

## Ο ρόλος των οστεοπρογονικών κυττάρων στην αρτηριακή υπέρταση

**Μ. Αντωνίου<sup>1</sup>**  
**Μ. Ποικιλίδου<sup>1</sup>**  
**Μ. Γιαβροπούλου<sup>2</sup>**  
**Ε. Παπακωνσταντίνου<sup>1</sup>**  
**Α. Λαζαρίδης<sup>1</sup>**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή σκληρία, που ορίζει τη βιολογική ηλικία των αγγείων και είναι η συνισταμένη της υποκείμενης αγγειακής ίνωσης και ελασβέστωσης. Επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες έδειξαν παράλληλες αλλαγές στην αρτηριακή ελασβέστωση και τη σκελετική επιμετάλλωση. Έτσι προτάθηκε η ύπαρξη του οστεο-αγγειακού άξονα. Παράγοντες που συμμετέχουν στον άξονα αυτό επάγουν ή αναστέλλουν την οστική επιμετάλλωση, ενώ έχουν την αντίθετη επίδραση στις αγγειακές ελασβετώσεις. Τα οστεοπρογονικά κύτταρα είναι μεσεγγυματικά κύτταρα που βρίσκονται στα βαθύτερα στρώματα του περιosteού και του μυελού των οστών και διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες. Τα κύτταρα αυτά αναγνωρίζονται στην περιφερική κυκλοφορία ως μονοκύτταρα που εκφράζουν οστεοκαλσίνη. Μελέτες έχουν δείξει αυξημένο αριθμό των κυττάρων σε πειραματικά μοντέλα αυξημένης αγγειακής ελασβέστωσης. Η παρούσα ανασκόπηση περιγράφει τις ιδιότητες των αρχέγονων οστεοπρογονικών κυττάρων και τον ιδιαίτερο ρόλο τους στην αρτηριακή σκληρία και την υπέρταση.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μεσαίες και μεγάλες αρτηρίες με την πάροδο των ετών επηρεάζονται από δύο διαφορετικές αλλά σχετιζόμενες νοσογόνες διαδικασίες: την αθηροσκληρώση που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λιπιδίων, φλεγμονή, ίνωση και τοπικό σχηματισμό πλάκων και την αρτηριοσκληρυνση, δηλαδή τις σχετιζόμενες με την ηλικία και τα μεταβολικά νοσήματα δομικές αλλαγές στο αρτηριακό τοίχωμα που σχετίζονται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία. Με την αύξηση της ηλικίας παρατηρείται ελασβέστωση είτε στον έσω είτε στο μέσο χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος: η πρώτη σχετίζεται με την αθηροσκληρώση ενώ η δεύτερη με την αρτηριοσκληρυνση. Κυρίως η ελασβέστωση του μέσου χιτώνα φαίνεται να αυξάνει την αρτηριακή σκληρία<sup>1</sup>. Παράλληλα εκφυλιστικές αλλοιώσεις στις ελαστικές ίνες του αγγειακού τοιχώματος που προηγούνται της αρτηριακής σκληρίας καθιστούν τα αγγεία περισσότερο ευπαθή στην ελασβέστωση, υποδεικνύοντας την ύπαρξη φαύλου κύκλου μεταξύ των δύο διαδικασιών<sup>1,2</sup>.

Λόγω της αγγειακής ελασβέστωσης μέρος του αβεστίου που προορίζεται θεωρητικά για τα οστά καταλήγει στα αγγεία. Επομένως, συνδυάζονται η χαμηλή οστική πυκνότητα με την εναπό-

<sup>1</sup> Διακεκριμένο Κέντρο Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

<sup>2</sup> Εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

θεση ασβεστίου στον έσω και το μέσο χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος, διαδικασία η οποία εμπλέκεται στην πρόκληση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (δημιουργία αθηρωματικής πλάκας, επασβέστωσή της, ρήξη και τελικά θρόμβωση του αγγείου)<sup>3</sup>.

