rhDKK-1 (ανθρώπινο ανασυνδυασμένο DKK1) προάγει την διαφοροποίηση των ADSCs σε λιποκύτταρα μέσω της αύξησης των PPAR- γ και C/EBP- α . ενώ άλλες μελέτες δείχνουν ότι η ενεργοποίηση του DKK1 στους οστεοβλάστες είναι η υποκείμενη αιτία της οστεοπόρωσης με τη μεσολάβηση της ανεπάρκειας γλυκοκορτικοειδών και οιστρογόνων, καθώς αναστέλλει τον σχηματισμό οστού και προωθεί την οστική απορρόφηση. Συμπερασματικά δηλαδή, το DKK1 ως αναστολέας της κλασικής οδού Wnt/ β -κατενίνης, επάγει την λιπογένεση και αναστέλλει την οστεοβλαστογένεση (67-69).

Η μη-κανονική (non-canonical) σηματοδότηση (που δεν περιλαμβάνει δηλαδή την β -κατενίνη) στα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα μπορεί είτε να προωθήσει είτε να αναστείλει τη λιπογένεση. Ο Wnt5B προωθεί και ο Wnt5A αναστέλλει τη λιπογένεση. Όπως και με την κανονική σηματοδότηση, τα μη κανονικά Wnt σήματα, αν και αναστέλλουν την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, διεγείρουν την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών σε καλλιέργειες MSC. Επιπλέον, το Wnt5A προωθεί την οστεοβλαστογένεση μέσω της JNK κινάσης. Τα λιποκύτταρα αντιδρούν σε αυτήν τη διαδικασία μέσω έκκρισης SFRP5, το οποίο δεσμεύει τον Wnt5A εμποδίζοντάς τον να συνδεθεί με την κινάση (Εικόνα 4-3) (42).

Τέλος, η διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων σε οστεοκύτταρα ή λιποκύτταρα εξαρτάται και από τα **συστατικά** της εξωκυττάριας ουσίας (ECM). Τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα που σε συνθήκες εργαστηρίου, ωριμάζουν μέσα σε μια μήτρα μαλακού τζελ διαφοροποιούνται συνήθως σε λιποκύτταρα, ενώ αυτά που ωριμάζουν σε τζελ άκαμπτου κολλαγόνου γίνονται οστεοβλάστες (42).



Εικόνα 4-3 Ο ρόλος της Wnt σηματοδότησης (κανονικής και μη κανονικής) στην διαφοροποίηση σε λιποκύτταρα και οστεοβλάστες (Zaidi M., Buettner C., Sun L., Iqbal J. Minireview: The link between fat and bone: Does mass beget mass? Endocrinology. [Review]. 2012)

4.2 Σύνδεση μεταξύ οστικής ανακατασκευής και ενεργειακού μεταβολισμού

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα και στο κεφάλαιο 3.3, η **λεπτίνη** ρυθμίζει τόσο τη λιπώδη όσο και την οστική μάζα, επομένως αποτελεί έναν **ορμονικό σύνδεσμο** μεταξύ της οστικής ανακατασκευής και του ενεργειακού μεταβολισμού. Σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια, όταν η λεπτίνη συνδεόταν στον υποδοχέα της, ενεργοποιούσε την JAK2 οδηγώντας στη φωσφορυλίωση ορισμένων καταλοίπων τυροσίνης πάνω στον υποδοχέα λεπτίνης. Ένα από αυτά τα κατάλοιπα τυροσίνης (Y985) δέσμευε τον Socs3 (καταστολέας σηματοδότησης κυτταροκίνης 3), ο οποίος έχει ως φυσιολογική λειτουργία την αναστολή της δραστηριότητας της JAK2 κινάσης, για να εξασθενήσει τη σηματοδότηση της λεπτίνης. Ως εκ τούτου, η *in vivo* η υποκατάσταση του Y985 του υποδοχέα της λεπτίνης, με ένα αμινοξύ που δεν έχει φωσφορυλιωθεί, π.χ. λευκίνη, οδήγησε σε ένα μοντέλο ποντικού με μετάλλαξη "κέρδους λειτουργίας" (δηλαδή μια μετάλλαξη που προσδίδει νέα ή ενισχυμένη δραστηριότητα σε μια πρωτεΐνη) ως προς την σηματοδότηση της λεπτίνης. Αυτό το πολύ χρήσιμο μοντέλο ποντικού (l/l mice) δημιουργήθηκε πριν από μερικά χρόνια.

Αξιοσημείωτο είναι ότι τα I/I ποντίκια επέδειξαν σε μια φυσιολογική δίαιτα φυσιολογική όρεξη, φυσιολογική ενεργειακή δαπάνη και φυσιολογικές αναπαραγωγικές λειτουργίες, αλλά φαινότυπο χαμηλής οστικής πυκνότητας που επηρεάζει το σπογγώδες ιστό. Το γεγονός ότι η αύξηση της οστικής μάζας είναι η **μόνη** λειτουργία της λεπτίνης που επηρεάζεται από μια μετάλλαξη "κέρδους λειτουργίας" στη σηματοδότηση αυτής (και όχι η όρεξη και η ενεργειακή δαπάνη), δείχνει ότι το κατώφλι της σηματοδότησης της λεπτίνης που απαιτείται για να επηρεαστεί η αύξηση της οστικής μάζας είναι χαμηλότερο από αυτό που απαιτείται για να επηρεαστεί η όρεξη και η ενεργειακή δαπάνη. Ως εκ τούτου, τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν με την αντίληψη ότι μια από τις σημαντικότερες λειτουργίες της λεπτίνης είναι και η ρύθμιση της οστικής μάζας.

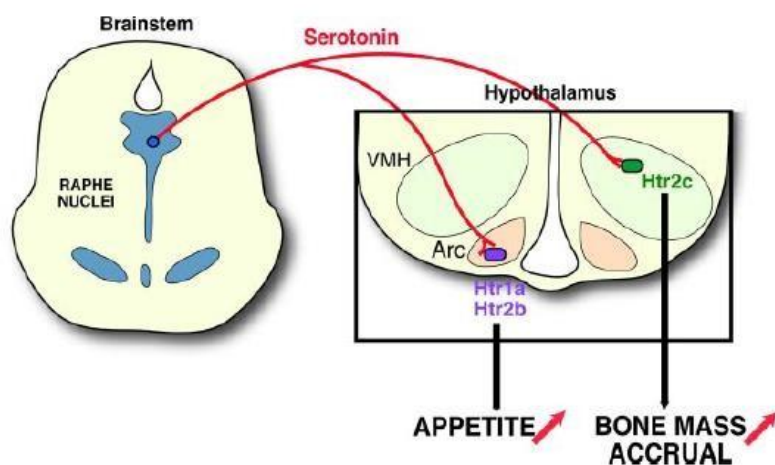
Η ρύθμιση λοιπόν της οστικής μάζας μέσω της λεπτίνης γίνεται μέσω μετάδοσης από κεντρικούς νευρώνες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, ο υποδοχέας της λεπτίνης εκφράζεται πολύ σε νευρώνες του μεσοκοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου (VMH) και στον τοξοειδή πυρήνα, δηλαδή στον υποθάλαμο γενικότερα, ο οποίος είναι το τμήμα του εγκεφάλου που συντονίζει -αν όχι όλες- τις περισσότερες ομοιοστατικές λειτουργίες. Ωστόσο, σε μελέτη που διεξήχθη σε ob/ob ποντίκια διαπιστώθηκε ότι η απενεργοποίηση των υποδοχέων λεπτίνης στους VMH νευρώνες, δεν επηρέασε την οστική μάζα, ούτε αύξησε την όρεξη, όπως αναμενόταν. Συνεπώς, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λεπτίνη χρειάζεται την ακεραιότητα των τοξοειδών και VMH νευρώνων για να ρυθμίσει την οστική μάζα και τον μεταβολισμό, αλλά δε χρειάζεται να προβεί σε σηματοδότηση σ' αυτούς τους νευρώνες για να γίνει αυτό (44).

Άλλη ορμόνη που φαίνεται ότι είναι απαραίτητος σύνδεσμος μεταξύ της οστικής ανακατασκευής και του ενεργειακού μεταβολισμού είναι η **σεροτονίνη** που συντίθεται στον εγκέφαλο και στο δωδεκαδάκτυλο. Πρόκειται για μια βιογενή αμίνη που όταν συντίθεται στον εγκέφαλο δρα σα νευροδιαβιβαστής. Η σύνθεσή της γίνεται από νευρώνες της ραχιαίας και κοιλιακής ραφής στο εγκεφαλικό στέλεχος, και δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενώ φαίνεται επίσης ότι ρυθμίζει το μεταβολισμό των οστών. Όταν συντίθεται στο δωδεκαδάκτυλο δρα ως ορμόνη.

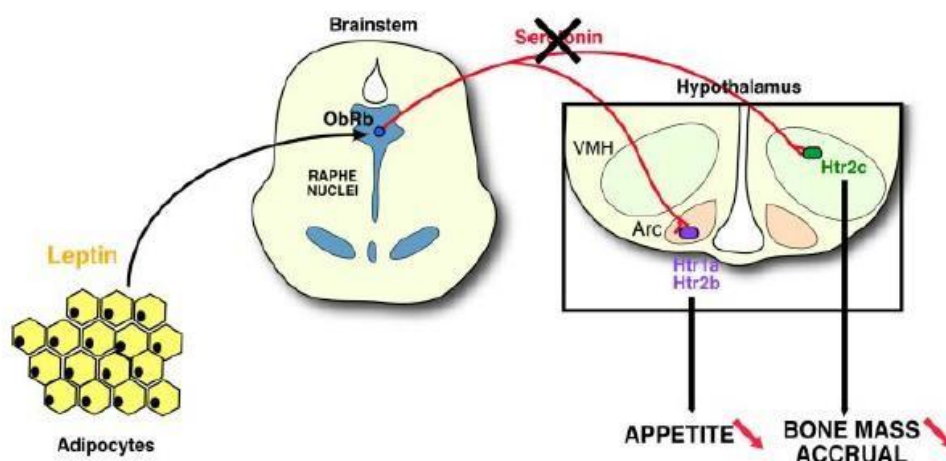
Ο ρόλος της σεροτονίνης (που παράγεται από τον εγκέφαλο) στον μεταβολισμό των οστών επισημάνθηκε για πρώτη φορά από δύο κλινικές παρατηρήσεις. Πρώτον, οι καταθλιπτικοί ασθενείς με χαμηλό σεροτονινεργικό τόνο έχει βρεθεί ότι έχουν χαμηλή οστική μάζα και δεύτερον, οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI's), που χορηγούνται ως φαρμακευτική αγωγή στην ψυχιατρική, μπορεί να έχουν ως παρενέργεια μειωμένη οστική μάζα.

Στο εγκεφαλικό στέλεχος, το ένζυμο που συνθέτει τη σεροτονίνη είναι η υδροξυλάση της τρυπτοφάνης 2 (TPH2) και στο δωδεκαδάκτυλο η TPH1. Η σεροτονίνη που παράγεται στον εγκέφαλο ευνοεί την αύξηση της οστικής μάζας δρώντας στον σεροτονινικό υποδοχέα Htr2c, ο οποίος εκφράζεται από τους VMH νευρώνες και ο περιφερικός μεσολαβητής της ρύθμισης της οστικής μάζας από την εγκεφαλική σεροτονίνη είναι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, που δρα μέσω των β2 αδρενεργικών υποδοχέων που εκφράζονται στους οστεοβλάστες (Εικ.4-4).

Πώς όμως η θετική ρύθμιση της σεροτονίνης σχετίζεται με την αρνητική ρύθμιση της λεπτίνης; Υπάρχουν πολλές ενδείξεις που μαρτυρούν ότι η λεπτίνη ρυθμίζει τον μεταβολισμό της οστικής μάζας μέσω ρύθμισης του μεταβολισμού της σεροτονίνης. Η πρώτη ένδειξη είναι ότι ο Otrb, ο υποδοχέας λεπτίνης, εκφράζεται σε σεροτονεργικούς νευρώνες που εκφράζουν την Trh2. Επιπλέον, το γεγονός ότι και τα 2 μόρια χρησιμοποιούν τον ίδιο περιφερικό μεσολαβητή, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, υποδεικνύει ένα μοντέλο όπου η λεπτίνη αναστέλλει την αύξηση της οστικής μάζας, καθώς αναστέλλει τη σύνθεση της σεροτονίνης ή/και την έκκρισή της από τους νευρώνες του εγκεφαλικού στελέχους (Εικ.4-5) (44, 70).



Εικόνα 4-4 Η εγκεφαλική σεροτονίνη συντίθεται στο εγκεφαλικό στέλεχος. Οι σεροτονινεργικοί νευρώνες εκτείνονται στον νευρώνα του υποθαλάμου (VMH) και στους τοξοειδείς (Arc) νευρώνες του υποθαλάμου. Η εγκεφαλική σεροτονίνη ρυθμίζει θετικά την αύξηση της οστικής μάζας μέσω της σύνδεσής της με τους υποδοχείς Htr2c στους νευρώνες του VMH, ενώ μετά τη σύνδεσή της με τους υποδοχείς Htr1a και Htr2b στους νευρώνες των τοξοειδών πυρήνων, η σεροτονίνη ευνοεί την όρεξη. (Karsenty G., Oury F. The central regulation of bone mass, the first link between bone remodeling and energy metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Nov;95(11):4795-4801)

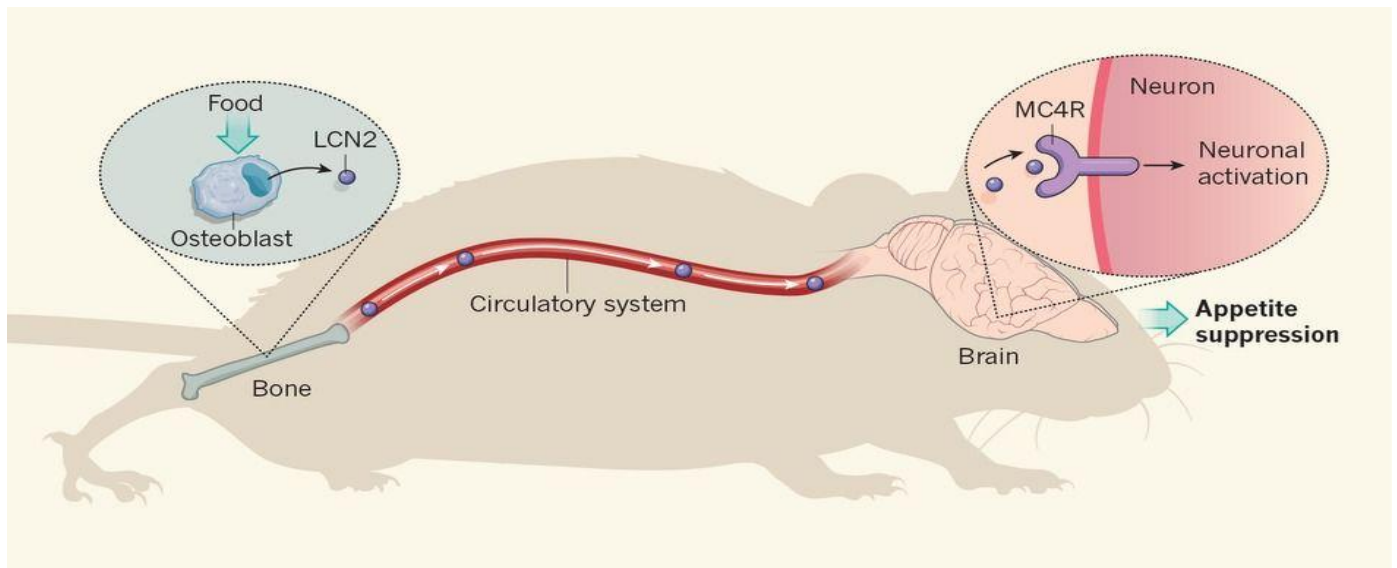


Εικόνα 4-5 Η λεπτίνη ρυθμίζει την αύξηση της οστικής μάζας αναστέλλοντας τη σύνθεση και απελευθέρωση της σεροτονίνης από το εγκεφαλικό στέλεχος. Η λεπτίνη δρα μέσω της πρόσδεσής της στον υποδοχέα της ObRb στους σεροτονεργικούς νευρώνες του ραφοειδούς πυρήνα. (Karsenty G., Oury F. The central regulation of bone mass, the first link between bone remodeling and energy metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Nov;95(11):4795-4801)

Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρόλος της **λιποκαλίνης 2** ως μόριο-συνδέτης μεταξύ της ομοιόστασης του οστίτη και του λιπώδους ιστού. Η λιποκαλίνη 2 ή LCN2 είναι μια αδιποκίνη που ανήκει στην μεγάλη υπερικογένεια των πρωτεϊνών που δεσμεύουν και μεταφέρουν λιπίδια και άλλα υδρόφοβα μόρια, όπως ο σίδηρος. Το γονίδιό της εκφράζεται σε πολλούς κυτταρικούς τύπους όπως στα μακροφάγα, τα λιποκύτταρα και τους οστεοβλάστες. Όσον αφορά τον οστικό μεταβολισμό, από *in vitro* έρευνες φαίνεται ότι η LCN2 συνεισφέρει στην σύζευξη οστεοβλαστών-οστεοκλαστών. Πράγματι, η υπερέκφραση της λιποκαλίνης σε οστεοβλάστες αύξησε την ικανότητά τους να διεγείρουν την οστεοκλαστογένεση, μέσω της επαγωγής του RANKL και της IL-6, καθώς και να καταστείλουν την οστεοπροτεγερίνη (που είναι αντι-οστεοκλαστογεννητικός παράγοντας). Επιπλέον, από *in vivo* έρευνες σε ποντίκια, φαίνεται ότι το γονίδιο της λιποκαλίνης των οστεοβλαστών είναι ευαίσθητο σε μηχανικές φορτίσεις και πιθανόν να εμπλέκεται στην έναρξη της οστεοπόρωσης λόγω μακροχρόνιας κατάκλισης ή γήρανσης, μειώνοντας την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και αυξάνοντας την -επαγόμενη από τους οστεοβλάστες- οστεοκλαστογένεση (106).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η λιποκαλίνη 2 που εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες αναστέλλει την διαιτητική πρόσληψη. Διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, συνδέεται στον υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 (MC4R) στους παρακοιλιακούς και κοιλιακούς νευρώνες του υποθαλάμου και ενεργοποιεί μία -εξαρτώμενη από τον MC4R- ανορεξιογόνο οδό. Συνεπώς, η όρεξη ελέγχεται μερικώς και από τα οστά (107).

Σχετικά με την δράση της λιποκαλίνης 2 στον λιπώδη ιστό, υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτή είναι βασικός ρυθμιστής της παχυσαρκίας. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της LCN2 στον λιπώδη ιστό είναι αυξημένα σε αυτήν την περίπτωση ενώ επάγει και την ινσουλινοαντίσταση, όπως δείχνουν πειράματα που έγιναν σε ποντίκια ob/ob. Επιπλέον, φαίνεται ότι η έκφραση της LCN2 στα λιποκύτταρα επάγεται από τον TNF-α και αυξάνεται σε περιόδους νηστείας, ενώ είναι εξαρτώμενη από την οικογένεια των C/EBP πρωτεϊνών. Έρευνα που διεξήχθη σε νορμοβαρείς και παχύσαρκες γυναίκες, έδειξε ότι τα μεταγευματικά επίπεδα της λιποκαλίνης 2 συσχετίζονται θετικά με την συνολική ενεργειακή δαπάνη στις νορμοβαρείς, όχι όμως και στις παχύσαρκες (108-110).



Εικόνα 4-6 Η επίδραση της λιποκαλίνης 2 στον έλεγχο της όρεξης (Palmiter Richard D. Physiology: Bone-derived hormone suppresses appetite. Nature. [News & Views]. 2017)

4.3 Επίδραση του λιπώδους ιστού στον οστίτη

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα στην αρχή του κεφαλαίου, έχει βρεθεί ότι η παχυσαρκία δρα οστεοπροστατευτικά καθώς το αυξημένο σωματικό βάρος έχει συσχετιστεί θετικά με την οστική πυκνότητα (BMD), προφυλάσσοντας τους ηλικιωμένους από οστεοπορωτικά κατάγματα στον γοφό και στον κεντρικό κορμό του σώματος (71-72). Ωστόσο υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με το εάν η λιπώδης ή η μυϊκή μάζα είναι αυτή που συσχετίζεται ισχυρότερα με την οστική πυκνότητα.

