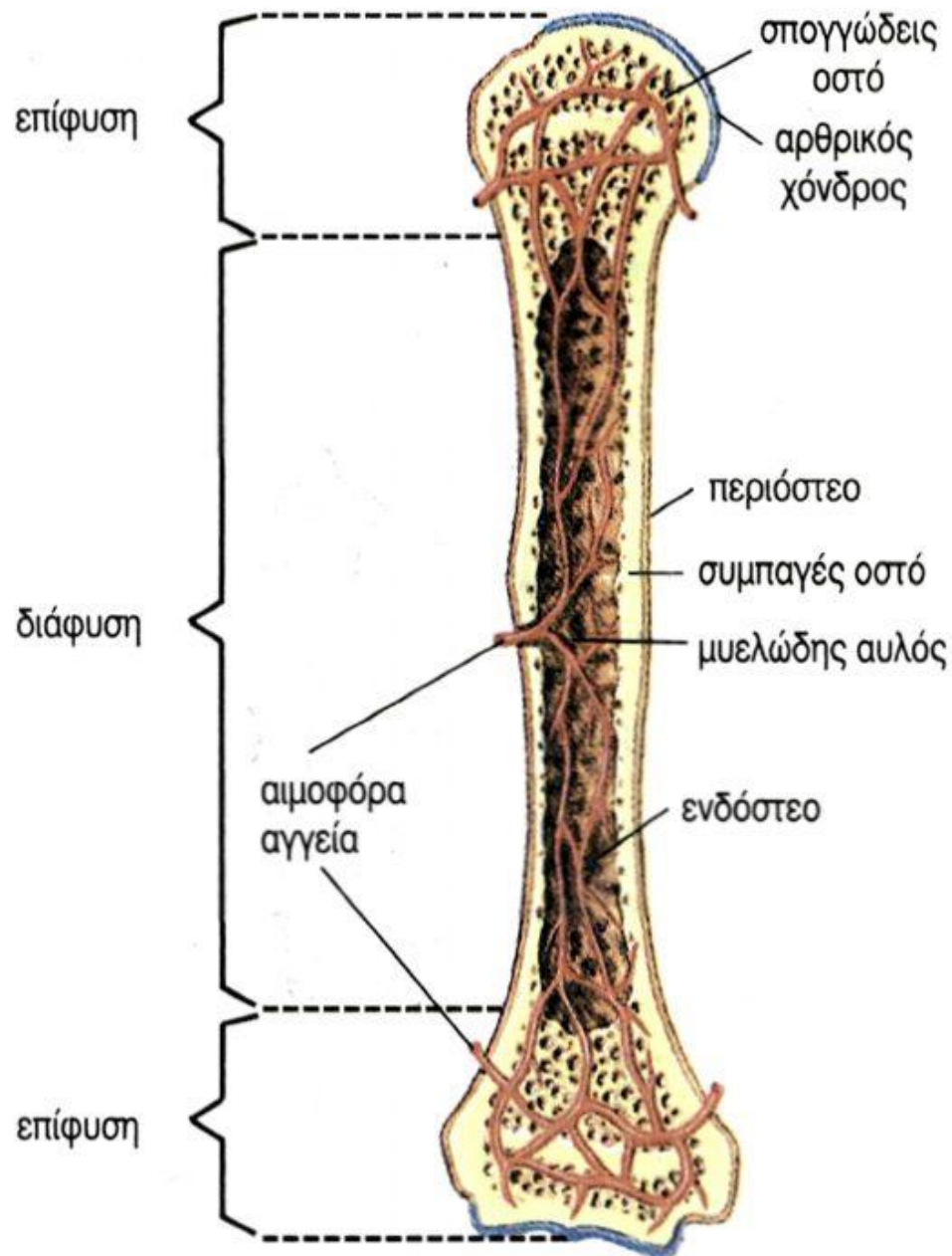


**Αλληλεπιδράσεις φυτο-οιστρογόνων της διατροφής με  
γονίδια που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των οστών**

***Ρωξάνη Τέντα – Roxane Tenta***  
***Assistant Prof. in Human Physiology***

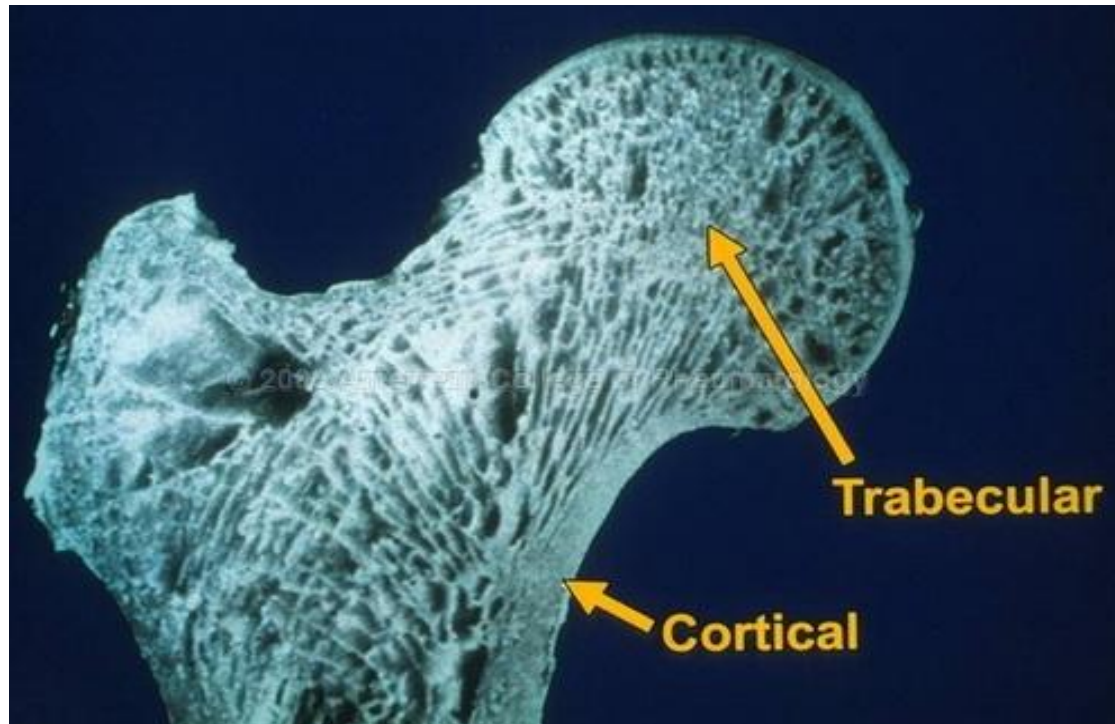
**Interactions between diet-derived phytoestrogens and  
bone-related genes**



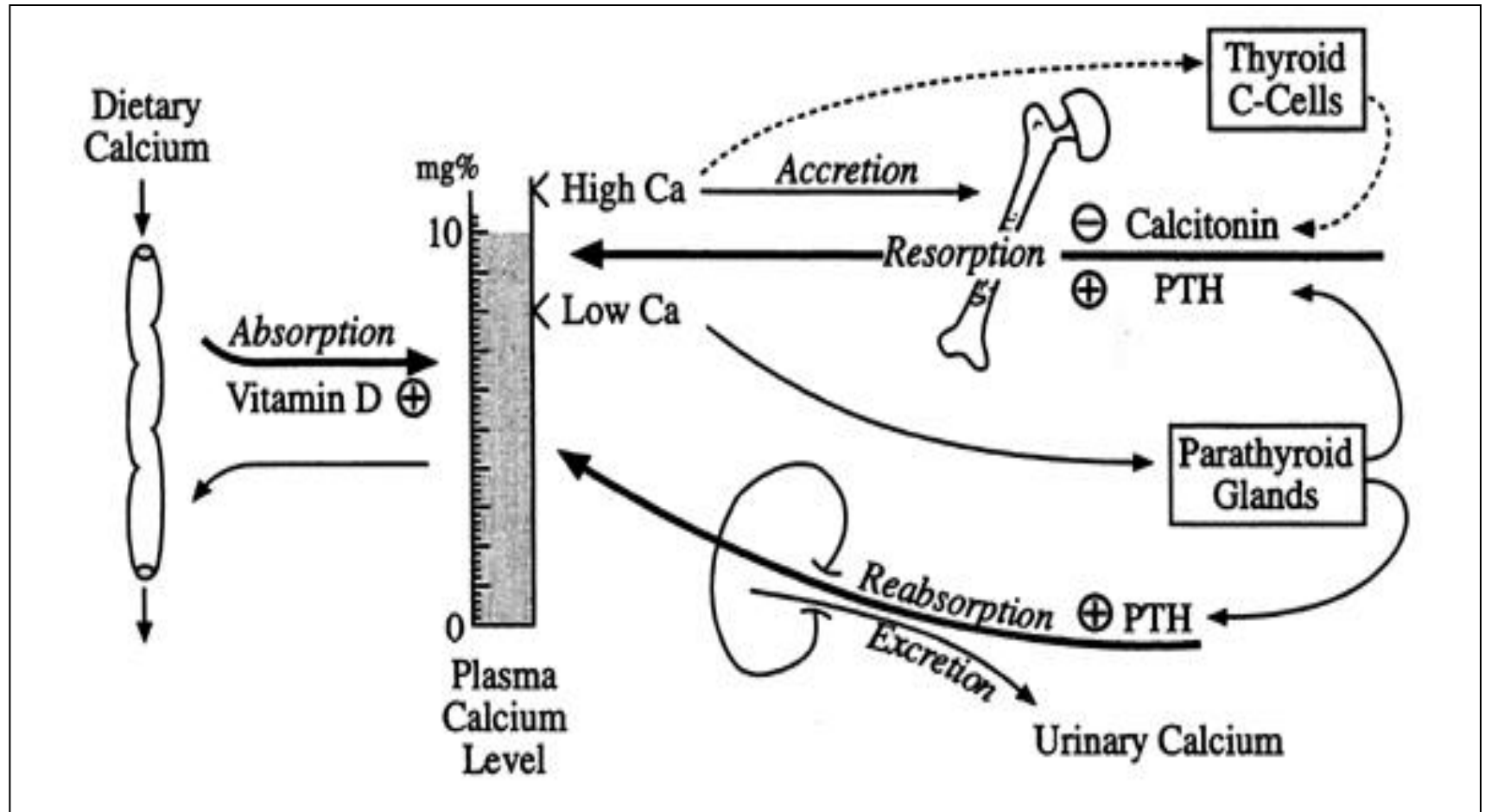
# ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΟΣΤΩΝ

παλαιότερα : στήριξη μαλακών μορίων – κίνηση – προστασία

σήμερα : συμμετοχή σε πολλές μεταβολικές διεργασίες

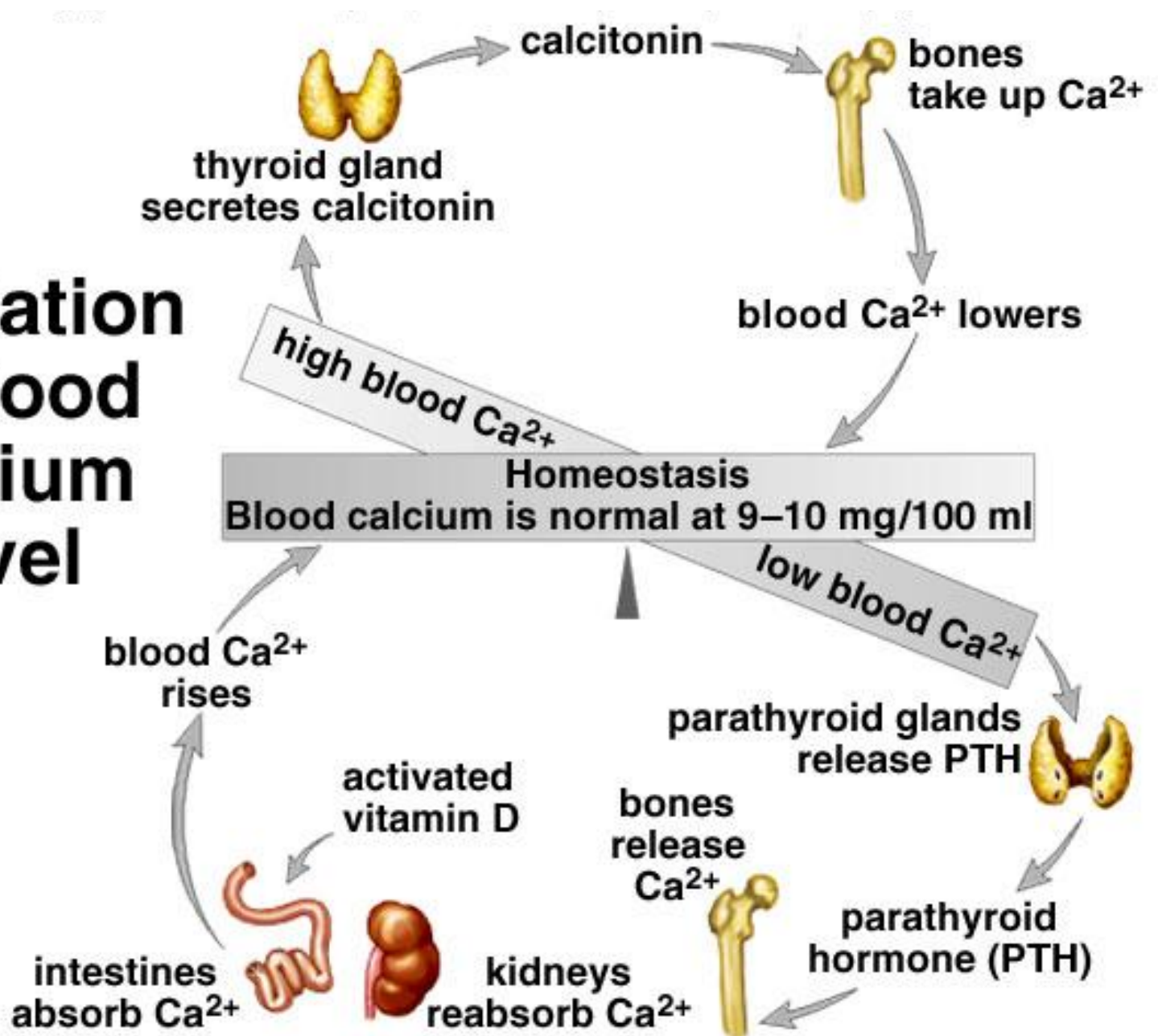


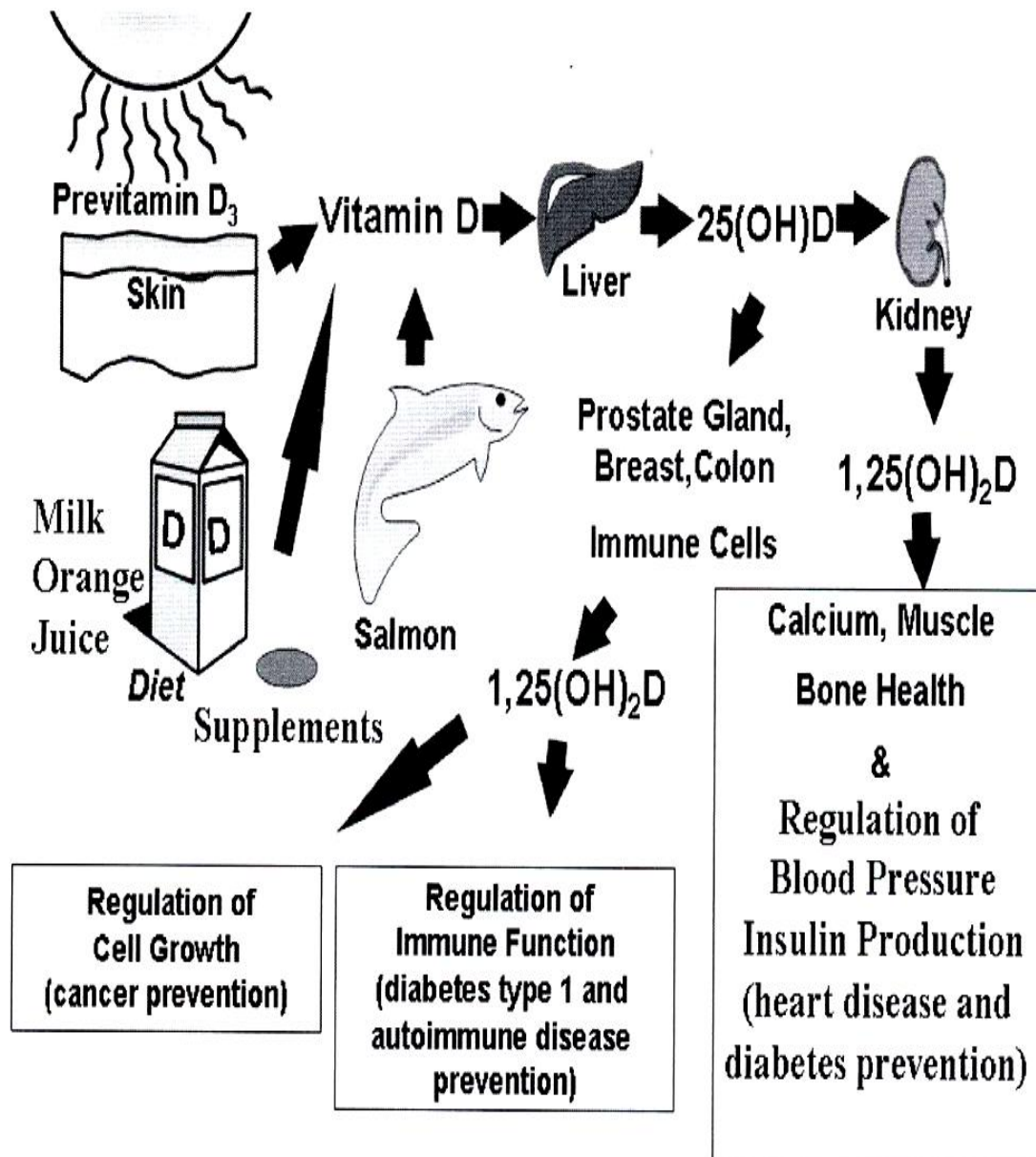
# ΑΣΒΕΣΤΙΟ

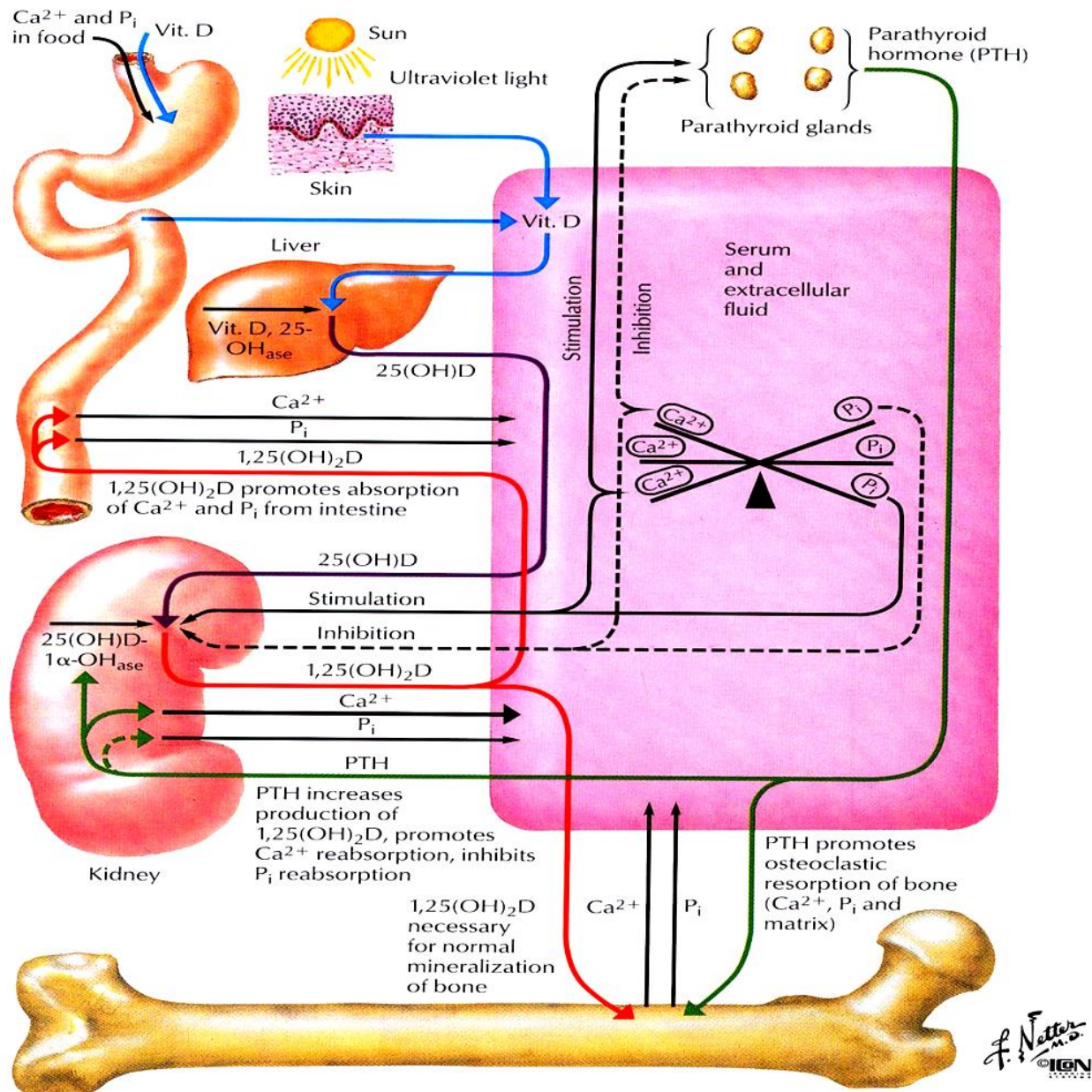


**Ομοιόσταση - ισορροπία ορμονών :**  
σταθερή συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό

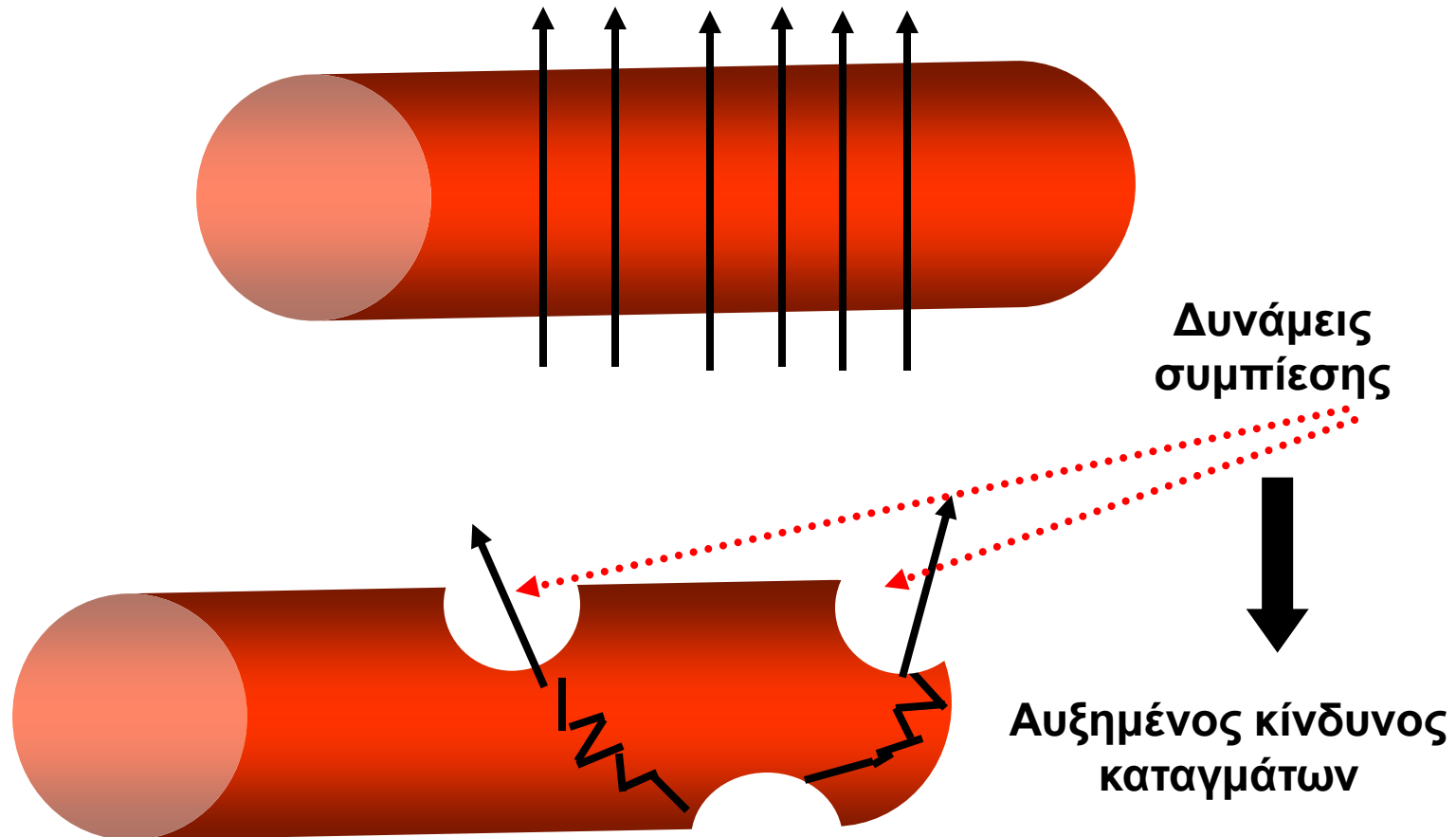
# Regulation of Blood Calcium Level



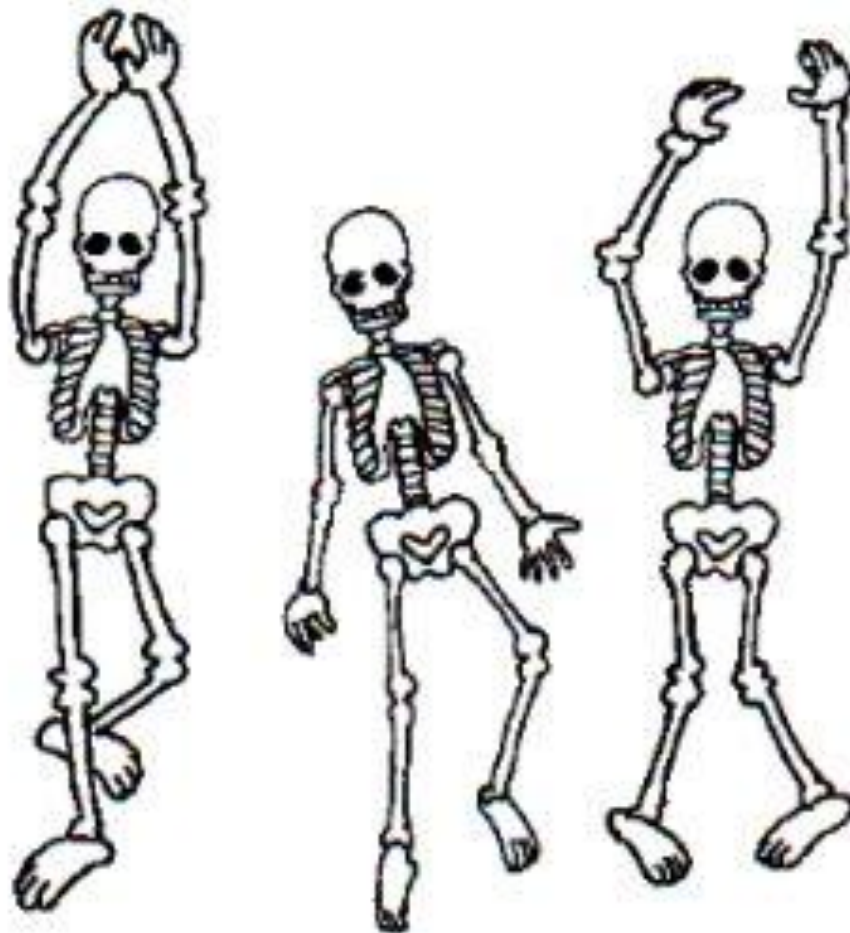




# ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΔΥΝΑΜΕΙΣ

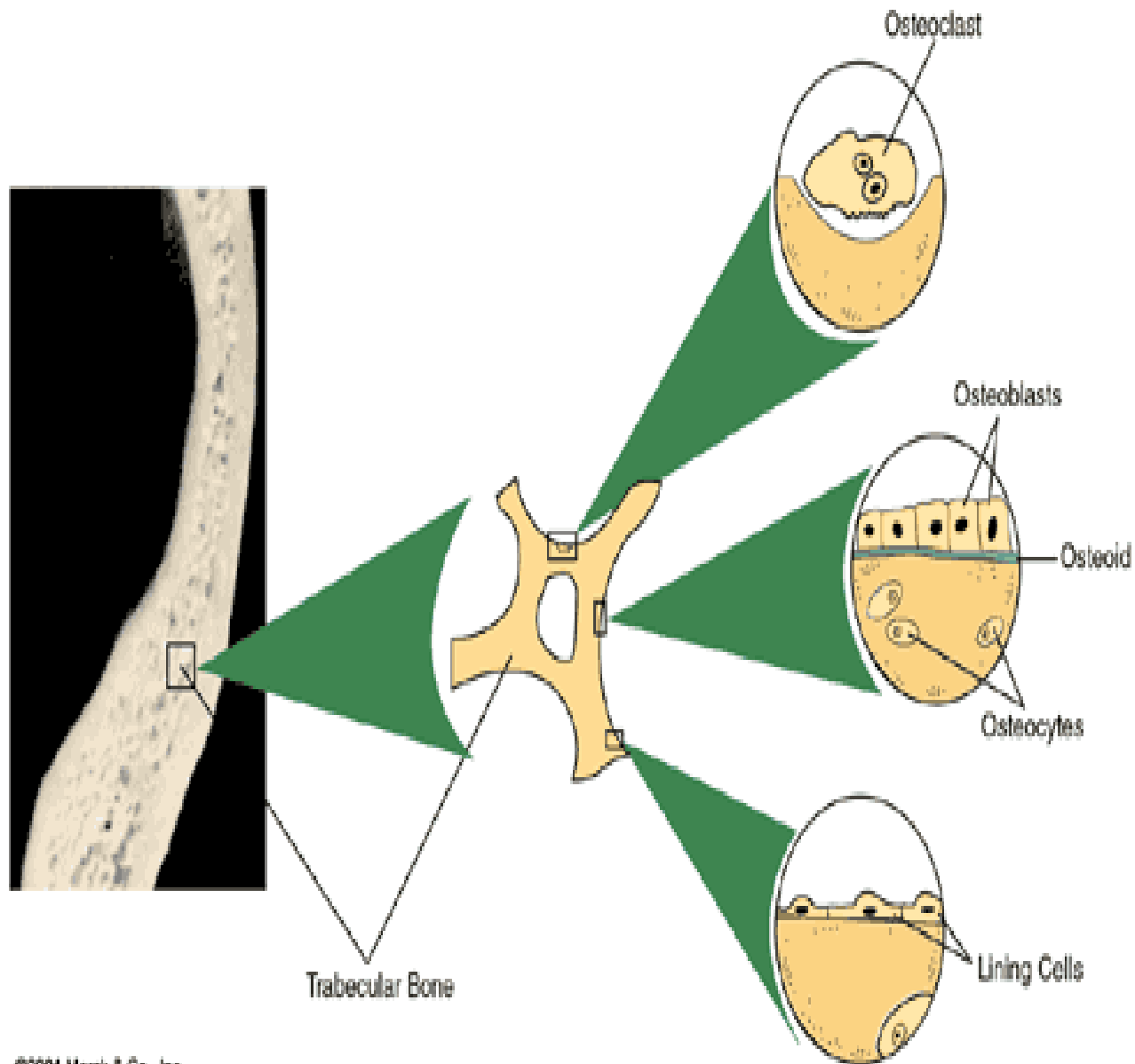


# Bone Remodelling



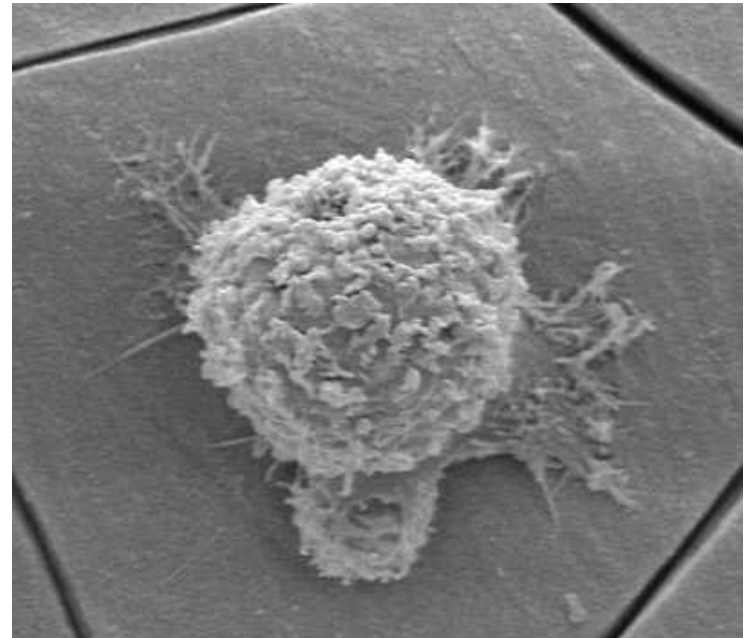
Οστική Αναδιαμόρφωση

# ΟΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ



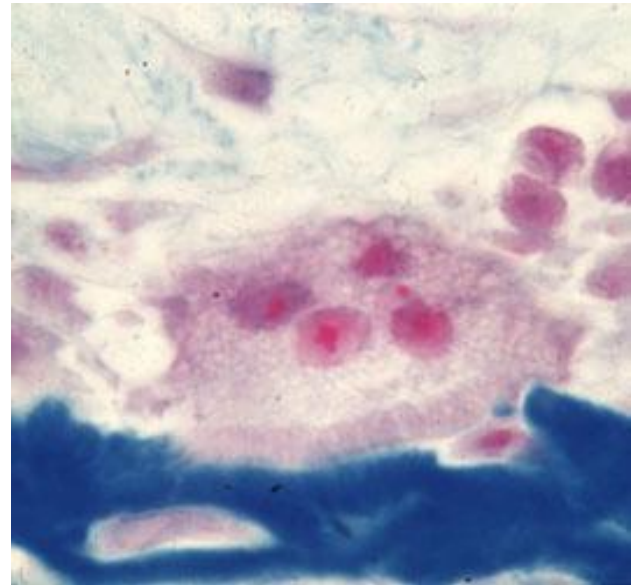
# ΟΣΤΕΟΒΛΑΣΤΕΣ

- ✓ σχηματισμός οστού και επιμετάλλωση
- ✓ ρύθμιση της λειτουργίας των οστεοκλαστών
- ✓ χρόνος ζωής 3 μήνες