Η επασβέστωση των στεφανιαίων αγγείων έχει μέσω μελετών επισημανθεί ως υποκλινικός δείκτης στεφανιαίας νόσου που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη στεφανιαίων επεισοδίων<sup>4</sup>. Ο σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας στον εσωτερικό χιτώνα των αρτηριών, δηλαδή η αθηροσκλήρωση είναι ο παράγοντας κλειδί για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Οι ευπαθείς σε ρήξη πλάκες χαρακτηρίζονται από λεπτή ινώδη επιφάνεια, διήθηση από μακροφάγα αλλά και από ένα νεκρωτικό πυρήνα ο οποίος εκτός του ότι περιέχει επασβεστώσεις, προωθεί και την επασβέστωση ολόκληρης της πλάκας<sup>5</sup>. Ο υπολογισμός της επασβέστωσης της αθηρωματικής πλάκας θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με μεγαλύτερη ακρίβεια από το συνολικό φορτίο αυτής<sup>6</sup>.

Οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκληρωτικών επιπλοκών και καρδιαγγειακής νόσου. Έχει αποδειχθεί ότι σε αυτούς όπως και στους διαβητικούς ή τους νεφροπαθείς, η αγγειακή επασβέστωση είναι περισσότερο εκτεταμένη σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς, ενώ ταυτόχρονα συσχετίζεται θετικά με το ύψος της αρτηριακής πίεσης. Ακόμη η ανθεκτική στη θεραπεία μεμονωμένη συστολική υπέρταση σχετίζεται στενά με την έκταση της αορτικής επασβέστωσης. Η συνεχιζόμενη επασβέστωση των αγγείων οδηγεί σε αύξηση της ΑΠ, η οποία με τη σειρά της επιδεινώνει την αρτηριακή εναπόθεση ασβεστίου<sup>7</sup>.

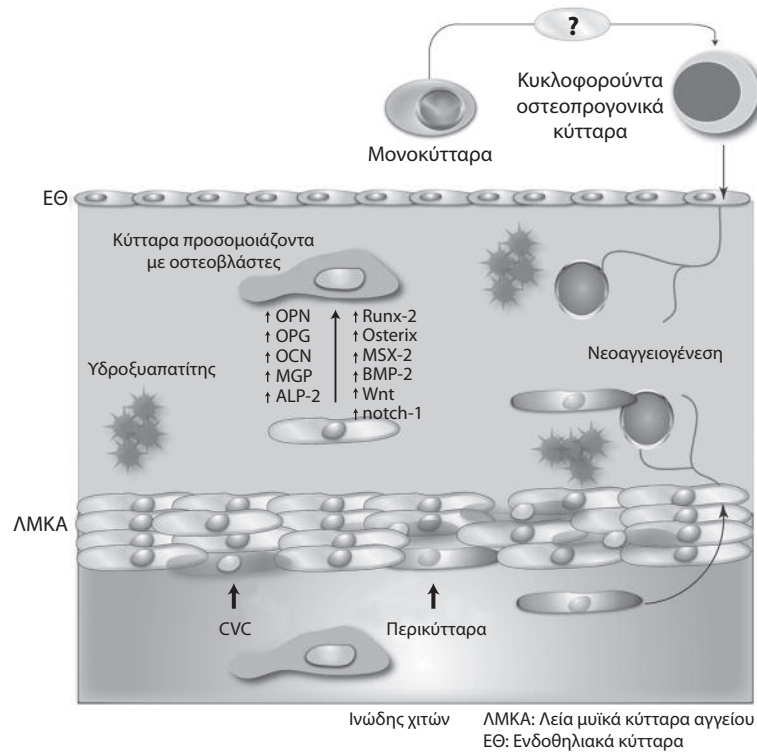
## ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ

Επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες έδειξαν παράλληλες αλλαγές στην αρτηριακή και τη σκελετική μεταλλοποίηση. Τα λιπίδια και οι κυτοκίνες φαίνεται να προωθούν την αγγειακή επασβέστωση αλλά να αναστέλλουν την οστική μεταλλοποίηση<sup>8,9</sup> ενώ παράγοντες όπως η παραθορμόνη και η Bone Morphogenic Protein 7 (BMP 7) προωθούν τη μεταλλοποίηση στο σκελετό και την καταστέλλουν στις αρτηρίες<sup>10-12</sup>. Η κλινική συσχέτιση της αορτικής επασβέστωσης με την οστεοπόρωση,

συχνά ανεξαρτήτως ηλικίας, υποδεικνύει την ύπαρξη σύνδεσης μεταξύ αγγειακού και οστικού μεταβολισμού<sup>13-15</sup>. Τρεις θεωρίες για τη συγκεκριμένη σύνδεση διατυπώνονται: 1) η αγγειακή επασβέστωση προωθεί την απώλεια οστού, 2) η απώλεια οστού προωθεί την αγγειακή επασβέστωση και 3) υπάρχει κοινό αιτιολογικό υπόβαθρο. Η πρώτη θεωρία δεν έχει διερευνηθεί αρκετά παρόλο που η απώλεια οστού μπορεί να προωθείται από στενώσεις των αρτηριών που τροφοδοτούν τα οστά ή από τη συστηματική φλεγμονή που σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση. Η δεύτερη θεωρία έχει περισσότερα υποστηρικτικά στοιχεία. Η οστική μεσοκυττάρια ουσία είναι πλούσια σε ρυθμιστικούς παράγοντες που είναι επίσης ενεργοί στα αγγεία όπως η οστεοποντίνη και παράγωγα του TGF- $\beta$  γονιδίου. Οι παράγοντες αυτοί αναστέλλουν την οστική απορρόφηση σε πειραματόζωα καθώς επίσης και την αγγειακή επασβέστωση<sup>16,17</sup>. Η τρίτη θεωρία υποστηρίζεται από τους αρκετούς κοινούς παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στις δύο διαδικασίες<sup>14,15</sup>: τη γήρανση, την έλλειψη οιστρογόνων, τις διαταραχές των βιταμινών D και K, τη δυσλιπιδαιμία, τον υπερπαραθυρεοειδισμό, τη χρόνια φλεγμονή, την υπερομοκυστεϊναίμια και το οξειδωτικό stress. Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ο συνδυασμός υπερφωσφαταιμίας, υπερπαραθυρεοειδισμού, αρτηριακής υπέρτασης και αθηροσκλήρωσης αναγνωρίζεται ως τέλειο υπόστρωμα για αγγειακή επασβέστωση και οστεοπενία<sup>18,19</sup>. Πιθανοί συνεργικοί παράγοντες στην αλληλεπίδραση του μεταβολισμού οστών και αγγείων είναι ο FGF-23, ο φωσφόρος, η παραθορμόνη, η οστεοποντίνη και η βιταμίνη D<sup>20</sup>.

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΕΟΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Η αγγειακή επασβέστωση σχετίζεται με τη μεταλλοποίηση των οστών και την οστεογένεση, δηλαδή τη δημιουργία οστού στο αγγειακό τοίχωμα από κύτταρα με οστεοβλαστική δραστηριότητα και την ανεπάρκεια των ανασταλτών της οστεοποίησης. Η προέλευση των κυττάρων που σχετίζονται με την επασβέστωση των αγγείων διερευνάται, ενώ φαίνεται να εμπλέκονται σε αυτή λεία μυϊκά κύτταρα, περικύτταρα και οστεοπρογονικά κύτταρα (Εικ. 1). Τα κύτταρα αυτά έχουν την ικανότητα να σχηματίζουν μεσοκυττάρια ουσία του οστίτη ι-