Σε συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 210 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από το Βιετνάμ, βρέθηκε ότι τόσο η μυϊκή όσο και η λιπώδης μάζα είναι καθοριστικοί παράγοντες της BMD, με την πρώτη να ασκεί μεγαλύτερη επίδραση στην οστική πυκνότητα από ότι η δεύτερη. Ωστόσο, για δεδομένο σωματικό βάρος, οι γυναίκες με μεγαλύτερη λιπώδη μάζα είχαν και μεγαλύτερη οστική πυκνότητα (72).

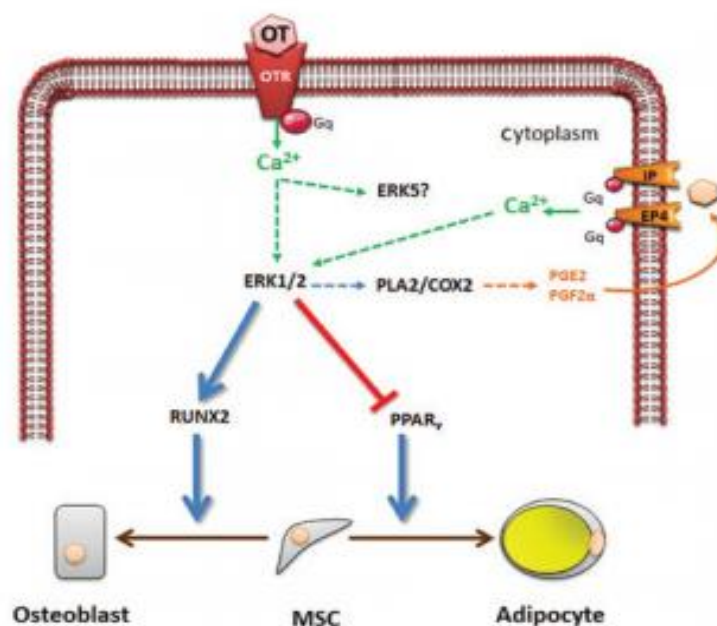
Επιπλέον, ο ρόλος της λιπώδους μάζας στην οστική πυκνότητα φαίνεται να αλλάζει ανάλογα με την ηλικία (71) και το φύλο του ατόμου (73). Πιο συγκεκριμένα, αρκετές μελέτες σε υπέρβαρα παιδιά στην προ-εφηβεία, έχουν δείξει ότι αυτά διαθέτουν μεν περισσότερο οστό αλλά χαμηλότερης οστικής πυκνότητας συγκριτικά με τα νορμοβαρή παιδιά. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στο ότι ο υπερβάλλον λιπώδης ιστός στην εφηβεία εκκρίνει μεταξύ άλλων και παράγοντες όπως ο TNF- α , οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και η IL-6 που έχουν αρνητικές επιδράσεις στο οστό. Επομένως φαίνεται ότι στους εφήβους και τους νεαρούς ενήλικες, ένα φυσιολογικό σωματικό λίπος (ούτε πλεονάζων αλλά ούτε και υπερβολικά χαμηλό) είναι αυτό που υποστηρίζει την οστική υγεία (71). Παρόμοια αποτελέσματα όμως έδειξε και συγχρονική μελέτη που διεξήχθη σε ενήλικες Δανούς άντρες, όπου φάνηκε θετική σχέση μεταξύ λιπώδους μάζας και BMD στους νορμοβαρείς ενώ καμία σχέση δεν παρατηρήθηκε στους παχύσαρκους, καταδεικνύοντας ότι η αυξημένη λιπώδης μάζα δεν προστατεύει τους παχύσαρκους άντρες από την οστεοπόρωση (66). Σε κάθε περίπτωση, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι υποβόσκοντες μηχανισμοί (71).

4.4 Ωκυτοκίνη: κοινός ρυθμιστής της ομοιόστασης λιπώδους και οστίτη ιστού

Η ωκυτοκίνη (OT) είναι ένα νευροπεπτίδιο που ανήκει στην οικογένεια των ορμονών της υπόφυσης και παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα κεντρικών και περιφερειακών λειτουργιών, όπως τη διαμόρφωση των νευροενδοκρινικών αντανακλαστικών τόξων, συμπεριλαμβανομένης της έκκρισης ορμονών. Αν και μπορεί να συντεθεί σε ορισμένους περιφερικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων της καρδιάς και των αναπαραγωγικών συστημάτων, η ωκυτοκίνη παράγεται κυρίως από μαγνοκυτταρικούς (magnocellular) νευρώνες και μεταφράζεται από το πλέον διαδεδομένο ειδικό υποθαλαμικό mRNA. Είναι επίσης γνωστή ως "ορμόνη της αγάπης" λόγω της συμμετοχής της στις αναπαραγωγικές συμπεριφορές και στη φροντίδα των απογόνων. Η OT θεωρούνταν μέχρι πρότινος ότι περιορίζεται στη διέγερση των συσπάσεων της μήτρας και στην παραγωγή του μητρικού γάλακτος ενώ πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της διαιτητικής πρόσληψης, όπως και η λεπτίνη (32, 74). Τα τελευταία χρόνια, έχουν συγκεντρωθεί στοιχεία για τον ρόλο της ωκυτοκίνης στην επιλογή των τροφίμων. Οι νευρώνες ωκυτοκίνης ενεργοποιούνται με την πρόσληψη υδατανθράκων γλυκιάς γεύσης, ενώ η ωκυτοκίνη παρεμποδίζει εκλεκτικά την πρόσληψή τους. Οι κεντρικές θέσεις των ενεργειών της ωκυτοκίνης περιλαμβάνουν τον μεσοκοιλιακό πυρήνα, μια περιοχή εμπλεκόμενη κατά κύριο λόγο στην κεντρική ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης, ενώ οι περιφερικές θέσεις των δράσεων της ωκυτοκίνης περιλαμβάνουν και το πάγκρεας. Οι γευστικοί κάλυκες εκφράζουν επίσης τους υποδοχείς της ωκυτοκίνης, και σε αυτούς η OT μπορεί να ρυθμίζει την επεξεργασία της γλυκιάς γεύσης, ενώ οι κεντρικές δράσεις της ωκυτοκίνης στις οδούς ανταμοιβής μπορούν να διαμορφώνουν την επεξεργασία της ανταμοιβής που λαμβάνεται από την τροφή. Συγκεκριμένα, έχει υποστηριχθεί ότι η ωκυτοκίνη καταστέλλει την πρόσληψη τροφής που βασίζεται στη ανταμοιβή, ενισχύοντας παράλληλα την κοινωνική ανταμοιβή και ότι είναι ένα «υπό όρους ανορεξιογόνο», του οποίου τα αποτελέσματα εξαρτώνται από το φυσιολογικό και το κοινωνικό πλαίσιο (75). Ακόμη, εκτός από το γεγονός ότι επηρεάζει την πρόσληψη τροφής, έχει αναφερθεί ότι η OT έχει ρόλο στη ρύθμιση της θερμογένεσης και στην κινητοποίηση των αποθεμάτων ενέργειας του οργανισμού (76).

Σε *in vitro* έρευνες που έχουν διεξαχθεί, βρέθηκε ότι τόσο τα λιποκύτταρα όσο και οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες εκφράζουν υποδοχείς ωκυτοκίνης (ORT). Έχει δειχθεί ότι η OT είναι ικανή να επάγει τον πολλαπλασιασμό ανθρώπινων κυττάρων όμοιων με οστεοβλάστες και να αναστέλλει τη λιπογένεση της κυτταρικής σειράς προλιποκυττάρων 3T3-P442A. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στο μονοπάτι της ωκυτοκίνης και ρυθμίζουν την ισορροπία μεταξύ οστεοβλαστογένεσης και λιπογένεσης δεν έχουν γίνει ακόμα γνωστοί. Παρόλα αυτά, μελέτες σε λιποκύτταρα και οστεοβλάστες έδειξαν ότι η OT είναι ικανή να επάγει την ενδοκυτταρική άνοδο του Ca^{2+} σε αυτούς τους δύο τύπους κυττάρων. Πράγματι, η ενεργοποίηση των ORT στους οστεοβλάστες προκαλεί αυξημένη ενδοκυτταρική συγκέντρωση Ca^{2+} . Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η OT εμπλέκεται στην διάσπαση της PIP2 (φωσφατίδιλο-ινοσιτόλη) σε λιποκύτταρα, επιτρέποντας την ενεργοποίηση της εξαρτώμενης από Ca^{2+} οδού, που επάγει μια παροδική φωσφορυλίωση του ERK1 / 2 (εξωτερικού υποδοχέα κινάσης). Αυτά τα δεδομένα συμφωνούν με τις παρατηρήσεις που δείχνουν ότι η ενεργοποίηση της οδού Ca^{2+} - ERK1 / 2 οδηγεί, αφενός, στη φωσφορυλίωση του παράγοντα δέσμευσης πυρήνα άλφα-1 (CBFA1), του μεταγραφικού παράγοντα διαφοροποίησης οστεοβλαστών (RUNX2), ο οποίος ενισχύει την οστεογένεση και, στη φωσφορυλίωση του PPAR γ , αναστέλλοντας τη λιπογένεση (Εικόνα 4-7).

Σε *in vivo* έρευνες που έχουν γίνει σε ποντίκια με ωοθηκεκτομή (OVX) - κατάσταση που μιμείται τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση- τα επίπεδα της OT βρέθηκαν χαμηλότερα από ότι στην ομάδα ελέγχου. Καθημερινή υποδόρια ένεση με OT για 8 εβδομάδες ανέστρεψε την απώλεια οστού σε ποντίκια OVX, με ταυτόχρονη βελτίωση της μικροαρχιτεκτονικής και της μηχανικής αντοχής του, ενώ μείωσε το λίπος του μυελού των οστών. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η αύξηση του σωματικού βάρους, η ανακατανομή της λιπώδους μάζας και η εναπόθεση λίπους στον μυελό των οστών έφτασαν σε φυσιολογικά επίπεδα κατά τη θεραπεία με OT των ποντικών OVX (32).



Εικόνα 4-7 Η σηματοδότηση της ωκυτοκίνης στην ισορροπία λιποκυττάρων/οστεοβλαστών (Amri E. Z., Pisani D. F. Control of bone and fat mass by oxytocin. *Horm Mol Biol Clin Invest.* [Review]. 2016;28(2):95-104.)

Ωστόσο, η θεραπεία με OT σε ορχεκτομημένους ποντικούς (ζωικό μοντέλο υπογοναδισμού σε αρσενικά), έφτασε μεν την λιπώδη μάζα και την ανακατανομή της σε φυσιολογικά επίπεδα, όπως έγινε στα θηλυκά ποντίκια, αλλά δεν εξομάλυνε τις οστικές ελλείψεις. Συνολικά, αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι η OT επηρεάζει τη φυσιολογία των οστών μόνο στα θηλυκά αλλά τη φυσιολογία του λίπους και στα δύο φύλα (32).

Έρευνα που διεξήχθη μερικά χρόνια πριν σε 20 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, έδειξε όμοια αποτελέσματα ως προς το ότι τα χαμηλά επίπεδα ωκυτοκίνης ορού συσχετίζονται με σοβαρή οστεοπόρωση ενώ ταυτόχρονα δεν συσχετίζονται με την ηλικία (74).

Η δράση της OT στην οστική μάζα σχετίζεται κυρίως με την ομαλοποίηση της αναλογίας οστεοβλαστών / οστεοκλαστών, που οφείλεται στην αυξημένη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και στην ρύθμιση του σχηματισμού και της λειτουργίας των οστεοκλαστών. Επιπλέον η ωκυτοκίνη επέφερε απώλεια βάρους και μείωση του σπλαχνικού λίπους στα ποντίκια OVX, κάτι που μπορεί να οφείλεται σε αλλαγές στα μεταβολικά μονοπάτια. Η ανάλυση των διαφόρων παραμέτρων του ενεργειακού ισοζυγίου έδειξε ότι η θεραπεία με OT σε παχύσαρκα ποντίκια ευνοεί τη χρήση των λιπαρών οξέων έναντι των υδατανθράκων μέσω της ενεργοποίησης της PPARα οδού, οδηγώντας έτσι σε μείωση του βάρους και της διατροφικής πρόσληψης (32). Ανάλογα αποτελέσματα έδωσε και άλλη πειραματική μελέτη σε ποντίκια, καταδεικνύοντας ότι η ωκυτοκίνη επηρεάζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων μέσω της ενεργοποίησης του KNS. Μια συνεχής έγχυση OT (1,6 nmol / ημέρα για 14 ημέρες) σε ποντίκια με έλλειψη ωκυτοκίνης ή του υποδοχέα αυτής, προκάλεσε

απώλεια σωματικού βάρους ανεξάρτητα από τις αλλαγές στην πρόσληψη τροφής. Αυτή η θεραπεία προκάλεσε επίσης αύξηση της έκφρασης και του περιεχομένου της ορμονοευαίσθητης λιπάσης στον λιπώδη ιστό, υποδεικνύοντας υψηλότερη λιπολυτική δραστικότητα σε αυτόν (76).

Οι δράσεις της ωκυτοκίνης κατά της παχυσαρκίας δοκιμάστηκαν και σε ανθρώπους κατά τη διάρκεια κλινικής δοκιμής, όπου πολλαπλοί ημερήσιοι ρινικοί ψεκασμοί με ωκυτοκίνη (πρακτική η οποία ήδη εφαρμόζεται για την βελτίωση νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων) μείωσαν με επιτυχία το σωματικό βάρος των παχύσαρκων ασθενών σε αντίθεση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, ενώ το θεραπευτικό όφελος ενισχύθηκε με την αύξηση της διάρκειας της θεραπείας από 4 εβδομάδες σε 8 εβδομάδες. Επίσης, η επίδραση της απώλειας βάρους μέσω της θεραπείας με ΟΤ αντανακλάται από μειώσεις της περιφέρειας της μέσης και του ισχίου των ασθενών, γεγονός που ενισχύει περαιτέρω τα οφέλη (77).

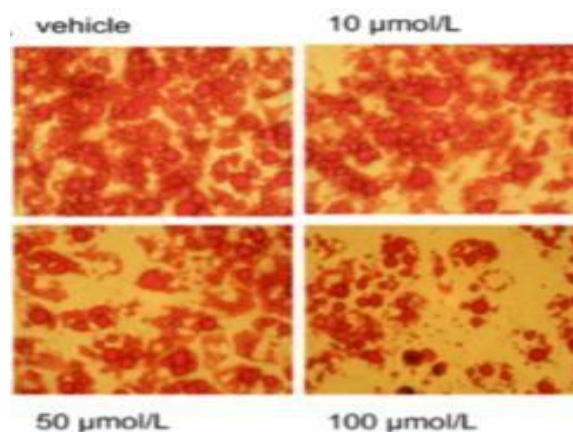
Συμπερασματικά λοιπόν η ωκυτοκίνη φαίνεται πολλά υποσχόμενη ως πιθανή θεραπεία για την καταπολέμηση τόσο της οστεοπόρωσης όσο και της παχυσαρκίας. Απαιτούνται φυσικά περαιτέρω μελέτες, σε μεγάλες ομάδες ανθρώπων προκειμένου να δοκιμαστεί η κλινική της αποτελεσματικότητα (32).

4.5 Ρεσβερατρόλη: άλλος ένας κοινός ρυθμιστής της ομοιόστασης λιπώδους και οστίτη ιστού

Η ρεσβερατρόλη, ένα γνωστό φυτοοιστρογόνο, είναι μια φαινολική χημική ένωση που απαντάται φυσιολογικά στα σταφύλια, στα μούρα, στα φιστίκια και στο κόκκινο κρασί (33, 49). Ενώ οι αντικαρκινικές ιδιότητές της έχουν διερευνηθεί εκτεταμένα, οι αντι-λιπογόνες και οστεογεννητικές επιδράσεις της κερδίζουν όλο και μεγαλύτερο ενδιαφέρον. Η ρεσβερατρόλη δρα σε διάφορους μοριακούς στόχους στα λιποκύτταρα και στους οστεοβλάστες, γεγονός που οδηγεί σε μείωση του αριθμού και του μεγέθους των λιποκυττάρων και στην αύξηση της οστεογένεσης (34).

Έχει βρεθεί ότι η ρεσβερατρόλη μιμείται τον θερμιδικό περιορισμό, δηλαδή διεγείρει τη λιπόλυση και αναστέλλει τη λιπογένεση. Ωστόσο, η επίδρασή της στο λευκό λιπώδη ιστό είναι ελάχιστα κατανοητή, παρά το γεγονός ότι ένα από τα κύρια αποτελέσματα του περιορισμού θερμίδων είναι η μείωση του σωματικού λίπους. Σε έρευνα που διεξήχθη σε πρόδρομα λιποκύτταρα ατόμων με σύνδρομο Human Simpson-Golabi-Behmel-HSGB (σύνδρομο υπερανάπτυξης που οφείλεται σε γονιδιακή μετάλλαξη) (78), βρέθηκε ότι η ρεσβερατρόλη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίησή τους με τρόπο εξαρτώμενο από την **Sirt1** (sirtuin 1-ένζυμο που αποακετυλιώνει τις πρωτεΐνες που συμβάλλουν στην κυτταρική ρύθμιση) (79). Η Sirt1, απαιτεί την παρουσία NAD⁺ για να εκδηλώσει την αποακετυλιωτική της δράση. Η εξάρτηση της Sirt1 από το NAD⁺ συνδέει έντονα τη δραστηριότητά της με τα κυτταρικά επίπεδα ενέργειας. Η Sirt1 επάγεται τόσο από τον περιορισμό των θερμίδων όσο και από την άσκηση. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ρεσβερατρόλη έχει ταυτοποιηθεί ως ένας μικρός μοριακός ενεργοποιητής της Sirt1, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι μιμείται τον θερμιδικό περιορισμό. Ωστόσο, υπάρχει το ερώτημα εάν η ρεσβερατρόλη ενεργοποιεί τη Sirt1 απευθείας ή μάλλον μέσω ενεργοποίησης της ενεργοποιούμενης από το AMP πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK).

Οι AMPK και Sirt1 διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση και η δραστηριότητά τους είναι στενά αλληλένδετη. Επομένως, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί εάν η ρεσβερατρόλη ενεργοποιεί τη Sirt1 ή την AMPK ή και τα δύο, είτε άμεσα είτε έμμεσα (80). Όσον αφορά τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, αυτή βρέθηκε ότι εξασθενεί μέσω αναστολής του PPAR γ από την Sirt1 (49).



Εικόνα 4-8 Η ρεσβερατρόλη αναστέλλει την διαφοροποίηση των HSGB προλιποκυττάρων σε λιποκύτταρα. Στην εικόνα φαίνεται η επίδραση με αυξανόμενες δόσεις ρεσβερατρόλης για 14 ημέρες. (Fischer-Posovszky P., Kukulus V., Tews D., Unterkircher T., Debatin K. M., Fulda S., et al. Resveratrol regulates human adipocyte number and function in a Sirt1-dependent manner. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jul;92(1):5-15)

Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η ρεσβερατρόλη αυξάνει την λιπόλυση που επάγεται από την αδρεναλίνη σε 3T3-L1 λιποκύτταρα. Ειδικότερα, σε μελέτη που διεξήχθη σε καλλιέργειες λιποκυττάρων της σειράς 3T3-L1, βρέθηκε ότι η ρεσβερατρόλη μείωσε το περιεχόμενο των λιποκυττάρων σε τριγλυκερίδια και συγχρόνως αύξησε την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων (81).

