

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ
ΕΚΔΗΛΩΣΗ



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Βιβλιογραφική Ενημέρωση

17-19 ΜΑΡΤΙΟΥ 2023
Grand Serai Congress Hotel
Ιωάννινα



Γραμμεία Επιστημονικής Εκδήλωσης
CONVIN A.E. Κ. Θέρμηλη 29, 15233 Χαλάνδρι, Αθήνα
T 210 6833600 | F 210 6847700 | W www.convin.gr



Ενημέρωση Επιστημονικής Εκδήλωσης
registrations_eemmo@convin.gr
www.eemmo.gr

ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΚΕΛΕΤΟΣ

ΚΑΤΕΡΙΝΑ ΚΑΤΣΑΛΗΡΑ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

19/3/2023 ΙΩΑΝΝΙΝΑ

Ρευματικές παθήσεις και σκελετός

- Τα ρευματικά νοσήματα είναι χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις αυτοάνοσης αιτίας
 - **Αρθρικές και εξωαρθρικές εκδηλώσεις**
 - **Τοπική οστική αραίωση, διάβρωση (μη αναστρέψιμη)**
 - 50% σχεδόν της πρώιμης RA έχουν διαβρώσεις
 - Διήθηση από φλεγμαίνοντα αρθρικό ιστό (pannus)
 - Τοπικό οστικό οίδημα ενωρίς (επιθετική συστηματική νόσο)
 - Τοπική δράση κυτταροκινών, ιντερλευκινών, μακροφάγων κλπ
 - **Γενικευμένη οστεοπόρωση**
 - Ακόμα και πριν την εκδήλωση της RA
 - Κυτταροκίνες, φλεγμονώδεις ιντερλευκίνες, (TNF- α , IL-6), , RANKL, ACPA
 - Μεγαλύτερο ποσοστό CD4+CD8- T-cells εκφράζουν πολύ περισσότερο RANKL
 - **Μακρά χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, Εμμηνόπαυση**
 - **Σαρκοπενία, Πτώσεις**



- Η ΡΑ εμφανίζεται σε περίπου 1% του γενικού πληθυσμού
- **Οστεοπόρωση** μπορεί να εμφανιστεί σε 30 ως 50% των ασθενών με ΡΑ με μέση ηλικία τα 59 έτη.
- Ο κίνδυνος εμφάνισής της έχει σχέση με τη διάρκεια και τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της νόσου καθώς και με την ηλικία και το φύλο, τη συννοσηρότητα, τα φάρμακα, κλπ
- Οι **άνδρες με ρευματοπάθειες** έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης. Έχουν 60-100% μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν κατάγματα σε σχέση με υγιείς.

- Ο κίνδυνος για οστεοπορωτικά σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα είναι **διπλάσιος** στους ρευματοπαθείς από τον γενικό πληθυσμό
- Ο κίνδυνος για οστεοπορωτικά σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα είναι **διπλάσιος** στους ρευματοπαθείς που πήραν γλυκοκορτικοειδή από τους ρευματοπαθείς που δεν πήραν
- Τα κλινικά οστεοπορωτικά κατάγματα στον **ΣΕΛ** είναι αυξημένα κατά 2%-4,7% σε σχέση με υγιείς
- Σπονδυλικά κατάγματα στον ΣΕΛ συμβαίνουν 20%-61% αλλά 30%-35% έχουν οστεοπενία
- Στην **αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα** η οστεοπόρωση είναι συχνή από τα αρκετά πρώιμα στάδια της νόσου παρά την οστεοβλαστική δραστηριότητα που παρατηρείται στις ενθέσεις.
 - Η συχνότητα της οστεοπόρωσης είναι 25% σε μέση ηλικία 38,9 ετών (WHO) και τα σπονδυλικά κατάγματα ανιχνεύτηκαν σε ποσοστό 43%
- Η **ψωριασική** αρθρίτιδα εμφανίζει οστεοπόρωση κυρίως μετά από μακρά διάρκεια νόσου
- Η **ρευματική πολυμυαλγία/κροταφική αρτηρίτιδα**
 - 3,5% γυναίκες, 1,5% άνδρες, >50 έτη, Γλυκοκορτικοειδή

> Clin Rheumatol. 2020 Feb;39(2):357-364. doi: 10.1007/s10067-019-04787-9. Epub 2019 Nov 5.

Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis




Jing-Jing Tong¹, Sheng-Qian Xu², He-Xiang Zong¹, Mei-Juan Pan¹, Yu-Zhu Teng¹, Jian-Hua Xu¹

Osteoporosis in Rheumatic Diseases

[Int J Mol Sci. 2019 Dec; 20\(23\): 5867.](#)

Review

Bone Involvement in Systemic Lupus Erythematosus


Valeria Rella *, Cinzia Rotondo , Alberto Altomare, Francesco Paolo Cantatore  and Addolorata Corrado *

scientific reports

2022

 Check for updates

OPEN The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: a systematic review and meta-analysis ²⁰²²

Samaneh Moshayedi¹, Baharak Tasorian² & Amir Almasi-Hashiani^{1,4,5} 

Review > Womens Health (Lond). 2023 Jan-Dec;19:17455057221147385.

doi: 10.1177/17455057221147385.

Metabolic bone health considerations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica

Candice Low¹, Richard Conway^{1,2}



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Bone

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bone



Rheumatoid arthritis and osteoimmunology: The adverse impact of a deregulated immune system on bone metabolism

Darja Andreev¹, Katerina Kachler^{*,1}, Georg Schett, Aline Bozec^{*}

Department of Internal Medicine 3 – Rheumatology and Immunology, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg (FAU) and Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany

Deutsches Zentrum für Immuntherapie (DZI), Erlangen, Germany



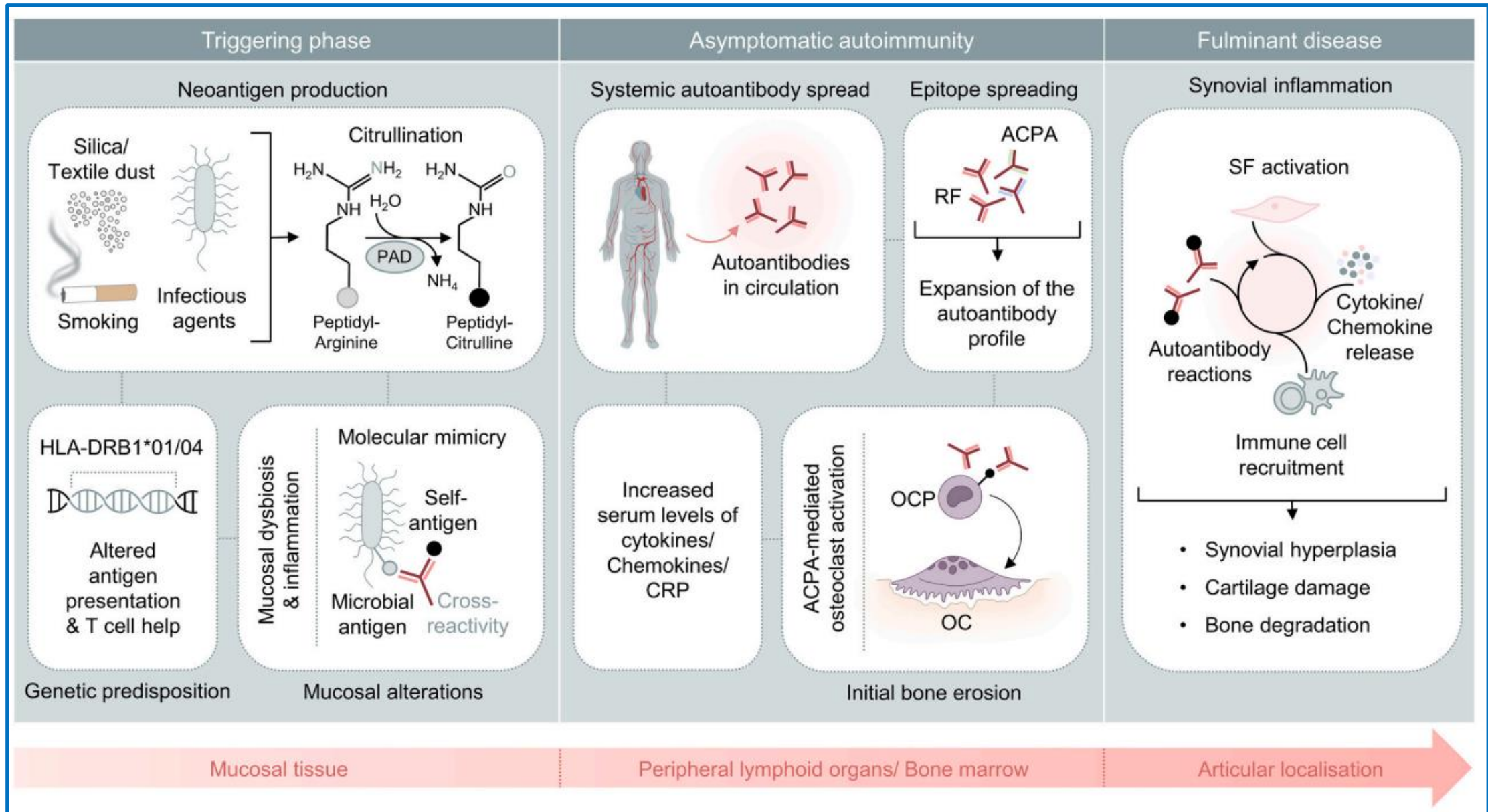
ARTICLE INFO

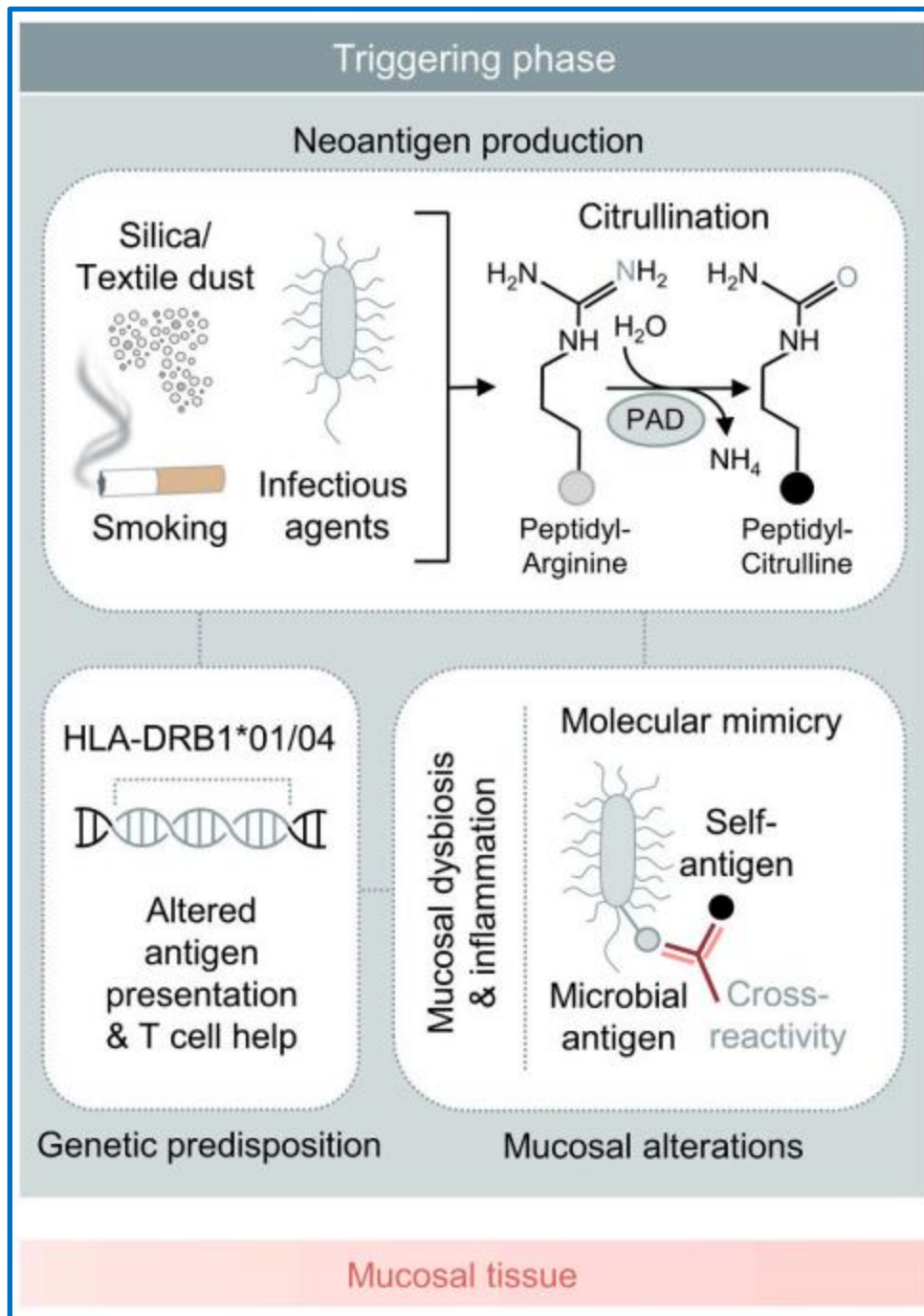
Keywords:

Rheumatoid arthritis
Osteoimmunology
Bone erosion
Osteoclasts
Osteoblasts

ABSTRACT

The term osteoimmunology describes an interdisciplinary research field that links the investigation of osteology (bone cells) with immunology. The crosstalk between innate and adaptive immune cells and cells involved in bone remodeling, mainly bone-resorbing osteoclasts and bone-forming osteoblasts, becomes particularly obvious in the inflammatory autoimmune disease rheumatoid arthritis (RA). Besides striking inflammation of the joints, RA causes bone loss, leading to joint damage and disabilities as well as generalized osteoporosis. Mechanistically, RA-associated immune cells (macrophages, T cells, B cells etc.) produce high levels of pro-inflammatory cytokines, receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) and autoantibodies that promote bone degradation and at the same time counteract new bone formation. Today, antirheumatic therapy effectively ceases joint inflammation and arrests bone erosion. However, the repair of established bone lesions still presents a challenging task and requires improved treatment options. In this review, we outline the knowledge gained over the past years about the immunopathogenesis of RA and the impact of a dysregulated immune system on bone metabolism.

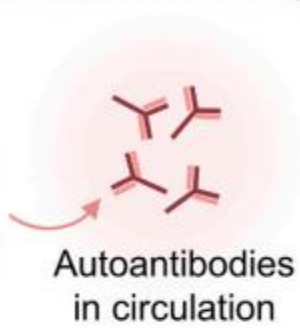




- Triggering phase (φάση 1)
- Σχηματισμός αυτοαντισωμάτων σε βλεννογόνους (γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες)
- Επάγονται νεοαντιγόνα και δημιουργείται περιβάλλον όπου τα αντιμικροβιακά αντισώματα δημιουργούν διασταυρούμενη αντίδραση με τα τροποποιημένα αυτοαντιγόνα