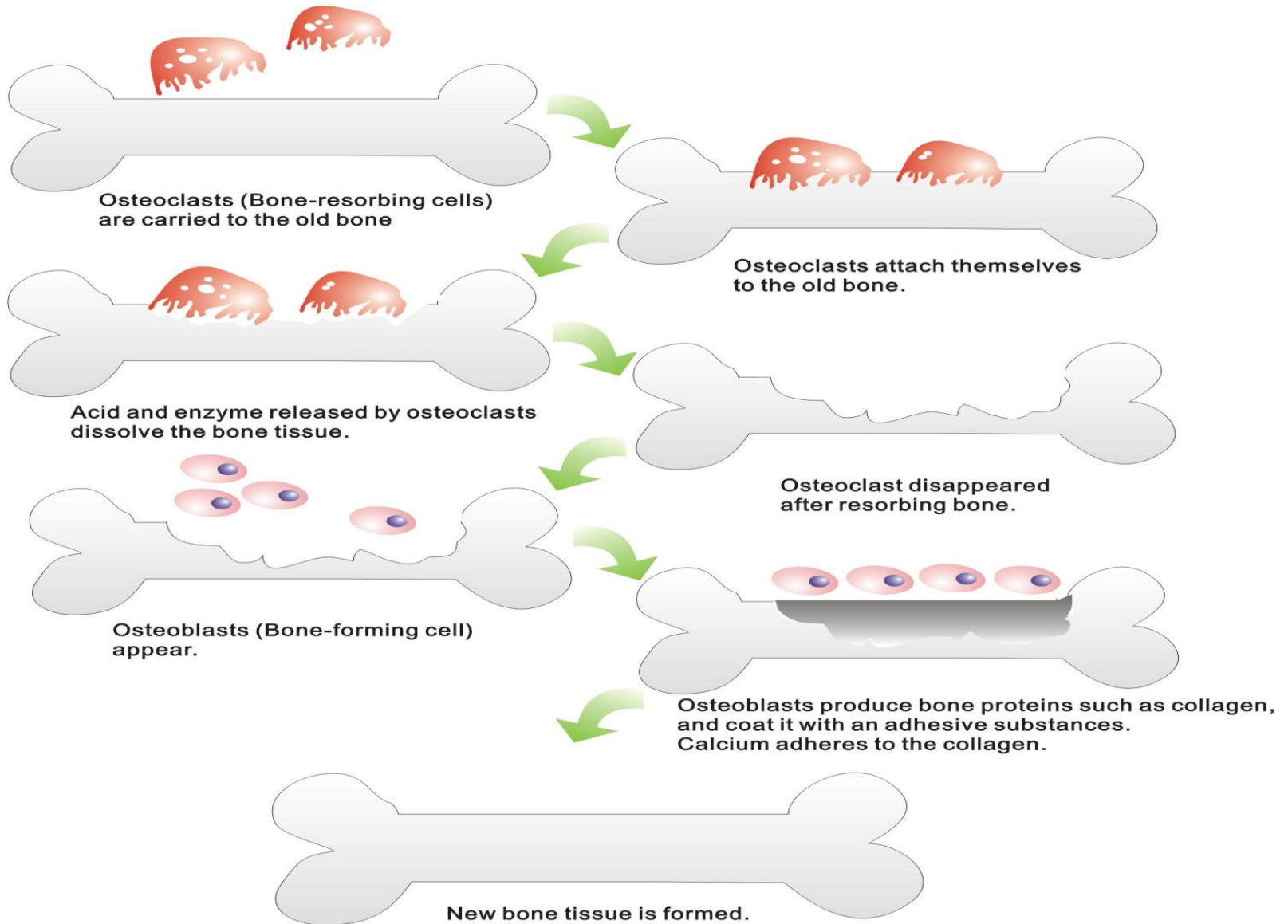


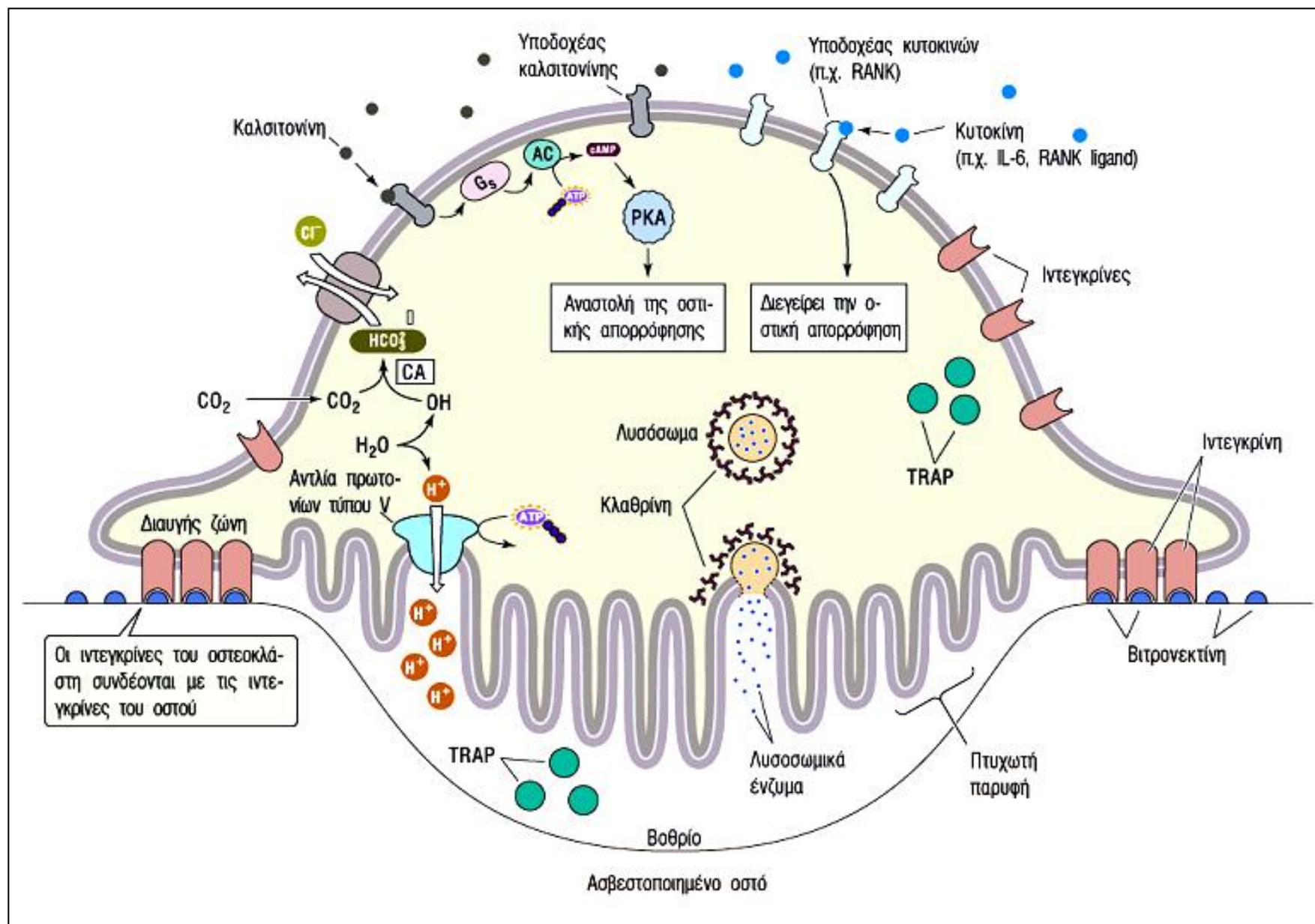
# ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΕΣ

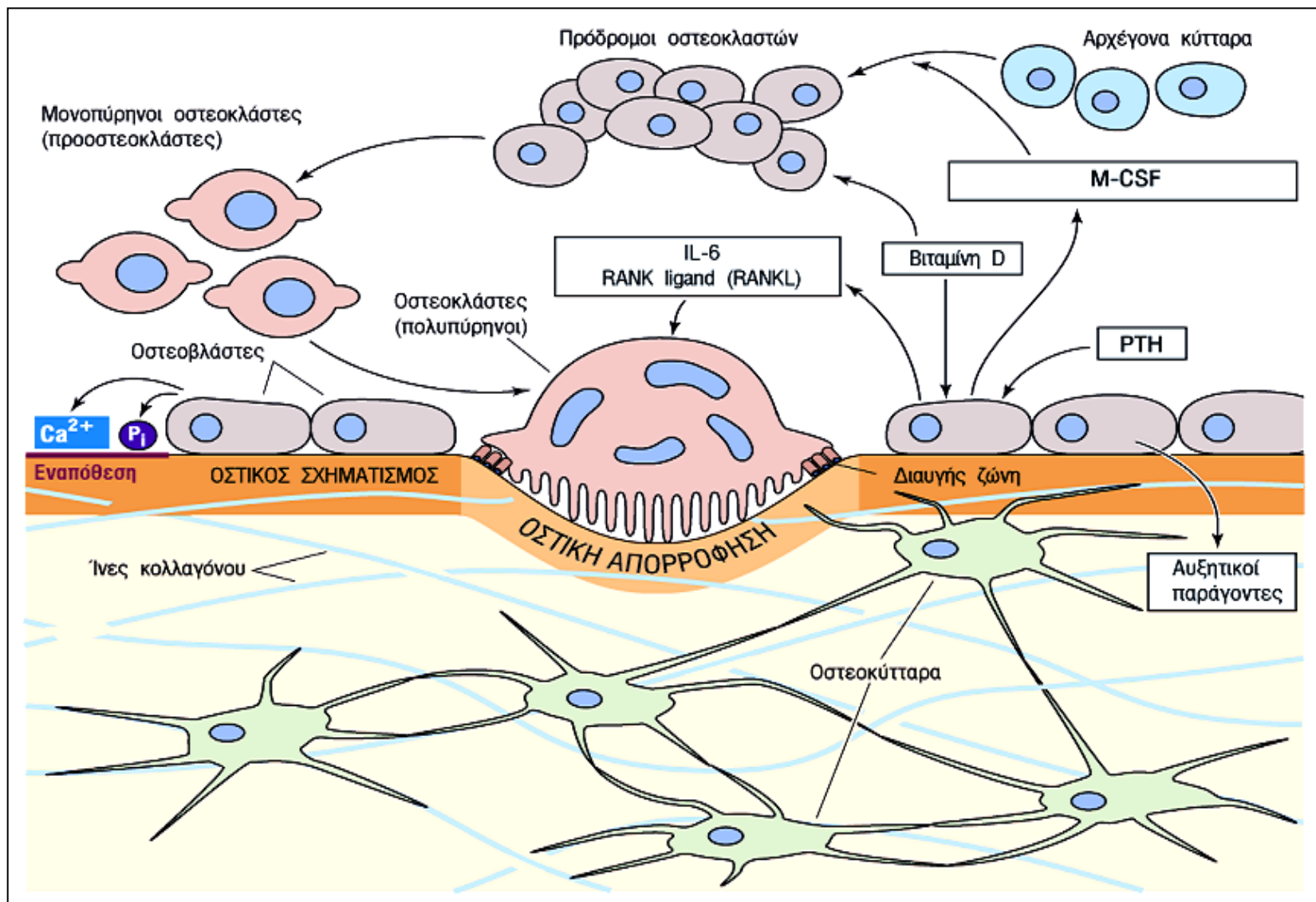
- ✓ πολυπύρρηνα κύτταρα
- ✓ απορρόφηση οστού
- ✓ έμμεση ρύθμιση λειτουργίας οστεοβλαστών
- ✓ χρόνος ζωής 2 εβδομάδες



# ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ (Bone Remodelling)

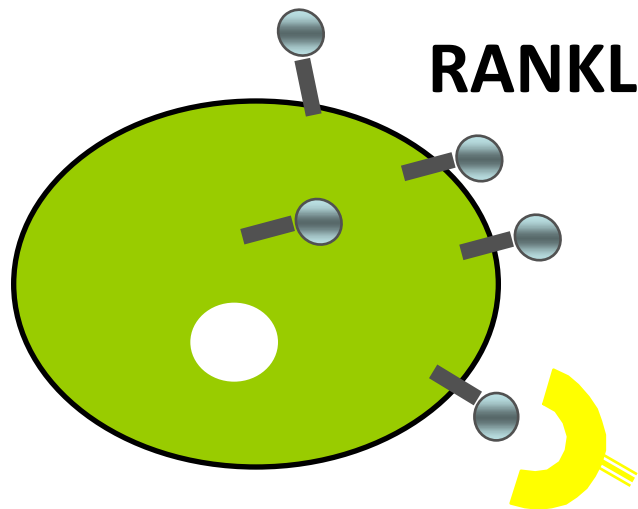
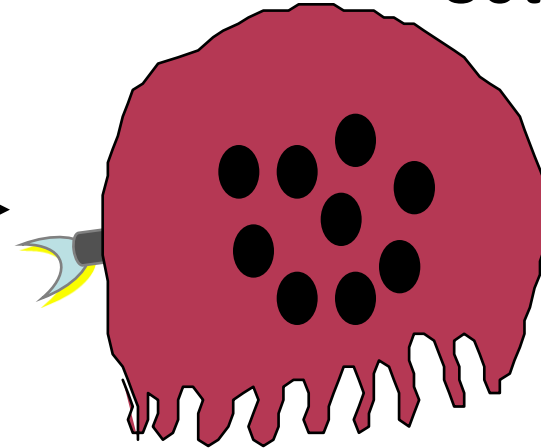
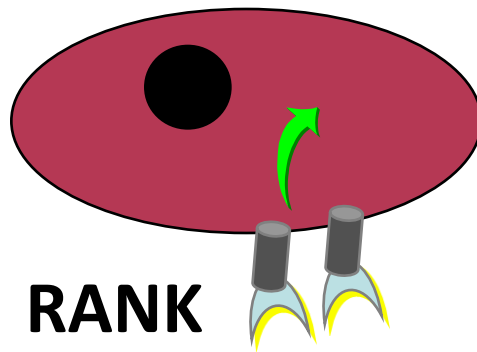






Προ-οστεοκλάστες

Οστεοκλάστες



OPG

Οστεοβλάστες

**RANK** (Receptor activator of nuclear factor kappaB-Υποδοχέας για την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κB)

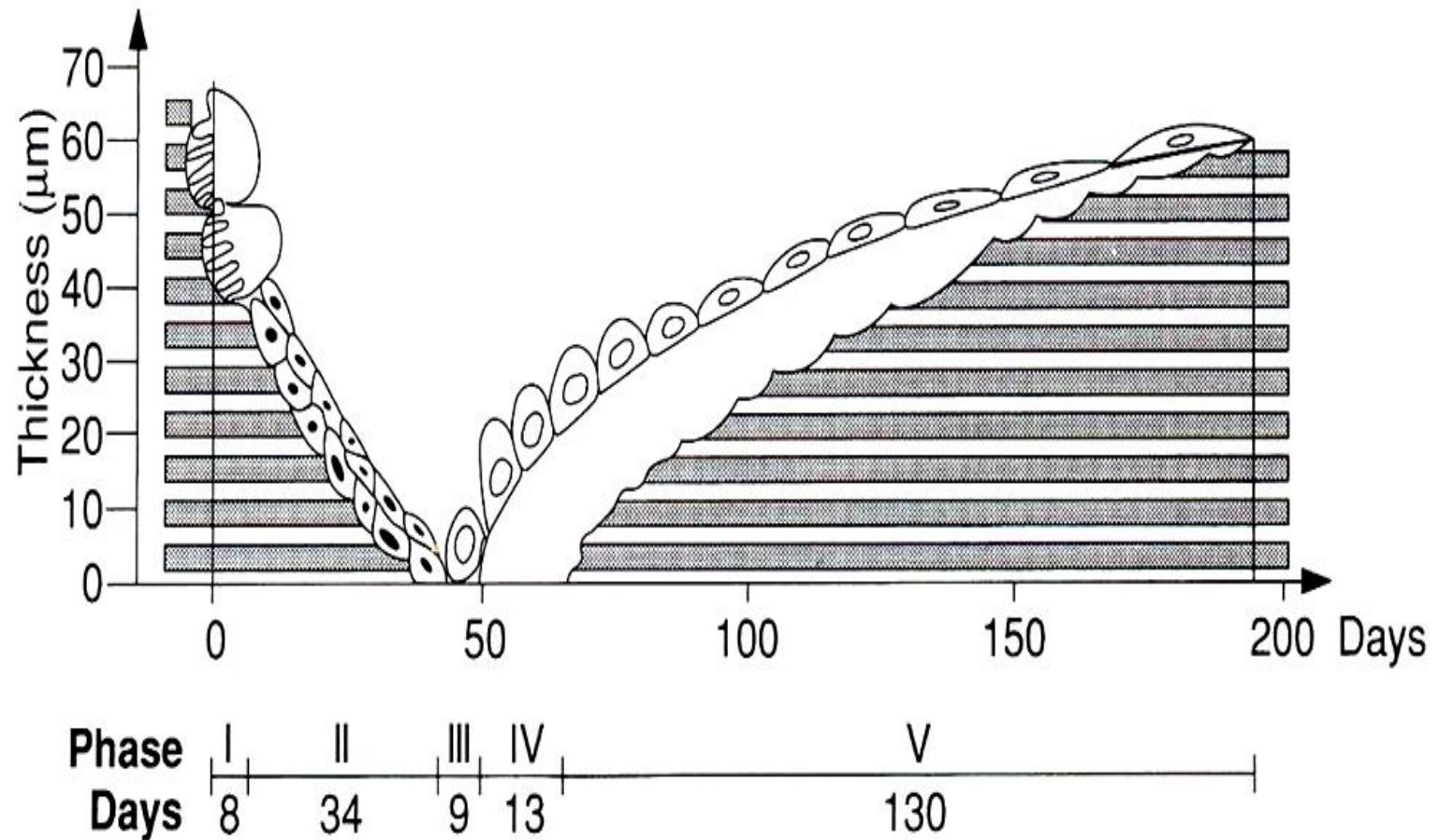
**RANKL** (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)

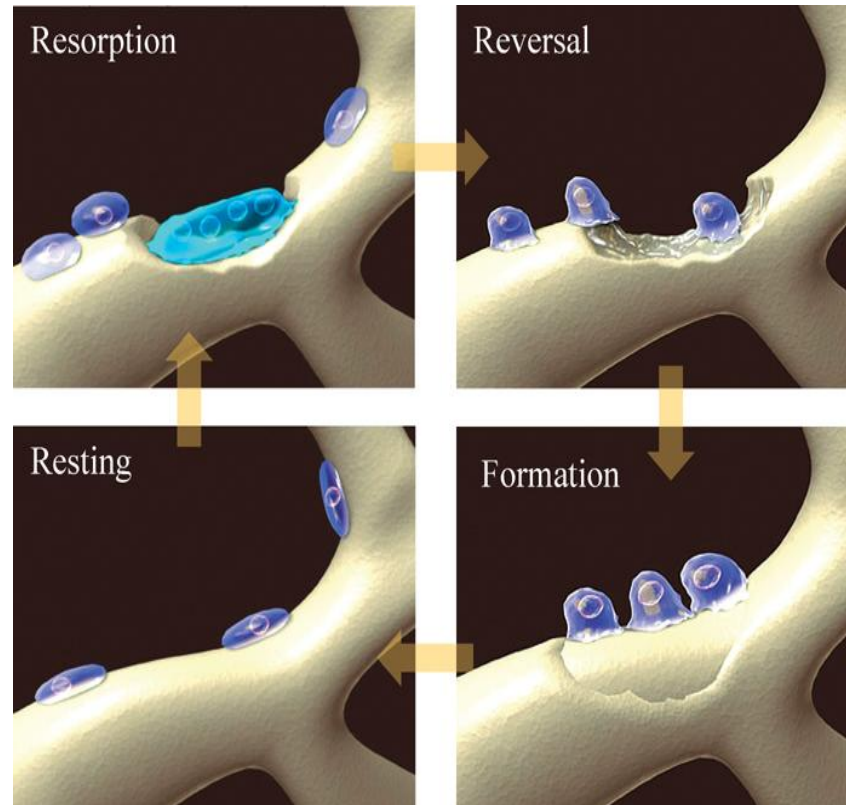
**OPG** (Osteoprotegerin): Οστό + protegere = προστατεύει το οστό