Σχετικά με την επίδρασή της στον οστίτη ιστό, *in vitro* έρευνες δείχνουν ότι η ρεσβερατρόλη δρα με όμοιο τρόπο με τα οιστρογόνα και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των οστεοβλαστικών κυττάρων MC3T3-E1, ενώ *in vivo* έρευνες σε ποντίκια με ωοθηκτομή δείχνουν ότι αναστέλλει την απώλεια οστού. Αυτές οι βιολογικές δράσεις της ρεσβερατρόλης φαίνεται ότι συνδέονται με την οδό σηματοδότησης MAPK p38 (mitogen-activated protein kinases) και ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase).

Σε πειράματα που έγιναν σε μεσεγχυματικά κύτταρα από τον μυελό των οστών, φάνηκε ότι η MAPK ρυθμίζει αρνητικά την ERK1/2, καθώς η αναστολή της πρώτης επάγει την φωσφορυλίωση της δεύτερης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της οστεογεννητικής διαφοροποίησης (33).

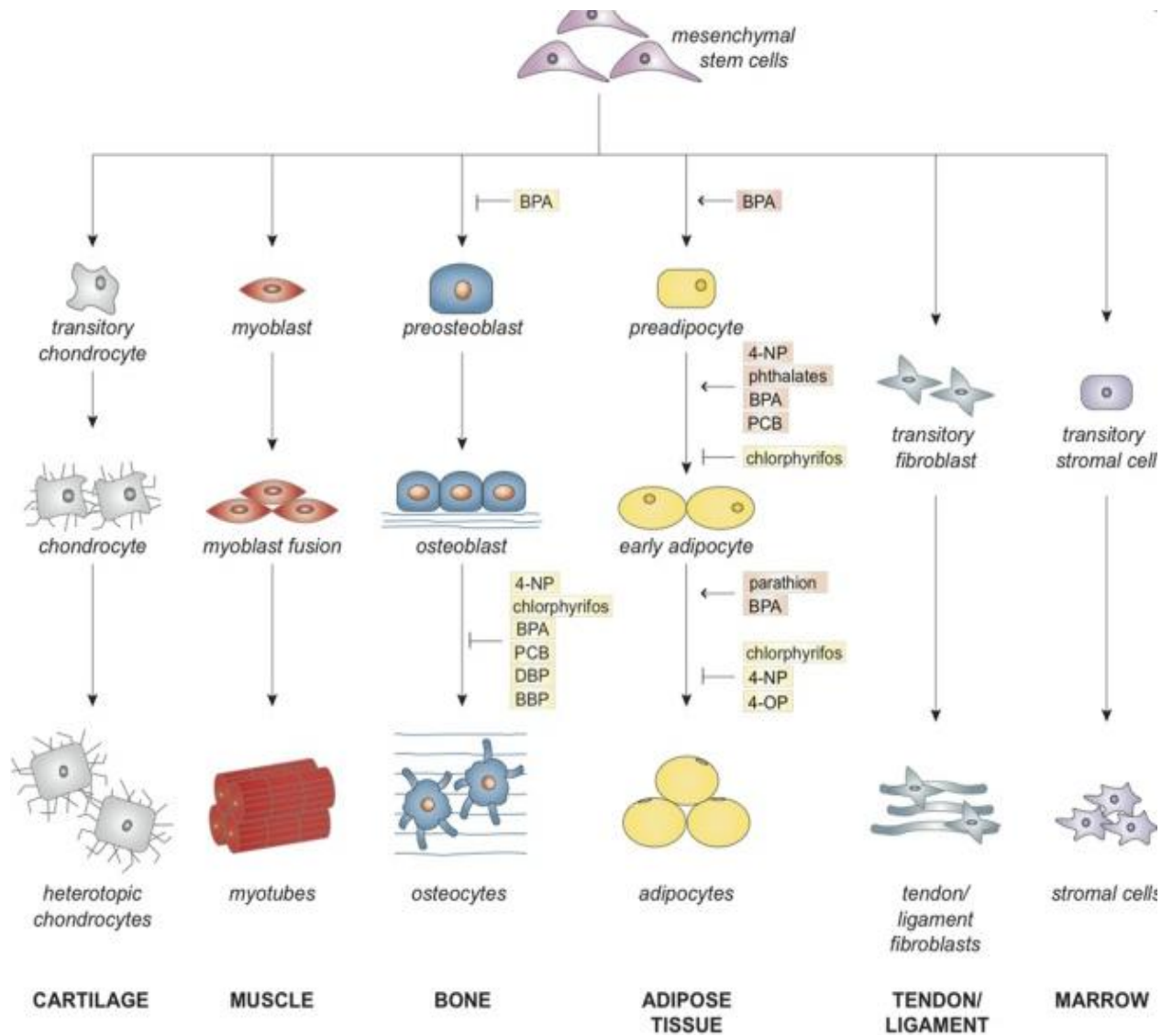
Η ρεσβερατρόλη επηρεάζει τόσο τις εξαρτώμενες από οιστρογόνα οδούς μεταγωγής σήματος, όσο και τις ανεξάρτητες από οιστρογόνα, οι οποίες διαμορφώνουν τη γονιδιακή έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων Runx2 και Osterix (που ρυθμίζουν την οστεοβλαστική διαφοροποίηση) αλλά και των μεταγραφικών παραγόντων RANKL και NFκB (που ρυθμίζουν την οστεοκλαστική διαφοροποίηση και ενεργοποίηση). Η ικανότητα της ρεσβερατρόλης να δρα τόσο στους οστεοβλάστες όσο και στους οστεοκλάστες μέσω πολλών μηχανισμών υποδηλώνει ότι μπορεί να αποτρέψει την οστική απώλεια που σχετίζεται με διαφορετικές αιτιολογίες και παθολογίες (82).

Μεταγενέστερη έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια έδωσε παρόμοια ευρήματα. Ειδικότερα, αποκάλυψε ότι η χρήση ρεσβερατρόλης παρείχε οφέλη στην επιδιόρθωση μεγάλου μεγέθους ελλειμμάτων του κρανιακού οστού, αυξάνοντας την επούλωσή τους. Η μελέτη αυτή διερεύνησε επίσης μερικά από τα οστεογεννητικά μονοπάτια που θα μπορούσαν να ρυθμίζονται από τη ρεσβερατρόλη. Επαγωγή της γονιδιακής έκφρασης των BMP-2 και BMP-7 παρατηρήθηκε μετά τη χρήση αυτού του φυσικού παράγοντα. Η επαγωγή της έκφρασης των γονιδίων BMP από τη ρεσβερατρόλη στην τρέχουσα μελέτη μπορεί να θεωρηθεί ως σημαντικό οστεοπροστατευτικό συμβάν. Ωστόσο, η ρεσβερατρόλη φαίνεται να δρα με συγκεκριμένο τρόπο σε ορισμένες από τις BMP. Μια μελέτη κυτταρικής καλλιέργειας δεν έδειξε διέγερση απελευθέρωσης της BMP-6 (83). Τα παραπάνω ευρήματα καταδεικνύουν τη δυναμική που παρουσιάζει η ρεσβερατρόλη στην αξιοποίησή της τόσο στη παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας όσο και της οστεοπόρωσης (33-34, 49).

4.6 Η επίδραση των χημικών ουσιών που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές (EDCs) στην λιπογένεση και στην οστεογένεση

Οι χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές (EDCs) είναι περιβαλλοντικές ουσίες που μεταβάλλουν τη λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος, προκαλώντας δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία των εκτεθειμένων σε αυτές οργανισμών και στους απογόνους αυτών. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση του ανθρώπου σε αυτές συνδέεται με χρόνιες ασθένειες, όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης. Τα *in vitro* πειράματα έδειξαν περαιτέρω ότι οι EDC προάγουν αλλαγές στα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs), οδηγώντας σε αύξηση της διαφοροποίησής τους σε λιποκύτταρα, μείωση της διαφοροποίησης σε οστεοκύτταρα, στην ενεργοποίηση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, στην αύξηση του οξειδωτικού στρες και σε επιγενετικές μεταβολές.

Οι EDCs έχουνδειχθεί ότι έχουν ποικίλες επιδράσεις στα MSCs. Δομικές ομοιότητες μεταξύ αυτών των EDCs και των ενδογενών ορμονών δείχνουν ότι η ικανότητα των EDCs να επηρεάζουν την ομοιόσταση μπορεί να είναι μέσω της ενεργοποίησης υποδοχέων ορμόνης. Όπως και οι ορμόνες, οι EDCs είναι ικανές να λειτουργούν σε πολύ χαμηλές δόσεις με ειδικό τρόπο για τον ιστό. Ως εκ τούτου, η παρουσία χαμηλών επιπέδων σε ανθρώπους δεν σημαίνει απαραίτητα ότι δεν υπάρχει βλάβη ή ότι δεν έχει δημιουργηθεί πρόβλημα από την έκθεση σε αυτές, καθώς και σε αυτά τα επίπεδα ακόμα, οι μελέτες έχουν δείξει ότι οι EDCs προκαλούν λιπογένεση, αυξάνουν το οξειδωτικό στρες, προάγουν μια προ-φλεγμονώδη κατάσταση και παράγουν επιγενετικές αλλαγές (84).



Εικόνα 4-9 Οι επιδράσεις των EDCs στην δέσμευση και την διαφοροποίηση των MSCs. (Bateman M. E., Strong A. L., McLachlan J. A., Burow M. E., Bunnell B. A. The Effects of Endocrine Disruptors on Adipogenesis and Osteogenesis in Mesenchymal Stem Cells: A Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2016;7:171.)

4.6.1 Επίδραση στη λιπογένεση

Όσον αφορά στη λιπογένεση, έχει βρεθεί ότι η έκθεση στις EDCs κατά την ενδομήτριο ζωή αλλά και μετά τη γέννηση έχει συνδεθεί με την αυξημένη λιπογένεση και παχυσαρκία. Αν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης εντός της μήτρας και κατά τα πρώτα έτη ζωής, τα παιδιά εκτεθούν σε χημικές ουσίες, μπορεί να προκληθούν ενδοκρινικές διαταραχές, οι οποίες μπορούν να επάγουν αλλαγές στα βλαστοκύτταρα κατά τις περιόδους διαφοροποίησης και να μεταβάλλουν τον αναπτυξιακό προγραμματισμό του μεταβολισμού. Αυτές οι αλλαγές που επάγονται στα MSCs, τα προδιαθέτουν σε λιπογένεση οδηγώντας σε παχυσαρκία αργότερα στη ζωή.

Η συνεχιζόμενη δια βίου έκθεση σε EDCs μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω την κατάσταση, προωθώντας την λιπογένεση και μεταβάλλοντας το μεταβολισμό σε έναν πληθυσμό που είναι ήδη ευαίσθητος στην παχυσαρκία. *In vivo* μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις των χημικών ουσιών που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές, επιβεβαίωσαν τα ευρήματα των *in vitro* μελετών. Μελέτες σε αρουραίους και ποντίκια έχουν δείξει αυξημένο σωματικό βάρος και σπλαχνική παχυσαρκία σε ζώα που εκτίθενται σε EDCs. Οι περιγεννητικές και προγεννητικές εκθέσεις έχουν επίσης δείξει ότι έχουν ως αποτέλεσμα την υπερβολική αύξηση βάρους και λιπώδους μάζας στους απογόνους. Επιπλέον, μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει μια θετική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε EDCs και της παχυσαρκίας, της αυξημένης περιφέρειας μέσης ή του αυξημένου δείκτη μάζας σώματος.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα EDCs προωθούν τη λιπογένεση έχει συνδεθεί με το PPAR γ και τη δημιουργία ενός υποστηρικτικού περιβάλλοντος για την λιπογένεση. Διάφορες EDCs έχουνδειχθεί ότι αυξάνουν τη διαφοροποίηση των MSCs και των προλιποκυττάρων σε λιποκύτταρα, σε συγκεντρώσεις κυμαινόμενες από 100 pM έως 100 μ M όπως για παράδειγμα οι εξής: διχλωροδιφαινυλτριχλωροαιθάνιο ή 1,1,1-τριχλωρο-2,2-δις (p-χλωροφαινυλ) αιθάνιο (DDT), πολυχλωριωμένο διφαινόλιο (PCB) -77, PCB101, PCB-153, PCB-180, δι- (2- αιθυλοεξυλο) φθαλικό εστέρα (DEHP), μονο (2-αιθυλεξυλ) φθαλικός εστέρας (MEHP), φθαλικός διβουτυλεστέρας (DBP), φθαλικός βουτυλεστέρας (BBP), φθαλικός δικυκλοεξυλεστέρας (DCHP) και μονοβενζυλοφθαλικός εστέρας (MBzP). Πολλές απ' αυτές τις ουσίες στοχεύουν στον PPAR γ και δεσμεύονται άμεσα σε αυτόν για να ενεργοποιήσουν ενδοκυττάριους καταρράκτες μηνυμάτων που οδηγούν σε ενίσχυση της λιπογένεσης.

Η περιγεννητική έκθεση σε 4-NP (νονυλφαινόλη) έχει επίσης αποδειχθεί ότι αυξάνει την έκφραση του γονιδίου PPAR γ και την έκφραση του παράγοντα 1 δέσμησης ρυθμιστικού στοιχείου στερολίου (SREBF-1) στον λιπώδη ιστό. Το SREBF-1 είναι ένας βασικός μεταγραφικός ενεργοποιητής που εμπλέκεται στην λιπογένεση και τη μεταγραφή του PPAR γ , του γονιδίου που κωδικοποιεί το PPAR γ . Έχειδειχθεί ότι η BPA ρυθμίζει άμεσα το SREBF1. Έχει επίσηςδειχθεί ότι η BPA ενεργοποιεί τα ενδοκυττάρια μονοπάτια της ραπαμυκίνης σε ανθρώπινα προλιποκύτταρα και η ενεργοποίηση αυτής της οδού μέσω της φωσφοϊνοσιτιλκής-3 κινάσης / Akt οδηγεί στην ενεργοποίηση του PPAR γ και του SREBF-1. Επομένως, οι PPAR γ και SREBF-1 είναι βασικοί μεταγραφικοί παράγοντες στην λιπογένεση.

Επιπλέον, οι EDCs μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση της λιπογένεσης και με παρακρινή τρόπο, επηρεάζοντας το περιβάλλον του πρόδρομου λιποκυττάρου ή του μεσεγχυματικού βλαστοκυττάρου. Η λεπτίνη έχειδειχθεί ότι προάγει τη χρήση λιπαρών οξέων ως καύσιμη ύλη, ωστόσο χημικές ουσίες όπως τα PCB-101, PCB-153 και PCB-180 σε συγκεντρώσεις 1 μ M έχουνδειχθεί ότι αυξάνουν τη συσσώρευση λιπιδίων και έμμεσα επάγουν την λιπογένεση μέσω αναστολής της έκφρασης της λεπτίνης.

Συνολικά, τα παραπάνω ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές έχουν την ικανότητα να επάγουν τη λιπογένεση από τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα και τα προλιποκύτταρα μέσω αύξησης στη σηματοδότηση PPAR γ καθώς και μέσω τροποποιήσεων στο μοριακό περιβάλλον. Η αυξημένη διαφοροποίηση σε λιποκύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του αριθμού αλλά και της ικανότητας των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων να διαφοροποιηθούν σε οστεοβλάστες (84).

4.6.2 Επίδραση στην οστεογένεση

Με τον όρο οστεογένεση, αναφερόμαστε στη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων σε οστεοβλάστες. Η οστεογένεση ρυθμίζεται από τον Runx2, έναν μεταγραφικό παράγοντα που ρυθμίζει τα επίπεδα έκφρασης των οστεογεννητικών γονιδίων. Αυτά τα γονίδια περιλαμβάνουν την αλκαλική φωσφατάση, το κολλαγόνο τύπου I, την οστεοκαλσίνη κ.α. Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στην οστεογένεση όπως οι BMPs (μορφογενετικές πρωτεΐνες οστού), ο TGF- β και η οδός σηματοδότησης Wnt/ β -κατενίνης.

Αρκετές χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές, έχει βρεθεί ότι μειώνουν την έκφραση του Runx2 και άλλων σημαντικών οστεογεννητικών γονιδίων σε διάφορα στάδια της οστικής διαφοροποίησης. Η ουσία **χλωροπυριφός** (chlorpyrifos) έχειδειχθεί ότι αναστέλλει την οστεογένεση των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων μέσω αναστολής της ακετυλοχολινεστεράσης, οδηγώντας σε μια αύξηση της ακετυλοχολίνης.

Η αυξημένη ακετυλοχολίνη έχει δείχθει ότι μειώνει την δραστηριότητα της ALP από τους νικοτινικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης και τους μουσκαρινικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης σε πρόδρομους οστεοβλάστες και οστεοβλάστες, μειώνοντας την οστεογεννητική διαφοροποίηση. Ο μονο-(2-αιθυλεξυλ) φθαλικός εστέρας (MEHP) έχει βρεθεί ότι καταστέλλει σημαντικά την δραστηριότητα της ALP και την έκφραση του Runx2 στα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα. Ο δι-(2-αιθυλοεξυλο) φθαλικός εστέρας (DEHP), οδηγεί σε μείωση της έκφρασης της ALP, των πρωτεϊνικών επιπέδων του Runx2 και την επιμετάλλωση των οστεοβλαστών.

Ένας προτεινόμενος μηχανισμός της καταστολής της οστεογένεσης από τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα από τις EDCs, είναι η επαγωγή της απόπτωσης των οστεοβλαστών. Έχει δείχθει ότι 2.5 μM από p-NP (παρانونυλφαινόλη) μειώνουν όχι μόνο την οστεογένεση αλλά και την κυτταρική βιωσιμότητα. Το ίδιο συμβαίνει και με ουσίες όπως οι 4-NP, BBP και DBP σε συγκεντρώσεις μεταξύ του εύρους 1–10 μM , καθώς έχει δείχθει ότι μειώνουν την βιωσιμότητα των οστεοβλαστών και των πρόδρομων οστεοβλαστών μέσω επαγωγής αποπτωτικών οδών. Αξιοσημείωτο είναι, ότι οι επιδράσεις των EDCs σε αυτές τις μελέτες προέκυψε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, με τις υψηλότερες δόσεις EDCs να είναι πιθανότερο να οδηγήσουν σε μειωμένη βιωσιμότητα των κυττάρων και μειωμένη διαφοροποίηση σε οστεοβλάστες.

Ένας επιπλέον πιθανός μηχανισμός καταστολής της οστεογένεσης είναι η μεταβολή του κυτταρικού μικροπεριβάλλοντος μέσω της μείωσης της συγκέντρωσης της οιστραδιόλης ορού. Η οιστραδιόλη έχει δείχθει ότι επάγει τη διαφοροποίηση των MSCs προς μια οστεοβλαστική σειρά και αυξάνει την έκφραση των οστεογεννητικών γονιδίων των MSCs, συμπεριλαμβανομένων των Runx2, ALP, κολλαγόνου τύπου I, TGF- β 1 και BMP2. Τα EDC συμπεριλαμβανομένου του χλωροπυριφού, του DEHP, του MEHP κ.α. έχουν δείχθει ότι μειώνουν τα επίπεδα οιστραδιόλης. Αυτή η μείωση επηρεάζει το μικροπεριβάλλον των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων, ωθώντας τα να διαφοροποιηθούν προς λιποκύτταρα και όχι προς οστεοβλάστες. Η μείωση της οιστραδιόλης στον ορό και οι μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να επηρεάσει τα MSCs χρειάζεται να διερευνηθούν περαιτέρω σε μελλοντικές μελέτες (84).