**Εικόνα 1.** Τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων διαφοροποιούνται προς οστεοβλάστες με τη δράση ορισμένων παραγόντων όπως το BMP-2, η Wnt σηματοδότηση και η Notch σηματοδότηση. Τα αυτά κύτταρα με τον οστεοβλαστικό φαινότυπο χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων Runx-2, osterix MSX-2 καθώς και από την αυξημένη έκφραση των ALP, OPN, OCN και OPG. Τα περικύτταρα, που βρίσκονται στο αγγειακό τοίχωμα ενεργοποιούνται και αυτά *in situ* για να αποκτήσουν έναν οστεοχονδρογενετικό φαινότυπο. ALP: αλκαλική φωσφατάση, OPN: οστεοποντίνη, OCN: οστεοκαλσίνη, OPG: οστεοπρωτεγερίνη, BMP: μορφογενετική πρωτεΐνη των οστών, CVC: κύτταρα που προκαλούν επασβεστώση.

στού και επασβεστωμένα οξείδια στο αγγειακό τοίχωμα, απομονώθηκαν δε από το μέσο χιτώνια ανθρώπινων και βοείων αρτηριών, ενώ η ικανότητά τους για αγγειακή επασβεστώση επιβεβαιώθηκε σε *in vitro* μελέτες<sup>21,22</sup>.

### ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΟΣΤΕΟΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα οστεοπρογονικά κύτταρα (OPCs) είναι μεσεγχυματικά κύτταρα που βρίσκονται στα βαθύτερα στρώματα του περιosteού και του μυελού των οστών και διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες. Η διαφοροποίησή τους γίνεται υπό την επίδραση αυξητικών παραγόντων (Bone Morphogenetic Proteins = BMPs) ενώ η διαίρεσή τους πιθανώς να προωθείται από άλλους αυξητικούς παράγοντες ό-

πως των Fibroblast growth factor (FGF), Platelet derived growth factor (PDGF) και του transforming growth factor beta (TGF-β).

Καθώς τα οστεοπρογονικά κύτταρα αρχίζουν να διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες, παράγουν μια σειρά πρωτεϊνών όπως η αλκαλική φωσφατάση, το κολλαγόνο, η οστεοκαλσίνη, η οστεοποντίνη και η οστεονεκτίνη. Μερικές από αυτές αποτελούν δομικά συστατικά των οστών (κολλαγόνο, οστεοποντίνη) ενώ άλλες συμμετέχουν στη μεταλλοποίηση των οστών και την ομοίωση του ασβεστίου (αλκαλική φωσφατάση, οστεονεκτίνη). Η παρουσία αυξημένων επιπέδων των συγκεκριμένων πρωτεϊνών στο αίμα συνδέεται με αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα.

Τα οστεοπρογονικά κύτταρα σχηματίζουν *in vitro* επασβεστωμένα οξείδια και έχουν οστεογενετική ικανότητα<sup>23,24</sup>. Όταν καλλιεργήθηκαν παρουν-

σία του TGF- $\beta$  διαφοροποιήθηκαν σε ώριμα οστεοβλαστικά κύτταρα ικανά για μεταλλοποίηση<sup>25</sup>.

Η παρουσία των οστεοπρογονικών κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος αναδείχθηκε χρησιμοποιώντας βιοχημικούς δείκτες οστεογένεσης που αναγνωρίζονται με την κυτταρομετρία ροής. Έτσι λοιπόν τα OPCs αναγνωρίζονται στην περιφερική κυκλοφορία ως μονοκύτταρα (MNC) που εκφράζουν οστεοκαλσίνη (φέρουν υποδοχείς οστεοκαλσίνης OCN) – MNC OCN+ cells. 46% των OCN+ κυττάρων εκφράζουν αλκαλική φωσφατάση ενώ 37% εκφράζουν επίσης τον αμινοπηκτικό/ενδοθηλιακό δείκτη CD34 (γλυκοπρωτεΐνη-υποδοχέας της κυτταρικής επιφάνειας των αμινοπηκτικών κυττάρων του μυελού των οστών καθώς και των ενδοθηλιακών κυττάρων). Τα OCN+ περιλαμβάνουν 2 υποπληθυσμούς: τα μικρότερα, λιγότερο κοκκώδη που εκφράζουν επίσης τον CD34 και τα μεγαλύτερα, περισσότερα κοκκώδη που είναι CD34-. Η συγκέντρωση των OCN+ κυττάρων φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία<sup>25</sup>.