*Simonet et al, Cell; 1997.*

*Yasuda et al, Endocrinology; 1998.*

## Κυτταρικά γεγονότα & χρονική διάρκεια «αναδιαμόρφωσης οστών»



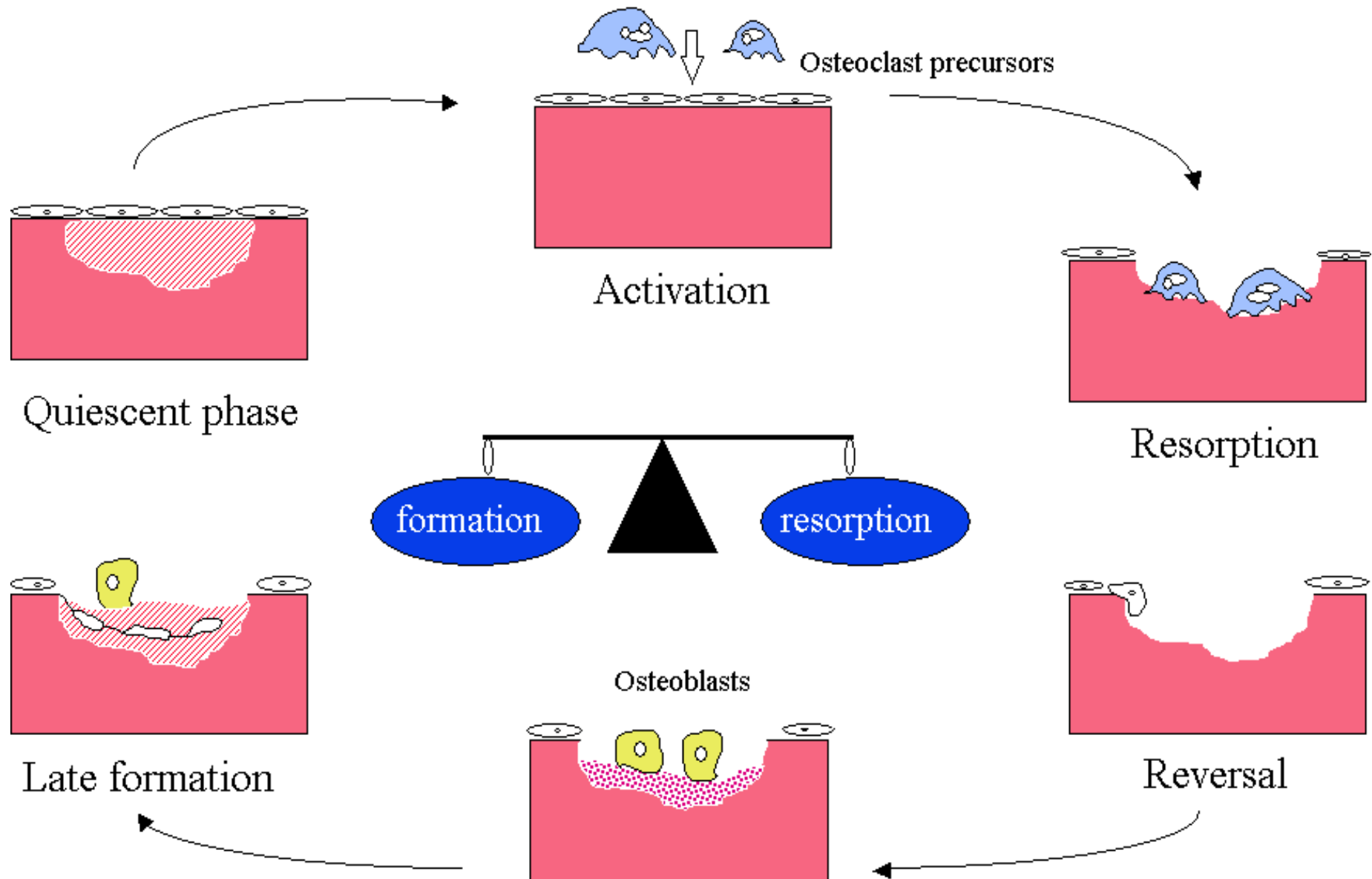


**Φάση Απορρόφησης (Resorption):** Διαρκεί 3-4 εβδομάδες στο σπογγώδες και 6-10 στο φλοιώδες οστό

**Φάση Κυτταρικής αναστροφής (Reversal):** Διαρκεί 7 ημέρες στο φλοιώδες και 5 ημέρες στο σπογγώδες οστό

**Φάση Οστικής Παραγωγής (Formation):** Διάρκεια 3-6 μήνες

# The remodelling cycle



## Δίκτυο οστεοκλαστικής ρύθμισης RANKL - OPG



|                |     |   |              |
|----------------|-----|---|--------------|
| υπερέκφραση    | OPG | → | οστεοπέτρωση |
| απενεργοποίηση | >>  | → | οστεοπόρωση  |

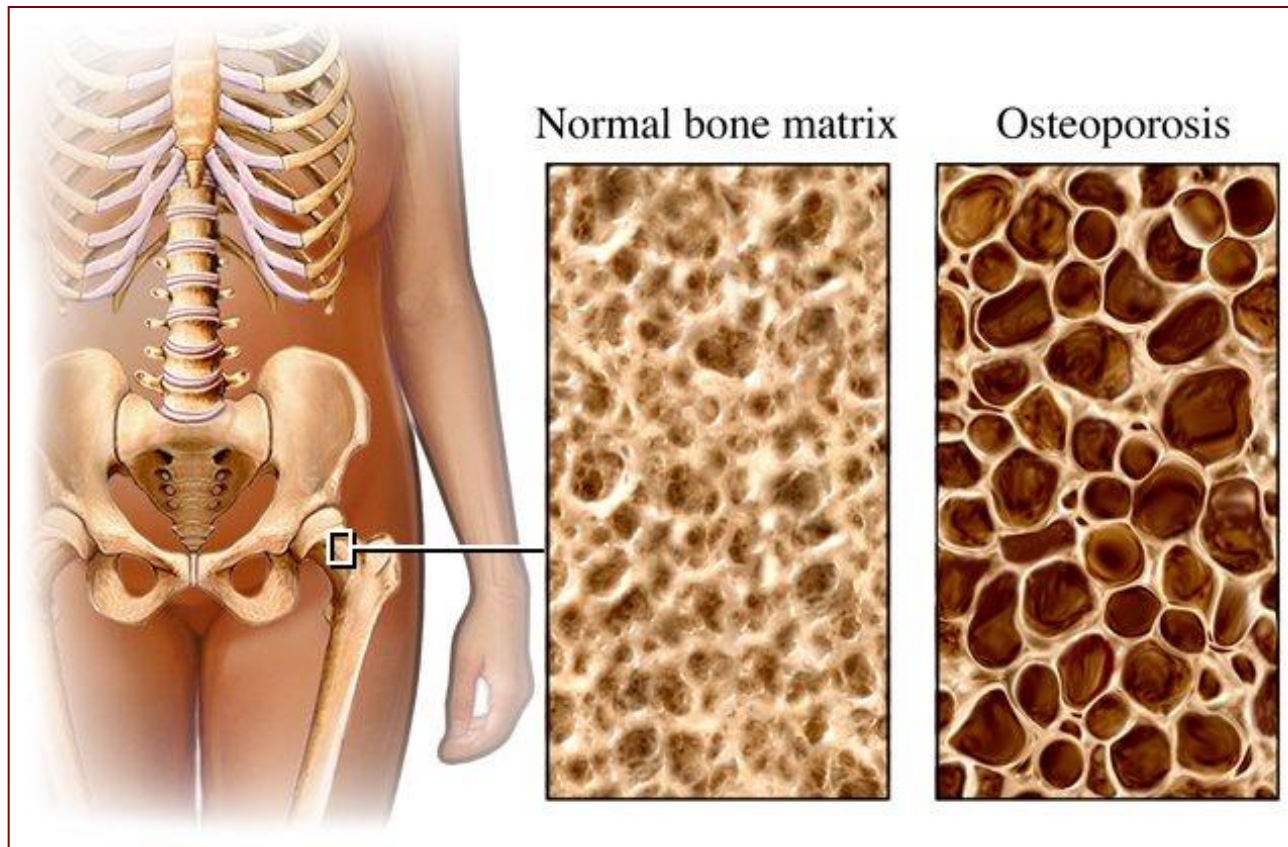
# ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

## Νόσος Paget



*Menea et al, J Clin Invest; 2000.*

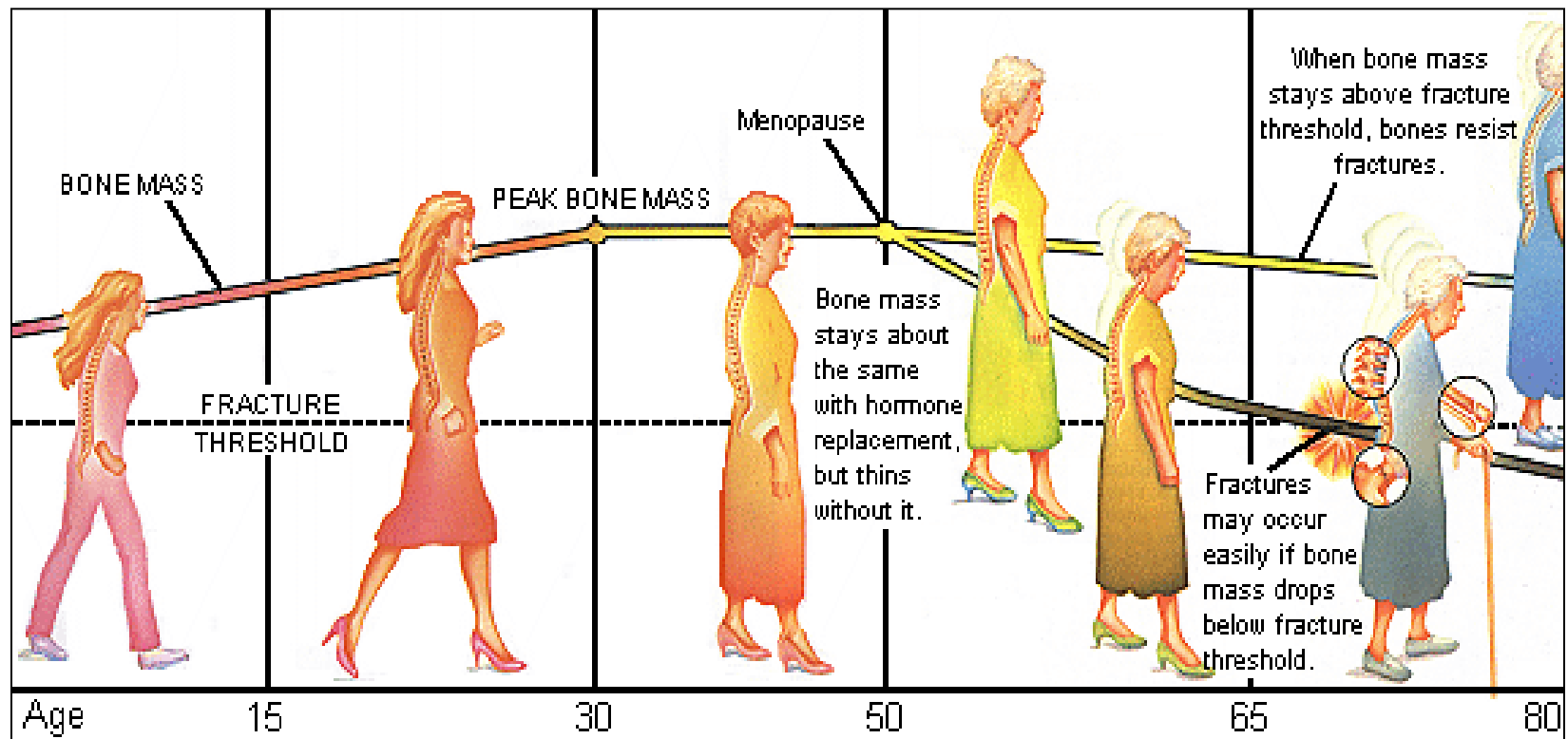
# Οστεοπόρωση



Σκελετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική αντοχή και που προδιαθέτει ένα άτομο σε κατάγματα

*NIH Consensus Conference 2000*

# ΣΗΜΑΣΙΑ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ



## Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης

- Προχωρημένη ηλικία
- Γυναικείο φύλο
- Λευκή φυλή
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό
- Μικρόσωμη ή λεπτή εμφάνιση
- **Ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου – βασικών μικροθρεπτικών συστατικών**
  - Κατάχρηση καπνίσματος και οινόπνευματων
  - Καθιστική ζωή και περιορισμένη φυσική άσκηση
  - Πρόωρη εμμηνόπαυση ή διαταραχές του κύκλου
  - Μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση
  - Δευτεροπαθής οστεοπόρωση
  - Φάρμακα