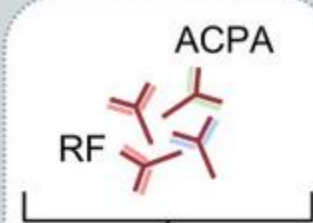
Asymptomatic autoimmunity

Systemic autoantibody spread



Autoantibodies
in circulation

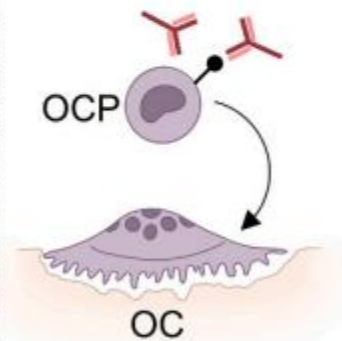
Epitope spreading



Expansion of the
autoantibody
profile

Increased
serum levels of
cytokines/
Chemokines/
CRP

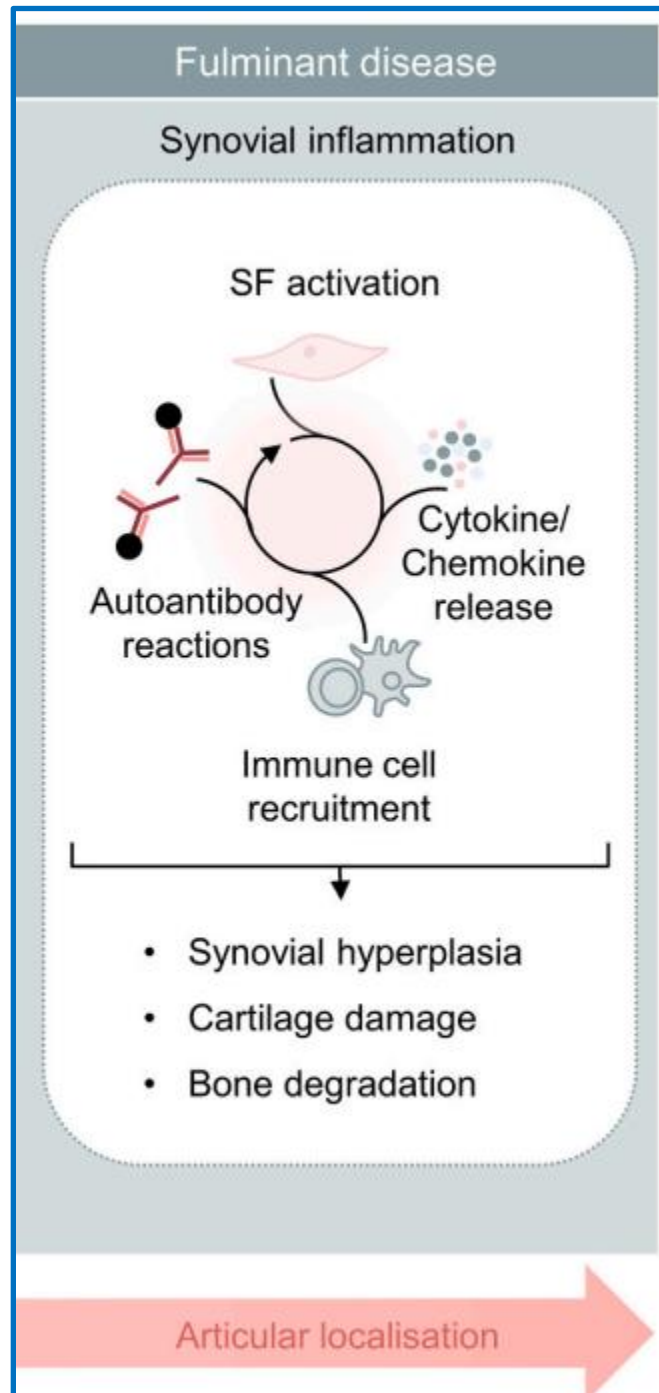
ACPA-mediated
osteoclast
activation



Initial bone erosion

Peripheral lymphoid organs/ Bone marrow

- Ασυμπτωματική αυτοανοσία (φάση 2)
- Κυκλοφορία αυτοαντισωμάτων, σταδιακή αύξηση φλεγμονωδών δεικτών.
- Πρώιμη οστική διάβρωση μπορεί να παρατηρηθεί
- Η παρουσία αντισωμάτων (RF, ACPA) μπορεί να προϋπάρχουν μέχρι και 10 χρόνια νωρίτερα
- Μετάβαση σε συμπτωματική νόσο (αίτια άγνωστα, μικροτραυματισμοί, λοιμώδη, αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα, την κυτταρική ενεργοποίηση και την είσοδο αυτοαντισωμάτων στην άρθρωση)



- Ενεργός νόσος (φάση 3)
- Εγκατάσταση υμενίτιδας
- Στρατολόγηση ανοσοκυττάρων μέσα στην άρθρωση
- Ενεργοποίηση στρωματικών κυττάρων, παραγωγή αντισωμάτων, απελευθέρωση κυτταροκινών και χημοκινών
- Υμενική υπερπλασία, καταστροφή οστού και χόνδρου



Immunoporosis: Role of Innate Immune Cells in Osteoporosis

Yogesh Saxena[†], Sanjeev Routh[†] and Arunika Mukhopadhyaya^{*}

Department of Biological Sciences, Indian Institute of Science Education and Research Mohali, Mohali, India

OPEN ACCESS

Edited by:

Rupesh K. Srivastava,
All India Institute of Medical Sciences,
India

Reviewed by:

Rajeev Aurora,
Saint Louis University, United States
Hamid Yousef Dar,
Emory University, United States

*Correspondence:

Arunika Mukhopadhyaya
arunika@isermohali.ac.in

[†]These authors have contributed
equally to this work

Specialty section:

This article was submitted to
Inflammation,
a section of the journal
Frontiers in Immunology

Received: 28 March 2021

Accepted: 22 July 2021

Published: 05 August 2021

Citation:

Saxena Y, Routh S and
Mukhopadhyaya A (2021)
Immunoporosis: Role of Innate
Immune Cells in Osteoporosis.
Front. Immunol. 12:687037.
doi: 10.3389/fimmu.2021.687037

Osteoporosis or porous bone disorder is the result of an imbalance in an otherwise highly balanced physiological process known as “bone remodeling”. The immune system is intricately involved in bone physiology as well as pathologies. Inflammatory diseases are often correlated with osteoporosis. Inflammatory mediators such as reactive oxygen species (ROS), and pro-inflammatory cytokines and chemokines directly or indirectly act on the bone cells and play a role in the pathogenesis of osteoporosis. Recently, Srivastava et al. (Srivastava RK, Dar HY, Mishra PK. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells. *Frontiers in immunology*. 2018;9:657) have coined the term “immunoporosis” to emphasize the role of immune cells in the pathology of osteoporosis. Accumulated pieces of evidence suggest both innate and adaptive immune cells contribute to osteoporosis. However, innate cells are the major effectors of inflammation. They sense various triggers to inflammation such as pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), damage-associated molecular patterns (DAMPs), cellular stress, etc., thus producing pro-inflammatory mediators that play a critical role in the pathogenesis of osteoporosis. In this review, we have discussed the role of the innate immune cells in great detail and divided these cells into different sections in a systemic manner. In the beginning, we talked about cells of the myeloid lineage, including macrophages, monocytes, and dendritic cells. This group of cells explicitly influences the skeletal system by the action of production of pro-inflammatory cytokines and can transdifferentiate into osteoclast. Other cells of the myeloid lineage, such as neutrophils, eosinophils, and mast cells, largely impact osteoporosis via the production of pro-inflammatory cytokines. Further, we talked about the cells of the lymphoid lineage, including natural killer cells and innate lymphoid cells, which share innate-like properties and play a role in osteoporosis. In addition to various innate immune cells, we also discussed the impact of classical pro-inflammatory cytokines on osteoporosis. We also highlighted the studies regarding the impact of physiological and metabolic changes in the body, which results in chronic inflammatory conditions such as ageing, ultimately triggering osteoporosis.

Keywords: immunoporosis, inflammation, innate immune cells, proinflammatory cytokines, ROS - reactive oxygen species, osteoporosis

- **Osteoimmunology** (οστεοανοσολογία)

- Επίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στο οστόν
- Βλαπτική επίδραση της φλεγμονής (TNF- α , IL-6)
- RANKL