## ΟΣΤΕΟΠΡΟΓΟΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΗ

Πηγή οστεοπρογονικών κυττάρων στις θέσεις έκτοπης επασβέστωσης θεωρείται η εκτεταμένη νεοαγγείωση. Στα σημεία αυτά καταφθάνουν κυκλοφορούντα OPCs ή περικύτταρα. Κυτοκίνες (για παράδειγμα BMP-2, BMP-4) που απελευθερώνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα προάγουν τη διαφοροποίηση των OPCs και την επασβέστωση *in vivo* και *in vitro*. Η έκφραση αυτών των κυτοκινών αυξάνεται σημαντικά σε φλεγμονώδες και μηχανικό stress (που από μόνα τους προάγουν την αγγειακή επασβέστωση σε συγκεκριμένες συνθήκες). Συγχρόνως αγγειογενετικοί παράγοντες επιδρούν στα οστεογενετικά κύτταρα π.χ. ο FGF-2 προάγει την αγγειογένεση, τη μίτωση στα μεσεγχυματικά κύτταρα και τους οστεοβλάστες, προκαλεί το σχηματισμό οστού *in vivo* καθώς και την αναδιαμόρφωση του οστού από οστεοκλάστες. Αξίζει να σημειωθεί πως σε σημεία έκτοπης επασβέστωσης σε αγγεία, βαλβίδες, σκελετικούς μύς απομονώθηκαν πρωτεΐνες όπως οστεοποντίνη και οστική σιαλοπρωτεΐνη, ο ρόλος των οποίων βρίσκεται υπό διερεύνηση<sup>26</sup>.

## ΟΣΤΕΟΠΡΟΓΟΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΗ-ΜΕΛΕΤΕΣ IN VITRO ΚΑΙ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ

Η συσχέτιση των κυκλοφορούντων OPCs με την αγγειακή επασβέστωση μελετήθηκε σε μοντέλα ποντικών και σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν ποντίκια με έλλειψη οστεοπρωτεγερίνης (OPG)<sup>27</sup>. Η οστεοπρωτεγερίνη αποτελεί γλυκοπρωτεΐνη η οποία αναστέλλοντας την παραγωγή των οστεοκλαστών μειώνει την απορρόφηση του οστού και συμβάλλει στην αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD). Τα ποντίκια με έλλειψη OPG χαρακτηρίζονται από πρόωμη εμφάνιση οστεοπόρωσης και επασβέστωσης της αορτής. Η έρευνα έδειξε πως ο αριθμός των κυκλοφορούντων OCN+MNCs ήταν μεγαλύτερος τόσο στην αορτή των ποντικών με μεγαλύτερη τάση επασβέστωσης όσο και στους ασθενείς με σοβαρότερη αορτική επασβέστωση. Το συμπέρασμα αυτό αποτελεί ένδειξη ότι τα κυκλοφορούντα OPCs συμβάλλουν στην αγγειακή επασβέστωση, δεδομένου ότι έχει ήδη αποδειχθεί η ικανότητά τους για μεταλλοποίηση τόσο *in vitro* όσο και όταν ενίονται σε ποντίκια<sup>23</sup>.

