



# Ορμονικές αλληλεπιδράσεις στον οστικό μεταβολισμό

*Εναγγελίνα Βασιλάτου*

Ενδοκρινολόγος, Ενδοκρινολογικό τμήμα ΝΓΝΜ “Αμαλία Φλέμιγκ”

---

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή
2. Παραθορμόνη
3. Βιταμίνη D
4. Καλσιτονίνη
5. Αυξητική ορμόνη
6. Οιστρογόνα
7. Ανδρογόνα
8. Γλυκοκορτικοειδή
9. Θυρεοειδικές ορμόνες
10. Βιβλιογραφία
11. Ερωτήσεις

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σκελετός βρίσκεται σε μία συνεχή διαδικασία ανανέωσης που ονομάζεται οστική ανακατασκευή και παρατηρείται σε όλη την διάρκεια της ζωής. Ο σκοπός του φυσιολογικού αυτού φαινομένου δεν έχει πλήρως διευχρινιστεί, ωστόσο, κύριος στόχος φαίνεται να είναι η συστηματική αποκατάσταση των μικροφθορών των οστών από καταπόνηση. Η οστική ανακατασκευή διακρίνεται στο στάδιο της οστικής απορρόφησης και στο στάδιο του σχηματισμού νέου οστού, επιτελείται δε από λειτουργικές μονάδες που ονομάζονται βασικές πολυκυτταρικές μονάδες (basic multicellular units, BMUs). Η οστική απορρόφηση γίνεται από τους οστεοκλάστες και ο σχηματισμός νέου οστού από τους οστεοβλάστες, λειτουργίες συντονισμένες, ούτως ώστε να διατηρείται το σχήμα και η μάζα των οστών. Η οστική αυτή ομοιοστασία επιτυγχάνεται με την επίδραση τοπικών παραγόντων που δρούν αυτοκρινικά ή παρακρινικά και ορμονών που δρούν είτε άμεσα, είτε έμμεσα (τροποποιώντας την σύνθεση και την δράση των τοπικών παραγόντων), ρυθμίζοντας τον σχηματισμό, την δραστηριότητα και την απόπτωση των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών. Δεδομένου δε ότι, η διάρκεια ζωής των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών είναι μικρότερη (2 εβδομάδες & 3 μήνες, αντίστοιχα, στον άνθρωπο) συγκριτικά με εκείνη (6-9 μήνες) των λειτουργικών δομών (BMUs) στις οποίες είναι ενταγμένοι, η “παροχή” νέων κύτταρων στις BMUs, έχει καθοριστική σημασία για την ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα των μονάδων αυτών (1).

Εκτός των “κλασσικών” ορμονών, παραθυρομόνης, βιταμίνης D και καλσιτονίνης, που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό του ασβεστίου και άλλες ορμόνες όπως η αυξητική ορμόνη, τα στεροειδή του φύλου, τα γλυκοκορτικοειδή και οι θυρεοειδικές ορμόνες επιδρούν στον οστικό μεταβολισμό.

## ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ

Οι οστεοβλάστες και οι πρόδρομες μορφές αυτών (προοστεοβλάστες και πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα του στρώματος του μυελού) είναι ο άμεσος στόχος της παραθυρομόνης στον οστίτη ιστό, καθώς εκφράζουν μεγάλο αριθμό υποδοχέων PTH/PTHrP (PTH1R) στην κυτταρική τους μεμβράνη (2). Η σύνδεση παραθυρομόνης-υποδοχέα ενεργοποιεί ένα πολύπλοκο ενδοκυττάριο δίκτυο, με επακόλουθο την τροποποίηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού και της έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα, πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας, υποδοχείς ορμονών, μεταγραφικούς και αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες, ανάλογα με το στάδιο ωρίμανσης που βρίσκονται τα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς (Πίνακας). Κύριο αποτέλεσμα των ανωτέρω επιδράσεων είναι η προαγωγή της διαφοροποίησης των προδρόμων μορφών σε ώριμους οστεοβλάστες και η αναστολή της απόπτωσης των οστεοβλαστών. Η διαφοροποιητική δράση της παραθυρομόνης βασίζεται στην ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων όπως ο Cbfa1 [(core binding factor α1), μεταγραφικός παράγοντας με πρωταρχική σημασία στον σχηματισμό των οστεοβλαστών από τα πολυδύ-

ναμα κύτταρα του στρώματος του μυελού] και ο CREB (cAMP-response element binding protein), τροποποιώντας την έκφραση γονιδίων και τελικά την πρωτεΐνοσύνθεση (3).

### **Πίνακας 1. Δράσεις της PTH στους οστεοβλάστες**

<b>• Ηολλαπλασιασμός</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Κυτταρικός μεταβολισμός:</b> Μεταφορά γλυκοζης και αμινοξέων, αποκαρβοξυλίωση κιτοικών &amp; ορνιθίνης, δραστηριότητα κρεατινικής κινάσης, γλυκογονοσύνθεση, οξείδωση γλυκοζης, σύνθεση RNA, πρωτεΐνων και λιπιδίων</li> <li>• <b>Σύνθεση &amp; έκφραση πρωτεΐνων θεμέλιας ουσίας:</b> Κολλαγόνο, οστεονεκτίνη, οστεοποντίνη</li> <li>• <b>Σύνθεση &amp; έκφραση ενζύμων:</b> Άλκαλική φωσφατάση, κολλαγενάση, αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI), αναστολέας μεταλλοπρωτεΐνασης</li> </ul>	<b>• Μεταφορά ιόντων:</b> Ca, P, H <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> K <sup>+</sup> -ATPάση <b>• Κυτταροσκελετός και κυτταρική μεμβράνη:</b> Σύνθεση ακτίνης, βιμεντίνης, τουμπουλίνης και ακτινίνης, σύνθεση φωσφατιδυλ-αιθανολαμίνης  <b>• Έκφραση ορμονικών υποδοχέων:</b> PTH/PTHrP-R, EGF-R, 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> -R <b>• Αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες &amp; άλλοι τοπικοί παράγοντες:</b> IGF-1, IGF-2, IGF-BPs, TGF-β, M-CSF, προσταγλανδίνη E2, ιντερλευκίνη-6, RANK-L, οστεοπροτεγρίνη (OPG)
---	--