## **ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΟΙΝΟΠΝΕΥΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΠΩΛΕΙΑ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ**

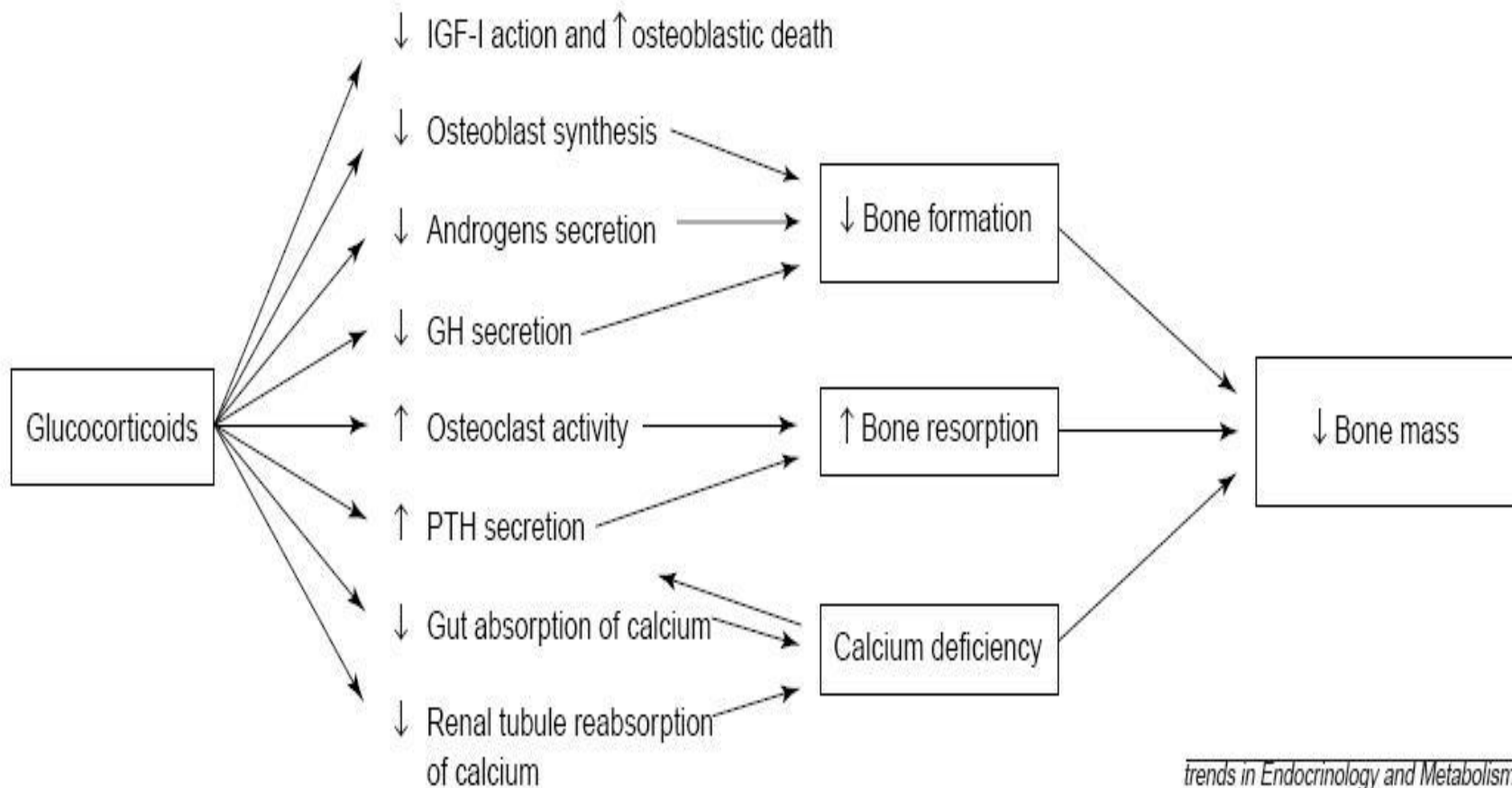
- Αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων (καταστολή παραγωγής OPG)
- Μειωμένη έκκριση τεστοστερόνης στους άντρες ;

## **ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΑΠΩΛΕΙΑ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ**

- Αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων (καταστολή παραγωγής OPG)
- Αναστολή της έκκρισης οιστρογόνων στις γυναίκες ;

## Παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη - διαφοροποίηση των οστικών κυττάρων

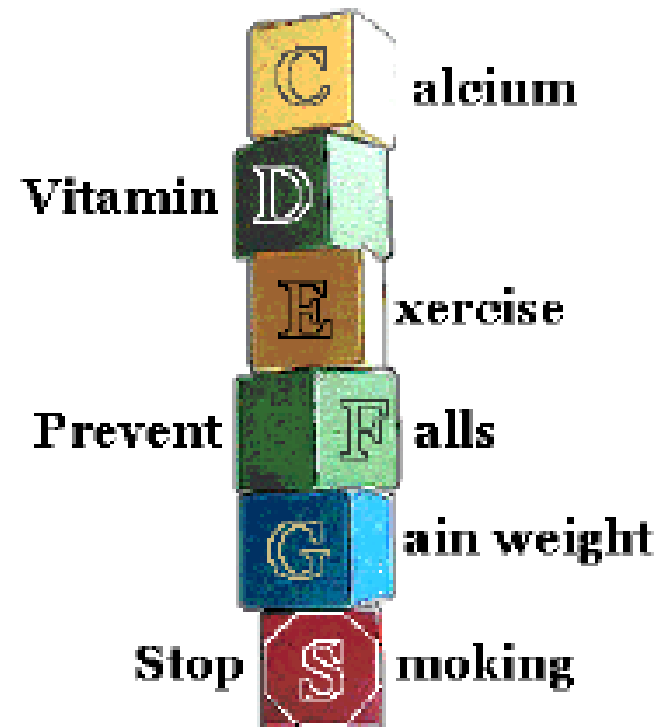
- ✓ ΟΡΜΟΝΕΣ (VIT. D, PTH, Οιστρογόνα)
- ✓ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (IGFs, TGF $\beta$ , FGF)
- ✓ ΜΟΡΦΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ (BMPs)
- ✓ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ
- ✓ ΔΙΑΤΡΟΦΗ
- ✓ ΑΣΚΗΣΗ



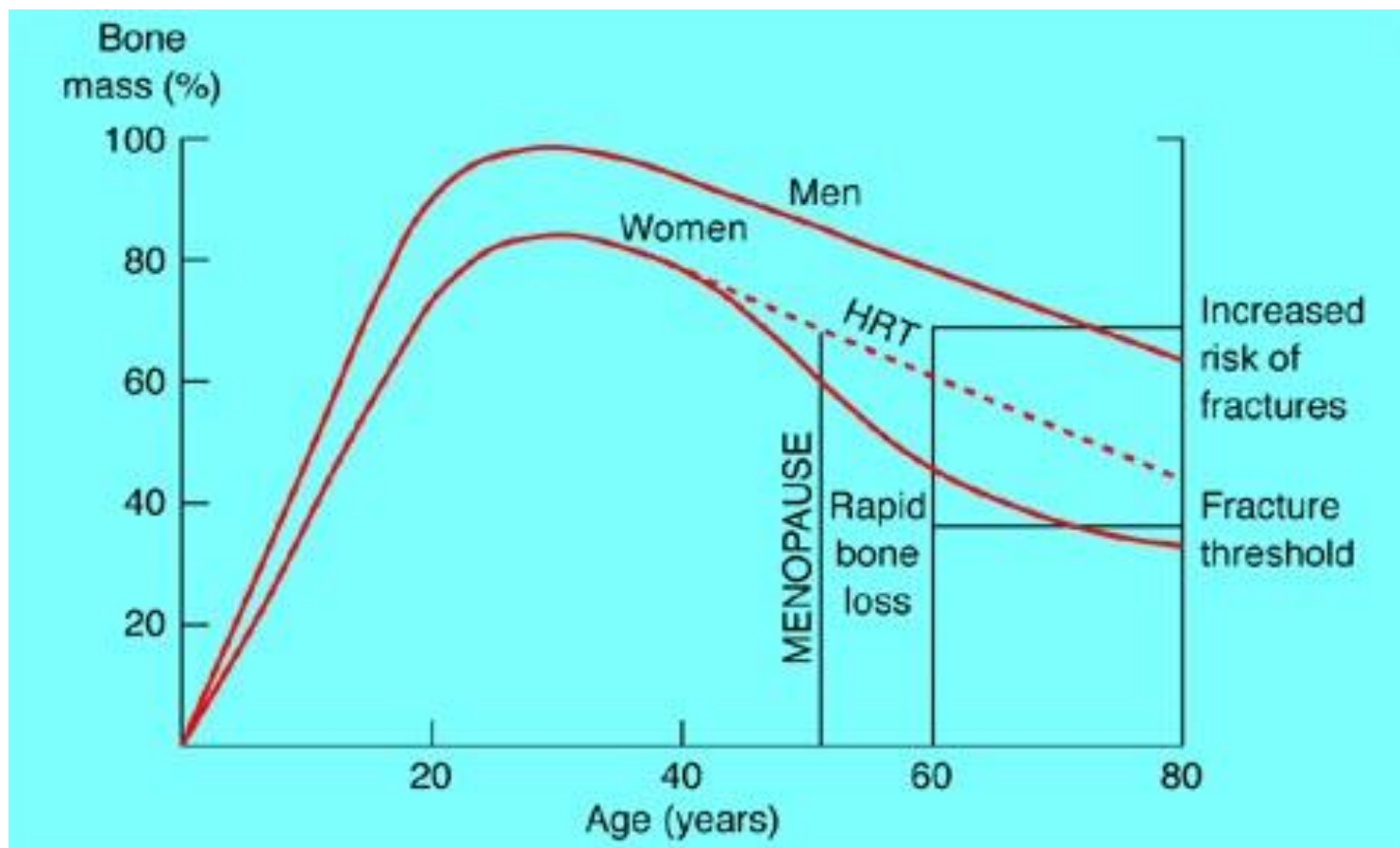
### **The Harvard Women's Health recommendations**

- ✓ Get vital nutrients
- ✓ Exercise
- ✓ Don't smoke
- ✓ Know your risk
- ✓ Treat depression
- ✓ Avoid falls
- ✓ Watch your weight

### **Πρόληψη-θεραπεία**



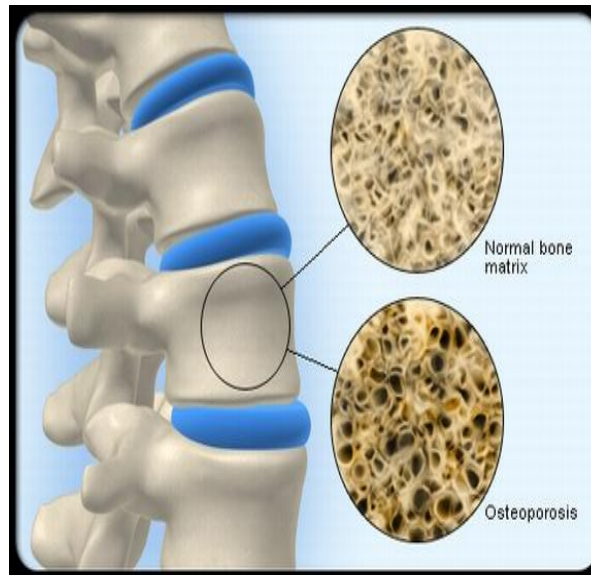
## Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Hormone Replacement Therapy, HRT)