Σε άλλη μελέτη διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της αορτικής επασβέστωσης, κυκλοφορούντων OCN+MNCs καθώς και της συγκέντρωσης των κυτοκινών που κινητοποιούν τα αρχέγονα κύτταρα. Συγκεκριμένα μετρήθηκε η συγκέντρωση του Stromal cell-derived factor a (SDF-1a), του Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) και του Stem cell factor (SCF) σε ποντίκια με αορτική επασβέστωση και σε ομάδα ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο. Οι κυτοκίνες αυτές έχει αναφερθεί ότι προωθούν την απελευθέρωση αρχέγονων κυττάρων από τον μυελό των οστών στην περιφερική κυκλοφορία. Συγχρόνως ο SDF-1a φαίνεται να εξυπηρετεί τη συγκέντρωση αδιαφοροποίητων κυττάρων στις νοσούσες αρτηρίες αλλά και να σχετίζεται με την κυκλοφορία ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων. Η συγκέντρωση των κυτοκινών ήταν μεγαλύτερη σε ποντίκια με αορτική επασβέστωση αλλά και στους ασθενείς με σοβαρότερη αορτική επασβέστωση. Επίσης, τα επίπεδα SDF-1a, G-CSF και SCF συσχετίστηκαν με τον αριθμό των κυκλοφορούντων OCN+MNCs. Τα στοιχεία αυτά υποδεικνύουν πως οι κυκλοφορούντες κυτοκίνες διεγείρουν την απελευθέρωση ανώριμων οστεοπρογονικών κυττάρων από τον μυελό των οστών. Στις νοσούσες αρτηρίες αυτά τα

OPCs φαίνεται να διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες συμβάλλοντας έτσι στη μεταλλοποίηση του αγγειακού τοιχώματος<sup>24</sup>.

## ΟΣΤΕΟΠΡΟΓΟΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΗ-ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

Καθότι οι γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση παρουσιάζουν αυξημένη έκτοπη αρτηριακή επασβέσωση αλλά και αυξημένο αριθμό κυκλοφορούντων OPCs αποτέλεσαν αντικείμενο σχετικής έρευνας<sup>28</sup>. Μελετήθηκε η συσχέτιση του αριθμού των OPCs με την αορτική επασβέσωση και την αρτηριακή σκληρία. Τελικά, η συγκέντρωση των OPCs (που ορίστηκαν ως CD15-/αλκαλική φωσφατάση+ κύτταρα που συγχρόνως εκφράζουν ή όχι τον CD34) συσχετίστηκε τόσο με την παρουσία όσο και τη σοβαρότητα της επασβέσωσης της κοιλιακής αορτής, ανεξαρτήτως της ηλικίας, της συγκέντρωσης της 25(OH)βιταμίνης D, του ασβεστίου και των υπολοίπων σχετιζόμενων παραγόντων. Παράλληλα οι ασθενείς με ελαττωμένα επίπεδα 25(OH) βιταμίνης D και αυξημένα επίπεδα OPCs έχουν μεγαλύτερη επασβέσωση της κοιλιακής αορτής<sup>29</sup>.

Στην ίδια κατηγορία ασθενών ο αυξημένος αριθμός OPCs στο πλάσμα σχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία (όπως αυτή εκφράζεται με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος-Pulse Wave Velocity). Δηλαδή, η ευενδοτότητα του αρτηριακού τοιχώματος στις μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες δείχνει να επηρεάζεται εκτός από την ηλικία, την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα και από τη συγκέντρωση των OPCs<sup>30</sup>.

Καθώς υπάρχουν ως φαίνεται ισχυρές ενδείξεις για το ρόλο των OPCs στη έκτοπη αρτηριακή επασβέσωση και κατ' επέκταση στην αρτηριακή σκληρία, νεότερες μελέτες στρέφουν το ενδιαφέρον τους στην ανάδειξη παραγόντων που είτε προάγουν, είτε αναστέλλουν τη διαφοροποίηση και την ανάπτυξη των OPCs. Εξετάζεται λοιπόν η επίδραση της PTH, των οιστρογόνων, της προγεστερόνης, των θυρεοειδικών ορμονών, διουρητικών όπως της υδροχλωροθειαζίδης και της φουροσεμίδης, ακόμη και του καπνίσματος. Η παραθορμική αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των οστεοπρογονικών κυττάρων σε λειτουργικούς οστεοβλάστες<sup>31,32</sup>. Η προγεστερόνη προωθεί τη διαφοροποίηση των OPCs ενώ η 17-β-