Οι οστεοκλάστες δεν εκφράζουν υποδοχείς PTH/PTHrP στην κυτταρική τους μεμβράνη και επομένως η επίδραση της παραθορμόνης είναι έμμεση, μέσω των οστεοβλαστών, με την ρύθμιση του συστήματος των πρωτεΐνων RANK-L (receptor activator of nuclear factor- κB ligand), RANK (receptor activator of nuclear factor- κB) και OPG (osteoprotegerin, οστεοπροτεγρίνης). Η σύνδεση της πρωτεΐνης RANK-L, που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων της οστεοβλαστικής σειράς με την πρωτεΐνη RANK, που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη των πρόδρομων οστεοκλαστικών μορφών και αποτελεί τον υποδοχέα της πρωτεΐνης RANK-L, έχει πρωταρχική σημασία στον σχηματισμό των οστεοκλαστών από αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα της σειράς μονοκυττάρων-μακροφάγων. Η σύνδεση της πρωτεΐνης RANK-L με τον υποδοχέα της (RANK), αναστέλλεται υπό την επίδραση της τρίτης πρωτεΐνης του συστήματος, της οστεοπροτεγρίνης (OPG), που λειτουργεί ως διαλυτός υποδοχέας της πρωτεΐνης RANK-L (1). Επομένως, η αναλογία των δύο υποδοχέων (RANK και OPG), καθώς και η έκφραση του συνδέτη RANK-L, καθορίζουν τον βαθμό σχηματισμού και δραστηριότητας των οστεοκλαστών. Η παραθορμόνη τροποποιεί το σύστημα αυτό, ρυθμίζοντας την έκφραση της πρωτεΐνης RANK-L και της OPG στα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς ανάλογα με τον τρόπο δράσης του ορμονικού ερεθίσματος (συνεχές ή διακεκομένο) (3).

Επομένως, η παραθορμόνη επιδρώντας άμεσα στους οστεοβλάστες και έμμεσα στους οστεοκλάστες επηρρεάζει τον οστικό μεταβολισμό, με τελικό αποτέλεσμα είτε τον σχηματισμό νέου οστού (αναβολική δράση), είτε την απορρόφηση οστού (καταβολική δράση). Το

είδος της βιολογικής δράσης της παραθυριδόνης εξαρτάται από τον τρόπο δράσης του ορμονικού ερεθίσματος (συνεχές ή διακεκομμένο) και από το στάδιο διαφοροποίησης που βρίσκονται τα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς κατά την επίδραση του ορμονικού ερεθίσματος (3). Η διακεκομμένη επίδραση της παραθυριδόνης έχει αναβολική δράση και η συνεχής επίδραση έχει καταβολική δράση, ενώ το απόλυτο ποσό της ορμόνης δεν φαίνεται να επηρρεάζει το είδος του βιολογικού αποτελέσματος. Ωστόσο, οι μηχανισμοί που διέπουν την διπλή βιολογική δράση της παραθυριδόνης δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί και αποτελούν αντικείμενο εντατικής έρευνας (3).

### **BITAMINH D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]**

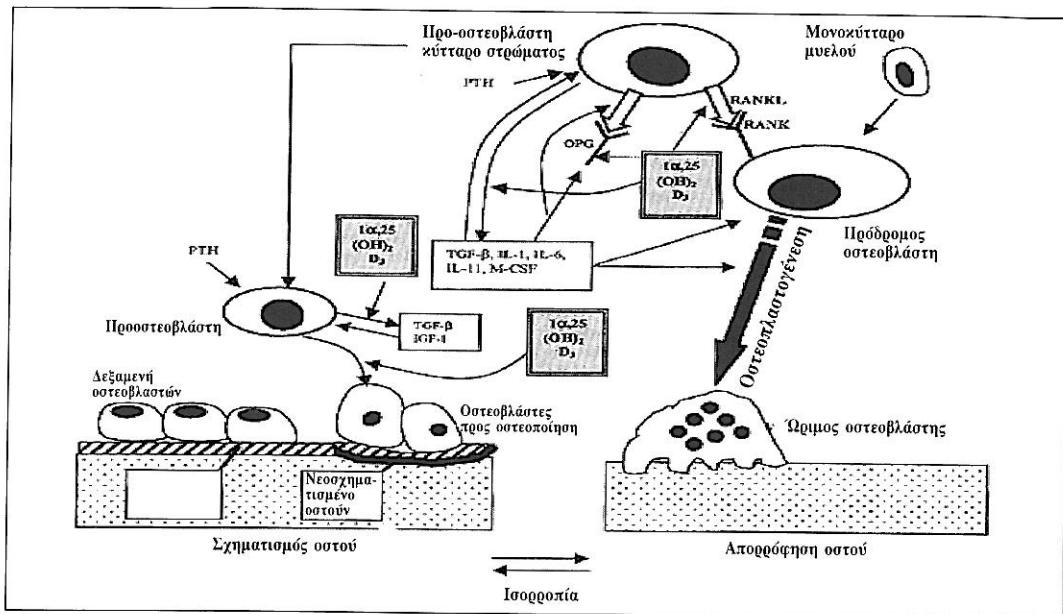
Η βιταμίνη D ασκεί άμεση δράση στα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς, τα οποία εκφράζουν υποδοχείς της ορμόνης, ωστόσο η δράση αυτή διαφέρει, ανάλογα με το στάδιο διαφοροποίησης που βρίσκονται. Σε άρρες μιρφές οστεοβλαστών αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό τους και επομένως διακόπτει την περαιτέρω εξέλιξη τους, ενώ σε ώριμους οστεοβλάστες προάγει την τελική τους ωρίμανση. Επίσης, έχει δειχθεί ότι η βιταμίνη D επιδρά στην σύνθεση διαφόρων τοπικών παραγόντων [TGFβ (μετατρεπτικός αυξητικός παράγων β), IGFs (ινσουλινοειδείς αυξητικοί παράγοντες), IGF-BPs (δεσμευτικές πρωτεΐνες των IGFs), VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων), NGF (νευρικός αυξητικός παράγων)] από τους οστεοβλάστες, ανάλογα με το στάδιο διαφοροποίησης τους (4, 5).