West SL et al, Bone; 2008

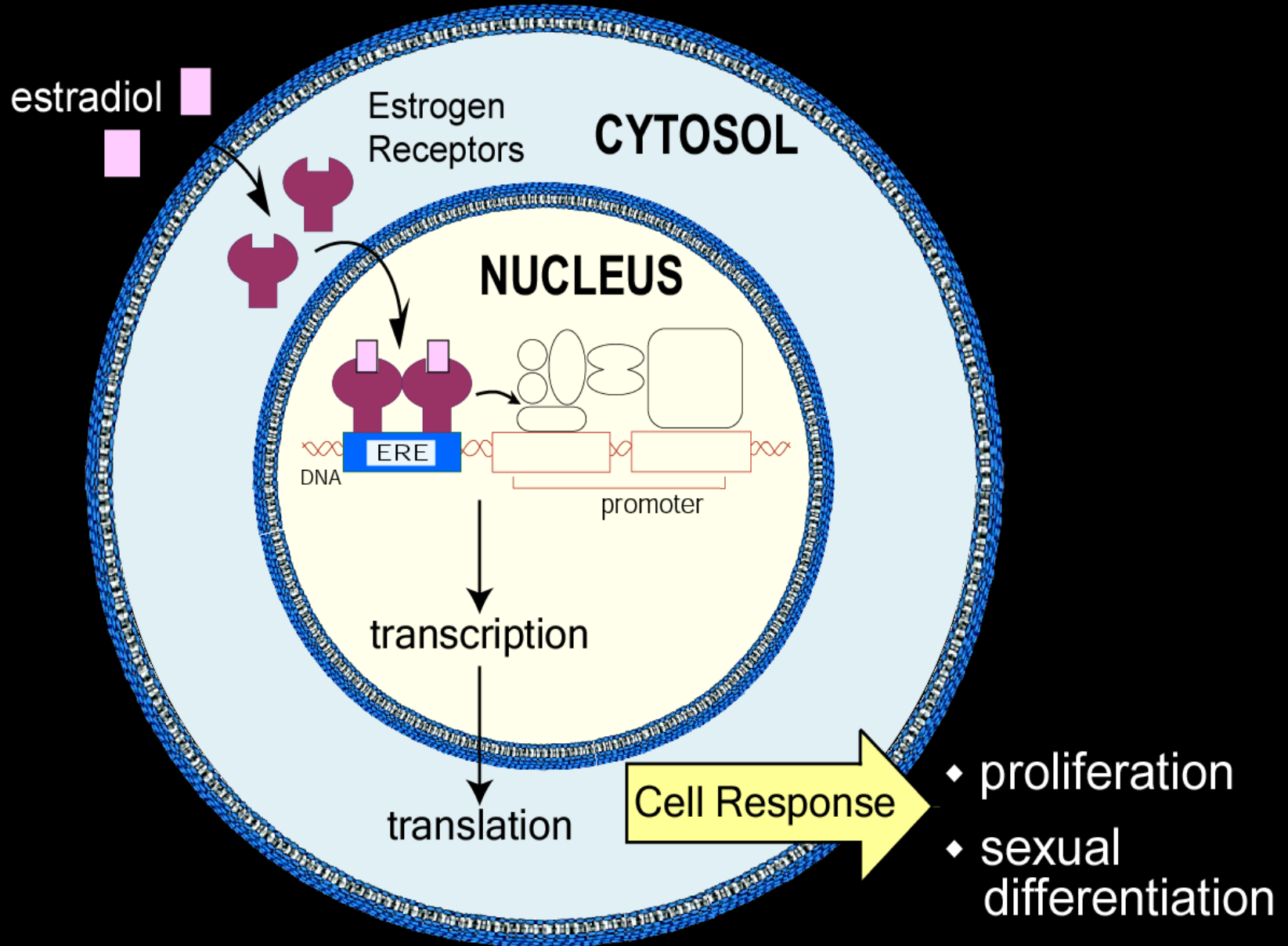
## Θεραπευτική αγωγή

- Βιταμίνη D / Ασβέστιο / Παραθορμόνη / Καλσιτονίνη / Διφωσφονικά άλατα / Αντίσωμα-ανταγωνιστής του RANKL
- Εκλεκτικοί Ρυθμιστές του Οιστρογονικού Υποδοχέα (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERMs)



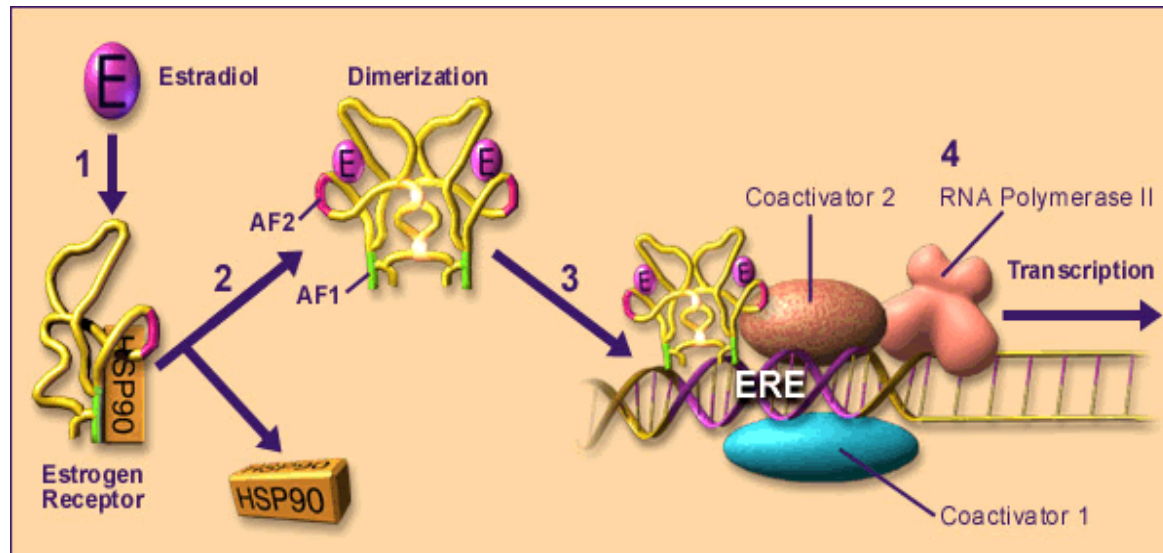
# Human Estrogen Receptor System

## “Classical Mechanism”



# Εκλεκτικοί Ρυθμιστές των Οιστρογονικών Υποδοχέων (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERMs)

Συνθετικά μόρια με ιστο-ειδική δράση (οιστρογονική / αντιοιστρογονική)  
ταμοξιφαίνη (1968) και ραλοξιφαίνη (1998)



*Howell A et al, Development of a novel, "pure" antiestrogen; Cancer 2000.*

## ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ - γενικά

- ➡ Ομάδα φυσικών μη στεροειδών φυτικών εκχυλισμάτων
- ➡ Ισοφλαβόνες, Κουμεσάνια, Λιγνάνια
- ➡ Δομική ομοιότητα με την οιστραδιόλη
- ➡ Δρουν ως οιστρογονικοί αγωνιστές και ανταγωνιστές
- ➡ Δράση ανάλογη των SERMs
- ➡ Διεγείρουν πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοβλαστών
- ➡ Καταστέλλουν την λειτουργία των οστεοκλαστών

# Τα Φυτο-Οιστρογόνα στην Υγεία

**Φυτοοιστρογόνα** : φυσικά προϊόντα (μη στεροειδή), ημισυνθετικά παράγωγα και συνθετικά ανάλογα, που εμφανίζουν δομικές και λειτουργικές ομοιότητες με τα ενδογενή οιστρογόνα

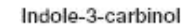
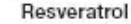
- Πρόληψη Οστεοπόρωσης (αναβολικός ρόλος στα οστά)
- Πρόληψη Καρδιαγγειακών (ελάττωση ολικής και LDL χοληστερόλης)
- Ορμονική Υποκατάσταση (Εμμηνόπαυση)

*Kurzer, J. Nutr; 2003 / Setchell and Lydeking-Olsen, Am. J. Clin. Nutr; 2003.*

➤ **Μηχανισμός δράσης : μέσω OPG / RANKL - *in vitro* και *in vivo* μελέτες**

*Ming LG et al, J Cell Physiology; 2013 / Ming LG et al, Endocrinology; 2013.*

## ΤΑ ΦΥΤΟ-ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΣΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ



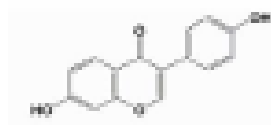
## Lycopene

## Διαιτητικές πηγές Φυτοοιστρογόνων

| <i>Sources of Lignans</i> | <i>Typical quantity<br/>αg/g</i> | <i>Sources of<br/>Isoflavones</i> | <i>Typical quantity<br/>αg/g</i> |
|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Linseed meal              | 675-808                          | Textured soyabean                 | 1136                             |
| Linseed flour             | 527                              | Soya flakes                       | 501-566                          |
| Linseed oil               | 17                               | Tofu                              | 417-494                          |
| Oat bran                  | 7                                | Soya flour                        | 1338                             |
| Oatmeal                   | 2                                | Tempeh                            | 430                              |
| Wheat                     | 5                                | Soya sauce                        | 23                               |
| Lentil                    | 8                                |                                   |                                  |
| Asparagus                 | 3                                |                                   |                                  |
| Carrot                    | 4                                |                                   |                                  |

# Δομική σύγκριση α) φυτοοιστρογόνων και β) εκλεκτικών τροποποιητών των οιστρογονικών υποδοχέων, με την οιστραδιόλη

## Isoflavones:



Daidzein



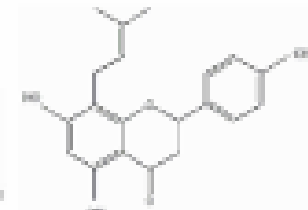
Biochanin A



Genistein

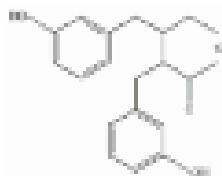


Equol

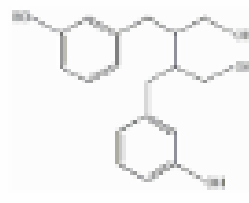


8-Prenylnaringenin

## Lignans:

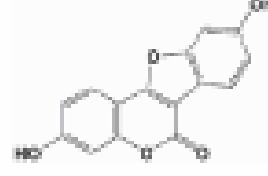


Enterolactone



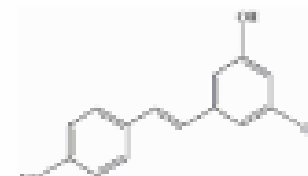
Enterodiol

## Coumestans:



Coumestrol

## Stilbenes:



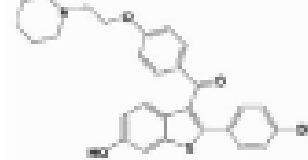
Resveratrol

## Estrogens:

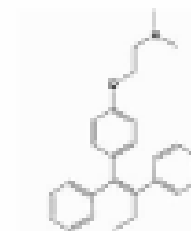


Estradiol

## SERMs:



Raloxifene



Tamoxifen

## Vitamin D interactions with soy isoflavones on bone after menopause

