

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΕΡΕΥΝΗΣ «Ν.Σ.ΧΡΗΣΤΕΑΣ»**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΔΕΣΠΟΙΝΑ Ν. ΠΕΡΡΕΑ



ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΒΙΣΦΑΤΙΝΗΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ

ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ Γ. ΔΟΥΚΙΑΝΤΖΑΚΗΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2015



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος ΙΙ . Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ: Καθ. ΠΕΤΡΟΣ Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ

Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΠΕΡΡΕΑ ΔΕΣΠΟΙΝΑ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ)

Καθηγήτρια Πειραματικής Παθοβιοχημείας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ

Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΠΕΡΡΕΑ ΔΕΣΠΟΙΝΑ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ)

Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΚΟΝΤΖΟΓΛΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΒΕΡΥΚΟΚΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ

Επίκουρος Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Επίκουρος Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Επίκουρος Καθηγητής, Ιατρική σχολή ΕΚΠΑ

Θέμα της διατριβής: ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΒΙΣΦΑΤΙΝΗΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ
ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ

Ημερομηνία αίτησης: 12-11-2007

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 20-02-2008

Μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Καθηγητής Χριστόδουλος Στεφανάδης

Καθηγήτρια Δέσποινα Περρέα

Καθηγητής Δημήτριος Τούσουλης

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 29-07-2008

Ημερομηνία κατάθεσης της διατριβής: 28-12-2015

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει ότι αποδέχεται τις γνώμες του συγγραφέα (Οργανισμός Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παράγραφος 2 του Νόμου 5343/32).

ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ·
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΣΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-
ΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΡΕΣΙ· ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΗΣΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΕΩΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ
ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΕΩΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ· ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΟΙ ΙΗΤΡΙΚΟΙ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΨΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΞΕΙΝ.
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ, ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙ-
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΣΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ
ΠΡΗΒΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΞ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΞΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ
ΕΠ' ΨΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ. Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, Η ΪΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-
ΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑ-
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ·
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επώνυμο: ΔΟΥΚΙΑΝΤΖΑΚΗΣ
Όνομα: ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ
Ημερομηνία γέννησης: 13/09/1975
Διεύθυνση: ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ 44, Τ.Κ. 18539, ΠΕΙΡΑΙΑΣ
Τηλέφωνο: 2104182877 , 6944524864
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο: doukiazakis@gmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

- 2008: Υποψήφιος Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, με θέμα την «Μελέτη της Βισφατίνης σε πειραματικό μοντέλο αθηρωμάτωσης». Η Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή απαρτίζεται από τον Καθηγητή κ. Χριστόδουλο Στεφανάδη, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Δέσποινα Περρέα (Επιβλέπον Μέλος) και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Δημήτριο Τούσουλη.
- Από το 2006 έως το 2009, μέλος της ερευνητικής ομάδας του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ. Χρηστέας», της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών που Διευθύνει η Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Δέσποινα Περρέα, με ενεργό συμμετοχή στην εκπόνηση πρωτοκόλλων καθώς και στον Εκπαιδευτικό Τομέα του Εργαστηρίου.
- 1995-2001: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, Βαθμός «Λίαν Καλώς» (8.00)
- 1993: Απόφοιτος 6^{ου} Λυκείου Πειραιά, Βαθμός «Άριστα» 19 ⁴/₁₁

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 01/01/2015: Υποτροφία για 1 έτος από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία για εκπαίδευση στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο της Καρδιολογικής Κλινικής Τζανείου Νοσοκομείου Πειραιά.
- 03/10/2014: Απόκτηση τίτλου ιατρικής ειδικότητας καρδιολογίας.
- 14/04/2010-14/04/2014: Ειδικευόμενος Ιατρός Καρδιολογικής Κλινικής Τζανείου Νοσοκομείου Πειραιά.

- 07/01/2005-07/10/2006: Ειδικευόμενος Ιατρός Α' Παθολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Ε.Α.Ν.Π. "Μεταξά".
- 10/3/2003 – 10/5/2004: Στρατεύσιμος Σμηνίας Ιατρός στην Πολεμική Αεροπορία.
- 07/01/2002-06/01/2003: Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Π. Ιατρείο Ψαρίου του Κ.Υ. Νεμέας.
- 24/09/2001-23/12/2001: Ιατρός Παθολογικών – Χειρουργικών - Καρδιολογικών εξωτερικών ιατρείων Γ. Ν. Κορίνθου.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 34^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο.
«Συσχέτιση του ουρικού οξέος με δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα».
Α. Δεστούνης, Σ. Σπύρου, Α. Κουνάλη, Ε. Δουκιαντζάκης, Μ. Κουρής, Θ. Μουσιάμα, Θ. Ντόσκας, Α. Σταύρου, Ν. Πατσουράκος, Ε. Αδαμοπούλου, Σ. Φούσας.
Αθήνα, 10-12 Οκτωβρίου 2013.
- 34^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο.
«Σχέση επιπέδων σακχάρου αίματος εισαγωγής και μακροπρόθεσμης κλινικής έκβασης σε μη διαβητικούς ασθενείς που υφίστανται οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST. Ποιος ο ρόλος της φλεγμονής;».
Σ. Μακρυγιάννης, Α. Δεστούνης, Σ. Σπύρου, Α. Κουνάλη, Ν. Τσεκές, Μ. Κουρής, Ν. Παπακωνσταντίνου, Ε. Δουκιαντζάκης, Θ. Ντόσκας, Ν. Πατσουράκος, Δ. Μπελντέκος, Σ. Φούσας.
Αθήνα, 10-12 Οκτωβρίου 2013.
- 34^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο.
«Διαφορές μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο με βάση την ηλικία σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα».
Σ. Σπύρου, Α. Κουνάλη, Α. Δεστούνης, Ι. Τζανογιώργης, Ν. Τσεκές, Ι. Αγγελακόπουλος, Ε. Δουκιαντζάκης, Α. Διακουμόπουλος, Κ. Εγγλεζόπουλος, Σ. Τσιάμης, Ν. Πατσουράκος, Ε. Αδαμοπούλου, Σ. Φούσας.
Αθήνα, 10-12 Οκτωβρίου 2013.
- 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Θρόμβωσης-Αντιθρομβωτικής αγωγής.
«Η επίπτωση της χρήσης της ομεπραζόλης στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας με κλοπιδογρέλη».
Ν. Πατσουράκος, Ε. Δουκιαντζάκης, Ν. Τσεκές, Α. Διακουμόπουλος, Τ. Μουσιαμά, Ε. Αδαμοπούλου, Κ. Φακιολάς, Μ. Ζαΐρης, Σ. Φούσας.
Αθήνα, 12-13 Απριλίου 2013.

- 33^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο.
«Επίδραση των διαφορετικών μετρήσεων γλυκόζης κατά την νοσηλεία επί της κλινικής έκβασης στο πρώτο έτος μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο». N. Τσεκές, Σ. Τζερεφός, Ε. Δουκιαντζάκης, Α. Δεστούνης, Ι. Τζανογιώργης, Α. Διακουμόπουλος, Π. Καρυδάς, Α. Κουνάλη, Ε. Αδαμοπούλου, Σ. Φούσας. Αθήνα, 1-3 Νοεμβρίου 2012.
- 33^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο.
«Ο ρόλος του δείκτη μάζα σώματος στη θνητότητα στο έτος σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας και επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας». Α. Γράβος, Ν. Τσεκές, Α. Δελγιάννης, Σ. Βαγγέλης, Σ. Μακρυγιάννης, Ε. Δουκιαντζάκης, Ι. Αγγελακόπουλος, Μ. Κουρής, Δ. Μποζίκης, Ε. Καλκανδή, Σ. Φούσας. Αθήνα, 1-3 Νοεμβρίου 2012.
- 33^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο.
«Η προγνωστική σημασία της περιορισμένης μυοκαρδιακής νέκρωσης στους ασθενείς με οξεία απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας και διατηρημένη συστολική απόδοση της αριστεράς κοιλίας». Σ. Μακρυγιάννης, Α. Γράβος, Ε. Δουκιαντζάκης, Τ. Μουσιάμα, Ι. Αγγελακόπουλος, Δ. Μερμγκής, Μ. Ζαΐρης, Κ. Φακιολάς, Α. Πρεκατές, Σ. Φούσας. Αθήνα, 1-3 Νοεμβρίου 2012.
- 4^ο Συμπόσιο των Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης.
«Επίδραση της άσκησης και της χορήγησης στατίνης στο λιπιδαιμικό προφίλ υπερλιπιδαιμικών μυών». Ε. Δουκιαντζάκης, Ε. Τζανετάκου, Α. Παντοπούλου, Α. Καρύδης, Η. Δουλάμης, Δ. Τζιβράς, Δ. Τούσουλης, Χρ. Στεφανάδης, Δ. Περρέα. Αθήνα, 2-3 Δεκεμβρίου 2011.
- 7th Congress of Balkan Union of Oncology.
“Prospective evaluation of skeletal events in cancer patients with confirmed bone metastases who were administered zoledronic acid (ZA)”. D. Antoniou, E. Doukiantzakis, A. Tassoulis, E. Tselepatiotis, N. Ziras, A. Athanassiou.
Best Poster Presentation.
Kusadasi, Turkey, 15-19 October 2008.
- 6th Congress of Balkan Union of Oncology.
“Second primary cancers; single institution experience”. G. Lourbas, E. Doukiantzakis, D. Trafalis, G. Rigas, S. Kaltsas, E. Veniou, D. Konstantinou, N. Karvounis, A. Megalakaki, N. Ziras, A. Athanassiou.
Sofia, Bulgaria, 13-16 September 2006.

- 6th Congress of Balkan Union of Oncology.
“A phase II study of paclitaxel (P), cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) in patients (pts) with metastatic or recurrent head and neck cancer (HNC)”.
N. Ziras, S. Kaltsas, S. Karakatsanis, E. Doukiantzakis, G. Rigas, D. Konstantinou, P. Lafogiannis, N. Bountouroglou, D. Trafalis, N. Karvounis, A. Athanassiou.
Sofia, Bulgaria, 13-16 September 2006.
- 6th Congress of Balkan Union of Oncology.
“Prophylactic epoetin beta treatment in solid tumor patients (pts) at risk to develop chemotherapy-induced anemia”.
N. Ziras, G. Rigas, E. Doukiantzakis, E. Veniou, P. Lafogiannis, D. Konstantinou, S. Karakatsanis, S. Kaltsas, D. Trafalis, N. Karvounis, A. Athanassiou.
Sofia, Bulgaria, 13-16 September 2006.
- 6th Congress of Balkan Union of Oncology.
“Standard fractionated radiotherapy with concurrent weekly chemosensitization with paclitaxel and carboplatin in patients with locally advanced laryngeal carcinoma: preliminary results”.
N. Bountouroglou, G. Sarris, G. Koukourakis, A. Petridis, V. Karachontziti, G. Filippou, N. Ziras, S. Kaltsas, G. Rigas, E. Doukiantzakis, K. Chrysanthou, A. Athanassiou.
Sofia, Bulgaria, 13-16 September 2006.
- 6th Wonca World Rural Health Conference.
“Lipidaemic profile of a greek rural population”.
E. A. Skliros, A. Hoursalas, S. Papadodima, E. Doukiantzakis, G. Gonidakis, A. Georgiou, A. Zervaki.
Nemea health Center, Corinthia, Greece.
Santiago de Compostela, 24th-27th September 2003, Spain.
- 6th Wonca World Rural Health Conference.
“Use of informatics by the medical community in peloponnese”.
Papadodima S, Stavropoulou E, Doukiantzakis E, Mitrou S, Georgiou A, Gonidakis G, Papadopoulou M, EA Skliros.
Health Center of Nemea, Corinthia (Greece).
Santiago de Compostela, 24th-27th September 2003, Spain
- 5^ο Παμπελοποννησιακό Ιατρικό Συνέδριο.
«Λιπιδαιμικό προφίλ ενός αγροτικού πληθυσμού».
Σ. Παπαδόδημα, Α. Χουρσαλάς, Ε. Δουκιαντζάκης, Ε. Σταυροπούλου, Γ. Γιαννακάκη, Ειρ. Παπαδημητρίου, Α. Λεντή και Ε.Α. Σκληρός.
Πάτρα, 18-20 Οκτωβρίου 2002.

- 5^ο Παμπελοποννησιακό Ιατρικό Συνέδριο.
«Ηλικιακό προφίλ των χρηστών της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας στην Πελοπόννησο».
Α. Βασυμπόσης, Ν. Ραζής, Π. Λουμάκης, Π. Λυκουσάς, Σ. Παπαδόδημα, Γ. Γιαννακάκη, Θ. Νικολάου, Ε. Παπαδημητρίου, Ε. Δουκιαντζάκης, Ε. Τζιαννάκης, Μ. Πέππας, Β. Βαρδιάμπασης Ε.Α. Σκληρός.
Πάτρα, 18-20 Οκτωβρίου 2002.

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΕΙΑ

- Ημερίδες Μεταβολισμού.
Κλινικό φροντιστήριο.
«Ασθενείς υψηλού κινδύνου: Διαδραστική ανάλυση περιστατικών».
Αθήνα, Αίγλη Ζαππείου, 13-16 Μαΐου 2015.
- Περιφερειακό Συνέδριο Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας.
Τομέας Ανατολικής Μακεδονίας και Θράκης.
Στρογγυλό τραπέζι: «Στεφανιαία νόσος».
Παρουσίαση περιστατικών.
Ξάνθη, 20-21 Μαρτίου 2015.
- 27^ο Συνέδριο. Εξελίξεις στην Καρδιολογία.
«Ενδιαφέροντα κλινικά περιστατικά από τα νοσοκομεία της 2^{ης} ΥΠΕ».
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, 9-10 Ιανουαρίου 2015.
- 3^η Επιστημονική Εκδήλωση Ελληνικού Ινστιτούτου Διαβήτη, Παραγόντων Κινδύνου και Καρδιάς.
Στρογγυλό τραπέζι: «Το μεταβολικό σύνδρομο σήμερα».
Ενδιαφέροντα περιστατικά.
Βυτίνα Αρκαδίας, 28-30 Νοεμβρίου 2014.
- 3^η Επιστημονική Εκδήλωση Ελληνικού Ινστιτούτου Διαβήτη, Παραγόντων Κινδύνου και Καρδιάς.
Στρογγυλό τραπέζι: «Κολπική μαρμαρυγή».
Ενδιαφέροντα περιστατικά.
Βυτίνα Αρκαδίας, 28-30 Νοεμβρίου 2014.
- 3^η Επιστημονική Εκδήλωση Ελληνικού Ινστιτούτου Διαβήτη, Παραγόντων Κινδύνου και Καρδιάς.
Στρογγυλό τραπέζι: «Καρδιακή ανεπάρκεια».
Εισήγηση.
Βυτίνα Αρκαδίας, 28-30 Νοεμβρίου 2014.
- 7^ο Εκπαιδευτικό σεμινάριο «Παρουσίαση περιστατικών & λήψη κλινικών αποφάσεων».
«Παρουσίαση περιστατικών από το Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά Τζάνειο».
Ιωάννινα, 21-23 Νοεμβρίου 2014.