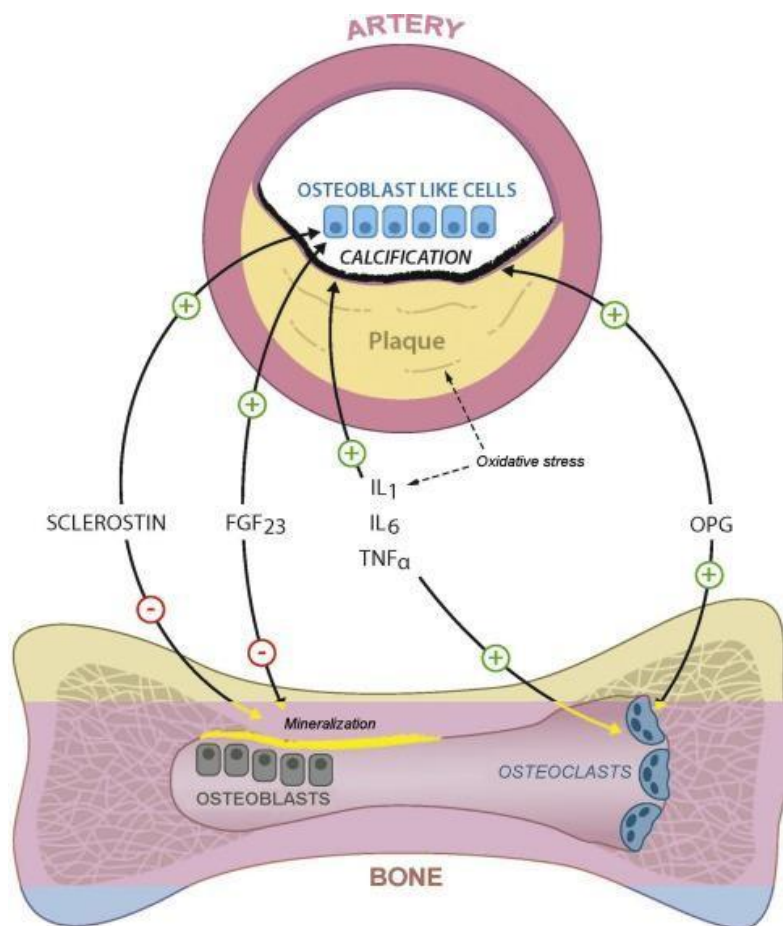
4.7 Ο ρόλος της OPG ως σύνδεσμος μεταξύ της αθηροσκλήρωσης και του σχηματισμού οστού

Ένας μεγάλος αριθμός ερευνών έχει αποδείξει τη σχέση μεταξύ της παθολογίας του οστού και της αγγειακής νόσου. Η συνύπαρξη της οστεοπόρωσης με ορισμένα χαρακτηριστικά της αθηροσκλήρωσης, και συγκεκριμένα της ασβεστοποίησης των αγγείων, έχει δείχτει πολλές

φορές και επικρατεί κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ηλικιωμένους. Από τη μια πλευρά, οι ασθενείς με οστεοπόρωση βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για ισχαιμική καρδιακή νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο και, από την άλλη, οι ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο ή ισχαιμική καρδιακή νόσο έχουν υψηλότερο κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι υπάρχουν κοινά στοιχεία που επηρεάζουν αρνητικά τον οστικό μεταβολισμό και το αγγειακό σύστημα, όπως φαίνεται και στην εικόνα 4-10. Μεταξύ αυτών, τα πιο πρόσφατα περιλαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες (σκληροστίνη, οστεοπροτεγερίνη, FGF-23) που συμβάλλουν τόσο στην ανάπτυξη της ασβεστοποιημένης αγγειακής πλάκας όσο και στον κύκλο αναδόμησης του οστού. Νέες πληροφορίες στον τομέα αυτό φαίνεται ότι προκύπτουν από τότε που ανακαλύφθηκε η οστεοπροτεγερίνη ως βασικός ρυθμιστής στον κύκλο αναδόμησης οστού.

Σε ένα μοντέλο ποντικών, η έλλειψη της OPG οδήγησε σε σοβαρή οστεοπόρωση αλλά επίσης και στον μη αναμενόμενο φαινότυπο της αγγειακής ασβεστοποίησης, και έτσι η οστεοπροτεγερίνη προτάθηκε ως σύνδεσμος-κλειδί μεταξύ του οστού και της αγγειακής νόσου (30,85). Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες βρέθηκε ότι οι πολυμορφισμοί των γονιδίων της οστεοπροτεγερίνης συσχετίζονται με την BMD (30).

Η αγγειακή ασβεστοποίηση πιστεύεται ότι είναι μια ενεργητική διαδικασία που ρυθμίζεται από το κύτταρο και ομοιάζει με την οστεογένεση, ενώ περιλαμβάνει την έκφραση πρωτεϊνών σχετικές με το οστό όπως την ALP, που αποτελεί βασικό εκκινητή της επιμετάλλωσης του οστού. Η OPG αναστέλλει την διαδικασία ασβεστοποίησης ρυθμίζοντας αρνητικά την ενεργότητα της ALP. Επιπλέον η οστεοπροτεγερίνη εμποδίζει τις δράσεις του RANKL, το οποίο βρίσκεται αυξημένο σε ασβεστοποιημένα αγγεία.



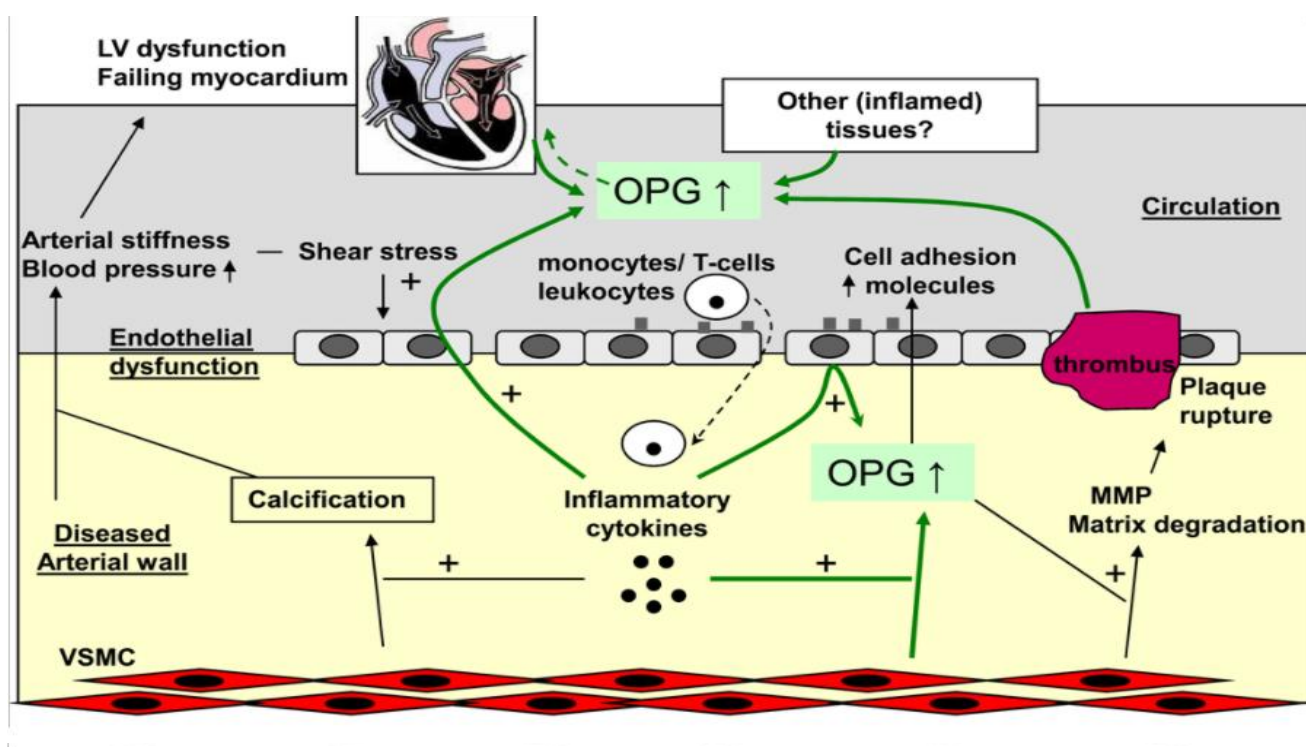
Εικόνα 4-10 Κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες που εμπλέκονται τόσο στον κύκλο αναδόμησης οστού όσο και στην ασβεστοποίηση των αθηροματικών πλακών (Laroche Michel, Pécourneau Virginie, Blain Hubert, Breuil Véronique, Chapurlat Roland, Cortet Bernard, et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. Joint Bone Spine. 2017).

Ωστόσο, παρόλο που τα δεδομένα δείχνουν τις αντι-ασβεστοποιητικές ιδιότητες της οστεοπροτεγερίνης, βρέθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα ορού OPG συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της περιφερειακής αγγειακής νόσου και της καρδιακής ανεπάρκειας. Πιθανή εξήγηση γι' αυτό μπορεί να βρεθεί στις αλληλεπιδρώσες οδούς που επηρεάζουν την παραγωγή της οστεοπροτεγερίνης, όπως για παράδειγμα οι οδοί της φλεγμονής. Προ- φλεγμονώδεις παράγοντες, όπως ο $TNF-\alpha$, έχουν την ικανότητα να επάγουν την έκφραση της OPG στα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά επίσης εμπλέκονται στην ανάπτυξη της αγγειακής ασβεστοποίησης μέσω επαγωγής της ALP. Με άλλα λόγια, οι παράγοντες που διεγείρουν την ασβεστοποίηση μπορεί να διεγείρουν και την παραγωγή οστεοπροτεγερίνης, πιθανότατα ως προστατευτικό μηχανισμό, σε μια προσπάθεια να αντισταθμίσουν τους οστεογεννητικούς ή ασβεστοποιητικούς μηχανισμούς.

Παρόλα αυτά, ο αντισταθμιστικός αυτός μηχανισμός αμφισβητείται από το γεγονός ότι

κάποιες από τις δράσεις του συστήματος OPG/RANK/RANKL έχουν ένα ρόλο στην διέγερση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας και της αποσταθεροποίησης της αθηρωματικής πλάκας. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση της οστεοπροτεγερίνης πιθανόν να συμβάλλει στην αύξηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας καταστέλλοντας την σηματοδότηση μέσω RANKL, η οποία έχει την δυνατότητα να ενεργοποιεί ενδοθηλιακές προστατευτικές οδούς, όπως την οδό της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου. Η πρώιμη διαταραχή της απελευθέρωσης του NO είναι ένα νευραλγικό χαρακτηριστικό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, το οποίο πάντοτε προηγείται των μόνιμων αγγειακών αλλαγών. Άλλοι μηχανισμοί που υποστηρίζουν έναν προ-αθηροσκληρωτικό ρόλο της οστεοπροτεγερίνης περιλαμβάνουν την ικανότητά της να ενισχύει *in vitro* την έκφραση μορίων προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων και την επακόλουθη διείσδυση από λευκοκύτταρα και μονοκύτταρα.

Εκάθαρα, ο αγγειακός ρόλος της οστεοπροτεγερίνης είναι πολυεπίπεδος και εξαρτάται από μια αμφίδρομη ρύθμιση που περιλαμβάνει οστεογεννητικές, φλεγμονώδεις και αποπτωτικές αποκρίσεις. Περαιτέρω έρευνες θα ήταν χρήσιμες για να ξεκαθαριστεί αν η OPG έχει είτε προστατευτικό είτε επιβλαβή ρόλο, είτε ακόμα και διττό, όσον αφορά την ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (30, 85).



Εικόνα 4-11 Τα αίτια αύξησης της οστεοπροτεγερίνης (Van Campenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2009)

5. Η ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΟΣΤΙΤΗ ΚΑΙ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ ΑΠΟ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ

Η αναγεννητική ιατρική (regenerative medicine) γνωρίζει μεγάλη ανάπτυξη τα τελευταία χρόνια και είναι πολλά υποσχόμενη ως προς την επανόρθωση κατεστραμμένων κυττάρων, ιστών και οργάνων με στόχο την αποκατάσταση ή την καθιέρωση της φυσιολογικής λειτουργίας. Αυτός ο διεπιστημονικός τομέας περιλαμβάνει διάφορες τεχνικές και ειδικότητες, όπως η μηχανική ιστών (tissue engineering), η ιατρική και η μοριακή βιολογία που σκοπό έχουν την διέγερση της αναγεννητικής ικανότητας του ίδιου του σώματος.

Διάφοροι τύποι κυττάρων έχουν διερευνηθεί για την καταλληλότητά τους στην αναγεννητική ιατρική, συμπεριλαμβανομένων των ενήλικων μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων (MSCs) και των εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων. Ωστόσο, διάφορα μειονεκτήματα που παρουσίαζαν οι παραπάνω πληθυσμοί κυττάρων (π.χ. μείωση του δυναμικού πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης με την αύξηση της γήρανσης όσον αφορά τα MSCs, ηθικά διλήμματα όσον αφορά τη χρήση των εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων κλπ.) οδήγησαν στην αναζήτηση μιας εναλλακτικής πηγής βλαστοκυττάρων στις αρχές του 21ου αιώνα, η οποία δεν είναι άλλη από τον λιπώδη ιστό.

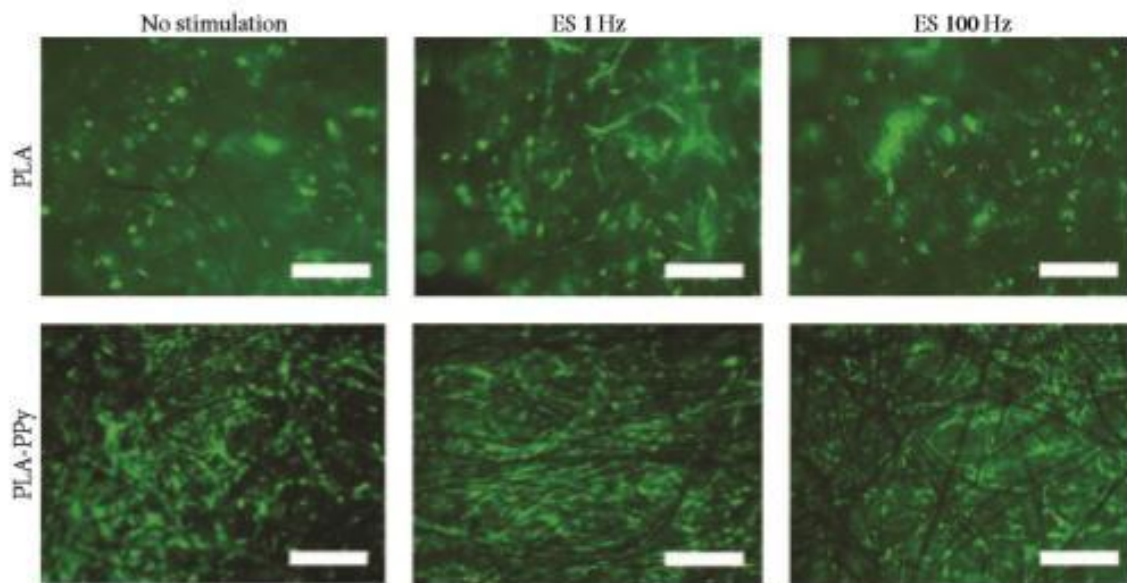
Τα επονομαζόμενα "βλαστοκύτταρα που προέρχονται από τον λιπώδη ιστό" (**adipose tissue-derived stem cells -ADSCs**) έχουν το εξής πλεονέκτημα συγκριτικά με τα κύτταρα που λαμβάνονται από άλλες πηγές π.χ. από τον μυελό των οστών: μπορεί να γίνει εύκολη και επαναλαμβανόμενη συλλογή αυτών, χρησιμοποιώντας ελάχιστες επεμβατικές τεχνικές με χαμηλή θνησιμότητα. Επιπλέον, η ποιότητα αυτών των κυττάρων και η ικανότητά τους να πολλαπλασιάζονται δεν φθίνει με την ηλικία του ασθενούς (86) ενώ διακρίνονται από την ικανότητα παραγωγής της δικής τους παροχή αίματος, μέσω της παραγωγής αγγειογόνων παραγόντων (87).

Τα ADSCs προέρχονται από το στρωματικό αγγειακό κλάσμα (SVF) του λιπώδους ιστού, είναι πολυδύναμα και μπορούν να διαφοροποιηθούν σε αρκετούς κυτταρικούς τύπους, όπως οστεοκύτταρα, λιποκύτταρα, νευρικά και παγκρεατικά κύτταρα, καρδιομυοκύτταρα, αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και ηπατοκύτταρα, ενώ έχουν μορφολογία τύπου ινοβλάστη και έλλειψη σταγονιδίων λιπιδίων στο κυτταρόπλασμα. Επιπλέον, τα ADSCs εκφράζουν έντονα τα γονίδια CD13, CD29, CD49d, CD73, CD90, CD133, MHC I και MHC II, αλλά δεν εκφράζουν το CD106, το οποίο εκφράζεται συνήθως στα BMSCs (βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών) (88-89). Τα ADSCs χαρακτηρίζονται από ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες και χαμηλή ανοσογονικότητα. Επιπλέον, διαθέτουν παρακρινή δράση, εκκρίνοντας μια ευρεία ποικιλία από κυτταροκίνες, χημειοκίνες και αυξητικούς παράγοντες ενώ έχουν αντι-αποπτωτικές, αντιφλεγμονώδεις, προ-αγγειογενητικές και ανοσορυθμιστικές ιδιότητες (86).

Η μέχρι τώρα παραδοσιακή μέθοδος της καλλιέργειας κυττάρων σε δυσδιάστατο περιβάλλον δεν επέτρεπε τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων και της εξωκυττάριας ουσίας (ECM). Ειδικότερα, η μέθοδος αυτή δεν μπορούσε να μιμηθεί τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρου-κυττάρου και κυττάρου-περιβάλλοντος *in vivo*. Ως εκ τούτου, τρισδιάστατα, **βιοϋλικά ικριώματα**, συνδυασμένα με αξιόπιστες πηγές βλαστοκυττάρων και βιομορίων, έχουν γίνει δημοφιλή, διότι έχουν τεράστια δυναμική στο να το πετύχουν αυτό. Αυτά τα τρισδιάστατα ικριώματα κατασκευάζονται με συνδυασμό βιοϋλικών, μοριακών παραγόντων ανάπτυξης και εξωκυττάρια ουσία μαζί, παρέχοντας ένα τρισδιάστατο μικροπεριβάλλον για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση, το οποίο επιπλέον ρυθμίζει την ανάπτυξη των ιστών και των οργάνων. Στα τρισδιάστατα ικριώματα (3D scaffolds), η διαφοροποίηση των ADSCs μπορεί να ελεγχθεί από μηχανικά, χημικά και άλλα σήματα από το μικροπεριβάλλον. Για παράδειγμα, όταν τα ADSCs ενθυλακώνονται σε πολυκαπρολακτόνη (PCL), έχουν την τάση να διαφοροποιούνται σε οστό, χόνδρο και τένοντα, μιας και η δυσκαμψία της PCL μιμείται *in vivo* την μηχανική ιδιότητα αυτών των ιστών. Επιπροσθέτως, έχειδειχθεί ότι ο ακριβής έλεγχος των μικροαρχιτεκτονικών μοντέλων των ικριωμάτων, μέσω χρήσης νανοτεχνολογίας, επηρεάζει το είδος στο οποίο θα διαφοροποιηθούν τα κύτταρα. Για παράδειγμα, τα ADSCs εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση διαφοροποίησης προς οστεοβλάστες παρά προς λιποκύτταρα όταν αυξάνεται το μέγεθος του μοντέλου του ικριώματος. Εκτός από τον έλεγχο της διαφοροποίησης, τα τρισδιάστατα ικριώματα μπορούν επίσης να ενισχύσουν τη βιωσιμότητα του κυττάρου κατά τον πολλαπλασιασμό του.

Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά που πρέπει να διαθέτουν τα βιοϋλικά, πρώτον πρέπει να είναι βιοσυμβατά και να μην προκαλούν μακροχρόνια ανοσολογική αντίδραση. Δεύτερον χρειάζεται να είναι εξαιρετικά πορώδεις δομές με αλληλοσυνδεδεμένη αρχιτεκτονική για να μιμούνται τη θέση του φυσικού ιστού και τρίτον να έχουν ρυθμιζόμενες μηχανικές ιδιότητες για να ρυθμίζουν το κυτταρικό μικροπεριβάλλον. Τέτοια βιοϋλικά είναι παραδείγματος χάριν, τα νανομόρια πυριτίου (Silica nanoparticles-NPs), ικριώματα από φυσικά πολυμερή όπως το κολλαγόνο και το υαλουρονικό οξύ αλλά και ικριώματα από συνθετικά πολυμερή όπως το PLA (πολυγαλακτικό οξύ) και το PLA-PPy (πολυγαλακτικό οξύ επικαλυμμένο με πολυπυρρόλιο) (88). Σημαντικό είναι να προσθέσουμε ότι νανοφύλλα PLA μεγέθους κάτω από 100 nm έχουν μια μοναδική και υψηλή δυνατότητα προσκόλλησης σε στερεές επιφάνειες όπως γυάλινες πλάκες, ατσάλι, πλαστικά τρυβλία Petri, υγρό δέρμα και όργανα, χωρίς να χρειάζονται συγκολλητικό παράγοντα (90).

Η σημασία της επιλογής του βιοϋλικού φαίνεται και στην εικόνα 5-1, όπου είναι εμφανής ότι ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των ADSCs είναι μεγαλύτερος στα ικριώματα από PLA-PPy σε σχέση με αυτά από PLA (88).



Εικόνα 5-1 Ανάπτυξη των ADSCs στα δύο ικριώματα. Η πρώτη στήλη είναι χωρίς ηλεκτρική διέγερση, ενώ η δεύτερη και η τρίτη με διέγερση στο 1 και στα 100 Hz αντίστοιχα. (Dai R., Wang Z., Samanipour R., Koo K. I., Kim K. Adipose- Derived Stem Cells for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. Stem Cells Intl. [Review] 2016;2016)

5.1 Ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν την αναγέννηση οστού από τα ADSCs

Τα ADSCs μπορούν να διαφοροποιηθούν σε οστεοκύτταρα, και μάλιστα φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερη οστεογεννητική δύναμη *in vivo* σε σχέση με τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών. Ακόμη, είναι ενδιαφέρον ότι τα ADSCs έχουνδειχθεί ότι επάγουν την έκφραση οστεογεννητικών γονιδίων ως απόκριση στη διατμητική πίεση καθιστώντας τα ικανά να ανταποκρίνονται σε μηχανικά φορτία (89). Έχει βρεθεί ότι τα PLA-PPy (polypyrrole-coated polylactide) ικρίωματα (πάνω στα οποία πολλαπλασιάζονται τα ADSCs μέσω ηλεκτρικής διέγερσης) μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης, τα οποία ευνοούν τη διαφοροποίηση των ADSCs σε οστεοκύτταρα (88).

Πολλές έρευνες έχουν μελετήσει τις αναγεννητικές επιδράσεις των ADSCs από τρωκτικά, κουνέλια και ανθρώπους, στα οστά. Επί παραδείγματι, μια επώδυνη διαταραχή που επηρεάζει τον γοφό, εξαιτίας της ανάγγειας νέκρωσης της κεφαλής του μηρού, οδηγεί συχνά σε τελικό στάδιο σε οστεοαρθρίτιδα και κατ' επέκταση στην ανάγκη για ολική αντικατάσταση γοφού. Σε έρευνες που έγιναν σε ζώα, αυτόλογα ADSCs εγχύθηκαν κατευθείαν επάνω στην κεφαλή του μηρού. Δύο μήνες μετά το χειρουργείο, τα ADSCs ενίσχυσαν την οστεογένεση και τη μικροαρχιτεκτονική του οστεονεκρωτικού ιστού, ο οποίος είχε προέλθει από αγγειακή στέρωση.

Οι ευεργετικές επιδράσεις των ADSCs έχουν επίσης αναφερθεί και σε ανθρώπους, και σε μια μελέτη συγκεκριμένα, όπου ένας συνδυασμός αυτόλογων ADSCs και σπογγώδων κυττάρων από την λαγόνια ακρολοφία, χρησιμοποιήθηκαν για να ανακατασκευάσουν τις ελλείψεις του κρανιακού θόλου σε ένα νεαρό κορίτσι, μετά από σοβαρά τραύματα στο κεφάλι. Τρεις μήνες μετά την έγχυση των κυττάρων, παρατηρήθηκε νέος σχηματισμός οστού και σχεδόν συνεχής κρανιακός θόλος.

Ακόμη, μπορεί να γίνει αναγέννηση στον χόνδρο των οστών και στους μεσοσπονδύλιους δίσκους. Τα μεταμοσχευμένα ADSCs κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα τοπικά χονδροκύτταρα. Ωστόσο, ο παρακρινής μηχανισμός με τον οποίον λειτουργούν τα ADSCs στα χονδροκύτταρα παραμένει άγνωστος. Έρευνες έχουν δείξει ότι η *in vivo* εμφύτευση μείγματος ADSCs και χονδροκυττάρων σε έλλειψη χόνδρου οστών, επάγει επιθυμητά θεραπευτικά αποτελέσματα. Η έκφραση των μελών της οικογένειας BMP όπως οι BMP-2, BMP-4 και BMP-5 καταστέλλεται και τα επίπεδα των VEGFB (βασοενεργός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας), HIF-1α (υπαγόμενος από υποξία παράγοντας), FGF-2 (αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών) και PDGF (παράγοντας ανάπτυξης από αιμοπετάλια) μειώνονται επίσης σημαντικά μετά από την συνκαλλιέργεια των χονδροκυττάρων με τα ADSCs. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ των ADSCs και των χονδροκυττάρων μπορεί να έχει δυναμική στην

επιδιόρθωση και την αναγέννηση του χόνδρου και μπορεί επίσης να είναι επωφελής για τη μηχανική των ιστών του χόνδρου (86).

Οι μορφογενετικές πρωτεΐνες οστού, που αναφέρθηκαν και νωρίτερα, έχει βρεθεί ότι σε συνδυασμό με άλλα κύτταρα ή και βιοϋλικά ικρίωματα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αναγεννητική μηχανική του οστίτη ιστού. Σε *in vitro* έρευνα, στην οποία έγινε προσθήκη των BMP-2 και BMP-7 σε καλλιέργειες ADSCs, βρέθηκε ότι η προσθήκη της πρώτης για μόλις 15 λεπτά είναι ικανή να επάγει την οστεογεννητική τους διαφοροποίηση, ενώ η προσθήκη της δεύτερης μπορεί να τα διεγείρει με τέτοιο τρόπο ώστε να διαφοροποιηθούν ως προς έναν χονδρογεννητικό φαινότυπο. Αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι οι BMP-2 και BMP-7 έχουν την ικανότητα επαγωγής του Runx-2, που είναι ο πρωταρχικός μεταγραφικός παράγοντας που εκφράζεται κατά την οστεογεννητική διαφοροποίηση (91).

Προκειμένου να ενισχυθούν ακόμα περισσότερο οι θεραπευτικές δράσεις των ADSCs, η επιστήμη εκμεταλλεύεται και την παρακρινή δράση που διαθέτουν, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα. Επί παραδείγματι, σε *in vitro* έρευνα που διεξήχθη, οι οστεογεννητικές ικανότητες των ADSCs ενισχύθηκαν με προσβολή τους με αδενοϊό, ούτως ώστε να αυξηθεί η παραγωγή μορφογενετικών πρωτεϊνών του οστού όπως η BMP2 και η BMP4. Ομοίως εντυπωσιακό είναι ότι οι αναγεννητικές επιδράσεις δεν βασίζονται μόνο πάνω στους διαλυτούς παράγοντες που απελευθερώνονται από τα ADSCs *in vivo* αλλά επίσης και στην ενεργοποίηση της απελευθέρωσης των κυτταρικών εκκρίσεων του ίδιου του δέκτη (86).

5.2 Η γλυκεολίνη και η κουρκουμίνη ως επαγωγείς την οστεογένεσης από τα ADSCs

Οι μέχρι τώρα θεραπείες της οστεοπόρωσης (αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο 2.5.2) ασχολούνται κυρίως με την προσπάθεια μείωσης της απορρόφησης οστού. Επομένως, η ανάπτυξη ασφαλών θεραπειών που ασχολούνται με την αναδόμησή του θα ήταν εξαιρετικά επωφελείς. Μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία φαίνεται ότι είναι η επαγωγή της οστεογένεσης των ADSCs από τη **γλυκεολίνη** (glyceollin), δομικό παράγωγο της νταϊντζείνης (daidzein) που ανήκει στα φυτοοιστρογόνα και απομονώνεται από το φυτό σόγια. Η τρέχουσα βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι οι γλυκεολίνες μπορεί να έχουν οιστρογονικές και αντιοιστρογονικές επιδράσεις σε διαφορετικές συγκεντρώσεις, ενώ έχουν την ικανότητα να ανταγωνίζονται τους υποδοχείς οιστρογόνων στο μαστό και την ωοθήκη και να δρουν ως αγωνιστές του υποδοχέα των οιστρογόνων στα οστά.

Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η γλυκεολίνη αυξάνει σημαντικά την ικανότητα διαφοροποίησης των ADSCs σε οστεοκύτταρα, τόσο σε καλλιέργειες όσο και σε συνθετικά ικριώματα, συγκριτικά με την οιστραδιόλη, η οποία μάλιστα έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών. Ειδικότερα, η γλυκεολίνη δρα στα ADSCs μέσω της ενεργοποίησης σε αυτά τριών οστεογεννητικών γονιδίων (RUNX2, OPN, IGF-1) ενώ οι οστεογεννητικές επιδράσεις της ρυθμίζονται μερικώς από την αλληλεπίδρασή της με τους υποδοχείς οιστραδιόλης (ER-pathway). Αν η δράση της αποδειχθεί αποτελεσματική και *in vivo*, τότε θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τα φάρμακα που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση για τη βελτίωση της δύναμης και της ποιότητας των οστών (31).

Όσον αφορά στην **κουρκουμίνη**, *in vitro* έρευνες δείχνουν ότι μπορεί να ενισχύσει την οστεοβλαστική διαφοροποίηση των ADSCs, η οποία αναστέλλεται από το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂), αλλά και να προστατέψει από την απώλεια οστού που σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου είναι παράγωγο του οξειδωτικού στρες που επέρχεται με τη γήρανση και έχει την ικανότητα να ενισχύει την οστεοκλαστογένεση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μέσω αύξησης της έκφρασης των RANKL και M-CSF, αλλά και να αναστέλλει την διαφοροποίηση σε οστεοβλάστες.

Η κουρκουμίνη είναι ένα φαινολικό αντιοξειδωτικό που προέρχεται από το ινδικό φαρμακευτικό φυτό Turmeric και έχει αντιοξειδωτική δράση κατά των ελευθέρων ριζών. Ο κυτταροπροστατευτικός ρόλος της κουρκουμίνης έχουν καταδειχθεί στην ανακούφιση των βλαβών των ιστών που προκαλούνται από την υπεροξειδωτική λιπιδίων, τις ελεύθερες ρίζες με

βάση το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και την υποξία. Γενικά, οι πλειοτροπικές δράσεις της κουρκουμίνης περιλαμβάνουν την αντικαρκινική ιδιότητα και τις προστατευτικές λειτουργίες σε οξειδωτικούς τραυματισμούς κατά τη διάρκεια φλεγμονής ή γήρανσης.

Είναι ενδιαφέρον ότι μια κρίσιμη οδός σηματοδότησης που συμμετέχει στον σχηματισμό οστού, η οδός Wnt / β -κατενίνης που ρυθμίζεται από την κυκλίνη D1, καταστέλλεται στα ADSCs που έχουν προσβληθεί από το H_2O_2 . Η κουρκουμίνη βρέθηκε ότι αντιστρέφει την αναστολή (από το H_2O_2) της οστεογεννητικής διαφοροποίησης. Η αντιστροφή αυτή εκδηλώνεται με την ανάκτηση της δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), τη συσσώρευση ασβεστίου και την έκφραση οστεοβλαστικών δεικτών. Επιπλέον, βρέθηκε ότι η κουρκουμίνη επηρεάζει την έκφραση στα ADSCs των γονιδίων που συμμετέχουν στην οστική αναδόμηση. Το H_2O_2 αναστέλλει την OPN (οστεοποντίνη) και το Col 1(κολλαγόνο τύπου I) ενώ αυξάνει την έκφραση του RANKL, υποκινώντας πιθανώς έναν φαύλο κύκλο για την καταστολή της οστεογένεσης από τα ADSCs. Αυτή η επίδραση του H_2O_2 εμποδίζεται από τη θεραπεία με κουρκουμίνη, γεγονός που ενισχύει τον προστατευτικό ρόλο της ενάντια στην αναστολή της οστεογένεσης από την οξειδωτική βλάβη (92). Ωστόσο, *in vivo* έρευνες σε ποντίκια δεν υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η κουρκουμίνη, σε δόσεις οι οποίες είναι άμεσα επιτεύξιμες μέσω της **διαιτητικής πρόσληψης**, μπορεί να χρησιμεύσει ως μέσο πρόληψης ή θεραπείας της οστεοπόρωσης (93).

5.3 Ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν την ανακατασκευή λιπώδους ιστού από τα ADSCs

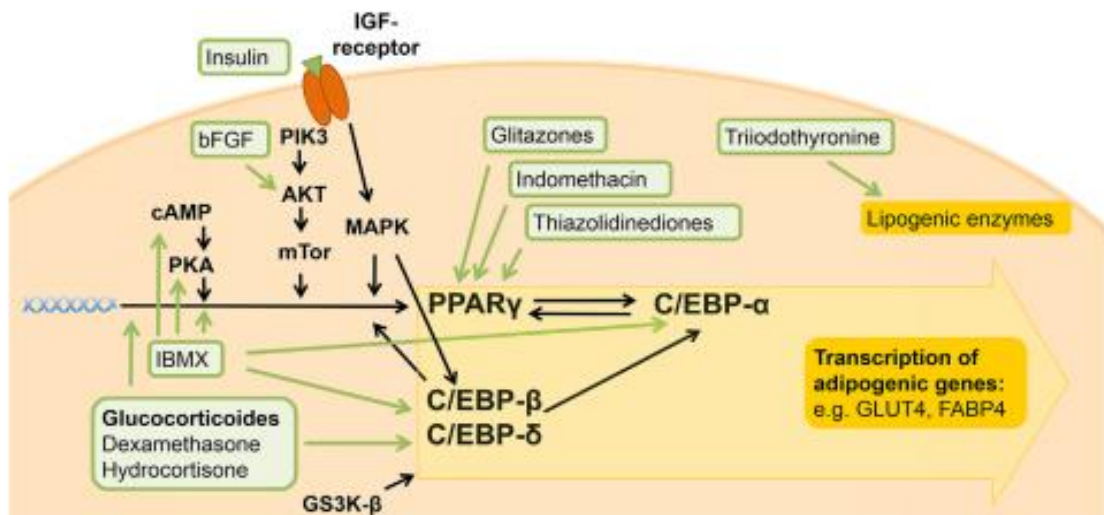
Η αρχική ανάγκη για μεταμόσχευση λίπους παρουσιάστηκε για τη διόρθωση ελλείψεων στο πρόσωπο, την ανακατασκευή των μαστών στις γυναίκες μετά από μαστεκτομή αλλά και για την αντικατάσταση του κατεστραμμένου μαλακού ιστού μετά από εγκαύματα υψηλού βαθμού, παραμορφώσεις ή αφαιρέσεις όγκου. Η μεταφορά μεγάλου όγκου αυτόλογου λιπώδους ιστού (δηλαδή από μια περιοχή του σώματος σε άλλη) οδηγεί σε κεντρική νέκρωση και διαδοχική απώλεια όγκου. Για τον λόγο αυτόν, έχουν αναπτυχθεί διαδικασίες για τη βελτίωση της αυτόλογης μεταμόσχευσης λίπους, οι οποίες βασίζονται στον εμπλουτισμό του αυτόλογου λίπους με PDGFs (αυξητικούς παράγοντες που προέρχονται από τα αιμοπετάλια), ορμόνες, TNF- α , EGF(αυξητικός παράγοντας επιθηλίου) και/ή ινσουλίνη. Είναι επίσης γνωστό ότι στη διαδικασία επιδιόρθωσης του λιπώδους ιστού μετά από τραυματισμό, ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών-2 (FGF-2), προάγει ισχυρά τον πολλαπλασιασμό των ADSCs.

Κατά συνέπεια, υπάρχει μεγάλη ζήτηση για εναλλακτικές λύσεις σε σχέση με τη συμβατική κάλυψη ελλείψεων. Το ιδανικό υλικό για την αντικατάσταση μαλακών ιστών δεν πρέπει μόνο να αντικαθιστά τον όγκο των ελλείψεων, αλλά και να τον διατηρεί, προωθώντας την επιτυχή ενσωμάτωσή του με το περιβάλλον αγγειακό σύστημα. Η χρήση ενός ικριώματος σε συνδυασμό με ADSCs μπορεί να αντιμετωπίσει αυτό το ζήτημα με τρεις τρόπους. Πρώτον, μπορεί να διατηρήσει τον αρχικό του όγκο παρά την απώλεια του κυτταρικού περιεχομένου. Δεύτερον, τα ADSCs μπορούν να διατηρήσουν μια επιταχυνόμενη αγγείωση του εμφυτεύματος και τρίτον, ανάλογα με το υλικό του ικριώματος (π.χ. άλας αλγινικού οξέος), αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων που παράγονται από τα ADSCs (37, 86, 94).

Αν και η ανακατασκευή του μαστού υπήρξε ο κατ'εξοχήν κλινικός στόχος για την εφαρμογή θεραπείας με ADSCs, σήμερα υπάρχει μεγάλη ποικιλία εφαρμογών στην πλαστική και ανακατασκευαστική χειρουργική επέμβαση. Ειδικότερα, οι προαναφερθείσες εκκριτικές ικανότητες των ADSCs για την παραγωγή κυτταροκινών, χημειοκινών και αυξητικών παραγόντων μπορεί να συμβάλλουν στην αποτελεσματική και καινοτόμο θεραπεία των ουλών. Μετά από τραυματισμό, συχνά εμφανίζονται υπερτροφικές ουλές λόγω μη φυσιολογικής εναπόθεσης κολλαγόνου ή φλεγμονής. Η ικανότητα των ADSCs για την εξασθένηση του σχηματισμού υπερτροφικών ουλών μέσω της έκκρισης κυτταροκινών αντι-ίνωσης και της μείωσης της έκφρασης των γονιδίων α -SMA και κολλαγόνου τύπου I δείχθηκε σε μοντέλο κουνελιού με υπερτροφική ουλή αυτιού, όπου έγινε θεραπεία μέσω τοπικής ένεσης με ADSCs (86).

Η λιπογένεση πιστεύεται ότι πραγματοποιείται σε δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο είναι η δέσμευση των ADSCs στην διαφοροποίηση σε πρόδρομα λιποκύτταρα, η οποία μπορεί να ρυθμιστεί με βιοφυσικές και βιοχημικές παραμέτρους όπως η ελαστικότητα της εξωκυττάριας ουσίας, το σχήμα των κυττάρων κλπ. ενώ το δεύτερο στάδιο είναι η τελική διαφοροποίηση σε ώριμα λιποκύτταρα (95). Στην διαφοροποίηση των ADSCs σε λιποκύτταρα, φαίνεται ότι διαδραματίζουν ρόλο δύο μόρια, που αναφέρθηκαν και σε προηγούμενα κεφάλαια και θεωρούνται κεντρικοί ρυθμιστές της λιπογένεσης, ενώ επάγονται νωρίς κατά τη διαδικασία διαφοροποίησης: ο PPAR γ και η C/EBP α . Η μεταγραφή αυτών των δύο παραγόντων ενεργοποιείται από τους παράγοντες EBP β και EBP δ , οι οποίοι μεσολαβούν στη μεταγραφή των λιπογενών γονιδίων, όπως ο μεταφορέας γλυκόζης τύπου 4 (GLUT4) ή η πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων 4 (FABP4), ανταποκρινόμενοι σε λιπογενή ερεθίσματα. Η C / EBP β είναι γνωστό ότι ενεργοποιείται μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης-που-ενεργοποιείται-από-μιτογόνο (MAPK) και μέσω της cAMP. Η τελευταία είναι επιπροσθέτως ικανή να ενεργοποιήσει το PPAR γ μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA)(37).