Οι οστεοκλάστες δεν εκφράζουν υποδοχείς της βιταμίνης D, ωστόσο επηρρεάζονται εμμεσα, μέσω των οστεοβλαστών. Η βιταμίνη D τροποποιεί την σύνθεση διαφόρων τοπικών παραγόντων από τους οστεοβλάστες, που επιδρούν παρακρινικά στους οστεοκλάστες προώγνοντας την απορρόφηση οστού. Ιδιαίτερη επίδραση φαίνεται ότι έχει η βιταμίνη D στο σύστημα RANK-L/RANK/OPG, καθώς ενεργοποιεί την σύνθεση του RANK-L και καταστέλλει την σύνθεση της OPG, όπως επίσης και στην σύνθεση των διαφόρων ιντερλευκινών (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-11) (4, 5).

Τα παραπάνω ευρήματα, υποδηλώνουν τον σημαντικό ρόλο που φαίνεται να έχει η βιταμίνη D στην ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού, ιδίως ως προς την απορρόφηση οστού. Ωστόσο, τα περισσότερα από αυτά προέρχονται από *in vitro* μελέτες και όπως είναι γνωστό τα *in vitro* δεδομένα, δεν αντιστοιχούν πάντα με τα *in vivo* φαινόμενα. Επομένως, περαιτέρω *in vivo* μελέτες χρειάζονται προκειμένου να διευκρινιστεί η σημασία της βιταμίνης D στην φυσιολογία του οστικού μεταβολισμού (5).

### **ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ**

Η καλσιτονίνη δρα άμεσα στους οστεοκλάστες, οι οποίοι εκφράζουν τους υποδοχείς της ορμόνης στην κυτταρική τους μεμβράνη. Τροποποιεί κυτταροσκελετικές λειτουργίες, με αποτέλεσμα την απώλεια της λαχνωτής επιφάνειας των οστεοκλαστών που είναι απαραίτητη για



**Σχήμα 1:** Δράσεις της βιταμίνης D και της PTH στον οστικό μεταβολισμό (από βιβλιογρ. 5)

την οστική απορρόφηση και μειώνει την έκχριση λυσοσωματικών ενέγγιμων που συμμετέχουν στην οστική απορρόφηση. Δεν φαίνεται ωστόσο να επηρεάζει τον σχηματισμό οστεοκλαστών, τουλάχιστον σε συγκεντρώσεις της οδιμόνης που πλησιάζουν τα φυσιολογικά επίπεδα. Ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι παρατηρείται ένα φαινόμενο “διαφυγής” στην δράση της καλσιτονίνης μετά από ιαποτοποιημένο χρονικό διάστημα, καθώς εμφανίζονται οστεοκλάστες με μείωση ή έλλειψη υποδοχέων καλσιτονίνης σε *in vitro* μελέτες. Ο μηχανισμός της απώλειας των υποδοχέων καλσιτονίνης φαίνεται ότι οφείλεται σε αδρανοποίηση του mRNA του υποδοχέα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα γλυκοκορτικοειδή ανταγωνίζονται την εμφάνιση της προ-καλούμενης “αντίστασης” στην καλσιτονίνη από την ίδια την οδιμόνη, καθώς φαίνεται ότι εμποδίζουν την απώλεια των υποδοχέων στους οστεοκλάστες.

Επομένως, η καλσιτονίνη μειώνει την απορρόφηση οστού και απ’ ότι φαίνεται, είναι η μόνη οδιμόνη που επιτελεί αυτή την λειτουργία με άμεση δράση στους οστεοκλάστες. Η ρυθμιστική λειτουργία της καλσιτονίνης στην απορρόφηση οστού φαίνεται ότι έχει ιδιαίτερη σημασία σε καταστάσεις που υπάρχουν αυξημένες ανάγκες σε ασβέστιο και συγχρόνως πρέπει να αποφευχθεί η απώλεια οστικής μάζας, όπως η ανάπτυξη, η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός (6).

## ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ

Η αυξητική οδιμόνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό οστεοβλαστοειδών κυττάρων σε καλλιέργειες (osteoblast-like cell lines) και αυξάνει την διαφοροποίηση τους, προάγωντας τον

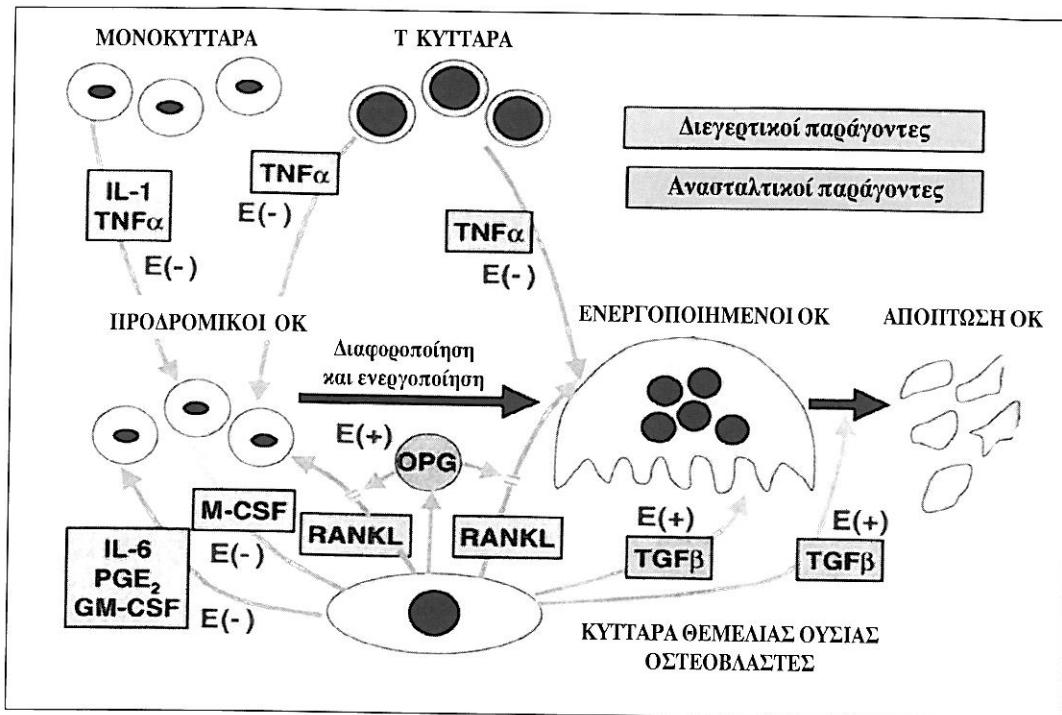
σχηματισμό οστού. Η δράση αυτή της αυξητικής ορμόνης ασκείται άμεσα, καθώς έχει διαπι- στωθεί η παρουσία υποδοχέων της αυξητικής ορμόνης σε οστεοβλαστοειδή κύτταρα αλλά και έμμεσα, μέσω του συστήματος IGFs/IGF-BPs, χωρίς ωστόσο να έχει διευκρινιστεί ποιός από τους δύο τρόπους δράσης είναι σημαντικότερος. *In vitro* έκφραση των υποδοχέων της αυξητικής ορμόνης φαίνεται ότι μειώνεται παρουσία των ινσουλινοειδών αυξητικών παραγόντων (IGFs), ενώ αυξάνεται παρουσία των δεσμευτικών τους πρωτεΐνων (IGF-BPs), πιθανώς γιατί αυτές αναστέλλουν την δραστηριότητα των IGFs, ευρήματα που είναι ενδεικτικά για την ύπαρξη ενός τοπικού οστικού GH/IGF άξονα. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα στεροειδή του φύλου και τα γλυκοκορτικοειδή τροποποιούν την δράση της αυξητικής ορμόνης στους οστεοβλάστες, επιδρώντας στην έκφραση των υποδοχέων της.

Δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί άν οι οστεοκλάστες εκφράζουν υποδοχείς αυξητικής ορμόνης. Ωστόσο, έχει αναφερθεί η παρουσία υποδοχέων στις πρόδρομες οστεοκλαστικές μορφές του μυελού και φαίνεται ότι η αυξητική ορμόνη αυξάνει την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, δρώντας, αφ' ενός άμεσα στις πρόδρομες μορφές και αφ' ετέρου έμμεσα, μέσω IGF-1, ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και πιθανώς άλλων παραγόντων, που εκκρίνουν οι οστεοβλάστες. Η αυξητική ορμόνη συμμετέχει επομένως και στην απορρόφηση οστού.

Με βάση τα ευρήματα ακλινικών μελετών χορήγησης αυξητικής ορμόνης σε ενήλικες με ανεπάρκεια αυτής, έχει προταθεί ένας διφασικός τρόπος δράσης της στον οστικό μεταβολισμό, που αφορά μία αρχική φάση αυξημένης απορρόφησης οστού, ακολουθούμενη από μία φάση παρατεταμένου σχηματισμού. Ωστόσο, απομένει να διευκρινιστεί άν το πρότυπο αυτό ισχύει και στους ενήλικες με φυσιολογική έκκριση της αυξητικής ορμόνης (7, 8).

## ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Η παρουσία και των δύο τύπων οιστρογονικών υποδοχέων (ER $\alpha$  και ER $\beta$ ) έχει διαπι- στωθεί σε οστεοκλάστες, οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα, παρ' ότι ο αριθμός των υποδοχέων ανά κύτταρο είναι μικρότερος εκείνου των κυττάρων-στόχων του θήλεως αναπαραγωγικού συστήματος. Επίσης, η κατανομή τους φαίνεται ότι διαφέρει, ανάλογα με το στάδιο διαφοροποίησης των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών και την εντόπιση τους στον σκελετό, καθώς υπάρχουν ενδείξεις από ανοσοϊστοχημικές μελέτες σε αναπτυσσόμενο σκελετό, ότι ο τύπος α (ER $\alpha$ ) παρατηρείται κυρίως στο φλοιωδες οστούν και ο τύπος β (ER $\beta$ ) κυρίως στο σπογγώδες οστούν. Οι περισσότερες από τις δράσεις των οιστρογόνων στα οστικά κύτταρα φαίνεται ότι επιτελούνται μέσω του τύπου ER $\alpha$ , ενώ ο τύπος ER $\beta$  λειτουργεί σε ορισμένες περιπτώσεις ως κύριος ανταγωνιστής του τύπου ER $\alpha$ . Από μελέτες σε πειραματόζωα υπάρχουν ενδείξεις ότι οι δράσεις των οιστρογόνων μέσω του υποδοχέα τύπου β συμμετέχουν στον φλετικό διμορφισμό του σκελετού, προκαλώντας μείωση του περιοστικού σχηματισμού οστού. Επίσης, η έκφραση υποδοχέων τύπου ER $\alpha$  στα οστεοκύτταρα φαίνεται ότι συνδέεται με την λειτουργία τους ως “αισθητήρων” των μηχανικών ερεθισμάτων (mechanosensory cells) που δέχονται τα οστά (9, 10).



Σχήμα 2: Επιδράσεις των οιστρογόνων στους οστεοκλάστες (από βιβλιογρ. 9)

Οι μηχανισμοί δράσης των οιστρογόνων στους οστεοβλάστες δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί. Από τα υπάρχοντα ευρήματα, φαίνεται ότι τα οιστρογόνα αυξάνουν τον σχηματισμό, τον πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση, την λειτουργία και την διάρκεια ζωής (αντιαποπτωτική δράση) των οστεοβλαστών, προάγουν επομένως τον σχηματισμό οστού (1, 9). Ειδικά ως προς την αντιαποπτωτική δράση των οιστρογόνων στους οστεοβλάστες, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι αυτή επιτελείται με πρωτεΐνική αλληλεπίδραση μεταξύ του συμπλέγματος ορμόνης-οιστρογονικού υποδοχέα και μεταγραφικών παραγόντων, χωρίς να γίνεται σύνδεση του υποδοχέα με το DNA του κυττάρου στόχου – μη γονιδιακή δράση των οιστρογόνων (nongenomic effect). Επίσης, αυξάνουν την διάρκεια ζωής (αντιαποπτωτική δράση) των οστεοκυττάρων με τον ίδιο μηχανισμό (1, 9).