- 26^ο Συνέδριο. Εξελίσξεις στην Καρδιολογία.
Βήμα ειδικευόμενων
«Η εκτίμηση της συστολικής απόδοσης της αριστεράς κοιλίας στην
καθ'ήμέρα πράξη».
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, 10-11 Ιανουαρίου 2014.
- 34^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο.
Στρογγυλό τραπέζι: «Θέματα νέων καρδιολόγων»
«Πιστοποίηση εξειδικεύσεων Καρδιολογίας».
Αθήνα, 10-12 Οκτωβρίου 2013.
- 25^ο Συνέδριο. Εξελίσξεις στην Καρδιολογία.
«Προβλήματα και προοπτικές στην Καρδιολογία το 2013».
Η θέση του ειδικευομένου.
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, 11-12 Ιανουαρίου 2013.
- 24^ο Συνέδριο. Εξελίσξεις στην Καρδιολογία.
Βήμα ειδικευομένων.

Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Ιανουαρίου 2012.

ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλικά (κάτοχος LOWER DEGREE OF CAMBRIDGE).
- Γαλλικά.

ΜΕΛΟΣ ΣΥΛΛΟΓΩΝ-ΕΤΑΙΡΙΩΝ

- Μέλος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας από το 2015.
- Μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου περιόδου 2013-2014 της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας ως Εκπρόσωπος Ειδικευομένων.
- Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Πειραιά από το 2001.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

“Serum visfatin levels in an atherosclerotic animal model treated with rosuvastatin combined with physical exercise”

Evangelos Doukiantzakis, Vasilios Pergialiotis, Laskarina-Maria Korou,

Panagiotis Konstantopoulos, Christos Verikokos, Despina Perrea

Medwell Journals, Journal of Animal and Veterinary Advances

Year: 2015 | Volume: 14 | Issue: 8 | Page No.: 244-249

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά

Την Καθηγήτρια κ. Δέσποινα Περρέα που με δέχτηκε στην ερευνητική της ομάδα και μου έδωσε την δυνατότητα να εκπονήσω την διατριβή μου στο εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνης «Ν.Σ.Χρηστέας» της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, το οποίο και διευθύνει. Την ευχαριστώ για την επίβλεψη και την καθημερινή βοήθεια καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διατριβής, την αστείρευτη συμπαράσταση, εμπιστοσύνη, και αγάπη που μου έδειξε όλα αυτά τα χρόνια.

Την κ. Καλλιόπη Περρέα η οποία ως μέλος του προσωπικού του Εργαστηρίου μου πρόσφερε πολύτιμη βοήθεια για την εκπόνηση της διατριβής, ηθική υποστήριξη και αγάπη.

Το συνάδελφο και αδελφικό φίλο Αντρέα Καρύδη που χάρη στην βοήθεια του ξεκίνησα και ολοκλήρωσα αυτή τη διατριβή.

Τα μέλη της ερευνητικής ομάδας του εργαστηρίου, Άλκηστη Παντοπούλου, Ιωάννη Βλάχο, Σεραφείμ Τσιτσιλώνη, Μαριλίνα Κορού, Ειρήνη Τζανετάκου, Παναγιώτη Κωνσταντόπουλο και Ηλία Δουλάμη για την πολύτιμη τους βοήθεια.

Τον Παναγιώτη Τσακιρόπουλο και τον Νίκο Τσακιρόπουλο, καθώς και το υπόλοιπο προσωπικό του εργαστηρίου Πειραματικής χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας για την συνεχή τους βοήθεια σε όλα τα στάδια της πειραματικής μελέτης.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για τη στήριξη που μου πρόσφερε σε όλο αυτό το διάστημα.

Περιεχόμενα

Συνοτμεύσεις.....	31
Πρόλογος.....	35
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	37
1. Αθηρωμάτωση.....	39
2. Παθογένεση της αθηρωμάτωσης	40
2.1. Ενδοθηλιακά κύτταρα και αθηρωμάτωση.....	40
2.2. Λευκοκύτταρα και αθηρωμάτωση	42
2.3. Λεία μυϊκά κύτταρα και αθηρωμάτωση	43
2.4. Λιπώδης πυρήνας της αθηρωματικής πλάκας.....	44
2.5. Εναπόθεση ασβεστίου στην αθηρωματική πλάκα	45
2.6. Νεοαγγείωση και αιμορραγία εντός της αθηρωματικής πλάκας.....	45
2.7. Αγγειακή αναδιαμόρφωση και ενδοαυλική στένωση	45
3. Ευάλωτη αθηρωματική πλάκα και οξέα ισχαιμικά επεισόδια	46
4. Θεραπευτικές προσεγγίσεις στην αθηρωμάτωση - Ο ρόλος των στατινών.....	47
5. Πειραματικά μοντέλα αθηρωμάτωσης.....	51
5.1. Κουνέλια.....	51
5.2. Χοίροι	52
5.3. Ποντίκια.....	53
6. Λιπώδης ιστός	56
6.1. Λευκός λιπώδης ιστός	56
6.2. Φαίος λιπώδης ιστός.....	58
6.3. Κατανομή του λευκού λιπώδους ιστού	58
7. Ο ρόλος του σπλαχνικού λίπους	60
7.1. Η επίδραση του σπλαχνικού λίπους στον καρδιαγγειακό κίνδυνο	63
7.2. Σπλαχνικό λίπος και μεταβολισμός της LDL χοληστερόλης.....	67
7.3. Σπλαχνικό λίπος και μεταβολισμός της HDL χοληστερόλης.....	69
7.4. Σπλαχνικό λίπος και φλεγμονή	70
8. Ο λιπώδης ιστός σαν ενδοκρινές όργανο	73
8.1. Ο ρόλος των λιποκινών στα καρδιαγγειακά νοσήματα	74
9. Η επίδραση της φυσικής άσκησης στο λιπώδη ιστό.....	76
9.1. Η επίδραση της φυσικής άσκησης στις λιποκίνες	77
10. IL-18.....	79
10.1. Η IL-18 στο μεταβολικό σύνδρομο και στο διαβήτη τύπου 2.....	80

10.2.	Η IL-18 στην καρδιαγγειακή νόσο	81
10.3.	Μηχανισμοί δράσης της IL-18 στο λιπώδη ιστό	82
10.4.	Μηχανισμοί δράσης της IL-18 στις αθηρωματικές βλάβες	84
10.5.	IL-18 και φυσική άσκηση.....	84
10.6.	Η επίδραση των στατινών στην IL-18.....	85
11.	MCP-1	86
11.1.	Βιολογικές λειτουργίες της MCP-1.....	86
11.2.	Ρύθμιση της MCP-1	87
11.3.	Ο ρόλος της MCP-1 στο καρδιαγγειακό σύστημα.....	88
12.	Αδιπονεκτίνη	90
12.1.	Δομή και μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις της αδιπονεκτίνης	90
12.2.	Οι υποδοχείς της αδιπονεκτίνης	92
12.3.	Ο καρδιοπροστατευτικός ρόλος της αδιπονεκτίνης	93
13.	Βισφατίνη	95
13.1.	Δομή της βισφατίνης.....	96
13.2.	Λειτουργίες της βισφατίνης	97
13.3.	Ενζυματική λειτουργία της βισφατίνης	97
13.4.	Βισφατίνη και σιρτουΐνες.....	99
13.5.	Ινσουλινομιμητική λειτουργία της βισφατίνης.....	102
13.6.	Ανοσορυθμιστική λειτουργία της βισφατίνης	105
13.7.	Βισφατίνη και λιπώδης ιστός-παχυσαρκία.....	106
13.8.	Βισφατίνη και μεταβολισμός της γλυκόζης	109
13.9.	Ο ρόλος της βισφατίνης στην καρδιά	111
13.10.	Ο ρόλος της βισφατίνης στα αγγεία	112
13.11.	Βισφατίνη και ενδοθηλιακά κύτταρα	112
13.12.	Βισφατίνη και αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα	114
13.13.	Βισφατίνη και περιαγγειακός λιπώδης ιστός	116
13.14.	Βισφατίνη και αγγειακός τόνος.....	117
13.15.	Βισφατίνη και υπέρταση	118
13.16.	Βισφατίνη και αθηρωμάτωση.....	119
13.17.	Βισφατίνη και ισχαιμική καρδιακή νόσος.....	120
13.18.	Βισφατίνη και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.....	121
14.	Επίλογος	123
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	125

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	127
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	131
1. Ζωικά πρότυπα.....	133
2. Πιλοτικό πείραμα	134
3. Κύριο πείραμα.....	135
3.1. Ομάδες ζωικών προτύπων	135
3.2. Στέγαση	135
3.3. Τροφή	136
3.4. Χορήγηση νερού.....	137
3.5. Μέθοδος χορήγησης της ροσουβαστατίνης.....	137
3.6. Μέθοδος σωματικής άσκησης πειραματόζωων	137
3.7. Αιμοληψίες των ζώων	138
3.8. Ευθανασία των πειραματόζωων.....	139
3.9. Μέτρηση της γλυκόζης.....	139
3.10. Μέτρηση της ολικής χοληστερόλης	140
3.11. Μέτρηση της HDL-χοληστερόλης.....	140
3.12. Μέτρηση των τριγλυκεριδίων	140
3.13. Μέτρηση της LDL-χοληστερόλης.....	141
3.14. Μέτρηση της βισφατίνης (Visfatin).....	141
3.15. Μέτρηση της ολικής αδιπονεκτίνης (Adiponectin).....	142
3.16. Μέτρηση της υψηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνης (Adiponectin HMW)	142
3.17. Μέτρηση της σιρτουΐνης 1 (Sirtuin-1).....	143
4. Στατιστική ανάλυση.....	143
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	147
Μέρος Α'	149
Μέρος Β'	180
Στατιστική Συμπερασματολογία	227
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	237
Συμπεράσματα	245
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	247
SUMMARY	249
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	251

Συντομεύσεις

Adiponectin HMW: Υψηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνη

AdipoR: Adiponectin receptor, υποδοχέας αδιπονεκτίνης

Akt: Protein kinase B, πρωτεϊνική κινάση B

AMP: Adenosine Monophosphate, μονοφωσφορική αδενοσίνη

AMPK: AMP-activated protein kinase, AMP-ενεργοποιούμενη πρωτεϊνική κινάση

AP-1: Activator Protein-1, πρωτεΐνη ενεργοποιητής-1

ApoE: Apolipoprotein E, απολιποπρωτεΐνη E

Asp²¹⁹: Aspartate²¹⁹, Ασπαρτικό²¹⁹

bFGF: Basic Fibroblast Growth Factor, βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας

BMI: Body Mass Index, δείκτης μάζας σώματος

CCR2: C-C Chemokine Receptor 2, υποδοχέας 2 C-C χημοκίνης

CETP: Cholesteryl Ester Transfer Protein, μεταφορική πρωτεΐνη εστέρων χοληστερόλης

CRP: C-Reaction Protein, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Dsba-L: Disulfide-bond A Oxidoreductase-like Protein, πρωτεΐνη τύπου οξειδοοδουκτάσης δισουλφιδικού δεσμού A

eNamp: εξωκυττάρια Namp

ERK: Extracellular signal-Regulated Kinase, κινάση ελεγχόμενη από εξωκυττάριο σήμα

Ero1-La: Endoplasmic reticulum oxidoreductase 1-like protein a, πρωτεΐνη α τύπου οξειδοοδουκτάσης ενδοπλασματικού δικτύου 1

ERp44: Endoplasmic Reticulum protein 44, πρωτεΐνη ενδοπλασματικού δικτύου 44

GSIS: Glucose-Stimulated Insulin Secretion, προκαλούμενη από την γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης

HDL: High-Density lipoprotein, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

HNF1B: Hepatocyte Nuclear Factor 1 homeobox B, ηπατοκυτταρικός πυρηνικός παράγοντας 1 ομοιοακολουθίας B

HNMPA-(AM)₃: Hydroxy-2-Naphtalenyl-Methyl Phosphonic Acid tris Acetoxymethyl ester

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1, διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1

IL: Interleukin, ιντερλευκίνη

iNampt: ενδοκυττάρια Nampt

INF-γ: Interferon-γ, ιντερφερόνη-γ

IRS: Insulin receptor substrate, υπόστρωμα ινσουλινικού υποδοχέα

LDL: Low-Density Lipoproteins, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

MAP kinase: Mitogen-Activated Protein kinase, πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από μιτογόνο

MEK: Mitogen-activated protein kinase kinase, κινάση της κινάσης MAP

MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1, χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων

MCPIP: MCP-1-Induced Protein, MCP-1-επαγόμενη πρωτεΐνη

MMPs: Matrix Metalloproteinases, μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας

mRNA: messenger Ribonucleic Acid, αγγελιαφόρο ριβονουκλεϊκό οξύ

NAD: Nicotinamide Adenine Dinucleotide, νικοτινάμιδο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο

Nampt: Nicotinamide phosphoribosyltransferase, νικοτινάμιδο φωσφορυβοσυλ-τρανσφεράση

NF-κB: Nuclear Factor kappa B, πυρηνικός παράγοντας κάπα Β

NMN: Nicotinamide Mononucleotide, μονονουκλεοτίδιο νικοτιναμιδίου

Nmnat: Nicotinamide Mononucleotide Adenylyltransferase, νικοτινάμιδο-μονονουκλεοτίδιο-αδεनυλο-τρανσφεράση

NO: Nitric Oxide, νιτρικό οξείδιο

NOS: Nitric Oxide Synthase, συνθετάση του νιτρικού οξειδίου

PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1, αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1

PARP: Poly ADP-ribose polymerase, πολυμεράση της πολυ αδενοφωσφορικής ριβόζης

PBEF: Pre-B cell Colony-Enhancing factor, παράγοντας ανάπτυξης για τα πρόωμα Β κύτταρα

PDGF: Platelet-Derived Growth Factor, προερχόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας

Phe¹⁹³: Phenylalanine¹⁹³, Φαινυλαλανίνη¹⁹³

PI3K: Phosphoinositide 3-kinase, κινάση της 3-φωσφορικής ινοσιτόλης

PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated receptor, ενεργοποιημένος υποδοχέας των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων

PRPP: Phosphoribosyl Pyrophosphate, 5-φωσφορυβοςυλ-1-πυροφωσφορικό

RBP4: Retinol binding protein-4, δεσμευτική πρωτεΐνη ρετινόλης-4

ROS: Reactive Oxygen Species, ενεργείς μορφές οξυγόνου

SCF: Stem Cell Factor, παράγοντας βλαστοκυττάρων

Sirt: Sirtuin, σιρτουΐνη

SR-A: Scavenger Receptor-A, υποδοχέας καθαριστής-A

Th: βοηθητικά T κύτταρα

THP-1: κυτταρική σειρά από ανθρώπινα μονοκύτταρα που προέρχονται από ασθενείς με οξεία μονοκυτταρική λευχαιμία

Tyr¹⁸: Tyrosine¹⁸, Τυροσίνη¹⁸

TNF-α: Tumor Necrosis Factor-α, παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α

UCP-1: Uncoupling Protein-1, αποσυζευκτική πρωτεΐνη-1

VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1, μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

VLDL: Very Low-Density Lipoprotein, πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες

JNK: c-Jun N-terminal kinase, κινάση c-Jun N-terminal

LKB1: Liver Kinase B1, ηπατική κινάση B1

Πρόλογος

Η αθηρωμάτωση είναι μία προοδευτική, πολυπαραγοντική νόσος που αρχίζει κατά την παιδική ηλικία και καταλήγει σε μια σειρά από σοβαρές αγγειακές παθήσεις που ξεκινούν να εκδηλώνονται από την μέση ηλικία και αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου και αναπηρίας στις αναπτυγμένες κοινωνίες παγκοσμίως. Στις καρδιαγγειακές παθήσεις περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων η στεφανιαία νόσος, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και η περιφερική αγγειοπάθεια που αποτελούν σοβαρές παθήσεις των παραγωγικών ηλικιών. Στην Ελλάδα περίπου 50.000 άτομα πεθαίνουν κάθε χρόνο από καρδιαγγειακές παθήσεις, εκ των οποίων τα περίπου 17.000 από ισχαιμία του μυοκαρδίου. Περίπου 1 στους 3 θανάτους διεθνώς και 1 στους 2 θανάτους στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στην Ελλάδα προκαλείται από καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν ένα μείζον ιατρικό πρόβλημα που κατ' επέκταση έχει κοινωνικές και οικονομικές διαστάσεις, με δεδομένο ότι προσβάλλονται οι πλέον παραγωγικές ηλικίες. Πέρα από το ανυπολόγιστο κόστος σε ανθρώπινες ζωές, ευθύνονται έμμεσα για οικονομικές ζημιές ύψους δισεκατομμυρίων ευρώ, εξαιτίας των απολεσθέντων παραγωγικών ετών εκατομμυρίων εργαζομένων, όσο και άμεσα επιβαρύνοντας το σύστημα Υγείας και Κοινωνικής Πρόνοιας με τα έξοδα νοσηλείας, περίθαλψης και πρόωρων συνταξιοδοτήσεων [1].