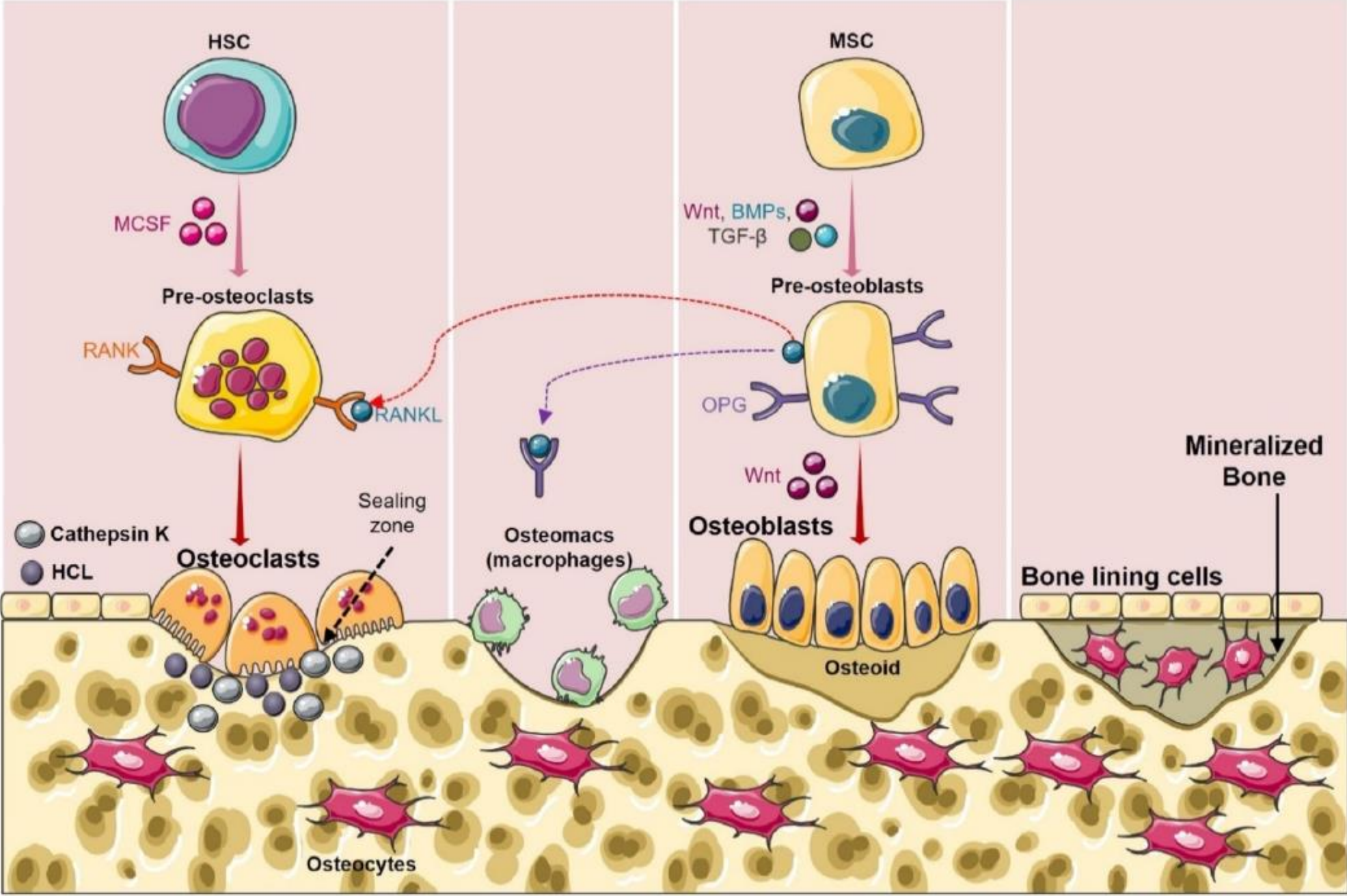
- **Immunoporosis** (ανοσοπόρωση)

- Έμφαση στον ρόλο των ανοσοκυττάρων ως αίτιο της οστεοπόρωσης
- T- και B- κύτταρα, δενδριτικά και μακροφάγα
- Κύτταρα ενδογενούς και επίκτητης ανοσίας
 - ενδογενής (υπάρχει, κληρονομείται, πρωτείνες, κύτταρα, αντίδραση σε τραύμα, φλεγμονή)
 - Επίκτητη (δημιουργείται, δεν κληρονομείται, μνήμη, T και B κύτταρα, εμβόλια)

Immunoporosis (ανοσο-πόρωση)

- Srivastava 2018-2022 (institute of medical sciences, India)
- **Στενή συσχέτιση οστεοπόρωσης και κυττάρων ανοσοποιητικού**
- Στην μετεμμηνοπαυσιακή (υστέρησης οιστρογόνων) – επίδραση στα **ανοσοκύτταρα** και μετέπειτα διέγερση των οστεοκλαστών (παρά άμεση διέγερση των ΟΚ)
- Στην γεροντική οστεοπόρωση – η γήρανση προάγει μια συνεχή χαμηλής έντασης **φλεγμονή** που διαταράσσει την ισορροπία – απώλεια οστού
- Στη διαβητική οστεοπόρωση – η αντοχή στην ινσουλίνη και η έλλειψη της οδηγούν σε **ανώμαλη διέγερση των ανοσοκυττάρων** με παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών - οστεοπόρωση

Resorption Reversal Formation Mineralization



Μακροφάγα

- Ανάλογα με την έκφραση δεικτών στην επιφάνεια
 - **M1** (φλεγμονώδης δράση – ROS, NO, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ)
 - **M2** (κατά την αποδρομή της φλεγμονής – παράγουν **αντιφλεγμονώδεις** κυτταροκίνες, κάθαρση αποπτωτικών κυττάρων, παράγουν οστεογονικούς αυξητικούς παράγοντες BMP-2, TGF- β , osteopontin, 1,25(OH) $_2$ D $_3$)
- Τα **οιστρογόνα** προστατεύουν τα M2 μακροφάγα από την διέγερση του RANKL (M1/M2)
- **Κυκλοφορούντα**
- **Ιστικά (tissue resident)** liver Kupfer cells, alveolar lung macrophages)
 - Yolk sac (λεκιθικό ασκό)
 - Αιμοποιητικά προγονικά και κυκλοφορούντα μονοκύτταρα
 - Εκφράζουν φλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, επιφανειοδραστικούς υποδοχείς, αυξητικούς παράγοντες κλπ
- Αντιλαμβάνονται **πρώτα** τους παράγοντες καταστροφής, ενεργοποιούν και στρατολογούν κι άλλα μακροφάγα

Μακροφάγα

- **Οστικά μακροφάγα**

- Μακροφάγα του μυελού των οστών
- Οστεοκλάστες
- Osteal μακροφάγα – **Osteomacs**
 - Στο περιόστεο και το ενδόστεο
 - Προάγουν την οστεοβλαστική λειτουργία
 - Διατηρούν την οστική ομοιόσταση
 - 1/6 των οστικών κυττάρων
 - Μοναδικά διότι είναι f4/80 positive, TRAP-negative
 - Δίπλα σε OB, OK, αδρανοποιημένα κύτταρα

- **Στη PA** παράγουν TNF- α , IL-1 β , IL-6 και προάγουν την καταστροφή

- Προϊούσης της ηλικίας, μειώνεται η ικανότητά τους για αυτοφαγία και «καθαρισμό» (age related altered immune function – chronic low-grade inflammation during aging **Inflammaging**)

- **Μονοκύτταρα** (10% των λευκών)
 - Από προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα
 - Εξαγγειώνονται στον μυελό των οστών και δρουν ως μακροφάγα
- **Δενδριτικά κύτταρα**
 - Μείζονα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (ενεργοποιούν την επίκτητη ανοσία)
 - Βρίσκονται σε όλο το σώμα
 - Προάγουν την φλεγμονώδη οστεοκλαστογένεση και συμμετέχουν στην φλεγμονώδη οστική νόσο
 - Αλληλεπιδρούν άμεσα με τα T- κύτταρα (υμενίτιδα, περιοδοντίτιδα)
 - Μετατρέπονται σε OK παρουσία του RANKL
- **Πολυμορφοπύρηνα**
 - Φλεγμονή, Παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών

TABLE 1 | Function of different innate immune cell types and their role in osteoimmunology.

Cell type	Physiological role	Role in bone biology
Macrophage	Inflammation, phagocytosis, tissue repair	M1 macrophage promotes bone resorption <i>via</i> osteoclastogenesis (21, 28); M2 macrophage majorly promotes bone formation by stimulating differentiation of precursor cells into mature OBs (29, 30). However, in the absence of estrogen M2 macrophages can get differentiated in OCs (31). Osteal macrophages help in efficient bone mineralization (32).
Monocyte	Inflammation	Serves as a precursor to OCs, macrophages, and DCs (33). Helps in the recruitment of immune cells to the bone remodeling sites by producing chemokines (34).
Dendritic cell	Inflammation, antigen presentation	Can transdifferentiate to osteoclasts in the inflammatory milieu (35).
Neutrophils	Inflammation, phagocytosis	Promotes bone resorption by increased expression of mRANKL (36).
Eosinophils	Inflammation, allergic response	Found to be increased in number in vitamin D deficiency (37); Source of IL-31 and IL-31 found to be associated in postmenopausal osteoporosis (38)
Mast cell	Allergic response, inflammation	Triggers osteoclastogenesis by producing pro-inflammatory mediators such as, histamine, TNF- α & IL-6 (39, 40).
NK cell	Cellular cytotoxicity, ADCC, inflammation	Promotes osteoclastogenesis by producing RANKL & MCSF (26). Coculture with monocyte in the presence of IL-15 also promotes osteoclast formation (26).
ILCs	Tissue homeostasis, regulation of innate and adaptive immunity	Different subtypes of ILCs produce various factors like RANKL, GMCSF, IL-17 which are involved in multiple bone disorders (27, 41, 42).

TABLE 2 | The role of classical pro-inflammatory cytokines in osteoimmunology.