Παρά την έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων στους οστεοκλάστες, οι υπάρχουσες μελέτες δείχνουν ότι η δράση των οιστρογόνων στους οστεοκλάστες είναι κυρίως έμμεση, μέσω των οστεοβλαστών. Τα οιστρογόνα, δρώντας στους οστεοβλάστες, τροποποιούν την σύνθεση και έκφριση διαφόρων τοπικών παραγόντων που μεσολαβούν στην απορρόφηση οστού, στο οστικό μικροπεριβάλλον. Συγκεκριμένα, μειώνουν τις συγκεντρώσεις των προφλεγμονώδων κυτταροκινών IL-1, IL-6 και TNF- $\alpha$ , του διεγερτικού παραγόντα αποικιών μακροφάγων (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) και της προσταγλανδίνης E2 (PGE2),

παραγόντων που αυξάνουν τον αριθμό των πρόδρομων οστεοκλαστικών μορφών του μυελού, προάγοντας έτσι την απορρόφηση οστού. Αντιθέτως,, αυξάνουν την συγκέντρωση του μετατρεπτικού αυξητικού παραγόντα-β (transforming growth factor-β, TGF-β) που μειώνει την δραστηριότητα των οστεοκλαστών και αυξάνει την απόπτωσή τους, δράσεις που ελλατώνουν την απορρόφηση οστού. Σημαντική είναι και η επίδραση των οιστρογόνων στο σύστημα RANK-L/RANK/OPG, καθώς έχει δειχθεί ότι διεγείρουν την παραγωγή OPG στα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς (9). Πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι η προκαλούμενη από τα οιστρογόνα μειωμένη παραγωγή IL-6 και μειωμένη έκφραση των υπομονάδων του υποδοχέα της, IL-6 gp80 και gp130, στα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς, επιτελείται με ταχεία, πρωτεΐνική αλληλεπίδραση μεταξύ του συμπλέγματος ορμόνης-οιστρογονικού υποδοχέα και μεταγραφικών παραγόντων, όπως ο NF-Kβ και C/EBP, χωρίς να γίνεται σύνδεση του υποδοχέα με το DNA του κυττάρου στόχου (nongenomic effect). Παρόμοιος μηχανισμός φαίνεται να ισχύει και για την μειωμένη παραγωγή άλλων κυτταροκινών (1). Όλες οι παραπάνω δράσεις των οιστρογόνων μειώνουν την απορρόφηση οστού ελαττώνοντας έμμεσα τον σηματισμό, την λειτουργία και την διάρκεια ζωής των οστεοκλαστών (1, 9).

Η συνισταμένη των δράσεων των οιστρογόνων στον σκελετό του ενήλικα, είναι η διατήρηση ισορροπίας μεταξύ οστικής απορροφήσεως και σχηματισμού νέου οστού, καθώς και ο έλεγχος του ρυθμού οστικής ανακατασκευής, ούτως ώστε να διατηρείται σταθερή η οστική μάζα. Ο ρόλος των οιστρογόνων στην διατήρηση της οστικής μάζας ισχύει και για τα δύο φύλα, όπως έχουν δειχθεί ευρήματα από *in vivo* και *in vitro* μελέτες και φαίνεται να είναι εξίσου σημαντικός, άν όχι σημαντικότερος, με τον ρόλο των “κλασσικών” ασβεστιορρυθμιστικών ορμονών, παραθορμόνης και βιταμίνης D (9).

## ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ

Η παρουσία ανδρογονικών υποδοχέων (AR) έχει διαπιστωθεί σε οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα και ο αριθμός των υποδοχέων ανά κύτταρο είναι παρόμοιος εκείνου των κυττάρων-στόχων του άρρενος αναπαραγωγικού συστήματος. Η έκφρασή τους φαίνεται ότι διαφέρει, ανάλογα με το στάδιο διαφοροποίησης των οστεοβλαστών και την εντόπιση τους στον σκελετό, καθώς υπάρχουν ενδείξεις ότι οστεοβλάστες από φλοιώδες οστούν εμφανίζουν αυξημένη έκφραση των υποδοχέων συγκριτικά με οστεοβλάστες από σπογγώδες οστούν. Αντιθέτως, δεν έχουν διαπιστωθεί σημαντικές διαφορές ως προς την έκφραση των υποδοχέων στους οστεοβλάστες, μεταξύ των δύο φύλων. Ως προς την έκφραση ανδρογονικών υποδοχέων στους οστεοκλάστες, τα ευρήματα στον άνθρωπο είναι αντικρουόμενα. Η διαπιστωμένη παρουσία ανδρογονικών υποδοχέων στους οστεοβλάστες και η πιθανή τους παρουσία στους οστεοκλάστες υποδηλώνει ότι υπάρχει άμεση δράση των ανδρογόνων στα οστά, η οποία άμως δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί και αποτελεί αντικείμενο έρευνας.

Οπως είναι γνωστό, ένα ποσοστό των κυκλοφορούντων ανδρογόνων μετατρέπεται (αρωματοποιείται) σε οιστρογόνα στους περιφερικούς ιστούς, φαινόμενο που παρατηρείται και

στα δύο φύλα, σε διαφορετικό όμως βαθμό και με διαφορετική σημασία. Αρωματοποίηση των ανδρογόνων λαμβάνει χώρα και στα οστά, καθώς έχει διαπιστωθεί η έκφραση της αρωματάσης στον οστίτη ιστό. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί η έκφραση διαφόρων στεροειδογενετικών ενζύμων όπως η 3 $\beta$ -HSD, η 17 $\beta$ -HSD, η στεροειδική σουλφατάση και η 5 $\alpha$ -αναγωγάση, ιδίως η τύπου 1, στον οστίτη ιστό, εύρημα που υποδηλώνει την σημασία του τοπικού μεταβολισμού των ανδρογόνων. Επομένως, τα ανδρογόνα μπορούν να δράσουν στα οστά είτε αυτούσια μέσω των ανδρογονικών υποδοχέων, είτε ως οιστρογόνα εκ μετατροπής, μέσω των οιστρογονικών υποδοχέων ER $\alpha$  και ER $\beta$ . Μέχρι σήμερα, δεν έχει διεκρινιστεί ο σχετικός ρόλος των διαφόρων οδών δράσης των ανδρογόνων, ωστόσο τα περισσότερα δεδομένα αφορούν κυρίως την δράση των ανδρογόνων μέσω της μετατροπής τους σε οιστρογόνα (10).