Η πολυπαραγοντική φύση της αθηρωματικής νόσου καθιστά δύσκολη τόσο την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση, όσο και την αποτελεσματική θεραπεία της. Τα τελευταία χρόνια, έχουν ενταθεί οι ερευνητικές προσπάθειες με σκοπό να αποσαφηνιστεί η παθογένεια της αθηρωματικής νόσου και να διερευνηθούν οι παράγοντες που προδιαθέτουν στην δημιουργία και εξέλιξη της. Ο ρόλος του σπλαγχνικού λίπους στην παθογένεση των μεταβολικών και καρδιαγγειακών παθήσεων, έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας. Ο λιπώδης ιστός είναι ένα σημαντικό ενδοκρινές όργανο που κατέχει κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης, εκκρίνοντας μία σειρά από βιολογικά δραστικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην παθογένεση διαφόρων επιπλοκών της παχυσαρκίας, όπως

στην υπερλιπιδαιμία, το διαβήτη και την αθηροσκλήρωση [2]. Η βισφατίνη φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της αθηρωμάτωσης, αφού έχει βρεθεί να εμπλέκεται σε μηχανισμούς φλεγμονής, ενδοθηλιακής βλάβης και αποσταθεροποίησης της αθηρωματικής πλάκας. Παρόλη την συνεχιζόμενη επιστημονική έρευνα γύρω από αυτό το μόριο, ο ρόλος του στην αθηρωμάτωση παραμένει ασαφής, γεγονός που καθιστά άμεση την ανάγκη πραγματοποίησης νέων μελετών [3].

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Αθηρωμάτωση

Η αθηρωμάτωση είναι μια σύνθετη, χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή που προσβάλλει τις μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηρίες. Η αθηρωμάτωση είναι με διαφορά η συχνότερη υποκείμενη αιτία της στεφανιαία νόσου, της καρωτιδικής νόσου και της περιφερικής αρτηριακής νόσου. Υπολογίζεται ότι η αθηρωμάτωση θα αποτελέσει την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως το 2020 [4]. Στην αθηρωμάτωση αναπτύσσονται βλάβες ή πλάκες στα αγγεία, που αποτελούνται κυρίως από κύτταρα του αίματος, αφρώδη κύτταρα, λιπίδια και πρωτεΐνες, με συσσώρευση ασβεστίου [5]. Σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου παρατηρούνται δευτερογενείς μεταβολές στον μέσο χιτώνα των αρτηριών, που ευθύνονται για την αναδιαμόρφωση του τοιχώματος του αγγείου κατά την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας [6]. Οι αθηρωματικές πλάκες χαρακτηρίζονται από ετερογένεια στην μορφολογία και στη σύνθεση τους. Η σύνθεση της πλάκας και η τάση για ρήξη είναι καθοριστικοί παράγοντες που σχετίζονται με την πρόκληση οξέων ισχαιμικών επεισοδίων. Στις στεφανιαίες αρτηρίες, οι ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες χαρακτηρίζονται από λεπτή ινώδη κάψα, μεγάλο λιπώδη πυρήνα και έντονη διήθηση από μακροφάγα. Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα συχνά είναι αποτέλεσμα της ρήξης αυτών των ευάλωτων πλακών, που οδηγούν σε θρόμβωση [7].

Η αθηρωμάτωση ξεκινάει από την διαταραχή στην λειτουργία του ενδοθηλίου, λόγω οξειδωτικού στρες που σχετίζεται με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο [8]. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διευκολύνει την εναπόθεση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων (LDL) στον έσω χιτώνα του αγγείου, όπου είναι επιρρεπή σε οξειδωτική τροποποίηση από τις ενεργείς μορφές οξυγόνου (ROS: Reactive Oxygen Species) και από τα ένζυμα που απελευθερώνονται από τα κύτταρα φλεγμονής [9]. Τα μακροφάγα σταδιακά προσλαμβάνουν τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Η συνεχής ενδοκυττάρια συσσώρευση λιπιδίων προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοπλασματικού δικτύου, με αποτέλεσμα την απόπτωση

των αφρωδών κυττάρων [10]. Ωστόσο, έχουν περιγραφεί διάφορες εκτροπές των αφρωδών κυττάρων, όπως είναι η ανεπάρκεια των αποπτωτικών παραγόντων, που προλαμβάνουν την κυτταρική απόπτωση και συμβάλλουν στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης [11]. Στην προχωρημένη αθηρωμάτωση, η απομάκρυνση των αποπτωτικών κυττάρων από τα φαγοκύτταρα είναι μειωμένη, με συνέπεια τα αποπτωτικά κύτταρα να υφίστανται δευτερογενή νέκρωση και να συσσωρεύονται στον νεκρωτικό πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας, ενισχύοντας την ενεργοποίηση της φλεγμονής. Η ισχυρή αυτή ενεργοποίηση της φλεγμονής παίζει κεντρικό ρόλο στην αποσταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών, με αποτέλεσμα την διάβρωση και τη ρήξη τους, που οδηγεί στα οξεία καρδιαγγειακά επεισόδια.

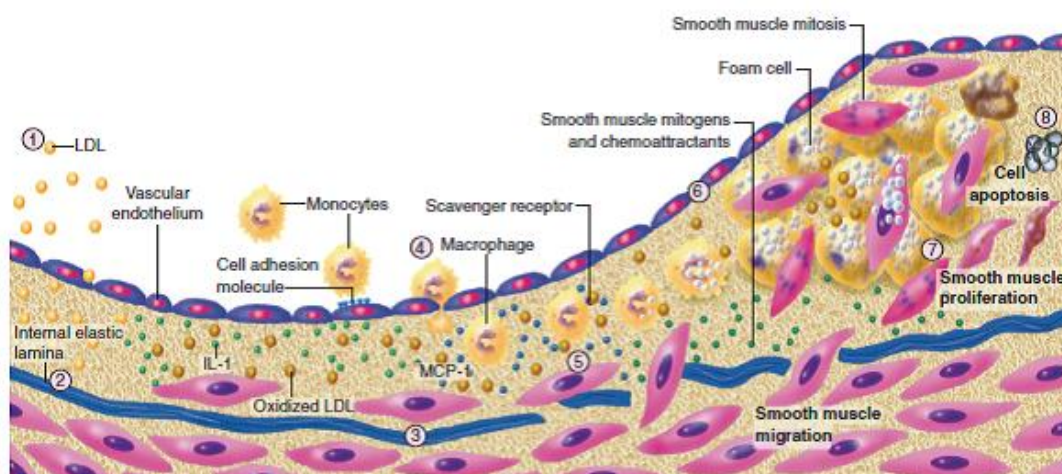
2. Παθογένεση της αθηρωμάτωσης

Η αθηρωμάτωση είναι μια χρόνια ανοσοφλεγμονώδης νόσος των μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηριών. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λευκοκύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα παίζουν κριτικό ρόλο στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης. (Εικόνα 1)

2.1. Ενδοθηλιακά κύτταρα και αθηρωμάτωση

Αρχικά οι αθηρωματικές βλάβες αναπτύσσονται κάτω από ένα ανέπαφο, αλλά ενεργοποιημένο και δυσλειτουργικό ενδοθήλιο. Αργότερα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να εξαφανιστούν, με αποτέλεσμα την δημιουργία προχωρημένων βλαβών με ή χωρίς προσκόλληση αιμοπεταλίων στον εκτεθειμένο υπενδοθηλιακό ιστό [12]. Ανάλογα με το μέγεθος και την συγκέντρωση τους στο πλάσμα, τα σωματίδια των λιποπρωτεϊνών εισέρχονται στο χώρο κάτω από το ενδοθήλιο, όπου οι αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες τροποποιούνται και γίνονται κυτταροτοξικές, προφλεγμονώδεις και χημειοτακτικές. Η αθηρογόνος τροποποίηση των LDL σωματιδίων περιλαμβάνει την οξείδωση μέσω της μυελουπεροξειδάσης, της 15-λιποξυγενάσης και της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (NOS) [13]. Το νιτρικό οξείδιο παράγεται από

τα ενδοθηλιακά κύτταρα και από τα μακροφάγα, και φαίνεται ότι ασκεί τόσο προστατευτική, όσο και αθηρογόνο δράση, ανάλογα με την πηγή από την οποία παράγεται. Το νιτρικό οξύ που παράγεται από την ενδοθηλιακή NOS έχει αγγειοδιασταλτική δράση και είναι δυνητικά αθηροπροστατευτικό μόριο. Αντίθετα, το νιτρικό οξύ που παράγεται από την NOS των μακροφάγων είναι δυνητικά αθηρογόνο.



Εικόνα 1. Εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας. 1. Συγκέντρωση λιποπρωτεϊνών με συνοδό τροποποίηση 2. Οξειδωτικό στρες 3. Κυττοκίνες που επάγουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης και χημειοτακτικών παραγόντων 4. Μονοκύτταρα του αίματος εισέρχονται στο αρτηριακό τοίχωμα 5. Υποδοχείς που διαμεσολαβούν την είσοδο τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών και τον σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων 6. Λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν από τον μέσο χιτώνα στον έσω 7. Τα λεία μυϊκά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και προάγουν την παραγωγή της εξωκυττάριας ουσίας 8. Στα τελευταία στάδια πραγματοποιείται ασβέστωση που σε συνδυασμό με την ίνωση και την απόπτωση των λείων μυϊκών κυττάρων σχηματίζεται η ινώδης κάψα που περιλαμβάνει τον πλούσιο σε λίπος πυρήνα. [14]

Το ενδοθήλιο ενεργοποιείται από αθηρογόνα και προφλεγμονώδη ερεθίσματα, και η αυξάνεται η έκφραση των μορίων προσκόλλησης (κυρίως του VCAM-1, Vascular Cell Adhesion Molecule-1), με αποτέλεσμα την προσκόλληση μονοκυττάρων και T-λεμφοκυττάρων. Επιπλέον, εκτός του VCAM-1, και άλλα μόρια προσκόλλησης, όπως το ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) και οι σελεκτίνες P και E (P-selectin, E-selectin), πιθανόν να συνεισφέρουν στην προσκόλληση των κυττάρων του αίματος στις αθηρωματικές βλάβες [15]. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία όπως εκτιμάται κλινικά (διαταραχή της αγγειοδιαστολής δια μέσω του νιτρικού οξείδιου), προβλέπει κλινικά αθηροθρομβωτικά επεισόδια. Ωστόσο, οι αντιφλεγμονώδεις και

αντιθρομβωτικές ιδιότητες του ενδοθηλίου πιθανόν να είναι πιο σημαντικές από την αγγειοδιασταλτική του δράση [16].

2.2. Λευκοκύτταρα και αθηρωμάτωση

Μια από τις πιο πρώιμες κυτταρικές απαντήσεις στην αθηρογένεση είναι η εστιακή συσσώρευση των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων και των T-λεμφοκυττάρων [5]. Η επιμονή της παραπάνω κυτταρικής απάντησης φαίνεται να σχετίζεται με την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου. Τα B-λεμφοκύτταρα σπάνια εμφανίζονται στον έσω χιτώνα, ωστόσο μπορεί να είναι παρόντα στον έξω χιτώνα, δίπλα σε προχωρημένες βλάβες του έσω χιτώνα [17]. Στις αθηρωματικές πλάκες, και ιδίως σε αυτές που προκαλούν οξεία ισχαιμικά επεισόδια, μπορεί να ανευρεθούν ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα [18]. Τα ουδετερόφιλα είναι σπάνια στις ανεπίπλεκτες αθηρωματικές βλάβες, αλλά έχουν περιγραφεί σε αθηρωματικές πλάκες στα στεφανιαία αγγεία που έχουν υποστεί θρόμβωση, πιθανόν ως απάντηση στην ρήξη της πλάκας [19].

Η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο δεν αρκεί για να φτάσουν στην βλάβη, και απαιτείται μετανάστευση δια μέσω του ενδοθηλίου. Για την μετανάστευση των λευκοκυττάρων είναι απαραίτητες οι χημειοτακτικές πρωτεΐνες. Οι πιο σημαντικές χημειοτακτικές πρωτεΐνες είναι η οξειδωμένη LDL και η χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1) [5]. Η MCP-1 είναι μια ισχυρή χημοκίνη, και η έκφραση του υποδοχέα της στα μονοκύτταρα/μακροφάγα CCR2 (C-C Chemokine Receptor 2) αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό κατά την διάρκεια της εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας. Η MCP-1 προσελκύει ισχυρά τα μονοκύτταρα και τα T-λεμφοκύτταρα, αλλά όχι τα ουδετερόφιλα και τα B-λεμφοκύτταρα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα, καθώς και τα μακροφάγα συνεισφέρουν στην υπερέκφραση της MCP-1 στην αθηρωμάτωση. Επίσης, οι κυττοκίνες (όπως η ιντερλευκίνη-8) παίζουν και αυτές ρόλο στην διακίνηση των μονοκυττάρων-μακροφάγων [13].

Εντός του έσω χιτώνα, τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα και προσλαμβάνουν τις αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες μέσω των λεγόμενων

υποδοχέων καθαριστών, όπως ο SR-A (Scavenger Receptor-A) και ο CD36. Η ανάπτυξη των μακροφάγων που περιέχουν μεγάλες ποσότητες εστέρων χοληστερόλης (αφρώδη κύτταρα) είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα τόσο των πρώιμων, όσο και των όψιμων αθηρωματικών βλαβών. Δεδομένου ότι η έκφραση των υποδοχέων καθαριστών δεν μειώνεται από την ενδοκυττάρια συσσώρευση χοληστερόλης, τα μακροφάγα συνεχίζουν να προσλαμβάνουν λιποπρωτεΐνες μέχρι να επέλθει ο θάνατος τους. Ο θάνατος των μακροφάγων λόγω απόπτωσης και νέκρωσης συμβάλλει στον σχηματισμό ενός μαλακού και αποσταθεροποιημένου πυρήνα στην αθηρωματική πλάκα. Επιπλέον, τα μακροφάγα ασκούν αποσταθεροποιητική και θρομβογόνο δράση, καθώς εκφράζουν μεταλλοπρωτεΐνάσες της εξωκυττάριας ουσίας (Matrix Metalloproteinases, MMPs) και ιστικό παράγοντα [5].

Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος είναι συνεχής στην αθηρωμάτωση. Παρά το γεγονός ότι τα λεμφοκύτταρα δεν είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης, το ανοσοποιητικό σύστημα ρυθμίζει την εξέλιξη της νόσου. Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός από υποψήφια αντιγόνα στην βλάβη που θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνα για την ανοσο-ενεργοποίηση, συμπεριλαμβανομένων των τροποποιημένων LDL, των πρωτεϊνών του θερμικού σοκ (Heat-Shock Proteins), της B-2-γλυκοπρωτεΐνης I, και των μικροβιακών αντιγόνων [15] [20].

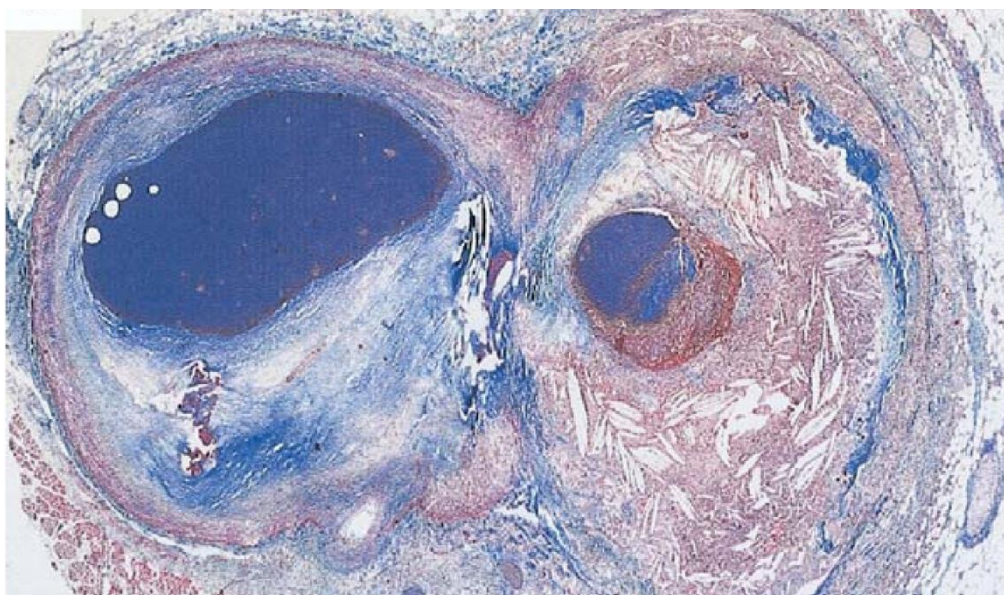
2.3. Λεία μυϊκά κύτταρα και αθηρωμάτωση

Στις λιπώδεις γραμμώσεις, δηλαδή στις πρώιμες ασυμπτωματικές αθηρωματικές αλλοιώσεις, συμμετέχουν μόνο τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, τα λεία μυϊκά κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος ενεργοποιούνται και προκαλούν ίνωση. Αυτά τα κύτταρα είναι υπεύθυνα για την επούλωση και την επισκευή μετά από αρτηριακό τραυματισμό. Εάν τα αθηρογόνα ερεθίσματα παραμένουν με την πάροδο των ετών, όπως συμβαίνει συχνά, η επανορθωτική απάντηση μπορεί να είναι τόσο εκσεσημασμένη, ώστε να μειωθεί η διάμετρος του αυλού του αγγείου, να μειωθεί ροή του αίματος, και να προκληθεί ισχαιμία. Παρ' όλα αυτά, τα λεία

μυϊκά κύτταρα και η ίνες κολλαγόνου που παράγουν, παρέχουν σταθερότητα στις αθηρωματικές πλάκες και προλαμβάνουν την ρήξη και την θρόμβωση [21].

2.4. Λιπώδης πυρήνας της αθηρωματικής πλάκας

Νωρίς στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης, οι λιποπρωτεΐνες εκκαθαρίζονται από τον έσω χιτώνα του αγγείου από τα μακροφάγα, δημιουργώντας τα αφρώδη κύτταρα. Αυτή η αρχικά προστατευτική λειτουργία, μπορεί να μετατραπεί σε επιζήμια, καθώς ο θάνατος των αφρωδών κυττάρων δημιουργεί έναν λιπώδη, μαλακό, αποσταθεροποιημένο και νεκρωτικό πυρήνα μέσα στην αθηρωματική πλάκα. (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Αθηρωματικές πλάκες σε νεκροτομικό παρασκεύασμα. Διατομή μιας στεφανιαίας αρτηρίας ακριβώς μετά από διχασμό. Η αθηρωματική πλάκα στα αριστερά (περισπωμένη αρτηρία) είναι ινωτική και εν μέρει ασβεστωμένη, ενώ η πλάκα στα δεξιά (επιχειλίου κλάδος) είναι πλούσια σε λίπος με υπερκείμενο θρόμβο. Τρίχρωμη χρώση, χρώση του κολλαγόνου μπλε και του θρόμβου κόκκινο. [22]

Οι αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες μπορούν, επίσης, να συσσωρεύονται εντός του έσω χιτώνα, χωρίς να περάσουν πρώτα από τα αφρώδη κύτταρα. Ο πλούσιος σε λιπίδια αθηρωματικός πυρήνας δεν έχει αγγεία, είναι μαλακός και στερείται της στήριξης από το κολλαγόνο. Το μέγεθος του έχει κριτική σημασία για την σταθερότητα της πλάκας [23].

2.5. Εναπόθεση ασβεστίου στην αθηρωματική πλάκα

Η εστιακή εναπόθεση ασβεστίου στις αθηρωματικές πλάκες είναι πολύ συχνή και αυξάνεται με την ηλικία [24]. Η ασβέστωση στις στεφανιαίες αρτηρίες σχεδόν πάντα προκαλείται από αθηρωμάτωση, ενώ η ασβέστωση του μέσου χιτώνα (ασβέστωση Mönckeberg's) είναι εξαιρετικά σπάνια. Κλινικές παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι οι ένοχες βλάβες που είναι υπεύθυνες για οξεία στεφανιαία σύνδρομα είναι γενικά λιγότερο ασβεστοποιημένες, σε σχέση με αυτές που προκαλούν σταθερή στηθάγχη [25].

2.6. Νεοαγγείωση και αιμορραγία εντός της αθηρωματικής πλάκας

Η νεοαγγείωση είναι συχνή στην προχωρημένη αθηρωμάτωση. Πιθανόν είναι ένας δείκτης συνεχιζόμενης νόσου, και συνήθως χαρακτηρίζει πλάκες υψηλού κινδύνου [26] [27]. Ο πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων συνήθως προέρχεται από τα αγγεία του έξω χιτώνα (vasa vasorum), και επεκτείνεται μέσω του μέσου χιτώνα στην βάση της πλάκας, όπου η νεοαγγείωση είναι πιο εμφανής. Τα νέα μικρά αγγεία είναι εύθραυστα και εκφράζουν κυτταρικά μόρια προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1), με αποτέλεσμα την τοπική εξαγγείωση πρωτεϊνών του πλάσματος, ερυθροκυττάρων (αιμορραγία) και κυττάρων φλεγμονής. Συνεπώς, η νεοαγγείωση και η φλεγμονή συχνά συνυπάρχουν και μπορεί να οδηγήσουν σε ταχεία εξέλιξη της πλάκας [28].

2.7. Αγγειακή αναδιαμόρφωση και ενδοαυλική στένωση

Κατά την διάρκεια της εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας προκαλείται αναδιαμόρφωση της αρτηρίας, που μπορεί να είναι εκτατική ή συμπιεστική. Η εκτατική αναδιαμόρφωση της αρτηρίας διατηρεί ένα σχεδόν φυσιολογικό αυλό και σχετίζεται με ευάλωτη αθηρωματική πλάκα και κλινική αστάθεια, ενώ η περιοριστική αναδιαμόρφωση σχετίζεται με σοβαρότερη στένωση του αυλού και συχνότερα παρατηρείται σε ινοασβεστωμένες σταθερές πλάκες [29]. Το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης έχουν συνδεθεί με συμπιεστική

αναδιαμόρφωση, ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί ο λόγος για τον οποίο συμβαίνουν αυτά τα δυο διαφορετικά είδη αγγειακής αναδιαμόρφωσης.

3. Ευάλωτη αθηρωματική πλάκα και οξέα ισχαιμικά επεισόδια

Οι αθηρωματικές πλάκες χαρακτηρίζονται από ετερογένεια στην μορφολογία και στη σύνθεση τους. Η σύνθεση της πλάκας σχετίζεται με την πρόκληση οξέων ισχαιμικών επεισοδίων. Στις στεφανιαίες αρτηρίες οι ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες χαρακτηρίζονται από λεπτή ινώδη κάψα, μεγάλο λιπώδη πυρήνα και έντονη διήθηση από κύτταρα φλεγμονής. Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα συχνά είναι αποτέλεσμα της ρήξης αυτών των ευάλωτων αθηρωματικών πλακών που προκαλεί θρόμβωση. Η οξεία θρόμβωση στις στεφανιαίες αρτηρίες προκαλείται από την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, του ινώδους, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των κυττάρων φλεγμονής. Οι κυριότεροι παθογενετικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την οξεία θρόμβωση είναι η ρήξη και η διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας [30].

Η ρήξη της πλάκας αποτελεί τον πιο συχνό μηχανισμό πρόκλησης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Η ρήξη προέρχεται από την έκκριση πρωτεολυτικών ενζύμων από τα μακροφάγα, όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, που αποδομούν το κολλαγόνο και την ελαστίνη της εξωκυττάριας ουσίας. Επιπλέον, η απόπτωση και οι τοπικές ρεολογικές δυνάμεις που περιλαμβάνουν και τον αγγειακό σπασμό συνεισφέρουν στην ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Μορφολογικά παρατηρείται ρήξη της λεπτής ινώδους κάψας και ενδοαυλικός θρόμβος που βρίσκεται σε επαφή με τον νεκρωτικό πυρήνα. Η ινώδης κάψα αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου I και παρουσιάζει διήθηση από μακροφάγα και λεμφοκύτταρα ενώ απουσιάζουν τα λεία μυϊκά κύτταρα. Μετά την ρήξη προκαλείται είσοδος αίματος από τον αυλό του αγγείου στον νεκρωτικό πυρήνα με συνέπεια να έρχεται σε επαφή με τον ιστικό παράγοντα και με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό θρόμβου [31].

Η διάβρωση της πλάκας αποτελεί την δεύτερη συχνότερη βλάβη που προκαλεί οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Στην περίπτωση αυτή δεν παρατηρείται ρήξη της ινώδους κάψας και επικοινωνία μεταξύ του αυλού και του νεκρωτικού

πυρήνα. Οι βλάβες που υφίστανται διάβρωση, σε αντίθεση με τη ρήξη, είναι πρώιμες και χαρακτηρίζονται από πάχυνση του έσω χιτώνα χωρίς μεγάλο νεκρωτικό πυρήνα, αιμορραγία ή ασβέστωση. Επιπλέον, δεν παρατηρούνται ή υπάρχουν ελάχιστα μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα. Η επιφάνεια του αυλού που έχει διαβρωθεί, διαχωρίζεται από το αίμα με θρόμβο πλούσιο σε αιμοπετάλια που προσκολλάται στις πρωτεογλυκάνες του έσω χιτώνα. Η απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων επιτρέπει στο αίμα να έρθει σε επαφή με το κολλαγόνο και να διεγείρει την δημιουργία θρόμβου. Η διάβρωση σχετίζεται με το κάπνισμα και συμβαίνει συχνότερα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [32].

4. Θεραπευτικές προσεγγίσεις στην αθηρωμάτωση - Ο ρόλος των στατινών

Η ανάπτυξη ειδικών θεραπειών με στόχο την σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας αποτελεί βασικό στόχο της προληπτικής καρδιολογίας, προκειμένου να μειωθεί η επίπτωση των οξέων ισχαιμικών επεισοδίων στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει την ευεργετική δράση των στατινών, των αντιαιμοπεταλιακών και των ανθυπερτασικών φαρμάκων στην μείωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, και ως εκ τούτου, οι τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την χορήγηση τους στους ασθενείς με αθηρωματική αγγειακή νόσο [33]. Ο πρωταρχικός στόχος αυτών των θεραπειών είναι να αντιμετωπίσουν τους παράγοντες που συμβάλλουν στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης, όπως την υπερχοληστερολαιμία, την αρτηριακή υπέρταση και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Η αθηρωμάτωση είναι μια φλεγμονώδης νόσος, και η φλεγμονή εμπλέκεται σε όλα τα στάδια της εξέλιξής της, από την δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας μέχρι την ρήξη της. Πολλοί τύποι κυττάρων που προέρχονται από τις σειρές των μονοκυττάρων/μακροφάγων έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεση της αθηρωμάτωσης, όπως επίσης, και πολλές χημοκίνες, κυττοκίνες και μόρια προσκόλλησης που προέρχονται από το τοίχωμα του αγγείου ή από ιστούς που συνδέονται με τον καρδιαγγειακό

κίνδυνο όπως ο λιπώδης ιστός [34]. Με αυτή τη βάση, έχει υποτεθεί ότι η στόχευση διαφόρων φλεγμονωδών μονοπατιών θα μπορούσε να έχει αποτελεσματικότητα στην θεραπεία και την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αναστολή του κεντρικού ανοσολογικού μονοπατιού που συνδέει την ιντερλευκίνη-1 (IL-1), τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF-α) και την ιντερλευκίνη-6 (IL-6), θα μπορούσε να αποτελέσει στόχο για προστασία από αθηροθρομβωτικά επεισόδια [35]. Επίσης, έχει προταθεί ως θεραπευτική επιλογή η χρήση της P-σελεκτίνης, των αναστολέων των λευκοτριενίων, των σερπινών και της κολχικίνης [36].

Οι στατίνες είναι φάρμακα που μειώνουν ισχυρά την LDL-χοληστερόλη και έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε διάφορες ομάδες ασθενών. Δεδομένα από κλινικές και πειραματικές μελέτες, έχουν δείξει ότι οι στατίνες έχουν και άλλες πλειοτροπικές δράσεις, όπως η αντιφλεγμονώδης, η αντιθρομβωτική και η αντιοξειδωτική τους δράση [37]. Ο κύριος μηχανισμός δράσης των φαρμάκων αυτών είναι η αναστολή της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλο συνενζύμου A (HMG-CoA), με αποτέλεσμα την αναστολή της μετατροπής του HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ, με τελική συνέπεια την αναστολή της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Πολλές από τις πλειοτροπικές δράσεις των στατινών σχετίζονται με την αναστολή του μονοπατιού του μεβαλονικού οξέος [38].