Pro-inflammatory cytokines	Cellular sources	Role in bone biology
IL-6	OBs, OCs, Stromal cells, OYs, DCs, ILCs Macrophages, <i>etc.</i>	RANK-L mediated OCs activation, OCs transmigration (43, 44)
TNF-α	Osteoblast, T cells, B cells, macrophages, monocytes, NK cells, <i>etc.</i>	Increases RANK expression on the macrophage (45), increases RANKL production by the stromal cell (45), induces sclerostin in OYs (46), expand OCP pool (47), inhibiting differentiation, proliferation, and activities of osteoblast (48–50), degradation of osterix (48), inhibits differentiation of MSCs (50)
IFN-γ	T cells, NK cells, B cells, ILC1, Neutrophils, Monocytes, Macrophages, MSCs, <i>etc.</i>	Fusion of OCs, T cell activation (51)
IL-1β	Osteoblast, T cells, B cells, Macrophages, <i>etc.</i>	OCs migration and activation (52–54) Plasminogen cathepsin-B and collagenase secretion (55), Downregulation ALP (56)



“Osteomicrobiology”: The Nexus Between Bone and Bugs

Asha Bhardwaj¹, Leena Sapra¹, Abhay Tiwari², Pradyumna K. Mishra², Satyawati Sharma² and Rupesh K. Srivastava^{1*}

¹ Department of Biotechnology, All India Institute of Medical Sciences (AIIMS), New Delhi, India, ² Centre for Rural Development & Technology, Indian Institute of Technology (IIT), New Delhi, India, ³ Department of Molecular Biology, ICMR-National Institute for Research in Environmental Health, Bhopal, India

OPEN ACCESS

Edited by:

Tobias R. Kolmann,
University of Western Australia,
Australia

Reviewed by:

Huaxi Yi,
Ocean University of China, China
Fintan Thomas Moriarty,
AO Research Institute, Switzerland

*Correspondence:

Rupesh K. Srivastava
rupesh_srivastava13@yahoo.co.in;
rupeshk@aiims.edu

Specialty section:

This article was submitted to
Microbial Immunology,
a section of the journal
Frontiers in Microbiology

Received: 10 November 2021

Accepted: 31 December 2021

Published: 25 January 2022

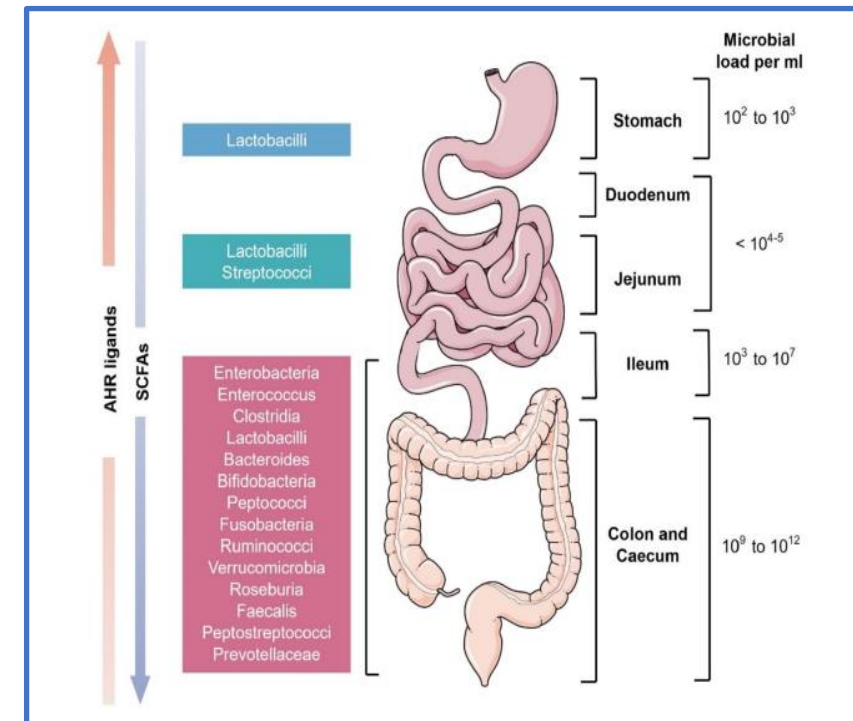
A growing body of scientific evidence supports the notion that gut microbiota plays a key role in the regulation of various physiological and pathological processes related to human health. Recent findings have now established that gut microbiota also contributes to the regulation of bone homeostasis. Studies on animal models have unraveled various underlying mechanisms responsible for gut microbiota-mediated bone regulation. Normal gut microbiota is thus required for the maintenance of bone homeostasis. However, dysbiosis of gut microbiota communities is reported to be associated with several bone-related ailments such as osteoporosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and periodontitis. Dietary interventions in the form of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics have been reported in restoring the dysbiotic gut microbiota composition and thus could provide various health benefits to the host including bone health. These dietary interventions prevent bone loss through several mechanisms and thus could act as potential therapies for the treatment of bone pathologies. In the present review, we summarize the current knowledge of how gut microbiota and its derived microbial compounds are associated with bone metabolism and their roles in ameliorating bone health. In addition to this, we also highlight the role of various dietary supplements like probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as promising microbiota targeted interventions with the clinical application for leveraging treatment modalities in various inflammatory bone pathologies.

Keywords: osteomicrobiology, bone health, gut microbiota, probiotics, prebiotics

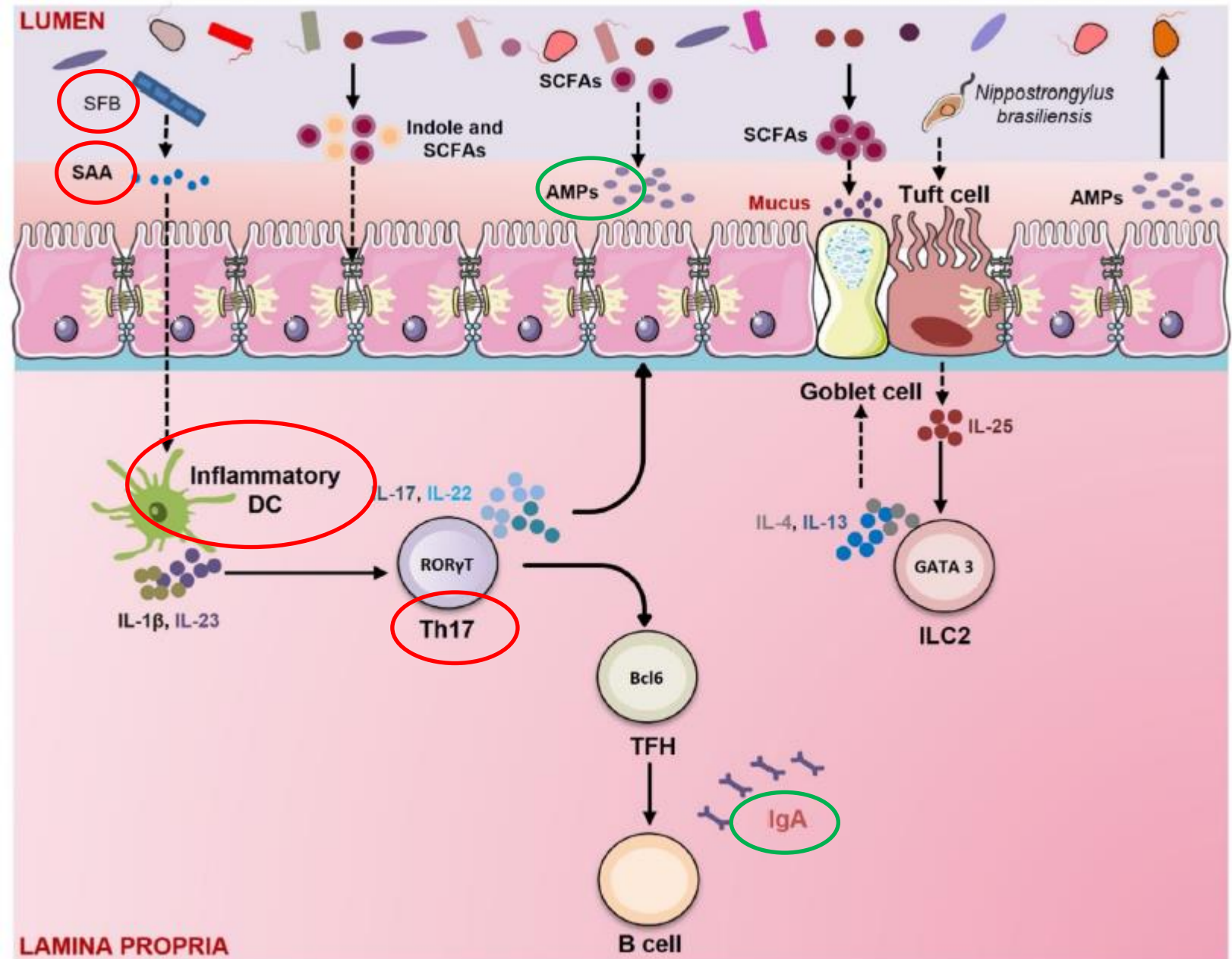
Abbreviations: GM, Gut Microbiota; IEC, Intestinal Epithelial Cells; SCFAs, Short Chain Fatty Acids; AhR, Aryl hydrocarbon Receptors; IBD, Inflammatory Bowel Disease; IBS, Inflammatory Bowel Syndrome; MSC, Mesenchymal Stem Cells; Runx2; Runt Related Transcription Factor 2; PTH, Parathyroid Hormone; IGF-1, Insulin like Growth Factor-1; MCSF, Macrophage Colony Stimulating Factor; RANKL, Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand; TRAP, Tartrate Resistant Acid Phosphatase; TNF, Tumor Necrosis Factor; IL, Interleukin; OBC, Osteomicrobiology; Ca, Calcium