Ευρήματα από in vitro μελέτες υποστηρίζουν ότι τόσο η τεστοστερόνη όσο και η διϋδροτεστοστερόνη (DHT) αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό σε άρωρες μορφές οστεοβλαστών, ενώ σε ώρμους οστεοβλάστες προάγουν την τελική τους ωρίμανση, ωθούμενοι την σύνθεση τοπικών παραγόντων, όπως ο TGF- $\beta$  και το σύστημα IGFs - IGF-BPs. Επίσης, αναστέλλουν την απόπτωση των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων (αντιαποπτωτική δράση), μέσω ταχέος, μη γονιδιακού μηχανισμού (nongenomic effect), όπως και τα οιστρογόνα (9, 10).

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει άμεση δράση των ανδρογόνων στους οστεοκλάστες in vitro, κυρίως ως προς την μείωση της διάρκειας ζωής τους (αποπτωτική δράση), ωστόσο, πλέον σημαντική φαίνεται να είναι η έμμεση δράση τους στους οστεοκλάστες, μέσω των οστεοβλαστών. Η έμμεση δράση των ανδρογόνων, ως προς την μειωμένη οστεοκλαστογένεση, φαίνεται να επιτελείται, τουλάχιστον μερικά, μέσω αναστολής στην έκκριση IL-6 και στην έκφραση των υπομονάδων gp80 και gp130 του υποδοχέα της IL-6 στους οστεοβλάστες. Επίσης, έχει δειχθεί ότι τα ανδρογόνα επιδρούν στο σύστημα RANK-L/RANK/OPG, μειώνοντας την παραγωγή OPG στα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς, σε αντίθεση με τα οιστρογόνα. Η επίδραση αυτή φαίνεται ότι συμβάλλει στην ασθενέστερη αντιαπορροφητική δράση των ανδρογόνων συγκριτικά με εκείνη των οιστρογόνων (9, 10).

Η συνισταμένη των δράσεων των ανδρογόνων στον οστικό μεταβολισμό, μέσω των υποδοχέων των στεροειδών του φύλου (AR, ER $\alpha$  και ER $\beta$ ), συμβάλλει στην διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ οστικής απορρόφησης και σχηματισμού νέου οστού, με αποτέλεσμα την διατήρηση της οστικής μάζας και ακεραιότητας του σπογγώδους οστού. Τα ανδρογόνα συμμετέχουν στον φυλετικό διμορφισμό του σκελετού στον άνδρα, πιθανώς αυξάνοντας τον περιοστικό σχηματισμό οστού μέσω των ανδρογονικών υποδοχέων και των υποδοχέων ER $\beta$ , όπως έχει δειχθεί από μελέτες στα πειραματόζωα (10).

## ΓΛΥΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

Οι οστεοβλάστες διαθέτουν υποδοχείς γλυκοροτικοειδών και είναι τα κατ'εξοχήν κύτταρα του οστίτη ιστού που εκφράζουν το ένζυμο 11 $\beta$ -HSD, ωθούμενοι σε επίπεδο ιστού, πριν την σύνδεση τους με τους υποδοχείς (pr-

ereceptor level). Στον σκελετό του ενήλικα, εκφράζεται κυρίως η ισομορφή τύπου 1 (11 $\beta$ -HSD1) που έχει δραστηριότητα αναγωγάσης, μετατρέποντας την κορτιζόνη σε κορτιζόλη. Διάφοροι τοπικοί παράγοντες όπως η IL-1 και ο TNF-1 αυξάνουν την έκφραση του ενζύμου, εναυσθητοποιώντας τους οστεοβλάστες στην δράση των γλυκοκορτικοειδών. Παρόμοια επίδραση στην έκφραση του ενζύμου φαίνεται ότι έχουν και τα ίδια τα γλυκοκορτικοειδή (11).

Η δράση των γλυκοκορτικοειδών αφορά κυρίως τα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς και εξαρτάται από το στάδιο ωρίμανσης που βρίσκονται. Μειώνουν την διαφοροποίηση των προδρόμων μορφών σε ώριμους οστεοβλάστες, αναστέλλουν την λειτουργία των ώριμων οστεοβλαστών και επίσης προώθουν την απόπτωση οστεοβλαστών και οστεοκυττάρων. Επιπλέον, φαίνεται ότι έχουν την δυνατότητα εκτροπής της διαφοροποίησης των πολυδύναμων κυττάρων του στρώματος σε λιποκύτταρα. Το αποτέλεσμα των επιμέρους αυτών δράσεων είναι η μειώση του σχηματισμού οστού.