Οι στατίνες ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση, και η δράση αυτή πιστεύεται ότι αποτελεί σημαντικό συστατικό της αποτελεσματικότητας τους. Τα φάρμακα αυτά μειώνουν την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η οποία είναι ένας δείκτης φλεγμονής [39]. Πέρα από την CRP, οι στατίνες αναστέλλουν πολλές φλεγμονώδεις διεργασίες, όπως την κυτταρική μετανάστευση και προσκόλληση, και μειώνουν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυττοκινών, όπως ο TNF και η IL-6 [40]. Οι στατίνες μειώνουν την CRP ανάλογα με τη δραστηριότητα και τη δόση τους, ωστόσο, το μέγεθος της μείωσης της CRP δεν μπορεί να προβλεφθεί με βάση την μείωση της LDL-χοληστερόλης. Οι πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τις επαγόμενες από τις στατίνες μεταβολές στην LDL-χοληστερόλη είναι ξεχωριστοί και διακριτοί από αυτούς που επηρεάζουν τις μεταβολές της CRP

[41]. Η μελέτη JUPITER για την πρωτογενή πρόληψη έδειξε ότι η χορήγηση στατίνης σε άτομα με υψηλά επίπεδα φλεγμονής αποτρέπει τα καρδιαγγειακά επεισόδια και μειώνει την θνησιμότητα από κάθε αιτία, ακόμα και στα άτομα που ήδη είχαν χαμηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης [42]. Επιπλέον, η ίδια μελέτη έδειξε ότι η μεγαλύτερη μείωση του απόλυτου κινδύνου που σχετιζόταν με την θεραπεία με στατίνη παρατηρήθηκε μεταξύ των ατόμων με τα υψηλότερα επίπεδα φλεγμονής κατά την έναρξη [43]. Στην μελέτη PROVE-IT TIMI 22, οι μεγαλύτερες μειώσεις στον σχετικό κίνδυνο παρατηρήθηκαν σε αυτούς που όχι μόνο μείωσαν την LDL-χοληστερόλη κάτω από 70mg/dL, αλλά που παράλληλα μείωσαν την CRP κάτω από 1mg/L [44]. Οι προηγούμενες καθώς και άλλες παρατηρήσεις, παρέχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η μείωση των λιπιδίων που επιτυγχάνουν οι στατίνες είναι εν μέρει μια αντιφλεγμονώδης θεραπεία [45]. Η εντατικοποίηση της θεραπείας με στατίνη έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία μείωση της αθηρωματικής φλεγμονής, όπως απεικονίζεται με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με ταυτόχρονη υπολογιστική τομογραφία με φθόριο-δεοξυ-γλυκόζη [46]. Οι μηχανισμοί για την αντιφλεγμονώδη δράση των στατινών περιλαμβάνουν την εξασθενημένη πρενυλίωση των μικρών G πρωτεϊνών και την έκφραση μεταγραφικών παραγόντων όπως του παράγοντα Kruppel-like factor 2, ο οποίος προάγει την μεταγραφή γονιδίων που σχετίζονται με αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις λειτουργίες [47] [48].

Οι στατίνες, εκτός της αντιφλεγμονώδους δράσης, αποκαθιστούν την ενδοθηλιακή λειτουργία, σταθεροποιούν τις ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες και ανταγωνίζονται την λειτουργία των αιμοπεταλίων [49]. Η αντιαθηρογόνος δράση των στατινών επιτυγχάνεται μέσω της αύξησης των αντιαθηρογόνων παραγόντων, όπως του νιτρικού οξειδίου (NO), της προστακυκλίνης και της θρομβομοντουλίνης, αλλά και μέσω της μείωσης των αθηρογόνων παραγόντων, όπως της ενδοθηλίνης, της αγγειοτενσίνης II, του ανιόντος υπεροξειδίου, του πυρηνικού παράγοντα κάπα Β (NF-kB, Nuclear Factor kappa B) και του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1, Plasminogen Activator Inhibitor-1) [50]. Επιπλέον, οι στατίνες βελτιώνουν την λειτουργία του ενδοθηλίου μέσω της αντιοξειδωτικής τους δράσης. Συγκεκριμένα, ενισχύουν την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή αναστέλλοντας την παραγωγή των

ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS). Πειραματικά μοντέλα θεραπείας με στατίνη, έδειξαν βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω αύξησης της παραγωγής του NO και μείωσης του οξειδωτικού στρες [51].

5. Πειραματικά μοντέλα αθηρωμάτωσης

Η πρώτη μαρτυρία για πρόκληση αθηρωμάτωσης σε πειραματόζωα χρονολογείται το 1908, όταν ο Ignatowski ανέφερε πάχυνση του έσω χιτώνα της αορτής με ανάπτυξη μεγάλων διαυγών κυττάρων σε κονίκλους στους οποίους εφαρμόστηκε δίαιτα πλούσια σε ζωικές πρωτεΐνες [52]. Έκτοτε, η μελέτη και άλλων ζωικών προτύπων (τρωκτικά, γουρούνια, πτηνά, πρωτεύοντα θηλαστικά) έχει δώσει πολύτιμες πληροφορίες για την αιτιοπαθογένεια της αθηρωμάτωσης, συμβάλλοντας στην εξέλιξη νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων [53]. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα ζωικά μοντέλα αθηρωμάτωσης είναι τα κουνέλια, οι χοίροι και τα ποντίκια.

5.1. Κουνέλια

Το κουνέλι έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως πειραματικό μοντέλο για την μελέτη της αθηρωμάτωσης και έχει το πλεονέκτημα ότι συνδυάζει χαμηλό κόστος και ικανό μέγεθος ώστε να επιτρέπει πειραματικούς χειρισμούς [54]. Επιπλέον, παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με τον άνθρωπο στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και πιο συγκεκριμένα: 1) οι λιποπρωτεΐνες που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β είναι παρόμοιες στον άνθρωπο και στο κουνέλι [55], 2) στο κουνέλι όπως και στον άνθρωπο το ήπαρ παράγει VLDL που περιέχει απολιποπρωτεΐνη Β-100 [56] και 3) στο πλάσμα τόσο του ανθρώπου όσο και του κουνελιού υπάρχει σε αφθονία η μεταφορική πρωτεΐνη εστέρων χοληστερόλης (CETP), η οποία είναι ένα ένζυμο που μεταφέρει εστέρες χοληστερόλης από την HDL στην VLDL και στην LDL [57].

Ως χορτοφάγο ζώο, το κουνέλι δεν έχει προδιάθεση για αθηρωμάτωση και προκειμένου να παρουσιάσει αγγειακές αλλοιώσεις απαιτείται δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε χοληστερόλη [58]. Ακόμα και με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε χοληστερόλη τα κουνέλια αναπτύσσουν υπερχοληστερολαιμία και αθηρωματικές βλάβες στην αορτή, οι οποίες ξεκινούν σαν λιποειδείς γραμμώσεις στον έσω χιτώνα και όσο αυξάνεται η περιεκτικότητα της τροφής σε χοληστερόλη μπορεί να εξελιχθούν σε

αθηρωματικές πλάκες [59]. Οι βλάβες αυτές μοιάζουν, τουλάχιστον μερικώς, με αυτές που παρατηρούνται στους ανθρώπους κυρίως σε ότι αφορά την ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διεργασίας. Ωστόσο παρουσιάζουν αυξημένη εναπόθεση λίπους και αυξημένη συσσώρευση μακροφάγων σε σύγκριση με τους ανθρώπους ενώ τα επίπεδα της χοληστερόλης στο πλάσμα των κουνελιών είναι υπερβολικά αυξημένα [60].

Προκειμένου να μελετηθεί εκτενώς η σχέση μεταξύ της διαταραχής του μεταβολισμού της χοληστερόλης και της αθηρογένεσης έχει αναπτυχθεί ένα πλήθος από διαγονιδιακά κουνέλια ως μοντέλα αθηρωμάτωσης [61]. Δύο μοντέλα που έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί είναι το κουνέλι Watanabe Heritable Hyperlipidemic (WHHL, ως πρότυπο οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας που παρουσιάζει ανεπάρκεια του υποδοχέα της LDL) και το κουνέλι St. Thomas' Hospital (STH, ως πρότυπο οικογενούς συνδυασμένης υπερλιπιδαιμίας με αυξημένα επίπεδα IDL, VLDL και LDL χοληστερόλης) [62] [63]. Το κουνέλι είναι το πρώτο ζωικό πρότυπο αθηρωμάτωσης που αναπτύχθηκε και έχει συμβάλλει στην κατανόηση των μηχανισμών της αθηρογένεσης, της αστάθειας και ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και του εμφράγματος του μυοκαρδίου [64].

5.2. Χοίροι

Οι χοίροι αποτελούν ένα αξιόπιστο ζωικό πρότυπο για την μελέτη της αθηρωμάτωσης αφού αναπτύσσουν βλάβες παρόμοιες με των ανθρώπων και σε αντίθεση με τα υπόλοιπα μικρά ζώα επιτρέπουν την μελέτη όχι μόνο των κεντρικών μεγάλων αγγείων αλλά και των στεφανιαίων αρτηριών [65] [66]. Το λιπιδαιμικό προφίλ των χοίρων είναι παρόμοιο με το ανθρώπινο όσο αφορά στην σύσταση και στο μέγεθος των λιποπρωτεϊνών με εξαίρεση την απολιποπρωτεΐνη A-II η οποία δεν υπάρχει καθόλου [67]. Ωστόσο, το μεγάλο τους μέγεθος αποτελεί και μειονέκτημα λόγω του αυξημένου κόστους και των δυσκολιών στην φροντίδα και στους πειραματικούς χειρισμούς [68].

Οι χοίροι αναπτύσσουν υπερχοληστερολαιμία και αθηρωματικές βλάβες με την χορήγηση τροφής υψηλής περιεκτικότητας σε χοληστερόλη, ενώ η χοληστερόλη στο αίμα φτάνει σε επίπεδα παρόμοια με αυτά των ανθρώπων

[69]. Μετά από μια περίοδο 50 ημερών αναπτύσσονται πρώιμες αθηρωματικές βλάβες (λιποειδείς γραμμώσεις) κυρίως στην κοιλιακή αορτή και λιγότερο στα στεφανιαία αγγεία [70]. Με την πάροδο του χρόνου και μέσα σε 3-5 μήνες οι βλάβες στην αορτή και στα στεφανιαία αγγεία εξελίσσονται σε αθηρωματικές πλάκες με σύσταση παρόμοια με την ανθρώπινη αθηρωματική πλάκα (λιπίδια, ινωδογόνο, λεία μυϊκά κύτταρα και μακροφάγα) [71].

Επιπρόσθετα τα μεγάλα τους αγγεία είναι ιδανικά για τους περισσότερους χειρουργικούς και επεμβατικούς χειρισμούς και τα ζώα αυτά χρησιμοποιούνται ευρέως για την μελέτη της αγγειοπλαστικής και της εμφύτευσης των ενδοστεφανιαίων προθέσεων καθώς και για την αντιμετώπιση της στένωσης εντός των προθέσεων [72] [73].

5.3. Ποντίκια

Εδώ και πολλά χρόνια και ιδίως με την εξέλιξη της γενετικής μηχανικής από την δεκαετία του 1990, το ποντίκια αποτελούν ένα εξαιρετικά ελκυστικό ζωικό πρότυπο αθηρωμάτωσης λόγω του μικρού μεγέθους και κόστους, της δυνατότητας μελέτης μεγάλου αριθμού και των γνώσεων που υπάρχουν σχετικά με το γονιδίωμα τους [74].

Τα ποντίκια είναι ανθεκτικά στην αθηροσκλήρωση γιατί παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και χαμηλά επίπεδα LDL και VLDL χοληστερόλης και προκειμένου να εμφανίσουν αθηρωματικές βλάβες απαιτείται ειδική αθηρογόνος δίαιτα [75]. Μεταξύ των διαφόρων ειδών, τα ποντίκια C57BL/6 είναι πιο ευαίσθητα στην αθηρωματική βλάβη και ως εκ τούτου είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα [76]. Η χορήγηση ειδικής αθηρογόνου τροφής στα ποντίκια αυτά (δίαιτα “Paigen” που περιέχει 15% λιπαρά, 1,25% χοληστερόλη και 0,5% χολικό οξύ) για τουλάχιστον 12-14 εβδομάδες προκαλεί την δημιουργία λιποειδών γραμμώσεων στην ρίζα της αορτής [77].

Με τη χρήση της γενετικής μηχανικής αναπτύχθηκε ένα πλήθος γονιδιακά τροποποιημένων ποντικών που αποτελούν εξαιρετικά μοντέλα τόσο για την μελέτη και κατανόηση των μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών που

σχετίζονται με την αθηρωμάτωση, όσο και για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των ήδη υπαρχόντων και νέων φαρμάκων. Στα μοντέλα αυτά η γονιδιακή τροποποίηση αφορά στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, μεταβάλλοντας το λιπιδαιμικό τους προφίλ και καθιστώντας τα ευαίσθητα στην αθηρωμάτωση [78]. Δύο από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα μοντέλα είναι τα ApoE-deficient (ελλειμματικού γονιδίου απολιποπρωτεΐνης E) και LDL receptor deficient (ελλειμματικού υποδοχέα της LDL χοληστερόλης).

Τα ποντίκια ApoE^{-/-} (ομόζυγη ανεπάρκεια του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης E) παρουσιάζουν πολύ αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και VLDL χοληστερόλης, αυξημένα επίπεδα τριγλυκερίδιων και μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης [79]. Με χορήγηση φυσιολογικής διατροφής τα περισσότερα από αυτά τα ποντίκια αναπτύσσουν σε ηλικία 5-6 μηνών στην αορτή λιποειδείς γραμμώσεις, που αποτελούνται κυρίως από αφρώδη κύτταρα και συνοδεύονται από μετανάστευση λείων μυϊκών κυττάρων [80]. Οι βλάβες αυτές εξελίσσονται γρήγορα ετερογενώς, αλλά τυπικά αποτελούνται από ένα νεκρωτικό πυρήνα που περιβάλλεται από πολλαπλασιαζόμενα λεία μυϊκά κύτταρα και εξωκυττάρια πρωτεΐνες (κολλαγόνο και ελαστίνη) [81]. Με δίαιτα δυτικού τύπου (δίαιτα “Western” με περιεκτικότητα 21% σε λιπαρά και 0,15-0,20% σε χοληστερόλη) τα ποντίκια ApoE^{-/-} αυξάνουν την χοληστερόλη πλάσματος τουλάχιστον 3 φορές και εμφανίζουν εκτενέστερες αθηρωματικές βλάβες που εξελίσσονται ταχύτερα [82].

Τα ποντίκια LDL receptor^{-/-} (ομόζυγη ανεπάρκεια του γονιδίου του υποδοχέα της LDL) σε αντίθεση με τα ApoE^{-/-} αναπτύσσουν μέτρια υπερχοληστερολαιμία (αύξηση της VLDL και LDL χοληστερόλης) όταν λαμβάνουν φυσιολογική διατροφή [83]. Ωστόσο, με χορήγηση υπερλιπιδαιμικής διατροφής με χολικό οξύ (δίαιτα “Paigen”) αναπτύσσουν βαριά υπερχοληστερολαιμία και μεγάλες αθηρωματικές βλάβες στην αορτή [84]. Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκε να έχει και η χορήγηση υπερλιπιδαιμικής διατροφής χωρίς χολικό οξύ (δίαιτα “Western”) [85]. Οι βλάβες που παρατηρούνται στα ποντίκια αυτά είναι πρώιμες και αποτελούνται κυρίως από αφρώδη κύτταρα, ωστόσο μετά από παρατεταμένη χορήγηση αθηρογόνου

τροφής μπορεί να εμφανιστούν πιο προχωρημένες βλάβες με νεκρωτικούς πυρήνες και ασβέστωση [86].