‘Osteomicrobiology’ (Bone and Bugs) Οστεοπόρωση και μικροβίωμα εντέρου

- Το **μικροβίωμα** (Gut Microbiota-GM)
 - > 100 τρις μικρόβια (βακτήρια, ιοί, μύκητες, πρωτόζωα, ευκαρυωτικά κλπ)
 - Κωδικοποιούν > 3,3 εκατ γονίδια
- Κυρίως Firmicutes, Bacteroides phyla (>90%), Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia
- Το **μικροβίωμα** :
 - προάγει την παραγωγή ενέργειας από την τροφή,
 - αυξάνει την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών,
 - προάγει την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος
 - Προστατεύει από την είσοδο των παθογόνων μέσω των επιθηλιακών κυττάρων
 - Παράγει μεταβολίτες που έχουν σημαντικό ρόλο στην υγεία (λιπαρά οξέα, χολικά άλατα)
 - Ρυθμίζει τον μεταβολισμό των ορμονών (οιστρογόνα, PTH, IGF-1, σεροτονίνη, λεπτίνη)
- **Η διαταραχή του επηρεάζει αρνητικά την οστεοπόρωση, τη RA, την παροδοντοπάθεια (μεταξύ άλλων)**
- Επηρεάζεται από τη γέννηση
 - Lactobacillus, Prevotella, Sneathia spp (φυσιολογικός τοκετός)
 - Staphylococcus, Corynebacterium, Propionibacterium spp (καισαρική)
- Από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες
- Ο θηλασμός και τα αντιβιοτικά



- **SFB** – segmented filamentous bacteria
- **SAA** – serum amyloid A → dendritic cells → IL-1b, IL-23
- IL-1b and IL-23 -> differentiate **Th17** -> IL-17, IL-22
- -> epithelial cells => antimicrobial peptides (**AMP's**)



Ρόλος των GAMs (Gut Associated Metabolites) στη ρύθμιση της οστικής υγείας

• Short Chain Fatty Acids

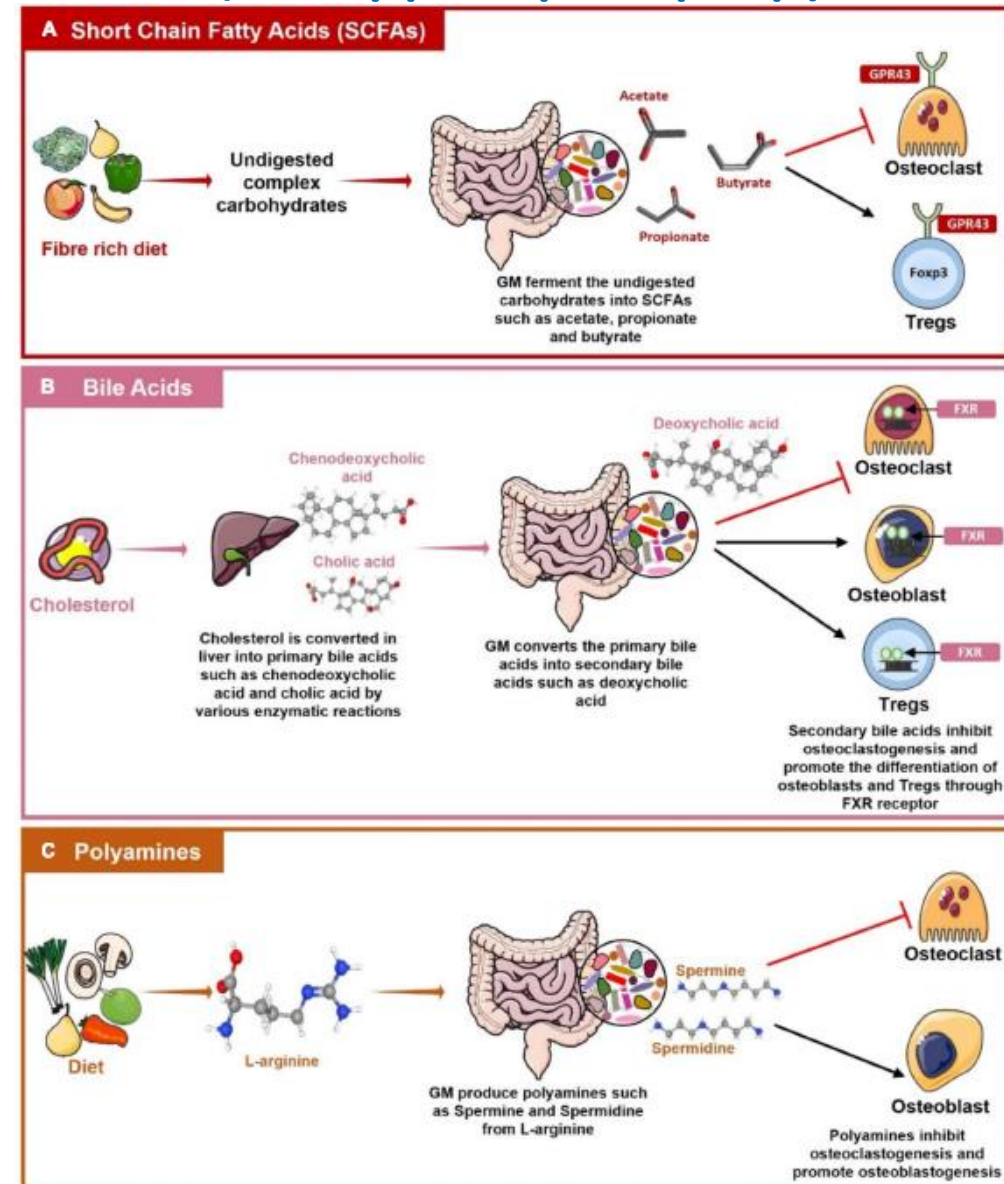
- Από άπεπτους υδατάνθρακες
- Αύξηση ινών αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση στην μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και στη ΡΑ

• Χολικά άλατα (Bile acids)

- Απορρόφηση και πέψη λιπαρών οξέων
- Προάγουν την ΟΒγένεση
- Μειώνουν την φλεγμονή σε πειραματικό ποντίκι αρθρίτιδας (collagen-II)

• Polyamines

- Spermine, Spermidine, Putrescine
- Κυτταρική ανάπτυξη, πολλ/σμος, επιβίωση κυττάρων
- Καταστολή ΟΚ διαφοροποίησης



Μικροβίωμα και ενδοκρινική ρύθμιση

- Το μικροβίωμα θεωρείται πλέον ένα όργανο με χαρακτηριστές ενδοκρινούς αδένες και μπορεί να διατηρήσει την οστική ομοιόσταση μέσω ορμονών που την ρυθμίζουν
- **Οιστρογόνα**
 - Άμεση δράση στα οστικά κύτταρα
 - Επίδραση στα ανοσοκύτταρα
 - Μειώνουν την έκφραση του RANKL από τα μεσεγχυματικά κύτταρα
 - Ενεργοποιούν τα Tregs (μειώνεται η διαφοροποίηση OK)
 - Αναστέλλουν την ανάπτυξη των Th17 (μειώνεται η διαφοροποίηση OK)
 - *Το μικροβίωμα ρυθμίζει τον μεταβολισμό των οιστρογόνων*
 - **Estrobolome** – μικροβιακά γονίδια που μέσω γλυκουρονιδασών, μετατρέπουν τα συζευγμένα οιστρογόνα σε ασύζευκτα -> στην κυκλοφορία -> συνδέονται με οιστρογονικούς υποδοχείς σε όργανα
 - Παραγωγή **φυτοοιστρογόνων** και **πολυφαινολών** από το GM (soya, φρούτα, λαχανικά)