Η *in vitro* ενεργοποίηση του PPAR γ ώστε να προαχθεί η λιπογενής διαφοροποίηση μπορεί να γίνει και από ένα σύνολο διαλυτών παραγόντων όπως η ισοβουτυλομεθυλοξανθίνη (IBMX) ή τα γλυκοκορτικοειδή μέσω της C / EBP β ή C / EBP δ . Τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν επιπλέον να ενεργοποιήσουν τον PPAR γ άμεσα, ενώ η IBMX και μέσω της PKA και της cAMP. Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, η ινσουλίνη έχει και αυτή την ικανότητα να επάγει τη μεταγραφή του PPAR γ , καθώς ενεργοποιεί την MAPK μέσω του υποδοχέα IGF-1 (37).



Εικόνα 5-2 Οι μοριακοί μηχανισμοί της λιπογένεσης και οι συνηθέστεροι *in vitro* επαγωγείς αυτής (Volz A-C, Huber B, Kluger PJ. Adipose-derived stem cell differentiation as a basic tool for vascularized adipose tissue engineering. Differentiation. 2016)

Στον αντίποδα τώρα, έχει δειχθεί ότι η **καφεΐνη**, σε μικρές δόσεις (0.1–0.3 mM =19.4–58.2 μg/ml), αναστέλλει με δοσοεξαρτώμενο τρόπο την διαφοροποίηση των ADSCs σε λιποκύτταρα. Η καφεΐνη είναι ένα φυτικό αλκαλοειδές που εντοπίζεται στον καφέ, το τσάι, τη σοκολάτα και τα αναψυκτικά τύπου κόλα και έχει ήδη δειχθεί από πολλές μελέτες η ικανότητά της να περιορίζει το λιπώδη ιστό σε ζωϊκά μοντέλα. Ωστόσο, η επίδρασή της στην διαφοροποίηση σε λιποκύτταρα δεν είναι ξεκάθαρη. Μελέτη του 2013 που πραγματοποιήθηκε σε ADSCs *in vitro*, έδειξε την ικανότητα της καφεΐνης να αναστέλλει τη διαφοροποίηση σε λιποκύτταρα μέσω της ενεργοποίησης των οδών της πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποιούμενης- από- το-AMP (AMPK) και της κινάσης ρυθμιζόμενης-από-εξωκυτταρικό-σήμα (ERK), οι οποίες καταστέλλουν τις μεταγραφικές οδούς της διαφοροποίησης σε λιποκύτταρα. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι η λιπογένεση μπορεί να αναστέλλεται και λόγω αναστολής της έκφρασης του PPARγ από την αύξηση της έκφρασης των Runx2 και Sirt1, η οποία επάγεται από την καφεΐνη (96).

Επανερχόμενοι στο ζήτημα της κατασκευής μοσχεύματος μαλακού ιστού από τα ADSCs, σε πρόσφατη έρευνα παρουσιάστηκαν ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, η εν λόγω μελέτη πέτυχε την κατασκευή ενός μοσχεύματος βασισμένου σε ένα τρισδιάστατο, βιοσυμβατό ικρίωμα από άλας αλγινικού οξέος (alginate-προέρχεται από φύκια ή παράγεται από βακτήρια), το οποίο αποικήθηκε από αγγειογόνα ADSCs, ενώ ελέγχθηκε η δυναμική του ως προς την ανάπλαση μαλακού ιστού τόσο *in vivo* όσο και *in ovo* (σε έμβρυο) (87).

Όσον αφορά εφαρμογές των ADSCs *in vivo*, σε μια προς το παρόν αδημοσίευτη πιλοτική μελέτη, ο Raposio και οι συνεργάτες του θεράπευσαν επιτυχώς επτά ασθενείς που παρουσίαζαν ισχαιμικά έλκη του κάτω άκρου με τοπική χορήγηση ADSCs. Όλοι οι ασθενείς έπασχαν είτε από διαβήτη, είτε από περιφερική αρτηριακή νόσο ή και από τα δύο και ήταν υποψήφιοι για ακρωτηριασμό. Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν η πλήρης επούλωση και άρα η αποφυγή του ακρωτηριασμού των άκρων (94).

Συμπερασματικά, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα που έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα είναι ελπιδοφόρα. Από πρακτική άποψη, η κλινική εφαρμογή των ADSCs στην ανακατασκευή λιπώδους ιστού, και κατ' επέκταση στην επούλωση των πληγών, φαίνεται αποτελεσματική και ασφαλής, αν και βρίσκεται ακόμα σε πρώιμα στάδια (94).

5.4 Πιθανότητα καρκινογένεσης επαγόμενη από τα ADSCs

Ανεξάρτητα από όλα τα προαναφερόμενα ευρήματα και τις υποσχόμενες εφαρμογές τους στην αναγεννητική ιατρική, είναι σημαντικό και κρίσιμο να αναρωτηθεί κανείς αν αυτά τα κύτταρα θα μπορούσαν να βοηθήσουν οποιαδήποτε υπολειμματικά κύτταρα όγκου να πολλαπλασιαστούν, να διαφοροποιηθούν ή να μετασταθούν ή ακόμα και να προκαλέσουν de novo καρκινογένεση.

Έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις ανθρώπινων ADSCs με κύτταρα καρκινώματος ανθρώπινων πλακωδών κυττάρων. Η διηθητική συμπεριφορά των καρκινικών κυττάρων του ακανθωκυτταρικού καρκινώματος (ο 2ος κατά σειρά πιο συνηθισμένος καρκίνος του δέρματος) αυξήθηκε σημαντικά στην συνκαλλιέργεια με ADSCs, δείχνοντας έναν αναμφίβολα αυξημένο ογκολογικό κίνδυνο. Αρκετές αναφορές δείχνουν ότι τα ADSCs προάγουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, πράγμα που σημαίνει ότι αυτά μπορεί να διεγείρουν την ανάπτυξη προϋπάρχοντων όγκων ακόμη και αν καθαυτά δεν σχηματίζουν όγκους. Κατά συνέπεια, η χρήση των ADSCs σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο δεν συνιστάται, αντίθετα θα μπορούσε να έχει παρενέργειες. Αυτά τα στοιχεία δεν θα πρέπει να αγνοούνται όταν εξετάζεται η κλινική εφαρμογή των ADSCs για αναγεννητικές θεραπείες, ακόμη και αν δεν έχει αναφερθεί καμία κακοήθης συμπεριφορά αυτών σε κλινικές μελέτες μέχρι στιγμής (86).

6. ΟΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΤΡΟΠΕΣ ΩΣ ΜΕΣΟ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΒΛΑΣΤΩΝ

Ο άμεσος επαναπρογραμματισμός ενός ενήλικου κυττάρου σε μια άλλη διαφοροποιημένη γενεά - όπως οι ινοβλάστες σε νευρώνες, καρδιομυοκύτταρα ή κύτταρα αίματος - χωρίς διέλευση από ένα αδιαφοροποίητο πολυδύναμο στάδιο, είναι ένας νέος τομέας έρευνας που εμφανίστηκε πρόσφατα παράλληλα με την τεχνολογία βλαστικών κυττάρων. Η φύση προσφέρει μόνο σπάνια παραδείγματα στα οποία τα κύτταρα ενός τύπου μπορούν να μετατραπούν σε άλλο τύπο σε μια διαδικασία που ονομάζεται κυτταρικός επαναπρογραμματισμός. Αυτά τα γεγονότα έχουν αναφερθεί ως **διαδιαφοροποίηση ή αποδιαφοροποίηση (transdifferentiation or dedifferentiation)**.

Ο αναπτυξιακός βιολόγος David Tosh έχει περιορίσει τον ορισμό της **διαδιαφοροποίησης** σε μη αναστρέψιμες μετατροπές ενός διαφοροποιημένου τύπου κυττάρου σε άλλο. Η μεταπλασία αντιπροσωπεύει ένα παράδειγμα φυσικής διαδιαφοροποίησης. Είναι η αντικατάσταση σε ιστό ενός διαφοροποιημένου κυτταρικού τύπου με άλλο ή, γενικότερα, μετασχηματισμό ενός τύπου ιστού σε άλλο. Οι μεταπλασίες συχνά εμφανίζονται σε ιστούς που έχουν υποβληθεί σε χρόνιο τραύμα, βλάβη, μόλυνση ή ανώμαλη χρόνια διέγερση.

Η **αποδιαφοροποίηση** είναι μια κυτταρική διαδικασία στην οποία ένα τερματικά διαφοροποιημένο και εξειδικευμένο κύτταρο επανέρχεται σε ένα προγενέστερο, πιο εμβρυϊκό αναπτυξιακό στάδιο ή σε μια απλούστερη μη εξειδικευμένη μορφή. Συχνά παρατηρείται σε μορφές βασικότερης ζωής, όπως σκουλήκια και αμφίβια, αλλά και σε φυτά.

Όσον αφορά τον επαναπρογραμματισμό στο εργαστήριο, οι επιστήμονες έχουν προσπαθήσει από καιρό να αναπαράγουν φυσικό επαναπρογραμματισμό σε εργαστηριακά πειράματα. Αυτή η ιδέα υλοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τρεις διαφορετικές πειραματικές προσεγγίσεις για τον επαναπρογραμματισμό του πυρήνα: μεταφορά πυρήνων, σύντηξη κυττάρων και μεταγωγή μεταγραφικού παράγοντα. Όλες αυτές οι πειραματικές προσεγγίσεις έχουν δείξει ότι η διαφοροποιημένη κατάσταση δεν είναι σταθερή αλλά αντίθετα διατηρείται ενεργητικά και είναι αντιστρέψιμη (62).

Στα πλεονεκτήματα των διαδιαφοροποιημένων κυττάρων συγκριτικά με τα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα είναι ότι τα τελευταία μπορούν να δημιουργήσουν καρκινικά κύτταρα *in vivo*, ενώ τα διαδιαφοροποιημένα σωματικά κύτταρα δεν είναι ικανά να επάγουν καρκινογένεση. Με την άμεση μετατροπή των διαφοροποιημένων κυττάρων σε άλλους τύπους κυττάρων, αποφεύγεται η κατάσταση πολυδυναμίας. Ως εκ τούτου τα αυτόλογα κύτταρα που προκύπτουν από την διαδιαφοροποίηση δεν αποκτούν εγγενώς την ικανότητα αυτοανανέωσης και πολλαπλασιασμού ανεξέλεγκτα. Ενώ αυτό μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, η καρκινογένεση είναι ακόμα

δυνατή λόγω των γενετικών και επιγενετικών αλλαγών που θα μπορούσαν να συμβούν κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης. Ωστόσο, υπάρχει ακόμα το ερώτημα κατά πόσο καιρό τα κύτταρα που προέρχονται από διαφοροποίηση μπορούν να διατηρηθούν σε καλλιέργεια και εάν είναι πολύ εύθραυστα ή ευαίσθητα στο στρες για να καλλιεργηθούν μακροπρόθεσμα και μετά να χρησιμοποιηθούν για μεταμόσχευση κυττάρων. Συνεπώς, είναι αναγκαίο να αναπτυχθούν περαιτέρω τεχνικές επαναπρογραμματισμού για να επιτραπεί η εύρωστη και αποδοτική παραγωγή επιθυμητών κυττάρων-στόχων για πρακτική εφαρμογή (62, 97).

6.1 Διαδιαφοροποίηση (transdifferentiation) σε λιποκύτταρα

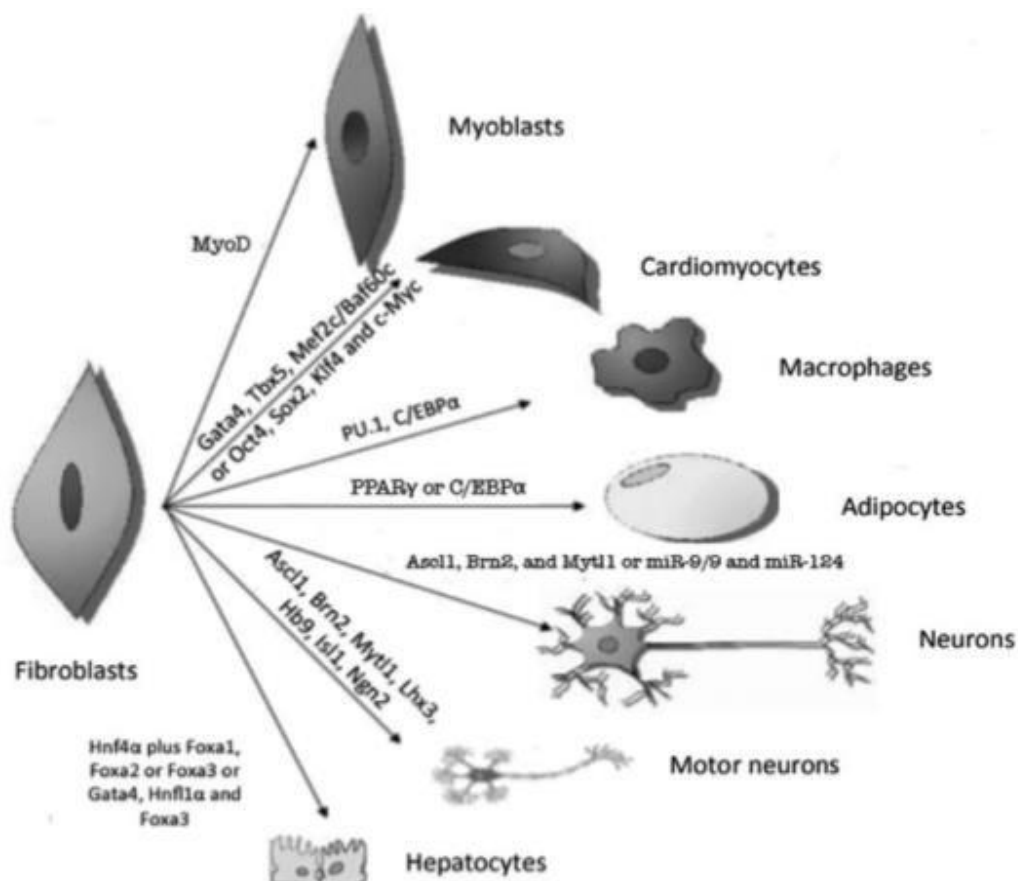
Μετά τη διακοπή της ανάπτυξης, όλα τα κύτταρα υφίστανται τουλάχιστον έναν κύκλο κυτταρικής διαίρεσης που καλείται μιτωτική κλωνική επέκταση, εκτός από τα πρωταρχικά πρόδρομα λιποκύτταρα που δεν υφίστανται κλωνική επέκταση ώστε να διαφοροποιηθούν σε ώριμα λιποκύτταρα. Στα πρωταρχικά πρόδρομα λιποκύτταρα, η ανάπτυξη σε ώριμα λιποκύτταρα επομένως δεν διαταράσσεται εξαιτίας της αναστολής της μίτωσης από την αραβινόζη της κυτοσίνης, γεγονός που δείχνει ότι η κλωνική επέκταση δεν αποτελεί κρίσιμο βήμα για τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων (98).

Η διαφοροποίηση των λιποκυττάρων είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει μεγάλες αλλαγές στη μορφολογία των κυττάρων και γονιδιακή έκφραση που ρυθμίζεται κυρίως από μια σειρά μεταγραφικών παραγόντων. Τα τελευταία χρόνια, οι επιστήμονες έχουν εντοπίσει πιθανές ρυθμιστικές αρχές αυτής της διαδικασίας. Στα λιποκύτταρα, η διαφοροποίηση φαίνεται να ελέγχεται από τρεις κύριους παράγοντες ή ομάδες παραγόντων: τον C / EBPα, τον PPARγ και τον SREBP-1 (62).

Ο PPARγ ασκεί τις λιπογενείς του επιδράσεις πιθανώς μέσω της μεταγραφικής ενεργοποίησης γονιδίων που απαιτούνται για το πρόγραμμα διαφοροποίησης λιποκυττάρων ή μέσω αλληλεπίδρασης με άλλες πρωτεΐνες όπως ο υποδοχέας ρετινοειδούς X. Το 1994 μια ομάδα επιστημόνων κατάφερε να ενσωματώσει το γονίδιο C / EBPα σε κυτταρικές σειρές ινοβλαστών ποντικού με τη βοήθεια ρετροϊών, δημιουργώντας αποικίες λιποκυττάρων σε μεταβλητές συχνότητες (Εικόνα 6-1). Ένα χρόνο μετά, άλλη επιστημονική ομάδα έδειξε ότι τα λιποκύτταρα μπορούν να ληφθούν από έναν σχετικό αλλά πολύ εξειδικευμένο κυτταρικό τύπο, τους μυοβλάστες, με διαμόλυνση με τους ίδιους δύο μεταγραφικούς παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω (PPARγ και C / EBPα).

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει τη δημιουργία λιποκυττάρων από οστεοβλάστες και μυοκύτταρα. Στην πραγματικότητα, ο PPARγ δρα επίσης ως μοριακός μετασχηματιστής (molecular switch) μεταξύ οστεογεννητικών και λιπογενών οδών. Η έκτοπη έκφραση (δηλαδή η μη φυσιολογική έκφραση γονιδίου σε κύτταρο ή στάδιο ανάπτυξης στο οποίο το γονίδιο συνήθως δεν εκφράζεται) του PPARγ, μαζί με τον C / EBPα, έχει οδηγήσει σε διαφοροποίηση των οστεοβλαστών σε λιποκύτταρα.

Προκειμένου να δημιουργηθούν οστεοβλαστικά κύτταρα (MC3T3-E1) που υπερεκφράζουν σταθερά το PPARc2 ή/ και το C / EBPα, αυτά τα MC3T3-E1 μετασχηματίστηκαν με αντίστοιχο ρετροϊό. Σωματίδια λιποκυττάρων προέκυψαν από την 4η ημέρα μετά την αγωγή τόσο με PPARγ όσο και με C / EBPα-PPARγ. Ωστόσο, το μέγεθος των σταγονιδίων λιπιδίων παρέμεινε μικρότερο σε κύτταρα διαμολυσμένα με PPARγ σε σύγκριση με τα σταγονίδια λιπιδίων που ελήφθησαν με την C / EBPα-PPARγ διαμόλυνση (62).



Εικόνα 6-1 Επαναπρογραμματισμός ινοβλαστών. Οι ινοβλάστες μπορούν να μετατραπούν σε διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους, βασιζόμενοι στην υπερέκφραση διαφορετικών μεταγραφικών παραγόντων. Nizzardo M., Simone C., Falcone M., Riboldi G., Comi G. P., Bresolin N., et al. Direct reprogramming of adult somatic cells into other lineages: past evidence and future perspectives. *CellTransplant.* 2013;22(6):921-944.

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και από παλαιότερη έρευνα όπου επιτεύχθηκε η διαφοροποίηση οστεοβλαστών ποντικών της προαναφερόμενης σειράς MC3T3-E1 σε λιποκύτταρα μέσω της υπερέκφρασης του PPAR γ ή του C/EBP α ή και των δύο. Η υπερέκφραση του PPAR γ ήταν και επαρκής και αναγκαία για τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Αντίθετα, το C/EBP α φαίνεται να έχει διπλό τρόπο δράσης. Ενισχύει την τελικού σταδίου διαφοροποίηση της λιπογένεσης χωρίς την ικανότητα εκκίνησης της διαφοροποίησης από μόνη της και ευνοεί επίσης την οστεοβλαστογένεση. Συνεπώς, τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η αυξημένη έκφραση του PPAR γ 2 στους οστεοβλάστες θα μπορούσε να οδηγήσει το πρόγραμμα διαφοροποίησης προς τη λιπογένεση που οδηγεί σε μειωμένη οστική μάζα σε ηλικιωμένους (99).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το 1995 βρέθηκε ότι οι μυοβλάστες μπορούν να μετατραπούν σε λιποκύτταρα με διαμόλυνση ρετροϊών. Το 2006, μια άλλη ομάδα επιβεβαίωσε το αποτέλεσμα, υπερεκφράζοντας μόνο ένα πλασμίδιο που έφερε άγριου τύπου PPAR γ ή μεταλλαγμένο PPAR γ (η σερίνη στη θέση 112 μεταλλάχθηκε σε αλανίνη) σε κύτταρα μυοβλαστών ποντικού. Τα διαμολυσμένα κύτταρα εξέφραζαν γονίδια όπως η πρωτεΐνη δεσμεύσεως λιπαρών οξέων λιποκυττάρων, η λιποπρωτεϊνική λιπάση και η φωσφορική αφυδρογονάση της γλυκερόλης-3 που επάγουν τη λιπογένεση. Η ικανότητα διαφοροποίησης ήταν μεγαλύτερη σε κύτταρα με μεταλλαγμένο PPAR γ παρά σε κύτταρα που εκφράζουν PPAR γ άγριου τύπου. Όλες αυτές οι μελέτες μαζί έδειξαν ότι το PPAR γ είναι το κύριο γονίδιο ελέγχου της λιπογενούς διαφοροποίησης (62).