Η ανάπτυξη των δυο ανωτέρω ζωικών προτύπων προκάλεσε επανάσταση στην κατανόηση των μηχανισμών της αθηρωματικής διεργασίας και επέτρεψε στα ποντίκια να γίνουν τα πιο δημοφιλή μοντέλα για την μελέτη της αθηρωμάτωσης [87].

6. Λιπώδης ιστός

Ο λιπώδης ιστός απαρτίζεται από τα λιποκύτταρα και από ένα στρωματικό/αγγειακό τμήμα στο οποίο βρίσκονται τα προλιποκύτταρα. Η μάζα του λιπώδους ιστού αυξάνεται με την διόγκωση των λιποκυττάρων λόγω εναπόθεσης λιπιδίων καθώς και με την αύξηση του αριθμού των λιποκυττάρων [88]. Η διαδικασία με την οποία παράγονται λιποκύτταρα από τα μεσεγχυματικά προλιποκύτταρα περιλαμβάνει μια σειρά σταδίων διαφοροποίησης με τη μεσολάβηση ενός καταρράκτη από ειδικούς παράγοντες μεταγραφής. Ένας από τους βασικούς παράγοντες μεταγραφής είναι ο ενεργοποιημένος υποδοχέας των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων γ (PPARγ, peroxisome proliferator-activated receptor γ), ένας πυρηνικός υποδοχέας ο οποίος συνδέεται με την ομάδα της θειαζολιδενοδιόνης των φαρμάκων που ευαισθητοποιούν στην ινσουλίνη και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [89]. Υπάρχουν δυο τύποι λιπώδους ιστού, ο λευκός και ο φαιός που διαφοροποιούνται ως προς την κυτταρική δομή, την εντόπιση, το χρώμα, την αγγείωση και την λειτουργία.

6.1. Λευκός λιπώδης ιστός

Ο λευκός λιπώδης ιστός είναι υπεύθυνος για την αποθήκευση ενέργειας και κατέχει κεντρικό ρόλο στο ενεργειακό ισοζύγιο του ανθρώπου. Τα κύτταρα του περιέχουν ένα μεγάλο σταγονίδιο λίπους αποτελούμενο από τριγλυκερίδια που καταλαμβάνει τουλάχιστον το 90% της κυτταρικής μάζας, εκτοπίζοντας το κυτόπλασμα, τον πυρήνα και τα άλλα οργάνδια στην περιφέρεια. Τα μιτοχόνδρια τους είναι λεπτά, επιμήκη και ποικίλουν σε αριθμό [90]. Τα ώριμα λιποκύτταρα ποικίλουν σε μέγεθος (60-100 μm), ωστόσο είναι πολύ μεγάλα, εκατοντάδες έως χιλιάδες φορές μεγαλύτερα από τα ηπατοκύτταρα και τα γραμμωτά μυϊκά κύτταρα [91]. Ο λευκός λιπώδης ιστός είναι ένας χαλαρός ιστός, ο οποίος αποτελείται από λιποκύτταρα, που περιβάλλονται από δίκτυο ινών κολλαγόνου, αιμοφόρα αγγεία, ινοβλάστες και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι αξιοσημείωτο ότι μόνο το 1/3 του λιπώδους ιστού περιέχει ώριμα λιποκύτταρα. Τα υπόλοιπα 2/3 αποτελούνται από

πρόδρομα λιπώδη κύτταρα (γνωστά ως προλιποκύτταρα), από κύτταρα του στρώματος του λιπώδους ιστού, όπως ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα των μικρών αγγείων, ινοβλάστες και μακροφάγα, αλλά και από νευρικό ιστό [92]. Ο λευκός λιπώδης ιστός αν και κατανέμεται ευρέως στο σώμα, κατά το μεγαλύτερο μέρος του εντοπίζεται υποδόρια και ενδοπεριτοναϊκά μεταξύ των σπλάχνων [91].

Ένας από τους κυριότερους ρόλους του λευκού λιπώδους ιστού είναι να αποθηκεύει το περίσσειμα της ενέργειας υπό την μορφή τριγλυκεριδίων και, όταν χρειάζεται, να αποδίδει την αποθηκευμένη ενέργεια υπό μορφή ελευθέρων λιπαρών οξέων. Η μεταγευματική άνοδος των επιπέδων της ινσουλίνης, της γλυκόζης και των λιπιδίων προκαλεί το σχηματισμό τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό [93]. Αντιθέτως, κατά την νηστεία η πτώση των επιπέδων της ινσουλίνης οδηγεί σε λιπόλυση (διάσπαση των αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων και έξοδος των λιπαρών οξέων από τις αποθήκες τους προς την κυκλοφορία του αίματος) μέσω της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της αύξησης των επιπέδων της γλυκαγόνης, της επινεφρίνης και των γλυκοκορτικοειδών [94].

Ο λευκός λιπώδης ιστός κατέχει κεντρικό ρόλο στο ενεργειακό ισοζύγιο του ανθρώπου και αποτελεί, εκτός από χώρο αποθήκευσης των λιπιδίων, τόπο παραγωγής πλήθους πεπτιδικών και μη πεπτιδικών βιοδραστικών μορίων, με ενδοκρινική, παρακρινική και αυτοκρινική δράση. Τέτοια μόρια είναι η ρυθμίζουσα το ισοζύγιο ενέργειας ορμόνη λεπτίνη, κυτταροκίνες όπως ο παράγων νέκρωσης όγκου α (TNF- α), παράγοντες του συμπληρώματος όπως ο παράγων D (γνωστός και ως αδιψίνη), προθρομβωτικοί παράγοντες όπως ο αναστολέας I του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και ένα συστατικό του συστήματος ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης το αγγειοτασινογόνο. Η λιπονεκτίνη αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη καθώς και την οξειδωση των λιπιδίων, ενώ η ρεζιστίνη μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτοί οι παράγοντες, και ολόένα νέοι που , παίζουν ρόλο στη φυσιολογία της ομοιόστασης των λιπιδίων, στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και στην πήξη και εμπλέκονται στις παθολογικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας [95].

6.2. Φαίος λιπώδης ιστός

Ένας ειδικός τύπος λιπώδους ιστού που συναντάται στα βρέφη είναι γνωστός ως φαίος λιπώδης ιστός, και εντοπίζεται κυρίως στη μασχάλη, στον αυχένα, και στην περιοχή γύρω από τα νεφρά και τα επινεφρίδια [96]. Ο ιστός αυτός μειώνεται σύντομα μετά την γέννηση και μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν απών ή άνευ σημασίας στους ενήλικες. Τα τελευταία χρόνια, όμως, έχει φανεί ότι ο φαίος λιπώδης ιστός υπάρχει σε όλη τη ζωή του ανθρώπου και έχει ενεργό ρόλο στο μεταβολισμό [97].

Τα κύτταρα του φαίου λιπώδους ιστού, σε αντίθεση με εκείνα του λευκού, είναι μικρότερα (30-40μm), με πολυγωνικό σχήμα και αποθηκεύουν τριγλυκερίδια σε πολλαπλά μικρά σταγονίδια λίπους. Περιέχουν άφθονα μιτοχόνδρια που είναι μεγάλα και σφαιρικά. Ο φαίος λιπώδης ιστός είναι πλουσιότερος σε αιμοφόρα αγγεία και νευρικές ίνες σε σχέση με τον λευκό ενώ το καφέ του χρώμα αποδίδεται στην υψηλή συγκέντρωση μιτοχονδρίων και στην αυξημένη αιμάτωση [98].

Σε αντίθεση με τον λευκό λιπώδη ιστό, ο οποίος χρησιμοποιείται για την αποθήκευση ενέργειας υπό τη μορφή λιπιδίων, ο φαίος δαπανά την αποθηκευμένη ενέργεια ως θερμότητα [99]. Μια μιτοχονδριακή αποσυζευκτική πρωτεΐνη (uncoupling protein, UCP-1) στο φαίο λιπώδη ιστό διαλύει το πρανές των ιόντων υδρογόνου στην οξειδωτική αναπνευστική αλυσίδα και απελευθερώνει ενέργεια υπό μορφή θερμότητας. Συνεπώς, προκαλείται έκλυση θερμότητας μέσω της συνεχούς λειτουργίας της αναπνευστικής αλυσίδας και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης μέσα στα μιτοχόνδρια των κυττάρων, που έχει ως τελικό αποτέλεσμα τη διάσπαση των λιπαρών οξέων [100]. Αυτή η διαδικασία θερμογένεσης συχνά αποδεικνύεται ζωτικής σημασίας για την επιβίωση των βρεφών.

6.3. Κατανομή του λευκού λιπώδους ιστού

Ο λιπώδης ιστός κατανέμεται σε διάφορες περιοχές του ανθρώπινου σώματος, και η κατανομή αυτή εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως το

φύλο, την ηλικία, την φυλή, την εθνικότητα, το γενετικό υπόβαθρο, την διαίτα και τα επίπεδα των ορμονών. Η αναλογία του λίπους είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες, στους ηλικιωμένους και στους υπέρβαρους [101] [102] [103] [104]. Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έχουν διαφωτίσει την φυσιολογία και την παθολογοανατομία του λίπους που κατανέμεται στις διάφορες περιοχές. Μια ανερχόμενη θεώρηση είναι ότι η κατανομή του λίπους κυρίως, και όχι η ολική του μάζα, σχετίζεται με την δημιουργία και την εξέλιξη των μεταβολικών παθήσεων [105].

Ο λευκός λιπώδης ιστός διακρίνεται σε δύο μείζονα διαμερίσματα, το υποδόριο και το σπλαχνικό. Το υποδόριο λίπος σχηματίζει μια παχιά στιβάδα κάτω από το δέρμα και αποτελεί το 80% περίπου του ολικού λίπους, ενώ το σπλαχνικό λίπος περιβάλλει τα σπλάχνα μέσα κοιλιακή χώρα και αποτελεί το 10-20% του ολικού λίπους στους άνδρες και το 5-8% στις γυναίκες [106]. Το σπλαχνικό λίπος περεταίρω διακρίνεται σε επιπλοϊκό (περιβάλλει επιφανειακά τις εντερικές έλικες), μεσεντέριο (είναι βαθύτερα μεταξύ των εντερικών ελίκων) και οπισθοπεριτοναϊκό (κοντά στους νεφρούς). Το επιπλοϊκό και το μεσεντέριο λίπος αποτελούν το ενδοπεριτοναϊκό. Το ενδοπεριτοναϊκό και το οπισθοπεριτοναϊκό διαμέρισμα οριοθετούνται από την πρόσθια επιφάνεια του νεφρού και την οπίσθια επιφάνεια του εντέρου. Στον άνθρωπο, το οπισθοπεριτοναϊκό λίπος αντιπροσωπεύει περίπου το 25% του συνολικού λιπώδους ιστού του σπλαχνικού διαμερίσματος [107]. Επιπρόσθετα, μικρά αποθέματα σπλαχνικού λίπους εντοπίζονται στο μεσοθωράκιο (ενδοθωρακικό ή παρακαρδιακό λίπος) και γύρω συγκεκριμένα όργανα όπως η καρδιά (επικαρδιακό λίπος), το στομάχι (επιγαστρικό) και τα αιμοφόρα αγγεία (περιαγγειακό λίπος) [108].

7. Ο ρόλος του σπλαχνικού λίπους

Η παθογένεια των μεταβολικών νοσημάτων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την κατανομή του λίπους στο ανθρώπινο σώμα [109]. Ασθενείς που δεν έχουν μεταβολική δυσλειτουργία αλλά είναι παχύσαρκοι, συχνά έχουν λιγότερο σπλαχνικό λιπώδη ιστό από τους παχύσαρκους με μεταβολική πάθηση [110]. Αντίθετα, ασθενείς με μεταβολική δυσλειτουργία αλλά με φυσιολογικό βάρος συχνά έχουν περισσότερο σπλαχνικό λίπος από αυτούς με παρόμοιο βάρος που είναι μεταβολικά υγιείς [111]. Αυτά τα κλινικά ευρήματα δικαιολογούνται από τις διαφορές στη λειτουργία του λίπους στις διάφορες περιοχές κατανομής του. Το σπλαχνικό λίπος αποτελεί ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για μεταβολική νόσο σε σχέση με το λίπος που αποθηκεύεται σε άλλες περιοχές [112] [105] [113]. Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι η υπερκατανάλωση τροφής και η καθιστική ζωή σε γενετικά και περιβαλλοντολογικά ευπαθείς ασθενείς οδηγεί σε υπερτροφία του λιπώδους ιστού, συσσώρευση σπλαχνικού λίπους και έκτοπη εναπόθεση λίπους, με τελικό αποτέλεσμα την εκδήλωση παθήσεων του μεταβολισμού [114]. Σε αντίθεση, εάν το υποδόριο λίπος υποστεί υπερπλασία με αποτέλεσμα την δημιουργία μικρότερων και περισσότερο λειτουργικών λιποκυττάρων, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε εξασθένιση ή μείωση του μεταβολικού κινδύνου [115] [116] [117].

Το σπλαχνικό λίπος εκκρίνει διάφορους παράγοντες (όπως για παράδειγμα ελεύθερα λιπαρά οξέα) στην πυλαία φλέβα που είναι υπεύθυνη για το 80% της αιμάτωσης του ήπατος [118]. Επίσης, το σπλαχνικό λίπος είναι γενετικά προκαθορισμένο να έχει διαφορετικές λειτουργίες από το υποδόριο [119]. Για παράδειγμα, διαφέρουν στην παραγωγή βιοενεργών μορίων, στην δραστικότητα διαφόρων υποδοχέων και στις ενζυματικές διαδικασίες που εμπλέκονται στον μεταβολισμό του λίπους [114] [120] [121]. Μια σημαντική κλινική συνέπεια των διαφορών αυτών, είναι το γεγονός ότι όταν διορθωθούν για την ίδια ηλικία, οι άντρες παρουσιάζουν υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από τις γυναίκες. Οι άντρες συχνότερα αποθηκεύουν περισσότερο σπλαχνικό λίπος και παρουσιάζουν τη λεγόμενη κεντρική ή ανδρικού τύπου παχυσαρκία (συσσώρευση λίπους στον κορμό παρά στα άκρα), με συνέπεια την αυξημένη

νοσηρότητα (σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία) [122] [123]. Αντίθετα, οι γυναίκες συχνότερα συσσωρεύουν υποδόριο λίπος στην περιφέρεια και παρουσιάζουν περιφερική ή γυναικείου τύπου παχυσαρκία [124]. Η διαφορά αυτή στην κατανομή του λίπους στα δύο φύλα έχει περιγραφεί από τη δεκαετία του 1940 [125], και μπορεί να εξηγηθεί μερικώς από την επίδραση των ορμονών, των ανδρογόνων και των οιστρογόνων αντίστοιχα [114] [126].

Τα διάφορα είδη του λιπώδους ιστού εμφανίζουν διαφορές όχι μόνο στο είδος αλλά και στο βαθμό της μεταβολικής τους δράσης. Το σπλαχνικό λίπος παρουσιάζει υψηλότερου βαθμού μεταβολική δραστηριότητα σε σχέση με το περιφερικό υποδόριο λίπος (γλουτιαίο, μηριαίο, μαστικό και βουβωνικό λίπος) [105] [114] [127]. Μερικοί ερευνητές έχουν προτείνει ότι το υποδόριο λίπος στην κοιλιακή χώρα έχει βαθμό μεταβολικής δραστηριότητας (όπως η λιπόλυση και η απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων) μεταξύ του βαθμού του σπλαχνικού και του περιφερικού υποδορίου λίπους [128] [129] [130] [131]. Επομένως, το υποδόριο κοιλιακό λίπος πιθανά να αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [132].