οιστραδιόλη (E2) ενισχύει τη φαινοτυπική τους έκφραση<sup>33</sup>. Τα αυξημένα αλλά εντός φυσιολογικών ορίων επίπεδα fT4 σχετίζονται με αυξημένο αριθμό OPCs<sup>34</sup>. Τα διουρητικά (υδροχλωροθειαζίδη και φουροσεμίδα), δεν φαίνονται να επηρεάζουν τη διαφοροποίηση των οστεοπρογονικών κυττάρων<sup>35</sup> ενώ το κάπνισμα την αναστέλλει<sup>36</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αρτηριοσκληρόνωση εξαιτίας της συσχέτισής της με την αρτηριακή υπέρταση, τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια βρίσκεται στο επίκεντρο του επιστημονικού ενδιαφέροντος. Η αποσαφήνιση της προέλευσης και του ρόλου των οστεοπρογονικών κυττάρων συμβάλλει σημαντικά στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της αρτηριοσκληρόνωσης και ανοίγει νέους ορίζοντες στην πρόληψη και την αντιμετώπιση των αγγειακών παθήσεων.

## SUMMARY

*Antonίου Μ, Πικιλίδου Μ, Υαυροπούλου Μ, Παπακωνσταντίνου Ε, Λαζαρίδης Α. The role of osteoprogenitors in arterial hypertension. Arterial Hypertension 2013; 22: 20-26.*

Arterial stiffness defines the true, biological vascular age and is the resultant of the underlying vascular fibrosis and calcification. Epidemiological and experimental studies have shown multiple parallel changes during arterial hypertension and bone mineralization. The existence of a bone-vascular axis was therefore proposed. Factors that contribute to this axis inhibit or induce bone mineralization, while have the opposite effect on vascular calcification. The osteoprogenitor cells are located in the inner layers of the periosteum and the bone marrow and are differentiated to osteoblasts. These cells are recognized in the peripheral blood as mononuclear cells that express osteocalcin. Several studies have shown an increased number of these cells in experimental models of vascular calcification. The present review aims at describing the properties of osteoprogenitor cells and their special role in arterial stiffening and hypertension.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mackey RH, Venkitachalam L, Sutton-Tyrrell K. Calcifications, arterial stiffness and atherosclerosis. Adv Cardiol 2007; 44: 234-244.