Επιπροσθέτως βρέθηκε ότι η αναστολή της έκφρασης του γονιδίου MyoD σε μυοβλάστες σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση του PPAR γ , μπορεί να οδηγήσει στη διαφοροποίησή τους σε λιποκύτταρα (100).

Όπως φαίνεται και στην εικόνα 6-1, οι ινοβλάστες έχουν την ικανότητα διαφοροποίησης σε λιποκύτταρα. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από *in vitro* έρευνα του 2010, όπου ινοβλάστες από κοτόπουλο διαφοροποιήθηκαν σε λιποκύτταρα, μέσω έκτοπης έκφρασης των γονιδίων C/EBP α , PPAR γ , και SREBP-1 με τη μεσολάβηση ρετροϊού. Το C/EBP α μάλιστα βρέθηκε ότι είχε μεγαλύτερη ικανότητα επαγωγής λιπογένεσης συγκριτικά με τα άλλα δύο γονίδια (101).

Τα λιποκύτταρα που λαμβάνονται μέσω της διαφοροποίησης των ινοβλαστών μπορούν να είναι χρήσιμα ως μελλοντική θεραπεία για τις λιποδυστροφίες (αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο 3.5.4). Ειδικότερα θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως πηγή λιπιδίων με δυνατότητα να μεταμοσχευθούν σε λιποδυστροφικές περιοχές. Προς το παρόν, το λίπος που χρησιμοποιείται για τον λόγο αυτόν εξάγεται από μέρος του σώματος του ασθενούς και εγχέεται σε άλλη περιοχή που το απαιτεί. Ωστόσο, μπορεί να αποδειχθεί δύσκολο να εντοπιστούν στο σώμα του ασθενούς αποθέματα λίπους που να επαρκούν για έγχυση, έτσι οι επαναπρογραμματισμένοι ινοβλάστες μπορούν να αποτελέσουν σε αυτήν την περίπτωση μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική λύση

(62).

Επιπροσθέτως, η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών διαφοροποίησης είναι μείζονος σημασίας για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και των σχετιζόμενων με αυτήν μεταβολικών διαταραχών. Ένα τέτοιο βήμα θα μπορούσε να επιτευχθεί χάρη στη διαφοροποίηση των λευκών λιποκυττάρων σε φαιά λιποκύτταρα, είτε μέσω της αύξησης της έκφρασης της UCP1 στα λευκά λιποκύτταρα είτε μέσω της υπερέκφρασης του FOXC2 (μεταγραφικός παράγοντας που προάγει την ανάπτυξη του φαιού λίπους) (98).

6.2 Διαδιαφοροποίηση (transdifferentiation) σε πρόδρομα οστεοκύτταρα/χονδροκύτταρα και οστεοβλάστες

Ο σχηματισμός του σκελετού ξεκινά όταν τα μεσεγχυματικά σκελετικά προγεννητικά κύτταρα, επίσης γνωστά ως πρόδρομα οστεοκύτταρα και χονδροκύτταρα, υφίστανται συμπίκνωση και διαφοροποιούνται είτε σε χονδροκύτταρα για να σχηματίσουν τον χόνδρο είτε σε οστεοβλάστες για να σχηματίσουν το οστό.

Σε έρευνα του 2017, απαντήθηκε το ερώτημα εάν μπορούν να δημιουργηθούν πρόδρομα κύτταρα χονδρίτη και οστίτη ιστού που εκφράζουν τον SOX9 και τον RUNX2 κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επαναπρογραμματισμού. Συγκεκριμένα, δείχθηκε ότι η επαγόμενη από την δοξουκυκλίνη έκφραση των παραγόντων επαναπρογραμματισμού KLF4 [K] και c-MYC [M] για 6 ημέρες, ήταν επαρκής για τη μετατροπή ινοβλαστών ποντικού σε κυτταρικά συσσωματώματα που εξέφραζαν είτε τον SOX9 είτε τον RUNX2, όταν αυτοί καλλιεργήθηκαν σε ένα καθορισμένο μέσο βλαστικών κυττάρων, το mTeSR (το οποίο περιέχει TGF- β 1 και FGF2). Τα επαναπρογραμματισμένα κύτταρα KMS διαθέτουν προφίλ γονιδιακής έκφρασης παρόμοιο με εκείνα των φυσικών παραγόντων που επάγουν τη δημιουργία πρόδρομων κυττάρων χονδρίτη και οστίτη ιστού, με αυξημένες οστεογεννητικές ιδιότητες, και μπορούν να διαφοροποιηθούν σε οστεοβλάστες και χονδροκύτταρα *in vitro*, αλλά σχηματίζουν οστίτη ιστό κατά την υποδόρια μεταμόσχευση και στη θέση κατάγματος της κνήμης σε ποντικούς.

Στην ίδια έρευνα, εξετάστηκε η πιθανότητα σχηματισμού πρόδρομων κυττάρων χονδρίτη και οστίτη ιστού, χρησιμοποιώντας ποντίκια αναφοράς Sox9-EGFP (Enhanced Green Fluorescent Protein) knockin (KI). Η προσθήκη SOX9 οδήγησε και προώθησε την αποτελεσματικότητα του επαναπρογραμματισμού των κυττάρων σε πρόδρομα οστεοκύτταρα και χονδροκύτταρα, πριν από τη χονδρογεννητική διαφοροποίηση. Επιπροσθέτως, τα επαναπρογραμματισμένα κύτταρα εξέφρασαν επίσης υψηλά επίπεδα έκφρασης CD9 και CD73, τα οποία είναι χαμηλά στα αρχέγονα πρόδρομα κύτταρα οστίτη ιστού, και αυτοί οι επιφανειακοί δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί για τον εμπλουτισμό ενός πληθυσμού πρόδρομων κυττάρων οστίτη και χονδρίτη ιστού με ενισχυμένη ικανότητα σχηματισμού οστού *in vivo*. Πράγματι, οι μεταμοσχεύσεις που πραγματοποιήθηκαν κατέδειξαν την ικανότητα των επαναπρογραμματισμένων κυττάρων να διαφοροποιούνται σε ιστούς των οστών υποδόρια και στη θέση κατάγματος. Αντιθέτως, αυτά τα κύτταρα μπορούν να υποβληθούν σε χονδρογεννητική και οστεογεννητική διαφοροποίηση, αλλά όχι διαφοροποίηση λιποκυττάρων, όταν καλλιεργούνται υπό συνθήκες διαφοροποίησης, υποδεικνύοντας ότι έχουν οστεοχονδρογεννητικό δυναμικό σε ορισμένο βαθμό *in vitro*.

Ακόμη, εντοπίστηκαν πρόδρομα οστεοκύτταρα και χονδροκύτταρα κατά τη διάρκεια του επαναπρογραμματισμού της γενετικής ακολουθίας από ινοβλάστες δέρματος σε χονδροκύτταρα με προφίλ γονιδιακής έκφρασης και δυναμικό διαφοροποίησης *in vitro* συγκρίσιμο με φυσικούς παράγοντες πρόδρομων οστεοκυττάρων/χονδροκυττάρων στην ανάπτυξη του οφθαλμού του ποντικού. Η μεταμόσχευση επαναπρογραμματισμένων πρόδρομων οστεοκυττάρων και χονδροκυττάρων υποδορίως και σε θέση αλλοίωσης των οστών των ασθενών με ανοσοανεπάρκεια, είχε ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό οστού. Μαζί, αυτά τα ευρήματα καταδεικνύουν ότι χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση επαναπρογραμματισμού με γνώμονα τον μεταγραφικό παράγοντα μπορούμε να παράγουμε αποδοτικά πρόδρομα οστεοκύτταρα και χονδροκύτταρα που εύκολα σχηματίζουν οστά *in vivo* (102).

Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και προγενέστερες έρευνα του 2015, όπου ανακαλύφθηκε μια μέθοδος για την άμεση μετατροπή των ανθρώπινων ινοβλαστών σε οστεοβλάστες, οι οποίοι παρήγαγαν ασβεστοποιημένο οστό τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* εκφράζοντας έντονα οστεοβλαστικούς δείκτες. Η μετατροπή αυτή επιτεύχθηκε μέσω επαγωγής συγκεκριμένων γονιδίων τεσσάρων παραγόντων των ινοβλαστών, οι οποίοι είναι οι Runx2, Osterix, Oct3/4 και L-myc. Σχετικά με την πρωτεΐνη Oct, είναι υποκατηγορία μεταγραφικού παράγοντα της οικογένειας POU. Οι υποκατηγορίες πρωτεϊνών POU ορίζονται με βάση τη δομή αλληλουχίας της δέσμευσης με DNA και κατηγοριοποιούνται σε έξι τύπους, από την κατηγορία I έως την κατηγορία VI. Η πρωτεΐνη Oct3 / 4 εκφράζεται συγκεκριμένα σε εμβρυικά βλαστοκύτταρα και παίζει κεντρικό ρόλο στην προσαρμογή και διατήρηση της πολυδυναμικότητάς τους. Η έκφραση της πρωτεΐνης Oct6 περιορίζεται εκτός από τα εμβρυικά βλαστοκύτταρα και στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, τα κύτταρα Schwann, τα πρόδρομα αστροκύτταρα, το δέρμα και τους όρχεις και έχει αναφερθεί ότι ρυθμίζει το σχηματισμό του περιβλήματος μυελίνης στα περιφερικά νεύρα και εμπλέκεται στην προσαρμογή της διαφοροποίησης των επιδερμικών κερατινοκυττάρων. Όσον αφορά την πρωτεΐνη Oct9, είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που εμπλέκεται στη διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων και η έκφρασή της είναι απαραίτητη στη διαφοροποίηση των νευρικών βλαστοκυττάρων. Επίσης, έχει έναν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στη δημιουργία του εσωτερικού του αυτιού και μια ανεπάρκεια της Oct9 μπορεί να προκαλέσει εξασθένηση της ακοής. Σημαντικό είναι ακόμα να προσθέσουμε ότι η Oct3 / 4 έχει βρεθεί ότι εκφράζεται σε ορισμένους τύπους καρκίνου σε αντίθεση με την Oct9. Τέλος, οι πρωτεΐνες της οικογένειας Myc είναι ένας τύπος πρωτεΐνης basic helix-loop-helix zipper (bHLHZ) και διευκολύνουν τη μεταγραφή δεσμεύοντας

συγκεκριμένες αλληλουχίες στους υποκινητές των γονιδίων-στόχων. Το Myc σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τους κυτταρικούς αυξητικούς παράγοντες, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση. Οι πρωτεΐνες που ανήκουν στην οικογένεια Myc περιλαμβάνουν τις c-myc, N-myc και L-myc, οι οποίες έχουν βρεθεί ότι εκφράζονται σε πολλούς τύπους καρκίνου.

Ο μηχανισμός της άμεσης μετατροπής από τους ινοβλάστες σε οστεοβλάστες δεν έχει διευκρινιστεί. Ωστόσο, μεταξύ των τεσσάρων αυτών παραγόντων που αναφέρθηκαν νωρίτερα (Runx2, Osterix, Oct3/4 και L-myc), μόνο ο Oct3/4 και ο L-myc απαιτήθηκαν για την επαγωγή των οστεοβλαστών. Συγκεκριμένα, ήταν δυνατό να επέλθει ο φαινότυπος τύπου οστεοβλάστη με μόνο τους δύο παράγοντες Oct3 / 4 και L-myc. Το Oct3 / 4, που εκφράζεται αρχικά σε πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα, είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που απαιτείται στη διατήρηση του φαινοτύπου βλαστικών κυττάρων, ωστόσο δεν εκφράζεται σε οστεοβλάστες. Επιπλέον, το L-myc δεν είναι παράγοντας μεταγραφής που σχετίζεται με τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Ένα πολύ ενδιαφέρον ερώτημα είναι γιατί λοιπόν οι δύο αυτοί παράγοντες Oct3 / 4 και L-myc, που έχουν τα παραπάνω χαρακτηριστικά, μπορούν να μετατρέψουν ινοβλάστες σε κύτταρα που μοιάζουν με οστεοβλάστες; Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι όταν εισήχθη είτε Oct3 / 4, Oct6 ή Oct9 μαζί με L-myc σε ινοβλάστες, επάχθηκε έκφραση του mRNA των γονιδίων Runx2 και δημιουργήθηκε ασβεστοποιημένο οστό. Μάλιστα φάνηκε ότι τελικά το Oct9 μαζί με το L-myc προκάλεσε την έκφραση του mRNA του Runx2 στους ινοβλάστες σε υψηλότερο επίπεδο συγκριτικά με τα υπόλοιπα Oct. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να οδηγήσουν σε αποσαφήνιση του μηχανισμού άμεσης μετατροπής από ινοβλάστες σε οστεοβλάστες. Επιπλέον, η διαδικασία μπορεί να προσφέρει μια νέα αναγεννητική θεραπεία κατά των οστεολυτικών ασθενειών των οστών (103).

Διαδιαφοροποίηση σε οστεογεννητική κυτταρική σειρά μπορεί να πραγματοποιηθεί και από λεία αγγειακά μυϊκά κύτταρα (VSMCs), γεγονός που έχει αποδειχθεί και από την ασβεστοποίηση των αγγείων στην χρόνια νεφρική νόσο. Αυτή η διαδιαφοροποίηση πραγματοποιείται μέσω της οδού Wnt/β κατενίνης. Η έκθεση των VSMCs σε ένα υψηλά φωσφορικό περιβάλλον, το οποίο μιμείται την παθοφυσιολογική κατάσταση των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, έχει δείξει την ικανότητα διαφοροποίησης αυτών σε κύτταρα που ομοιάζουν με οστεοβλάστες. Το Runx2 είναι ένας μεταγραφικός στόχος της οδού σηματοδότησης Wnt / β-κατενίνης στα VSMCs που υποβάλλεται σε οστεογεννητική διαφοροποίηση σε περιβάλλον με υψηλή συγκέντρωση φωσφορικών και αυτό φαίνεται από τα ακόλουθα ευρήματα. Πρώτον, η β κατενίνη ενεργοποιείται από τις υψηλές συγκεντρώσεις φωσφορικών, με αποτέλεσμα να επάγει την έκφραση του Runx2 στα

VSMCs. Επιπλέον, η Wnt-3A αυξάνει την έκφραση της οστεοκαλσίνης και προάγει την εναπόθεση ασβεστίου στα VSMCs, ενώ ο DKK1 αναστέλλει την έκφραση του RUNX2 και την ασβεστοποίηση των VSMCs που προκαλείται από τα αυξημένα φωσφορικά ιόντα (104).

Τέλος, όσον αφορά την άμεση μετατροπή των πρόδρομων λιποκυττάρων σε πρόδρομα κύτταρα οστίτη ιστού, σε μοριακό επίπεδο αυτή επιβεβαιώθηκε με τη σημαντικά αυξημένη έκφραση των PPAR γ , FABP4 (πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων 4), SPP1 (εκκρινόμενη φωσφοπρωτεΐνη 1) και RUNX2 που βρέθηκε σε πρόδρομα λιποκύτταρα τα οποία καλλιεργήθηκαν σε οστεογόνο μέσο, και η οποία οδήγησε σε ανάμικτη καλλιέργεια και των δύο κυτταρικών γενεών (πρόδρομα λιποκύτταρα και νεοαποκτηθείς πρόδρομος οστεοκυτταρικός φαινότυπος). Αντίστοιχα, η διαφοροποίηση σε πρόδρομα χονδροκύτταρα επαληθεύτηκε με τη σημαντικά αυξημένη έκφραση των PPAR γ , FABP4, SOX9 και COL2A1 στα πρόδρομα λιποκύτταρα που καλλιεργήθηκαν σε χονδρογόνο μέσο, και η οποία οδήγησε με τη σειρά της σε αντίστοιχη μικτή καλλιέργεια (πρόδρομα λιποκύτταρα και χονδροκύτταρα).

Το γεγονός ότι στα παραπάνω πειράματα μέρος των πρόδρομων λιποκυττάρων δεν διαφοροποιήθηκε, προβλημάτισε τους ερευνητές οι οποίοι αποφάσισαν να προχωρήσουν σε ανάλυση μεμονομένων κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, όταν ένα μόνο πρόδρομο λιποκύτταρο εκτέθηκε σε οστεογόνο μέσο για 21 φορές, δεν "έδωσε" μόνο ένα πρόδρομο οστεοκύτταρο, όπως θα αναμενόταν, αλλά και δύο ή περισσότερα. Από τα 21 αυτά πρόδρομα λιποκύτταρα κύτταρα, τα 9 διαφοροποιήθηκαν άμεσα σε πρόδρομα οστεοκύτταρα, 4 ήταν ανθεκτικά και δεν άλλαξαν την οντότητά τους μέσα στο οστεογόνο μέσο και παρέμειναν ως πρόδρομα λιποκύτταρα ακόμη και μετά από 14 ημέρες οστεογόνας διέγερσης ενώ 8 μεμονωμένα κύτταρα υποβαθμίστηκαν ως αποπτωτικά. Αντίστοιχα αποτελέσματα έδειξε και η έκθεση των πρόδρομων λιποκυττάρων σε χονδρογόνο μέσο. Ωστόσο, το αρχικό ερώτημα των ερευνητών έμεινε αναπάντητο και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση, ως προς το γιατί κάποια κύτταρα άλλαξαν τον φαινότυπό τους και κάποια όχι. (105).

7. ΕΠΙΛΟΓΟΣ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, ο οστίτης και ο λιπώδης ιστός αναμφίβολα εμφανίζουν θεμελιώδεις διαφορές ως προς την μορφολογία τους και τις λειτουργίες που διέπουν μέσα στο σώμα, ωστόσο το γεγονός ότι τα οστεοκύτταρα και τα λιποκύτταρα μπορούν να προέλθουν από κοινούς προγόνους, όπως τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα του λιπώδους ιστού (ADSCs), καταδεικνύει ότι ίσως τελικά δεν είναι τόσο διαφορετικοί. Επιπλέον, είναι έκδηλη η αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο αυτών ιστών καταρχάς από το γεγονός ότι ο ένας επιδρά στον άλλο, όπως φαίνεται από την οστεοπροστατευτική δράση της παχυσαρκίας αλλά και την συνύπαρξη αθηροσκλήρωσης και οστεοπόρωσης, με κύριο συνδέτη την οστεοπροτεγερίνη. Άλλο σημαντικό στοιχείο που ενισχύει αυτή την θέση είναι ότι ο οστίτης και ο λιπώδης ιστός υπόκεινται σε κοινό έλεγχο της ομοιόστασής τους τόσο από ενδογενείς ορμόνες από τη μια πλευρά, όπως η λεπτίνη και η σεροτονίνη, όσο και από εξωγενείς ουσίες από την άλλη, όπως η ρεσβερατρόλη και τα EDCs. Τέλος, οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί στο πεδίο της αναγεννητικής ιατρικής δείχνουν αισιόδοξα αποτελέσματα ως προς την ανακατασκευή και των δύο αυτών ιστών από τα ADSCs με την βοήθεια της νανοτεχνολογίας, και σε συνδυασμό με ουσίες όπως η γλυκεολίνη και η κουρκουμίνη. Εντούτοις, η πιθανή επαγωγή καρκινογένεσης από τα κύτταρα αυτά, έστρεψαν το ενδιαφέρον και στις μετατροπές κυττάρων μέσω μεταβίβασης σε αυτά γονιδίων όπως το PPARγ και το SOX9, που οδηγεί στην διαφοροποίηση σε λιποκύτταρα και οστεοβλάστες αντίστοιχα. Οι πρακτικές αυτές, αν και ακόμα βρίσκονται σε πρωταρχικό στάδιο και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες, φαίνεται ότι στο μέλλον μπορούν να δώσουν οριστικές λύσεις σε παθήσεις όπως η οστεοπόρωση, οι λιποδυστροφίες, η παχυσαρκία κτλ. Βασική προϋπόθεση είναι η πλήρης αποκωδικοποίηση των "μονοπατιών" και των τρόπων που αλληλεπιδρούν ο οστίτης με τον λιπώδη ιστό, καθώς ακόμη υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα αλλά και παράμετροι που δεν έχουν αποσαφηνιστεί..