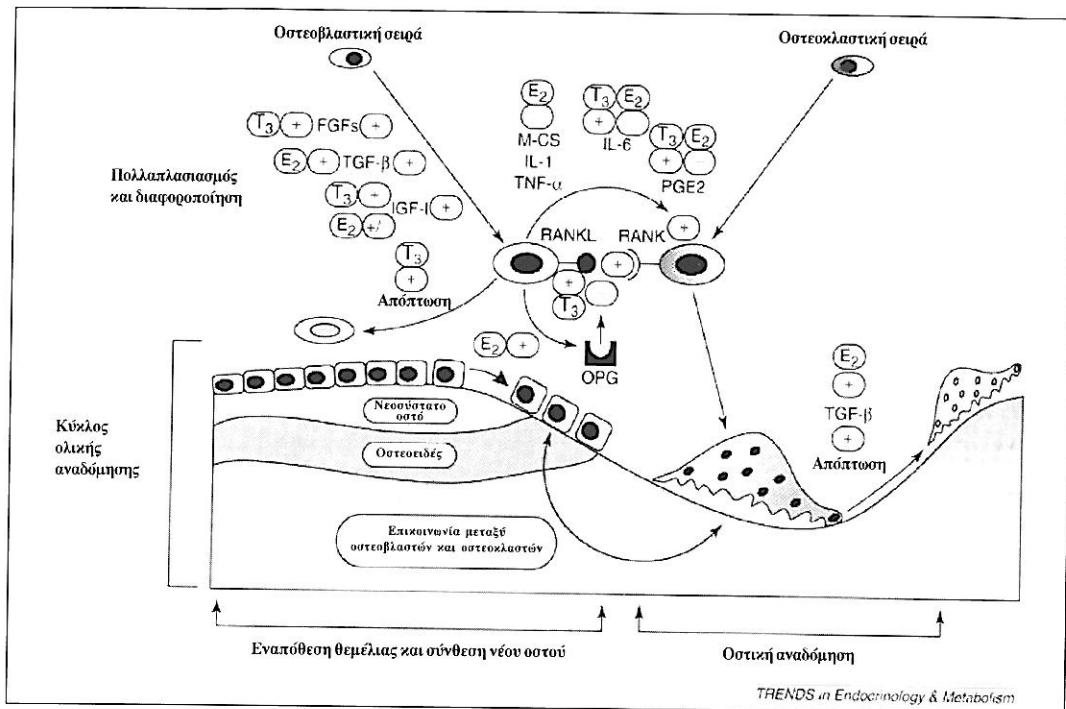
Τα γλυκοκορτικοειδή δρούν στους οστεοκλάστες έμμεσα, μέσω των οστεοβλαστών. Έχει δειχθεί ότι επιδρούν στο σύστημα RANK-L/RANK/OPG, αυξάνοντας την σύνθεση του RANK-L και καταστέλλοντας την σύνθεση της OPG στα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς, οπότε προώγουν τον σχηματισμό οστεοκλαστών. Επίσης αυξάνουν την έκφραση ενζύμων που συμμετέχουν στην απορρόφηση οστού, όπως η κολλαγενάση 3 (12, 13).

Ωστόσο, η σημασία των γλυκοκορτικοειδών στην φυσιολογία του οστικού μεταβολισμού δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Μελέτες σε γενετικά τροποποιημένα πειραματόζωα, με εκλεκτική έλλειψη των οστικών γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων, αναμένεται να διευκρινίσει τον φυσιολογικό ρόλο των γλυκοκορτικοειδών (13).

## ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ

Οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες εκφράζουν υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών (TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2 και TR $\beta$ 1). Η αναλογία έκφρασης των διαφόρων υποτύπων των υποδοχέων διαφέρει στα δύο είδη κυττάρων και επίσης διαφέρει στην οστική ανάπτυξη από την οστική ανακατασκευή (14). Επίσης, οι οστεοβλάστες εκφράζουν το ένζυμο αποϊωδινάση 2 (D2), το οποίο μετατρέπει την θυροξίνη σε τριϊδωθυρονίνη, με αποτέλεσμα τοπική ρύθμιση της δραστηριότητας των θυρεοειδικών ορμονών, πριν την σύνδεση με τους υποδοχείς (prereceptor level).

Παρά την έκφραση υποδοχέων και στους οστεοβλάστες και στους οστεοκλάστες, φαίνεται ότι ο κύριος άμεσος στόχος της τριϊδωθυρονίνης ( $T_3$ ) στον οστίτη ιστό είναι οι οστεοβλάστες. Η τριϊδωθυρονίνη τροποποιεί την έκφραση σημαντικού αριθμού γονιδίων στους οστεοβλάστες, που κωδικοποιούν ένζυμα όπως η αλκαλική φωσφατάση, η κολλαγενάση 3 και η ζελατινάση B, πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας όπως η οστεοκαλσίνη και το κολλαγόνο τύπου 1, υποδοχείς ορμονών όπως της παραθυρομόνης (PTH/PTHrP-R) και του ινοβλαστικού ανητικού παράγοντα 1 (FGFR1), αυξητικούς παράγοντες όπως ο IGF-1 και κυτταροκίνες



TRENDS in Endocrinology &amp; Metabolism

**Σχήμα 3:** Δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών και των οιστρογόνων στον οστικό μεταβολισμό (από βιβλιογρ. 15)

όπως η  $IL-6$ . Αποτέλεσμα των επιδράσεων αυτών και πιθανώς άλλων που δεν έχουν διευκρινιστεί ακόμη, φαίνεται να είναι η αύξηση του σχηματισμού, του πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης των οστεοβλαστών.

Η δράση της τριϊδωθυρονίνης στους οστεοκλάστες φαίνεται να είναι κυρίως έμμεση, μέσω των οστεοβλαστών και αφορά την αύξηση του σχηματισμού, της διαφοροποίησης και

της δραστηριότητας τους. Έχει δειχθεί ότι επιδρά στο σύστημα  $RANK-L/RANK/OPG$  αυξάνοντας την έκφραση  $RANK-L$  στα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς, όπως επίσης ότι αυξάνει την έκφραση  $IL-6$  και προσταγλανδίνης  $E2$  ( $PGE2$ ).

Τα υπάρχοντα δεδομένα υποδηλώνουν τον ρόλο που φαίνεται να έχει η τριϊδωθυρονίνη στην ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού, ιδίως ως προς την απορρόφηση οστού. Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες προκειμένου να καθοριστεί η σημασία της στην φυσιολογία του οστικού μεταβολισμού.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κλινικές παρατηρήσεις των διαταραχών του οστικού μεταβολισμού σε καταστάσεις ανεπάρκειας ή υπερέκχρισης διαφέροντων ορμονών έχουν τεκμηριώσει την σημασία των ορμονι-