Μικροβίωμα και ενδοκρινική ρύθμιση

- **Παραθορμόνη (PTH)**

- **GF** mice (**germ free**, exist in sterile environment completely devoid of pathogens) δεν παράγουν -> (IgA)
- Η PTH δεν προήγαγε την οστική μάζα σε GF ποντίκια

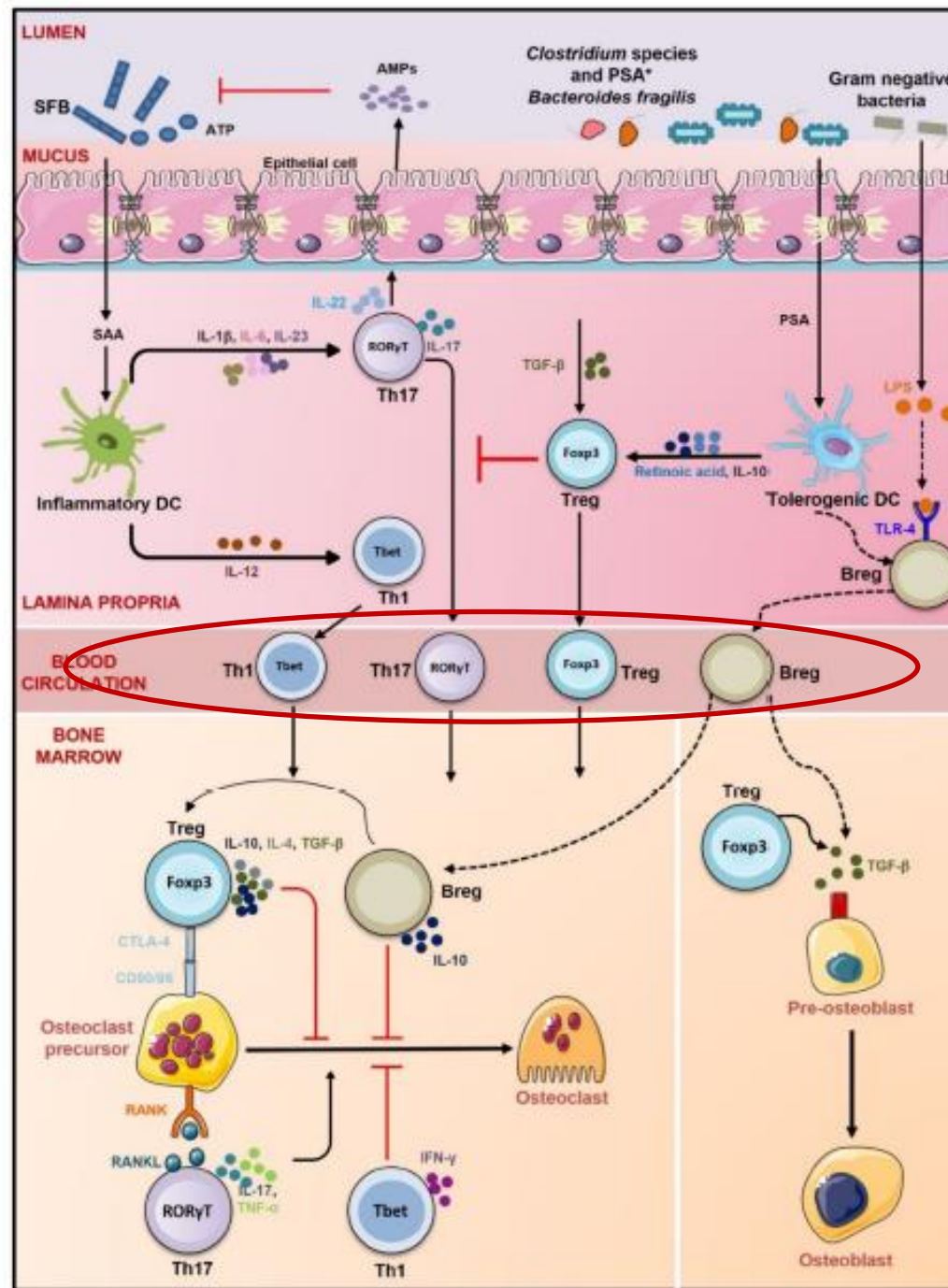
- **IGF-1**

- GF ποντίκια **αποικισμένα** με μικροβίωμα από CONV-R (conventionally raised) ποντίκια, ενεργοποίησε την οστική παραγωγή
- **Αντιβιοτική** θεραπεία των CONV-R ποντικών, μείωσε τα επίπεδα IGF-1

- **Λεπτίνη**

- Εκκρίνεται από εντεροκύτταρα και λιποκύτταρα
- Αναστέλλει τη σύνθεση της brain derived serotonin (η οποία προάγει την οστική ανάπτυξη)
- Το μικροβίωμα αυξάνει την παραγωγή της λεπτίνης -> αυξάνεται η οστεοκλαστογένεση (έμμεσα)

- Το μικροβίωμα προάγει την ανάπτυξη των Treg, Breg, Th17, Th1 κυττάρων
- **Treg, Breg, Th1 αναστέλλουν** την οστεοκλαστογένεση (μέσω CTLA4, IL-10, IL-4, TGF-β, IFN-γ)
- **Th17 προάγουν** την οστεοκλαστογένεση μέσω έκκρισης IL-17, RANKL, TNF-α
- **Tregs** -> διαφοροποίηση των OB (TGF-β)
- **Bregs** παράγουν TGF-β





OPEN ACCESS

EDITED BY
Chuanxing Xiao,
Xiamen University, China

REVIEWED BY
Jianan Zhao,
Shanghai University of Traditional Chinese
Medicine, China
Xinwang Duan,
Second Affiliated Hospital of Nanchang
University, China
Zhijun Xie,
Zhejiang Chinese Medical University, China

*CORRESPONDENCE
Gabriel Horta-Baas
✉ gabho@hotmail.com

Gut-joint axis: Gut dysbiosis can contribute to the onset of rheumatoid arthritis *via* multiple pathways

María del Socorro Romero-Figueroa¹, Ninfa Ramírez-Durán²,
Alvaro José Montiel-Jarquín³ and Gabriel Horta-Baas^{4*}

¹Centro de Investigación en Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México, Mexico City, Mexico, ²Laboratory of Medical and Environmental Microbiology, Department of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico, ³Dirección de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Especialidades de Puebla, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, Mexico, ⁴Rheumatology Service, Internal Medicine Department, Instituto Mexicano del Seguro Social, Merida, Mexico

- Μόνιμες αλλαγές στον εντερικό φραγμό
- Μοριακή μίμηση
- Ενεργοποίηση ενδογενούς και επίκτητης ανοσίας
- Cross-talk μεταξύ εντερικών μεταβολιτών και ανοσοκυττάρων
- Αλλαγές στο εντερικό μικροπεριβάλλον


- IgA-ACPA έχουν ανιχνευθεί πολλά χρόνια πριν την εμφάνιση της RA
- *Fecal transplantation induces arthritis in germ free mice*

Calcified Tissue International (2022) 111:445–456
<https://doi.org/10.1007/s00223-022-01001-y>

REVIEW ARTICLE



The Effect of Anti-rheumatic Drugs on the Skeleton

B. Hauser^{1,2}  · H. Raterman³ · S. H. Ralston^{1,2} · W. F. Lems⁴

Received: 22 April 2022 / Accepted: 11 June 2022 / Published online: 30 June 2022
© The Author(s) 2022

The effect of antirheumatic drugs on the skeleton

- **Low dose Glucocorticoids**

- Less deleterious than high doses
- (Glucocorticoid Low-dose in Rheumatoid Arthritis – GLORIA) $\leq 5\text{mg}$ Prednisolone
- No hip BMD difference
- Spine loss -1%
- Significant better disease activity
- Less joint damage progression