Παρόλο που το υποδόριο λίπος θεωρείται κάποιες φορές «προστατευτικό», η υπερβολική του συσσώρευση μπορεί να εξελιχθεί παθογόνος [133] [134]. Ο ορισμός «προστατευτικό» αναφέρεται στο γεγονός ότι εάν κατά τη διάρκεια θετικού ενεργειακού ισοζυγίου συμβεί κινητοποίηση και πολλαπλασιασμός μικρότερων και πιο λειτουργικών λιποκυττάρων στον υποδόριο ιστό, τότε υπάρχει μειωμένος κίνδυνος ανάπτυξης μεταβολικής νόσου. Αντιθέτως, εάν η αύξηση του λιπώδους ιστού οδηγήσει σε μεγάλα και δυσλειτουργικά λιποκύτταρα τότε αυξάνεται ο κίνδυνος δημιουργίας μεταβολικής διαταραχής, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 [135].

Η παθογόνος δράση του υποδορίου λιπώδους ιστού οφείλεται κατά ένα σημαντικό μέρος στην λεπτίνη. Η λεπτίνη παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα του υποδορίου λίπους, και παίζει ρυθμιστικό ρόλο για το σωματικό βάρος ελέγχοντας την όρεξη και την κατανάλωση ενέργειας. [136]. Στην παχυσαρκία λόγω της ανεπαρκείας της λεπτίνης, χορήγηση λεπτίνης οδηγεί σε

δραματική μείωση του σωματικού βάρους και διόρθωση σχεδόν όλων των σχετιζόμενων με την παχυσαρκία μεταβολικών ανωμαλιών [137]. Ωστόσο, σε ανθρώπους χωρίς ανεπάρκεια λεπτίνης, τα χαμηλά επίπεδα της ορμόνης αυτής (όταν το ενεργειακό ισοζύγιο είναι αρνητικό) προάγουν την όρεξη για τροφή και μειώνουν την σπατάλη ενέργειας [138]. Το υποδόριο λίπος λόγω του ότι αποτελεί την μεγαλύτερη αποθήκη λίπους στον οργανισμό, είναι η κυριότερη πηγή της κυκλοφορούσας λεπτίνης. Επιπλέον, τα λιποκύτταρα στον υποδόριο ιστό είναι μεγαλύτερα από αυτά του ενδοπεριτοναϊκού χώρου και παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης [139]. Σε μελέτες από βιοψίες μηριαίου υποδορίου λίπους, φάνηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα της λεπτίνης στο αίμα σχετίζονται περισσότερο με υπερτροφία παρά με υπερπλασία του λιπώδους ιστού [140].

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα στην πυλαία κυκλοφορία προέρχονται κυρίως από το σπλαχνικό λίπος, ενώ στην συστηματική κυκλοφορία κυρίως από το υποδόριο λίπος. Πιο συγκεκριμένα, η πλειονότητα των ελευθέρων λιπαρών οξέων της συστηματικής κυκλοφορίας τα οποία μπορεί να επιδράσουν αρνητικά στους μύες, στο πάγκρεας και στα αγγεία, προέρχονται κυρίως από το υποδόριο λίπος του άνω μέρους του σώματος, ενώ μόνο ένα 15% αυτών προέρχεται από το σπλαχνικό λίπος [141] [142]. Επομένως, αν και η κεντρική παχυσαρκία έχει ενοχοποιηθεί περισσότερο, η λιπόλυση τόσο του σπλαχνικού όσο και του υποδορίου λίπους είναι δυνητικά παθογόνος.

Έχει επίσης προταθεί, ότι το σπλαχνικό λίπος μπορεί να επηρεάσει την παθογόνο δράση του υποδορίου λίπους. Η ινσουλίνη αναστέλλει τη λιπόλυση μέσω της παγίδευσης των κυκλοφορούντων ελευθέρων λιπαρών οξέων εντός των λιποκυττάρων. Μειωμένη δραστηριότητα της ινσουλίνης λόγω αντίστασης που προκαλείται από το σπλαχνικό λίπος μπορεί να αυξήσει την λιπόλυση, να αυξήσει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ελευθέρων λιπαρών οξέων, και να επιδεινώσει περαιτέρω την αντίσταση στην ινσουλίνη. Έτσι, μία αύξηση στην σπλαχνική παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την παθογόνο δράση του υποδορίου λιπώδους ιστού [143].

Προκειμένου να εκτιμηθεί ποσοτικά ο λιπώδης ιστός στις διάφορες περιοχές κατανομής του, έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές μέθοδοι, τόσο ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά όσο και απεικονιστικές τεχνικές [144]. Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, στα οποία περιλαμβάνονται η περίμετρος μέσης και η αναλογία μέσης-ισχίου, υπολογίζονται εύκολα, ακίνδυνα και συσχετίζονται καλά με τις απεικονιστικές τεχνικές. Ωστόσο παρουσιάζουν χαμηλή ακρίβεια και αναπαραγωγικότητα [145]. Η αυξημένη περίμετρος μέσης είναι πιο ειδικός δείκτης αυξημένης συσσώρευσης σπλαχνικού λίπους από το δείκτη μάζας σώματος, και πιθανά συσχετίζεται καλύτερα με αυξημένο κίνδυνο μεταβολικής νόσου από ότι ο δείκτης μάζας σώματος [146] [147] [148]. Εναλλακτικά, αφού ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος γενικά συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικής νόσου, ορισμένοι ερευνητές προτείνουν ότι προβλέπει τουλάχιστον εξίσου καλά με την περιφέρεια μέσης τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [149]. Από τις απεικονιστικές τεχνικές, η αξονική τομογραφία και η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι για την μέτρηση του σπλαχνικού λίπους [150], με την αξονική τομογραφία συχνά να θεωρείται ως η μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση του λίπους στις διάφορες περιοχές κατανομής του [106] [151] [152]. Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού δίνει καλά αποτελέσματα κυρίως για την εκτίμηση του σπλαχνικού λίπους και λιγότερο για το υποδόριο [106] [153]. Η υπερηχογραφία είναι μια καλή εναλλακτική μέθοδος, κυρίως για την απεικόνιση του ενδοκοιλιακού λίπους, που συνδυάζει ευκολία, ασφάλεια, υψηλή αναπαραγωγικότητα και χαμηλό κόστος [154].

7.1. Η επίδραση του σπλαχνικού λίπους στον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Το σπλαχνικό λίπος, σε σχέση με το λίπος που αποθηκεύεται σε άλλες περιοχές, αποτελεί ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για μεταβολικές και καρδιαγγειακές διαταραχές στις οποίες περιλαμβάνονται η ινσουλινοαντοχή, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση και η στεφανιαία νόσος [155] [156].

Η κοιλιακή παχυσαρκία, κατέχει κεντρικό ρόλο στο μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο αποτελεί ένα σύνολο από αθηρωθρομβωτικές φλεγμονώδεις

ανωμαλίες σχετιζόμενες με την ινσουλινοαντοχή [157]. Το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί εύκολα να διαγνωσθεί στην κλινική πρακτική, όταν η κοιλιακή παχυσαρκία συνδυάζεται με δυσλιπιδαιμία που αφορά αύξηση των τριγλυκεριδίων και μείωση της HDL χοληστερόλης, και που συχνά (αλλά όχι πάντα) μπορεί να συνοδεύεται από υπεργλυκαιμία και/ή αρτηριακή υπέρταση [157] [158]. Το σύνολο αυτό των μεταβολικών διαταραχών συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακά νοσήματα [159] [160] [161]. Όπως φάνηκε από το πρόγραμμα NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), ο μέσος όρος της περιφέρειας μέσης στους ενήλικες των Η.Π.Α. αυξήθηκε κατά 3,1 cm μεταξύ των προγραμμάτων NHANES III (1998-1999) και NHANES 1999-2000 [162]. Όταν αυτά τα αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με την ηλικία, η μεγαλύτερη αύξηση στην περιφέρεια μέσης παρατηρήθηκε σε νέες ηλικίες (20-29 χρονών). Η παρατηρούμενη αυτή αύξηση του επιπολασμού της κοιλιακής παχυσαρκίας έχει συσχετιστεί με αύξηση σχεδόν κατά 60% στον παγκόσμιο επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη μεταξύ των ετών 1997 και 2003 [163].

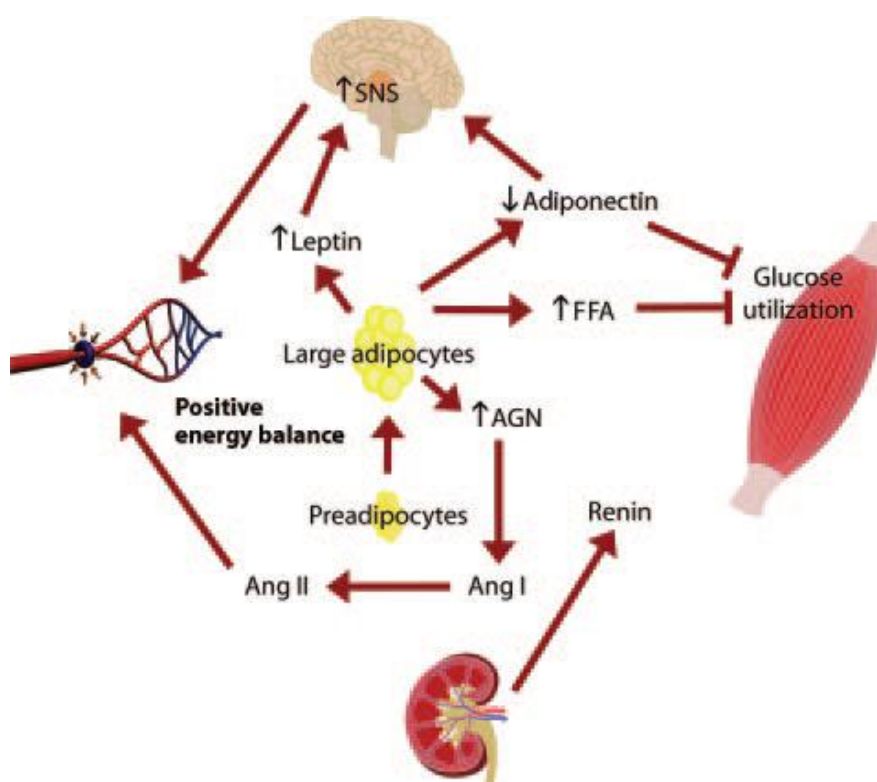
Προοπτικές μελέτες, όπως η μελέτη Framingham [164], έχουν συνεισφέρει στην αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, καθώς και στην εξέλιξη φαρμακευτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση τους. Ωστόσο, η πρόοδος αυτή στην εξέλιξη της φαρμακευτικής θεραπείας απειλείται καθώς η παχυσαρκία οδηγεί στην έξαρση του μεταβολικού συνδρόμου και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Για παράδειγμα στην μελέτη Heart Protection (HPS), όταν διαβητικοί ασθενείς με HDL χοληστερόλη <0.9 mmol/L που έλαβαν σιμβαστατίνη, συγκρίθηκαν με διαβητικούς ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα HDL χοληστερόλη που έλαβαν placebo, παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά στεφανιαίων συμβαμάτων στις δυο αυτές υποομάδες [165]. Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι, παρά το γεγονός ότι η χορήγηση σιμβαστατίνης μείωσε τον συνολικό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου σε διαβητικούς και μη-διαβητικούς ασθενείς, η χρήση τέτοιων φαρμακευτικών παραγόντων που στοχεύουν στην μείωση της LDL χοληστερόλης δεν καταργούν τον επιπρόσθετο κίνδυνο που προέρχεται από τα χαμηλά επίπεδα της HDL

χοληστερόλης. Επομένως, δεδομένου ότι τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς με κοιλιακή παχυσαρκία και διαβητική δυσλιπιδαιμία, εγείρεται το ερώτημα για το αν η αντιμετώπιση της κοιλιακής παχυσαρκίας και των σχετιζόμενων με αυτή μεταβολικών ανωμαλιών θα οδηγήσει σε επιπρόσθετο όφελος στην διαχείριση των ασθενών με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Σε μια άλλη μελέτη (West of Scotland Coronary Prevention Study), η πραβαστατίνη μείωσε τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο ή διαβήτη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, αλλά τα ποσοστά συμβαμάτων στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο που έλαβαν πραβαστατίνη ήταν παρόμοια ή ελάχιστα υψηλότερα με αυτά που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο που έλαβαν placebo [166].

Η παχυσαρκία, σαν κλινική κατάσταση, παρουσιάζει ετερογένεια εξαρτώμενη σε μεγάλο βαθμό από τις περιοχές όπου κατανέμεται το λίπος. Η συγκέντρωση σπλαχνικού λίπους είναι αυτή που συσχετίζεται περισσότερο με την ανάπτυξη ινσουλινοαντοχής και διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, συνδέεται με υπερινσουλιναίμία, υπερτριγλυκεριδαίμία και αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεϊνών πλουσίων σε απολιποπρωτεΐνες-B, τα οποία όλα είναι χαρακτηριστικά του συνδρόμου της αντοχής στην ινσουλίνη [109]. Αν και η θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 έχει επικεντρωθεί στην πρόληψη της βλάβης της μικροκυκλοφορίας μέσω καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου, η αντιμετώπιση της υποκείμενης λόγω της κοιλιακής παχυσαρκίας διαταραγμένης μεταβολικής κατάστασης που είναι παρούσα στο 85% των διαβητικών ασθενών, θα μπορούσε να συνεισφέρει σημαντικά στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [167].