κών επιδράσεων στην διατήρηση της οστικής μάζας. Εντατική έρευνα γίνεται τα τελευταία χρόνια για να διευκρινιστούν οι μηχανισμοί δράσης των ορμονών στα οστά προκειμένου να καθοριστεί ο ακριβής ρόλος τους στην φυσιολογία του οστικού μεταβολισμού. Η έρευνα έχει επεκταθεί και σε άλλες ορμόνες, εκτός όσων αναφέρθηκαν παραπάνω λεπτομερώς, όπως η ινσουλίνη, η λεπτίνη, η αμυλάνη. Μελέτες που αφορούν τον τοπικό μεταβολισμό των ορμονών πριν την σύνδεση με τον υποδοχέα, την ωθήση της έκφρασης των ορμονικών υποδοχέων, τους ενδοκυττάριους μηχανισμούς μεταβίβασης των σημάτων μετά την σύνδεση ορμόνης-υποδοχέα και τις αλληλεπιδράσεις των παραγόντων με αυτοκρινική και παρακρινική δράση στο οστικό μικροπεριβάλλον, αναμένεται να δώσουν απαντήσεις στα υπάρχοντα ερωτηματικά.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Manolagas SC, 2000 Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 21: 115-137
2. Juppner HW, Gardella TJ, Brown EM et al, 2001 Actions of PTH on bone. In: De Groot LJ, Jameson JL (eds) *Endocrinology*, 4<sup>th</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 979-981
3. Qin L, Raggatt LJ, Partridge NC, 2004 PTH: a double-edged sword for bone metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 15 (2): 60-65
4. Bouillon R, 2001 Vitamin D: Effects on bone and bone-derived cells. In: De Groot LJ, Jameson JL (eds) *Endocrinology*, 4<sup>th</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 1016-1017
5. Gurlek A, Pittelkow MR, Kumar R, 2002 Modulation of growth factor/cytokine synthesis & signaling by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: implications in cell growth and differentiation. *Endocr Rev* 23: 763-786
6. Martin TJ, Moseley JM, Sexton PM, 2001 Calcitonin physiology: bone. In: De Groot LJ, Jameson JL (eds) *Endocrinology*, 4<sup>th</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia, pp 1001-1002
7. Ohlsson C, Bengtsson B-A, Isaksson OGP et al, 1998 Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 19: 55-79
8. Carrel AL, Allen DB, 2000 Effects of growth hormone on body composition and bone metabolism. *Endocrine* 12 (2): 163-172
9. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 2002 Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 23: 279-302
10. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S et al, 2004 Androgens and bone. *Endocr Rev* 25 (3): 389-425
11. Canalis E, Delany AM, 2002 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase, an amplifier of glucocorticoid action in osteoblasts. *J Bone Miner Res* 17 (6): 987-990
12. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A et al, 2004 Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 34: 593-598
13. Doga M, Bonadonna S, Giustina A, 2004 Glucocorticoids and bone: cellular, metabolic and endocrine effects. *Hormones* 3 (3): 184-190
14. Abu EO, Bord S, Horner A et al, 1997 The expression of thyroid hormone receptors in human

- bone. Bone 21:137-142
15. Duncan Bassett JH, Williams GR, 2003 The molecular actions of thyroid hormone in bone. Trends Endocrinol Metab 14 (8): 356-364

## **Ερωτήσεις**

1. Οι οστεοκλάστες εκφράζουν υποδοχείς:
  - A. για την παραθορμόνη
  - B. για την βιταμίνη D
  - C. για την καλσιτονίνη
  - D. για τα οιστρογόνα
  
2. Οι οστεοβλάστες εκφράζουν υποδοχείς:
  - A. για την παραθορμόνη
  - B. για την βιταμίνη D
  - C. για την  $T_3$
  - D. για τα οιστρογόνα
  - E. για όλες τις παραπάνω ορμόνες
  
3. Η παραθορμόνη αυξάνει την οστεοκλαστική δραστηριότητα:
  - A. σε συνέργεια με τα οιστρογόνα
  - B. μέσω των υποδοχέων της στους οστεοκλάστες
  - C. μέσω των οστεοβλαστών
  - D. με κανένα από τους παραπάνω μηχανισμούς
  
4. Οι οστεοκλάστες παρουσιάζουν φαινόμενο “διαφυγής” στην δράση:
  - A. της παραθορμόνης
  - B. της καλσιτονίνης
  - C. της αυξητικής ορμόνης
  - D. των οιστρογόνων
  
5. Στο καθοριστικό για τον σχηματισμό των οστεοκλαστών σύστημα RANK-L/RANK/OPG επιδρούν:
  - A. τα οιστρογόνα
  - B. η  $T_3$
  - C. η παραθορμόνη
  - D. η βιταμίνη D
  - E. όλες τις παραπάνω ορμόνες

6. Οι ορμόνες που αναστέλλουν την απόπτωση των οστεοβλαστών είναι:  
A. η αλδοστερόνη  
B. τα στεροειδή του φύλου  
Γ. τα γλυκοροτικοειδή  
Δ. η  $T_3$
7. Με ποιό μηχανισμό τα οιστρογόνα μειώνουν την απορρόφηση οστού:  
A. μειώνουν την σύνθεση IL-6  
B. αυξάνουν την σύνθεση TGF-β  
3. αυξάνουν την σύνθεση δέινης φωσφατάσης  
Δ. αυξάνουν την σύνθεση οστεοπροτεγερίνης
8. Τα οιστρογόνα επιδρούν στον οστικό μεταβολισμό
  - A. μόνο στις γυναίκες
  - B. και στα δύο φύλα
  - Γ. ανταγωνίζομενα την δράση των ανδρογόνων
  - Δ. σε συνέργεια με τα γλυκοροτικοειδή
9. Ποιά στεροειδογενετικά ένζυμα εκφράζονται στα οστά:
  - A. η 5α-αναγωγάση
  - B. η 11β-HSD
  - Γ. η αρωματάση
  - Δ. κανένα
10. Τα ανδρογόνα δρουν στους οστεοβλάστες
  - A. μέσω των ανδρογονικών υποδοχέων
  - B. έμμεσα, μέσω των οστεοκλαστών
  - Γ. μέσω των ανδρογονικών και οιστρογονικών υποδοχέων
  - Δ. αυξάνοντας την έκκριση της αυξητικής ορμόνης

**Απαντήσεις:**

1. Γ., Δ., 2. Ε., 3. Γ., 4. Β., 5. Ε., 6. Β., 7. Α., Β., Δ., 8. Β., 9. Α., Β., Γ., 10. Γ.