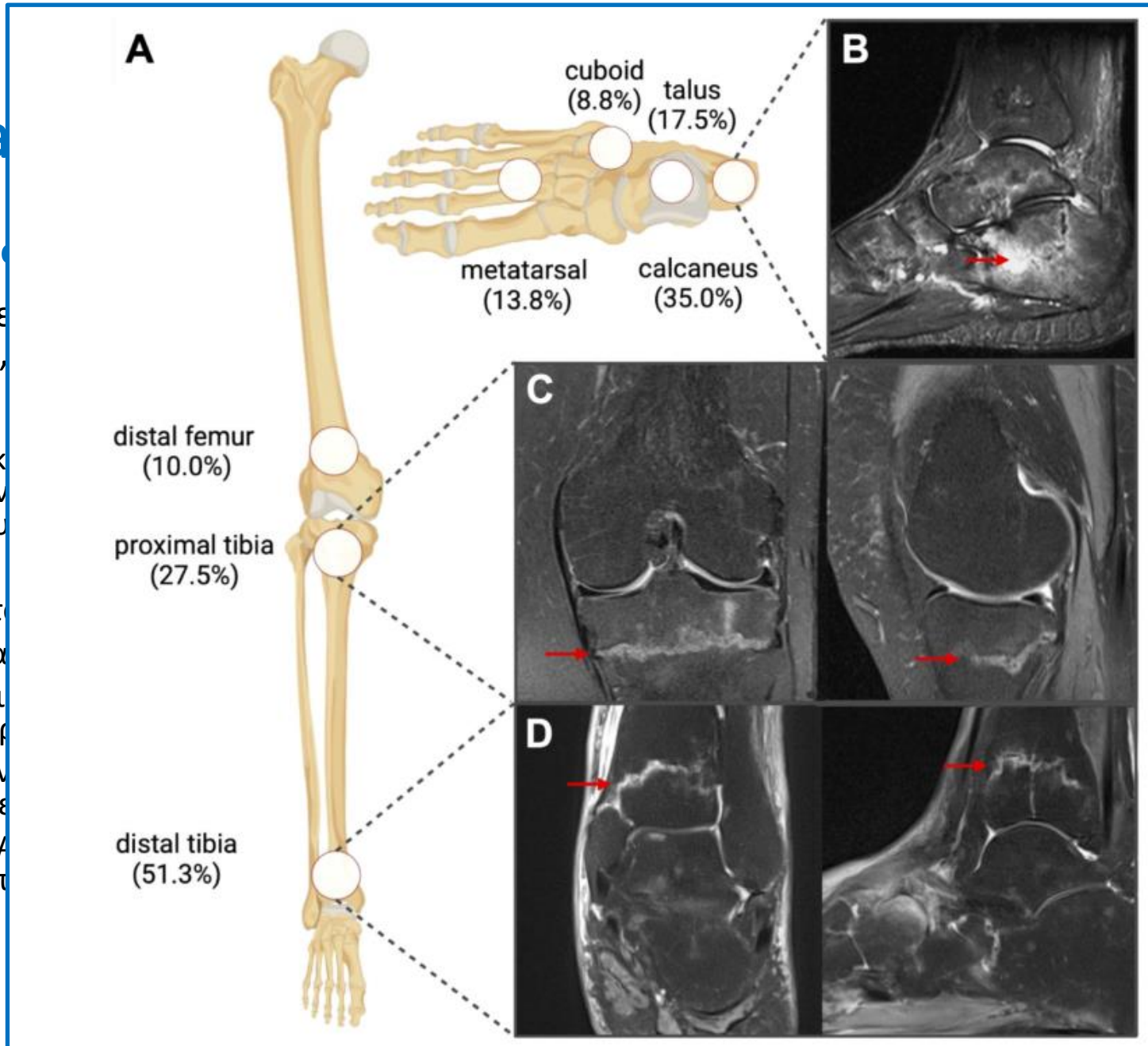
The effect of antirheumatic drugs on the skeleton

- **Methotrexate**

- Αναστολή σύνθεσης πουρινών – πυριμιδινών
- Μεταφορά του NF-κB στον πυρήνα
- Σήμανση μέσω του μονοπατιού STAT (signalling via the Janus kinase (JAK) signal transducer and activator of transcription)
- Σε συνδυασμό με χαμηλή δόση γλυκοκορτικοειδών, μειώνει την αρθρική καταστροφή μακροπρόθεσμα.
- *Χωρίς διαφοροποίηση στην BMD σε κοόρτη με 198 άτομα με Ρευματική πολυμυαλγία και αγγειίτιδες*
- “Methotrexate osteopathy” κατάγματα ανεπάρκειας

The effect of a

- “Methotrexate osteoporosis”
- κατάγματα ανεπάρκειας οστικής μάζας, αστράγαλος, πτέρνη, κνήμη
- Παθογνωμονικό ακτινολογικά “gull wing” shaped κάταγμα ανεπάρκειας οστικής μάζας (επιμεταφυσική οστεοπόρωση)
- Δυσλειτουργικότητα των αρθρώσεων
- Μόνο 50% είχαν κατάγματα
- Άγνωστος ο μηχανισμός των οστικών κυττάρων
- Διακοπή MTX. «Συνεπώς, η διακοπή της αντικαταβολικής θεραπείας μπορεί να είναι επωφελής»
- Αρκετά συχνό σε RA οσθεοπορωτικό κάταγμα πτέρνης με μέτρια δόση MTX



(2022) 151952

enceDirect

l Rheumatism

h/locate/semarthrit

neumatic

Amling^d, Ina Kötter^{a,b},

mburg, Germany
Bransstedt 24576, Germany
mburg-Eppendorf, Martinistraße 52, Hamburg 20246,
rmany

The effect of antirheumatic drugs on the skeleton

- **SSZ** – μικρή αύξηση της BMD (αναστολή διαφοροποίησης μεσεγχυματικών κυττάρων – BMP2/4). Χωρίς επίδραση στον καταγματικό κίνδυνο
- **HCO** – υψηλότερη BMD σε Sjogren (πιθανή επίδραση στους οστεοκλάστες – μειωμένη απορρόφηση), χωρίς διαφορά στον καταγματικό κίνδυνο
- **Αναστολείς TNF-α** – (↑ OK, ↓OB) Βελτίωση BMD (αναφορά και για «επούλωση» διάβρωσης), Χωρίς διαφορά στον καταγματικό κίνδυνο
- **Rituximab (αναστολή B-κυττάρων)** - Λίγα δεδομένα, BMD. Πρόληψη διαβρώσεων
- **Abatacept (καταστολή ενεργοποίησης T-κυττάρων)** – BMD, πρόληψη διαβρώσεων.
- **Αναστολή IL-6** – BMD, αναφορές για επούλωση διαβρώσεων
- **Jak-αναστολείς** - BMD, αναφορές για επούλωση διαβρώσεων
- **Αναστολείς IL-17 , IL-23** – (↑ RANKL) – χωρίς αποτέλεσμα στη θεραπεία της ΡΑ. Μειωση δημιουργίας συνδεσμοφύτων στην ΨΑ και ΑΣ

- Η λήψη γλυκοκορτικοειδών σε **μικρή δόση και μικρή διάρκεια**, φαίνεται πως είναι σχετικά ασφαλής σε ασθενείς με πρώιμη και ενεργό RA (μείωση της ενεργότητας της νόσου)
- Ο στόχος είναι να διατηρείται στη **δυνατόν χαμηλότερη ενεργότητα** η νόσος ώστε να προφυλάσσεται από την απώλεια οστού
 - Μόνο το **45%** των ρευματοπαθών λαμβάνουν ασβέστιο και βιταμίνη D και μόνο **5,4%** των ρευματοπαθών που δεν παίρνουν κορτικοειδή, λαμβάνουν θεραπεία με διφωσφονικά.
 - Σε μια κοόρτη 11,669 ασθενών με RA που παρακολουθήθηκαν για μια δεκαετία, **μόνο το 35%** πήρε αγωγή για οστεοπόρωση και **μόνο οι μισοί από όσους είχαν υψηλό κίνδυνο καταγμάτων**.
- Το 2016 η European League Against Rheumatism (**EULAR**) task force συνέστησε τον έλεγχο κινδύνου οστεοπόρωσης, την εκτίμηση από τη λήψη κορτικοειδών και την εκτίμηση καταγματικού κινδύνου με Frax, **σε όλους τους ρευματοπαθείς**.

Ευχαριστώ