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barrett K, Boitano S, Barman S, Brooks H. Ganong's Review of Medical Physiology: Broken Hill; 2014. p.456-460
2. Vander A, Sherman J, Luciano D, Τσακόπουλος Μ. Φυσιολογία του Ανθρώπου: Π.Χ. Πασχαλίδης; 2011. p:715-721
3. Yale MSo. Yale Histology. [cited 2017 5-7-2017]; Available from: http://histology.med.yale.edu/bone/bone_reading.php.
4. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simoes MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. Biomed Res Int. 2015;2015:421746.
5. Mizokami A, Kawakubo-Yasukochi T, Hirata M. Osteocalcin and its endocrine functions. Biochemical Pharmacology. 2017;132:1-8.
6. Stevens A, Lowe J. Ιστολογία του Ανθρώπου: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 1998. p.122-124
7. Ralston SH. Bone structure and metabolism. Medicine. 2017.
8. Becker C. Pathophysiology and Clinical Manifestations of Osteoporosis. Clinical Cornerstone. 2008;9(2):42-50.
9. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. Front Immunol. 2014;5:511.
10. Reid P, Holen I. Pathophysiological roles of osteoprotegerin (OPG). European Journal of Cell Biology. 2009;88(1):1-17.
11. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. Endocrinology. 2001 ;142(12):5050-5.
12. Tenta R, Bourgiezi I, Aliferis E, Papadopoulou M, Gounaris A, Skouroliahou M. Bone metabolism compensates for the delayed growth in small for gestational age neonates. Organogenesis. 2013;9(1):55-9.
13. Μιχαλόπουλος Χ, Γιαννακούλια Μ, Τέντα Ρ. Μελέτη της επίδρασης του θηλασμού σε δείκτες οστικού μεταβολισμού 49ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο; Costa Navarino Μεσσηνία 2011.
14. Fox S. Φυσιολογία του Ανθρώπου: Επιστημονικές Εκδόσεις Παριζιάνου; 2013. p.640-665
15. Huebner AK, Keller J, Catala-Lehnen P, Perkovic S, Streichert T, Emeson RB. The role of calcitonin and α -calcitonin gene-related peptide in bone formation. Archives of Biochemistry and Biophysics. 2008;473(2):210-7.

16. Faour O, Gilloteaux J. Calcitonin: Survey of new anatomy data to pathology and therapeutic aspects. *Translational Research in Anatomy*. 2017;6:4-15.
17. Fall C, Hindmarsh P, Dennison E, Kellingray S, Barker D, Cooper C. Programming of growth hormone secretion and bone mineral density in elderly men: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(1):135-9.
18. Armakolas N, Armakolas A, Antonopoulos A, Dimakakos A, Stathaki M, Koutsilieris M. The role of the IGF-1 Ec in myoskeletal system and osteosarcoma pathophysiology. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;108:137-45.
19. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D. Insulin Receptor Signaling in Osteoblasts Regulates Postnatal Bone Acquisition and Body Composition. *Cell*. 2010;142(2):309-19.
20. Nyman JS, Kalaitzoglou E, Clay Bunn R, Uppuganti S, Thrailkill KM, Fowlkes JL. Preserving and restoring bone with continuous insulin infusion therapy in a mouse model of type 1 diabetes. *Bone Reports*. 2017;7:1-8.
21. Janini MER, Castro GF, Mangabeira A, Moura B, Lopes T, Netto R. Osteopetrosis, a rare condition - Report case. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2017 ;124(2):e88.
22. Teti A, Econs MJ. Osteopetroses, emphasizing potential approaches to treatment. *Bone*. 2017;102:50-9.
23. El-Sobky TA, El-Haddad A, Elsobky E, Elsayed SM, Sakr HM. Reversal of skeletal radiographic pathology in a case of malignant infantile osteopetrosis following hematopoietic stem cell transplantation. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2017;48(1):237-43.
24. Eastell R. Prevention and management of osteoporosis. *Medicine*. 2017;45(9):565-9.
25. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clinical Therapeutics*. 2015;37(8):1837-50.
26. Hart M, Loeffler A. Παθοφυσιολογία Νόσων. Broken Hill; 2014. p. 428-44.
27. Di SM, Qian AR, Qu LN, Zhang W, Wang Z, Ding C. Gravitational responses of osteocytes under altered gravity. *Advances in Space Research*. 2011;48(6):1161-6.
28. Grimm D, Grosse J, Wehland M, Mann V, Reseland JE, Sundaresan A. The impact of microgravity on bone in humans. *Bone*. 2016;87:44-56.
29. Nabavi N, Khandani A, Camirand A, Harrison RE. Effects of microgravity on osteoclast bone resorption and osteoblast cytoskeletal organization and adhesion. *Bone*. 2011;49(5):965-74.
30. Laroche M, Pécourneau V, Blain H, Breuil V, Chapurlat R, Cortet B. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):427-32.

31. Bateman ME, Strong AL, Hunter RS, Bratton MR, Komati R, Sridhar J. Osteoinductive effects of glyceollins on adult mesenchymal stromal/stem cells from adipose tissue and bone marrow. *Phytomedicine*. 2017;27:39-51.
32. Amri EZ, Pisani DF. Control of bone and fat mass by oxytocin. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2016;28(2):95-104.
33. Dai Z, Li Y, Quarles LD, Song T, Pan W, Zhou H. Resveratrol enhances proliferation and osteoblastic differentiation in human mesenchymal stem cells via ER-dependent ERK1/2 activation. *Phytomedicine*. 2007;14(12):806-14.
34. Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA. Synergism between resveratrol and other phytochemicals: implications for obesity and osteoporosis. *Mol Nutr Food Res*. 2011 ;55(8):1177-85.
35. Shaker JL. Paget's Disease of Bone: A Review of Epidemiology, Pathophysiology and Management. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2009;1(2):107-25.
36. Magyari L, Varszegi D, Kovesdi E, Sarlos P, Farago B, Javorhazy A. Interleukins and interleukin receptors in rheumatoid arthritis: Research, diagnostics and clinical implications. *World J Orthop*. 2014;5(4):516-36.
37. Volz A-C, Huber B, Kluger PJ. Adipose-derived stem cell differentiation as a basic tool for vascularized adipose tissue engineering. *Differentiation*. 2016;92(1):52-64.
38. Hardouin P, Rharass T, Lucas S. Bone Marrow Adipose Tissue: To Be or Not To Be a Typical Adipose Tissue? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:85.
39. Nelson D, Cox M. Lehninger Βασικές Αρχές Βιοχημείας. Broken Hill; 2011. p. 759-60.
40. Tenta R, Kontogianni MD, Yiannakouris N. Association between circulating levels of adiponectin and indices of bone mass and bone metabolism in middle-aged post-menopausal women. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2012 ;35(3):306-11.
41. Tenta R, Panagiotakos DB, Fragopoulou E, Nomikos T, Pitsavos C, Chrysoshoou C. Osteoprotegerin and nuclear factor-kappaB ligand are associated with leptin and adiponectin levels, in apparently healthy women. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2010;10(2):174-9.
42. Zaidi M, Buettner C, Sun L, Iqbal J. Minireview: The link between fat and bone: Does mass beget mass? *Endocrinology*. 2012;153(5):2070-5.
43. Baqai N, Wilding JPH. Pathophysiology and aetiology of obesity. *Medicine*. 2015 ;43(2):73-6.
44. Karsenty G, Oury F. The central regulation of bone mass, the first link between bone remodeling and energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4795-801.
45. Scheller EL, Cawthorn WP, Burr AA, Horowitz MC, MacDougald OA. Marrow Adipose Tissue: Trimming the Fat. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016;27(6):392-403.

46. WHO. 2017 [3/7/2017]; Available from: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>.
47. Shapses SA, Pop LC, Wang Y. Obesity is a concern for bone health with aging. *Nutrition Research*. 2017;39:1-13.
48. Region WHOWP, Obesity IAftSo, Force IOT. Redefining obesity and its treatment 2000. Available from: <http://www.wpro.who.int/nutrition/documents/docs/Redefiningobesity.pdf?ua=1>.
49. Fischer-Posovszky P, Kukulus V, Tews D, Unterkircher T, Debatin KM, Fulda S. Resveratrol regulates human adipocyte number and function in a Sirt1-dependent manner. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(1):5-15.
50. Djekic D, Nicoll R, Novo M, Henein M. Metabolomics in atherosclerosis. *IJC Metabolic & Endocrine*. 2015;8:26-30.
51. Martin J-C, Canlet C, Delplanque B, Agnani G, Lairon D, Gottardi G. ¹H NMR metabonomics can differentiate the early atherogenic effect of dairy products in hyperlipidemic hamsters. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):127-33.
52. Ussher JR, Lopaschuk GD, Arduini A. Gut microbiota metabolism of l-carnitine and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):456-61.
53. AHA. Atherosclerosis. 2017 [cited 2017 12-7-2017]; Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/Atherosclerosis_UCM_305564_Article.jsp#.WWUBGojyJIU.
54. Liu W, Zhang Y, Yu CM, Ji QW, Cai M, Zhao YX. Current understanding of coronary artery calcification. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(6):668-75.
55. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of Atherosclerosis Plaque Progression. *Heart, Lung and Circulation*. 2013;22(6):399-411.
56. Νούτσου Μ. Η αθηροσκληρωτική διαδικασία. Καρδιομεταβολικός Κίνδυνος; Ιατρικές Εκδόσεις Γιάννης Β.Παρισιάνος; 2007. p. 29-45.
57. Pandit A, Pandey AK. Atherosclerosis: Current perspectives. *Apollo Medicine*. 2016 ;13(1):10-6.
58. Boudoulas KD, Triposkiadis F, Geleris P, Boudoulas H. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(6):676-92.
59. Panh L, Lairez O, Ruidavets J-B, Galinier M, Carrié D, Ferrières J. Coronary artery calcification: From crystal to plaque rupture. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2017.
60. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162.
61. Perona JS. Membrane lipid alterations in the metabolic syndrome and the role of dietary oils. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2017;1859(9, Part B):1690-703.

62. Nizzardo M, Simone C, Falcone M, Riboldi G, Comi GP, Bresolin N. Direct reprogramming of adult somatic cells into other lineages: past evidence and future perspectives. *Cell Transplant*. 2013;22(6):921-44.
63. Nolis T. Exploring the pathophysiology behind the more common genetic and acquired lipodystrophies. *J Hum Genet*. 2014;59(1):16-23.
64. Cortes VA, Fernandez-Galilea M. Lipodystrophies: adipose tissue disorders with severe metabolic implications. *J Physiol Biochem*. 2015;71(3):471-8.
65. Garg A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3313-25.
66. Morberg CM, Tetens I, Black E, Toubro S, Soerensen TI, Pedersen O. Leptin and bone mineral density: a cross-sectional study in obese and nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5795-800.
67. Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK, Vonau M, Qiang YW, Rosol TJ. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood*. 2009;113(3):517-25.
68. Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene*. 2004;341:19-39.
69. Lu H, Li X, Mu P, Qian B, Jiang W, Zeng L. Dickkopf-1 promotes the differentiation and adipocytokines secretion via canonical Wnt signaling pathway in primary cultured human preadipocytes. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2016;10(4):454-64.
70. Sharan K, Yadav VK. Hypothalamic control of bone metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;28(5):713-23.
71. Viljakainen HT, Pekkinen M, Saarnio E, Karp H, Lamberg-Allardt C, Makitie O. Dual effect of adipose tissue on bone health during growth. *Bone*. 2011;48(2):212-7.
72. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Lai TQ, Nguyen TV. Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 ;11:59.
73. Thomas T, Burguera B. Is leptin the link between fat and bone mass? *J Bone Miner Res*. 2002;(9):1563-9.
74. Breuil V, Amri E-Z, Panaia-Ferrari P, Testa J, Elabd C, Albert-Sabonnadière C. Oxytocin and bone remodelling: Relationships with neuropituitary hormones, bone status and body composition. *Joint Bone Spine*. 2011;78(6):611-5.
75. Leng G, Sabatier N. Oxytocin – The Sweet Hormone? *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017;28(5):365-76.
76. Chaves VE, Tilelli CQ, Brito NA, Brito MN. Role of oxytocin in energy metabolism. *Peptides*. 2013;45:9-14.

77. Cai D, Purkayastha S. A new horizon: oxytocin as a novel therapeutic option for obesity and diabetes. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2013;10(1):e63-e8.
78. Reference GH. Simpson-Golabi-Behmel syndrome. U.S. National Library of Medicine; 2008 [cited 2017 10-7-2017]; Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/simpson-golabi-behmel-syndrome#genes>.
79. NCBI. SIRT1 sirtuin 1 [Homo sapiens (human)]. 2017 [cited 10-7-2017]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23411>.
80. de Ligt M, Timmers S, Schrauwen P. Resveratrol and obesity: Can resveratrol relieve metabolic disturbances? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(6):1137-44.
81. Lasa A, Schweiger M, Kotzbeck P, Churrua I, Simón E, Zechner R. Resveratrol regulates lipolysis via adipose triglyceride lipase. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2012 ;23(4):379-84.
82. Tou JC. Resveratrol supplementation affects bone acquisition and osteoporosis: Pre-clinical evidence toward translational diet therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(6):1186-94.
83. Casarin RC, Casati MZ, Pimentel SP, Cirano FR, Algayer M, Pires PR. Resveratrol improves bone repair by modulation of bone morphogenetic proteins and osteopontin gene expression in rats. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;43(7):900-6.
84. Bateman ME, Strong AL, McLachlan JA, Burow ME, Bunnell BA. The Effects of Endocrine Disruptors on Adipogenesis and Osteogenesis in Mesenchymal Stem Cells: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:171.
85. Van Campenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):321-9.
86. Frese L, Dijkman PE, Hoerstrup SP. Adipose tissue-derived stem cells in regenerative medicine. *Transfus Med Hemotherapy*. 2016;43(4):268-74.
87. Hirsch T, Laemmle C, Behr B, Lehnhardt M, Jacobsen F, Hoefer D. An implant for autologous soft tissue reconstruction based on an adipose-derived stem cell colonized alginate scaffold. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2017.
88. Dai R, Wang Z, Samanipour R, Koo KI, Kim K. Adipose-Derived Stem Cells for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Stem Cells Intl*. 2016;2016.
89. Raposio E, Bonomini S, Calderazzi F. Isolation of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for bone repair. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2016;102(7):909-12.

90. Huang K-C, Yano F, Murahashi Y, Takano S, Kitaura Y, Chang SH. Sandwich-type PLLA-nanosheets loaded with BMP-2 induce bone regeneration in critical-sized mouse calvarial defects. *Acta Biomaterialia*. 2017;59:12-20.
91. Knippenberg M, Helder MN, Zandieh Doulabi B, Wuisman PIJM, Klein-Nulend J. Osteogenesis versus chondrogenesis by BMP-2 and BMP-7 in adipose stem cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;342(3):902-8.
92. Wang N, Wang F, Gao Y, Yin P, Pan C, Liu W. Curcumin protects human adipose-derived mesenchymal stem cells against oxidative stress-induced inhibition of osteogenesis. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2016;132(3):192-200.
93. Folwarczna J, Zych M, Trzeciak HI. Effects of curcumin on the skeletal system in rats. *Pharmacological Reports*. 2010;62(5):900-9.
94. Bertozzi N, Simonacci F, Grieco MP, Grignaffini E, Raposio E. The biological and clinical basis for the use of adipose-derived stem cells in the field of wound healing. *Annals of Medicine and Surgery*. 2017;20:41-8.
95. Lee J, Abdeen AA, Tang X, Saif TA, Kilian KA. Matrix directed adipogenesis and neurogenesis of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and bone marrow. *Acta Biomaterialia*. 2016;42:46-55.
96. Su S-H, Shyu H-W, Yeh Y-T, Chen K-M, Yeh H, Su S-J. Caffeine inhibits adipogenic differentiation of primary adipose-derived stem cells and bone marrow stromal cells. *Toxicology in Vitro*. 2013;27(6):1830-7.
97. Cieślak-Pobuda A, Knoflach V, Ringh MV, Stark J, Likus W, Siemianowicz K. Transdifferentiation and reprogramming: Overview of the processes, their similarities and differences. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2017 ;1864(7):1359-69.
98. Rajan S, Gupta A, Beg M, Shankar K, Srivastava A, Varshney S. Adipocyte transdifferentiation and its molecular targets. *Differentiation*. 2014;87(5):183-92.
99. Kim SW, Her SJ, Kim SY, Shin CS. Ectopic overexpression of adipogenic transcription factors induces transdifferentiation of MC3T3-E1 osteoblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005;327(3):811-9.
100. Wang C, Liu W, Nie Y, Qaher M, Horton HE, Yue F. Loss of MyoD Promotes Fate Transdifferentiation of Myoblasts Into Brown Adipocytes. *EBioMedicine*. 2017;16:212-23.
101. Liu S, Wang Y, Wang L, Wang N, Li Y, Li H. Transdifferentiation of fibroblasts into adipocyte-like cells by chicken adipogenic transcription factors. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2010;156(4):502-8.

102. Wang Y, Wu M-H, Cheung MPL, Sham MH, Akiyama H, Chan D. Reprogramming of Dermal Fibroblasts into Osteo-Chondrogenic Cells with Elevated Osteogenic Potency by Defined Transcription Factors. *Stem Cell Reports*. 2017;8(6):1587-99.
103. Mizoshiri N, Kishida T, Yamamoto K, Shirai T, Terauchi R, Tsuchida S. Transduction of Oct6 or Oct9 gene concomitant with Myc family gene induced osteoblast-like phenotypic conversion in normal human fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015;467(4):1110-6.
104. Cai T, Sun D, Duan Y, Wen P, Dai C, Yang J. WNT/ β -catenin signaling promotes VSMCs to osteogenic transdifferentiation and calcification through directly modulating Runx2 gene expression. *Experimental Cell Research*. 2016;345(2):206-17.
105. Ullah M, Sittinger M, Ringe J. Transdifferentiation of adipogenically differentiated cells into osteogenically or chondrogenically differentiated cells: Phenotype switching via dedifferentiation. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2014;46:124-37.
106. Rucci N, Capulli M, Piperni SG, Cappariello A, Lau P, Frings-Meuthen P. Lipocalin 2: a new mechanoresponding gene regulating bone homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2015;30(2):357-68.
107. Mosialou I, Shikhel S, Liu JM, Maurizi A, Luo N, He Z. MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2. *Nature*. 2017;543(7645):385-90.
108. Paton CM, Rogowski MP, Kozimor AL, Stevenson JL, Chang H, Cooper JA. Lipocalin-2 increases fat oxidation in vitro and is correlated with energy expenditure in normal weight but not obese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):E640-8.
109. Yan Q-W, Yang Q, Mody N, Graham TE, Hsu C-H, Xu Z. The Adipokine Lipocalin 2 Is Regulated by Obesity and Promotes Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007;56(10):2533.
110. Zhang Y, Foncea R, Deis JA, Guo H, Bernlohr DA, Chen X. Lipocalin 2 expression and secretion is highly regulated by metabolic stress, cytokines, and nutrients in adipocytes. *Plos One*. 2014;9(5):96997.
111. Upadhyay J, Farr OM, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating bone metabolism. *Metabolism*. 2015;64(1):105-13.