2. *Cecelja M, Jiang B, Bevan L, Frost ML, Spector TD, Chowienczyk PJ.* Arterial stiffening relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women. A twin study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1480-1486.
3. *Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al.* Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-2496.
4. *Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al.* Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358: 1336-1345.
5. *Choi SH, An JH, Lim S, et al.* Lower bone mineral density is associated with higher coronary calcification and coronary plaque burdens by multidetector row coronary computed tomography in pre- and postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 644-651.
6. *Grundy SM.* Coronary plaque as a replacement for age as a risk factor in global risk assessment. *Am J Cardiol* 2001; 88: 8E-11E.
7. *Jensky NE, Criqui MH, Wright MC, Wassel CL, Brody SA, Allison MA.* Blood pressure and vascular calcification. *Hypertension* 2010; 55: 990-997.
8. *Parhami F, Morrow AD, Balucan J, et al.* Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation: a possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 680-687.
9. *Tintut Y, Morony S, Demer LL.* Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: e6-e10.
10. *Shao JS, Cheng SL, Pingsterhaus JM, Charlton - Kachigian N, Loewy AP, Towler DA.* Msx 2 promoter cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals. *J Clin Invest* 2005; 115: 1210-1220.
11. *Hruska KA, Mathew S, Davies MR, Lund RJ.* Connections between vascular calcification and progression of chronic kidney disease: therapeutic alternatives. *Kidney Int Suppl* 2005; 68: S142-S151.
12. *Davies MR, Lund RJ, Mathew S, Hruska KA.* Low turnover osteodystrophy and vascular calcification are amenable to skeletal anabolism in an animal model of chronic kidney disease and the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 917-928.
13. *Hak AE, Pols HA, Van Hemert AM, Hofman A, Witterman JC.* Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1926-1931.
14. *Farhart GN, Cauley JA, Matthews KA, et al.* Volumetric BMD and vascular calcification in middle-aged women: the study of Women's Health Across the nation. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1839-1846.
15. *Bagger YZ, Tanko L.B, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C.* Radiographic measure of aorta calcification is a site specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med* 2006; 259: 598-605.
16. *Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK.* Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1610-1616.
17. *Price PA, Faus SA, Williamson MK.* Biphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 817-824.
18. *London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC.* Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1943-1951.
19. *Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, et al.* Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 2007; 71: 1262-1270.
20. *Demer LL, Y.* Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008; 117: 2938-2948.
21. *Jakoby MG, Semenkovich CF.* The role of osteoprogenitors in vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 11-15.
22. *Valdivielso JM.* [Vascular calcification: types and mechanisms]. *Nefrologia* 2011; 31: 142-147.
23. *Pal SN, Rush C, Parr A, Van CA, Golledge J.* Osteocalcin positive mononuclear cells are associated with the severity of aortic calcification. *Atherosclerosis* 2010; 210: 88-93.
24. *Pal SN, Clancy P, Golledge J.* Circulating concentrations of stem-cell-mobilizing cytokines are associated with levels of osteoprogenitor cells and aortic calcification severity. *Circ J* 2011; 75: 1227-1234.
25. *Eghbali-Fatourehchi GZ, Modder UI, Charatcharoenwittaya N.* Characterization of circulating osteoblast lineage cells in humans. *Bone* 2007; 40: 1370-1377.
26. *Collett GD, Canfield AE.* Angiogenesis and pericytes in the initiation of ectopic calcification. *Circ Res* 2005; 96: 930-938.
27. *Bucey N, Sarosi I, Dunstan CR, et al.* OPG deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes and Dev* 1998; 12: 1260-1268.
28. *Pirro M, Leli C, Fabbriani G, Manfredelli MR, et al.* Association between circulating osteoprogenitor cell numbers and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21: 297-306.
29. *Pirro M, Manfredelli MR, Schillaci G, et al.* Association between circulating osteoblast progenitors and aortic calcifications in women with postmenopausal osteoporosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012.
30. *Pirro M, Schillaci G, Mannarino MR, et al.* Circulating immature osteoprogenitor cells and arterial stiffening in postmenopausal osteoporosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21: 636-642.
31. *Bellows CG, Ishida H, Aubin JE, Heersche JN.* Parathyroid hormone reversibly suppresses the differentiation of osteoprogenitor cells into functional osteoblasts. *Endocrinology* 1990; 127: 3111-3116.
32. *Modder UI, Roforth MM, Hoey K, et al.* Effects of estrogen on osteoprogenitor cells and cytokines/bone-regulatory factors in postmenopausal women. *Bone* 2011; 49: 202-207.
33. *Ishida Y, Heersche JN.* Progesterone stimulates proli-

- feration and differentiation of osteoprogenitor cells in bone cell populations derived from adult female but not from adult male rats. *Bone* 1997; 20: 17-25.
34. *Pirro M, Manfredelli MR, Scarponi AM, et al.* Association between thyroid hormone levels, the number of circulating osteoprogenitor cells, and bone mineral density in euthyroid postmenopausal women. *Metabolism* 2012; 61: 569-576.
35. *Kim CH, Kim SW, Kim GS.* Effects of hydrochlorothiazide and furosemide diuretics on human bone marrow stromal osteoprogenitor cells. *Metabolism* 2000; 49: 17-21.
36. *Liu XD, Zhu YK, Umino T, et al.* Cigarette smoke inhibits osteogenic differentiation and proliferation of human osteoprogenitor cells in monolayer and three-dimensional collagen gel culture. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 208-219.