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί την πιο σημαντική πηγή αγγειοτενσινογόνου μετά το ήπαρ [106], και μάλιστα παράγεται περισσότερο στο σπλαχνικό από ότι στο υποδόριο λίπος [168]. Η υψηλή αρτηριακή πίεση, που αποτελεί μέρος του μεταβολικού συνδρόμου, έχει αποδοθεί στην ινσουλινοαντοχή και στην επακόλουθη υπερινσουλιναίμία που παρατηρείται στους ασθενείς με αυξημένο σπλαχνικό λίπος. Η κεντρική παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε υπέρταση, μέσω της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης του λιπώδους

ιστού, της ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος, καθώς και μέσω άλλων μηχανισμών που συνδέονται στενά με την ινσουλινοαντίσταση [169]. (Εικόνα 3)



Εικόνα 3. Παχυσαρκία και υπέρταση. Το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο οδηγεί σε συσσώρευση σπλαχνικού λίπους το οποίο συνθέτει αγγειοτενσινογόνο (AGN) και συμβάλλει στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS). Η αγγειοτενσίνη II (Ang II) αναστέλλει την ωρίμανση των προλιποκυττάρων και οδηγεί στην ανάπτυξη μεγάλων δυσλειτουργικών λιποκυττάρων που παράγουν αυξημένη ποσότητα λεπτίνης (Leptin) και ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA), και χαμηλή ποσότητα αδιπονεκτίνης (Adiponectin). Τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης και τα υψηλά επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων εμποδίζουν τη χρήση γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης και τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης ενεργοποιούν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS), που παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη υπέρτασης. [170]

Το σπλαχνικό λίπος, όπως εκτιμάται από την περίμετρο της μέσης, έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, υπέρταση, και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [171]. Η υπερβολική ποσότητα σπλαχνικού λίπους μπορεί να προκαλέσει υπερπηκτικότητα, λόγω της αυξημένης έκκρισης του αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1). Η αυξημένη περίμετρος μέσης όταν συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα

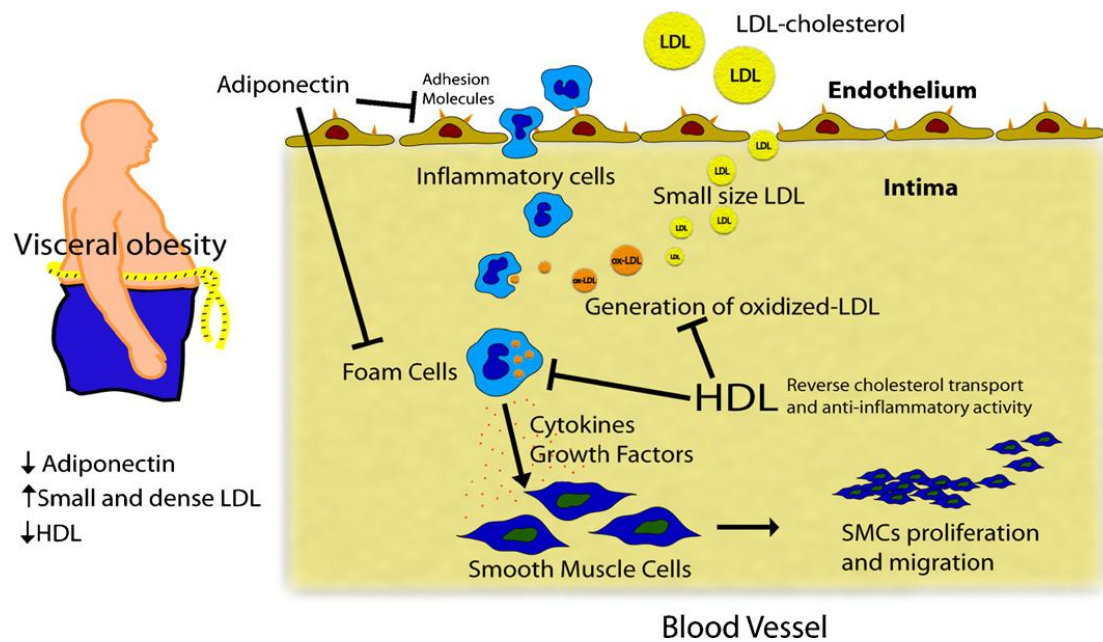
τριγλυκεριδίων συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου [172] [173]. Η κοιλιακή παχυσαρκία συσχετίζεται και με άλλους προγνωστικούς δείκτες αθηρωμάτωσης, όπως το πάχος έσω-μέσου χιτώνα [174]. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα των ελευθέρων λιπαρών οξέων που παρατηρούνται στην κοιλιακή παχυσαρκία σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [169].

7.2. Σπλαχνικό λίπος και μεταβολισμός της LDL χοληστερόλης

Λόγω της ιδιαίτερης θέσης του, το σπλαχνικό λίπος έχει εύκολη πρόσβαση στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας, και με τον τρόπο αυτό μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό και να προάγει την αντοχή στην ινσουλίνη. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η υπερβολική αποθήκευση σπλαχνικού λίπους προκαλεί αυξημένη λιπόλυση, που έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση μεγάλης ποσότητας ελευθέρων λιπαρών οξέων στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα στο ήπαρ συμβάλλουν στην σύνθεση λιποπρωτεϊνών VLDL που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια [175]. Στη συνέχεια, με την δράση του ενζύμου CETP (μεταφορική πρωτεΐνη εστέρων χοληστερόλης), που προάγει την ανταλλαγή των τριγλυκεριδίων από τις VLDL στις LDL και την ανάστροφη μεταφορά των εστέρων χοληστερόλης στις VLDL, παράγονται μεγάλα ποσά λιποπρωτεϊνών LDL που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια. Με τη δράση του ενζύμου της ηπατικής λιπάσης αυτά τα σωματίδια LDL γίνονται μικρότερα και πυκνότερα. Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί ότι παρόλο που η υπόθεση της αυξημένης απόδοσης ελευθέρων λιπαρών οξέων στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας υποστηρίζεται από πειραματικά ζωικά μοντέλα, το θέμα αυτό στους ανθρώπους δεν έχει αποσαφηνιστεί. Για παράδειγμα, αν και έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην πυλαία κυκλοφορία και του σπλαχνικού λίπους, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι το μεγαλύτερο μέρος των ελεύθερων λιπαρών οξέων που διανέμονται στο ήπαρ, προέρχονται από την συστηματική κυκλοφορία [141]. Οπότε, θα μπορούσαν και άλλοι μηχανισμοί να δικαιολογήσουν την επίδραση του σπλαχνικού λίπους στον μεταβολισμό των λιπιδίων στο ήπαρ. Εν προκειμένω, η απελευθέρωση προφλεγμονωδών ουσιών από τα μεγάλα

ενδοκοιλιακά λιποκύτταρα σε συνδυασμό με την μειωμένη έκκριση της αδιπονεκτίνης, θα μπορούσε να δικαιολογήσει τις διαταραχές στον ηπατικό μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών [176]. (Εικόνα 4)

Τα μικρά, πυκνά σωματίδια της LDL είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό της σπλαχνικής παχυσαρκίας και συνδέεται στενά με την υπερτριγλυκεριδαμία που παρατηρείται στην ινσουλινοαντοχή. Πολλές μελέτες, έχουν δείξει ότι τα μικρά, πυκνά σωματίδια της LDL έχουν μεγαλύτερη ικανότητα να διεισδύουν στο αγγειακό τοίχωμα, είναι ευπαθή στην οξείδωση, και ως εκ τούτου είναι ιδιαίτερα αθηρογόνα [176]. Σε προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες, έχει αναφερθεί ότι η υψηλή αναλογία μικρών, πυκνών σωματιδίων LDL συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου [177]. Στην μελέτη Quebec Cardiovascular Study, οι άνδρες που είχαν ορισμένα από τα μεταβολικά χαρακτηριστικά της σπλαχνικής παχυσαρκίας, (όπως υπερινσουλιναμία νηστείας, μικρά, πυκνά σωματίδια LDL και υψηλές συγκεντρώσεις απολιποπρωτεΐνης-B), βρίσκονταν σε πολύ υψηλό κίνδυνο να υποστούν το πρώτο στεφανιαίο επεισόδιο [178]. Αξίζει να σημειωθεί, ότι στην ίδια μελέτη, οι άνδρες που είχαν το φαινότυπο των μικρών, πυκνών σωματιδίων LDL είχαν αυξημένο κίνδυνο, μόνο όταν παρουσίαζαν υψηλά επίπεδα απολιποπρωτεΐνης-B στο πλάσμα. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η μέτρηση του αριθμού των σωματιδίων LDL, η οποία μπορεί να εκτιμηθεί από την συγκέντρωση της απολιποπρωτεΐνης-B, είναι ζωτικής σημασίας για να εκτιμηθεί σωστά ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που συνδέεται με τα μικρά, πυκνά σωματίδια LDL. Προς το παρόν, αν και είναι ασαφές το κατά πόσο τα μικρά, πυκνά σωματίδια LDL μπορούν να προβλέψουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο επιπλέον των κλασσικών λιπιδίων, υψηλές τιμές συγκέντρωσης/αριθμού των σωματιδίων αυτών συνδέεται ξεκάθαρα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων.



Εικόνα 4. Σπλαχνική παχυσαρκία και αθηρωμάτωση-Ο ρόλος των λιποπρωτεϊνών. Η σπλαχνική παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα HDL και αδιπονεκτίνης. Η αυξημένη λιπόλυση του σπλαχνικού λίπους συμβάλλει στην παραγωγή μικρών, πυκνών σωματιδίων LDL, τα οποία έχουν αυξημένη ικανότητα να διηθούν τον υπενδοθηλιακό χώρο. Τα χαμηλά επίπεδα HDL συνεισφέρουν στην δημιουργία της οξειδωμένης LDL (ox-LDL). Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα HDL και αδιπονεκτίνης προάγουν την ανάπτυξη των αφρωδών κυττάρων (Foam Cells). Κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες που εκλύονται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα λεία μυϊκά κύτταρα συμβάλλουν στην δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. [179]

7.3. Σπλαχνικό λίπος και μεταβολισμός της HDL χοληστερόλης

Επιδημιολογικές προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι χαμηλές τιμές HDL χοληστερόλης πλάσματος συσχετίζονται με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η προοπτική μελέτη Quebec Cardiovascular Study, στην οποία παρακολουθήθηκαν 2013 άνδρες μέσης ηλικίας για 5 έτη, έδειξε ότι αυτοί που είχαν χαμηλά επίπεδα LDL ήταν σε αυξημένο κίνδυνο να υποστούν ένα πρώτο ισχαιμικό επεισόδιο [180]. Στην ίδια μελέτη, η χαμηλή συγκέντρωση HDL ήταν καλύτερος προγνωστικός δείκτης της ισχαιμικής καρδιοπάθειας από ότι τα επίπεδα της LDL. Από κλινικής άποψης, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η χαμηλή HDL χοληστερόλη σπάνια ανευρίσκεται μεμονωμένα, και συνήθως συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, απολιποπρωτεΐνης-B και από

ινσουλινοαντοχή, καταστάσεις που όλες συνδυάζονται με υψηλά επίπεδα μικρών, πυκνών σωματιδίων LDL. Στις περισσότερες μελέτες, η ανεξάρτητη επίδραση των τριγλυκεριδίων ως παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, γίνεται ασθενής όταν λαμβάνεται υπόψη η απόκλιση της HDL. Στην πραγματικότητα, η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα παρουσιάζει ισχυρή αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της HDL, και είναι δείκτης σπλαχνικής παχυσαρκίας και ινσουλινοαντοχής. Επομένως, η υπερτριγλυκεριδαμία μάλλον θα πρέπει να θεωρείται ως δείκτης μιας ομάδας μεταβολικών διαταραχών που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ιδίως όταν συνοδεύονται από ενδοκοιλιακή παχυσαρκία [170].

Στην σπλαχνική παχυσαρκία, με την δράση της ηπατικής λιπάσης και του ενζύμου CETP (μεταφορική πρωτεΐνη εστέρων χοληστερόλης), η HDL χοληστερόλη μειώνεται, αλλά το πιο σημαντικό ίσως είναι, ότι τα σωματίδια της γίνονται μικρότερα και πιο πυκνά. Σε μελέτες *in vitro*, βρέθηκε ότι τα μικρά, πυκνά σωματίδια HDL, έχουν ασθενέστερη αντιοξειδωτική δράση και ότι σε μερικές περιπτώσεις έχουν προφλεγμονώδη δράση [181]. Σε μια μελέτη με 238 ασθενείς, φάνηκε ότι το μέγεθος της HDL είχε αρνητική συσχέτιση με την ποσότητα του σπλαχνικού λίπους και συνδεόταν στενά με τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου [182].

7.4. Σπλαχνικό λίπος και φλεγμονή

Οι επιπλοκές της παχυσαρκίας, ιδίως οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο σακχαρώδης διαβήτης, θεωρείται ότι οφείλονται κατά ένα μέρος σε μια κατάσταση χρόνιας, χαμηλού βαθμού, υποκλινικής φλεγμονής [183]. Η σπλαχνική παχυσαρκία εκτιμάται ότι προάγει την φλεγμονή, μέσω των ενεργοποιημένων λιποκυττάρων και μακροφάγων που διηθούν σε μεγάλο βαθμό τον λιπώδη ιστό κατά την αύξηση του βάρους [184]. Σε αδύνατα άτομα, τα μικρά λιποκύτταρα θεωρούνται ότι είναι ινσουλινοευαίσθητα και λειτουργικά [185]. Ωστόσο, σε παχύσαρκα άτομα τα μεγάλα και ενεργοποιημένα λιποκύτταρα προσελκύουν μακροφάγα και απελευθερώνουν διάφορους παράγοντες που συμβάλλουν στην φλεγμονή και στην ινσουλινοαντίσταση

[186]. Η κινητοποίηση των μακροφάγων λόγω της έκκρισης της χημειοτακτικής πρωτεΐνης-1 των μονοκυττάρων (MCP-1) από τα προλιποκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, συμβάλλει στην τοπική και συστηματική φλεγμονή [184]. Παρά το γεγονός ότι τόσο τα λιποκύτταρα, όσο και τα μακροφάγα είναι ικανά να παράγουν φλεγμονώδεις παράγοντες, τα λιποκύτταρα φαίνεται να έχουν ισχυρότερη προφλεγμονώδη δράση [187]. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η ινσουλινοαντίσταση συμβάλλουν στην αθηρωμάτωση [186].

Επιπλέον της μεταβολικής του δραστηριότητας, το σπλαχνικό λίπος παράγει αυξημένα ποσά ιντερλευκίνης-6 (IL-6) προάγοντας έτσι την έκκριση από το ήπαρ των πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) [176]. Κλινικές μελέτες έχουν περιγράψει ότι τα επίπεδα της CRP συσχετίζονται με στεφανιαία επεισόδια. Αν και παραμένει ασαφές το κατά πόσο υπάρχει σχέση αιτίου-αιτιατού μεταξύ CRP και στεφανιαίας νόσου, οι μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της CRP είναι αυξημένα στην κοιλιακή παχυσαρκία, ιδίως όταν αυτή χαρακτηρίζεται από εκλεκτική συσσώρευση σπλαχνικού λίπους [176]. Επομένως, η αύξηση του σπλαχνικού λίπους συμβάλλει στην δημιουργία μιας προφλεγμονώδους κατάστασης, που με την σειρά της συνδέεται με κλινικά συμβάματα. Παρόλο που ακόμα δεν είναι ξεκαθαρισμένο το αν η CRP είναι δείκτης ή συστατικό της αθηρωματικής διεργασίας, θεωρείται ότι μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση των ατόμων που βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο [188].

Η αδιπονεκτίνη, ένα πεπτίδιο που παράγεται ειδικά από τα λιποκύτταρα, έχει αναφερθεί ότι εμπλέκεται στην λειτουργία διαφόρων οργάνων, όπως είναι ο εγκέφαλος, το ήπαρ, οι σκελετικοί μύες και το αγγειακό τοίχωμα. Επιπλέον, έχει αναγνωριστεί ότι η αδιπονεκτίνη έχει αντιφλεγμονώδη δράση [189]. Στους περιφερικούς ιστούς, η αδιπονεκτίνη προκαλεί οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και επηρεάζει ευνοϊκά την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Στα παχύσαρκα άτομα τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στην κυκλοφορία είναι μειωμένα, και εξαρτώνται κυρίως από το σπλαχνικό λίπος και όχι από το ολικό [176]. Σε μια μελέτη, τα χαμηλά επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα συνδέονταν με αυξημένο φορτίο ασβεστίου στις στεφανιαίες αρτηρίες [190].

Παραδόξως, μια πρόσφατη μελέτη κοορτών που περιλάμβανε 1890 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, έδειξε ότι η αδιπονεκτίνη πλάσματος είχε θετική συσχέτιση με μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια [191]. Από την μελέτη αυτή φαίνεται ότι η αύξηση της αδιπονεκτίνης πιθανά έχει καρδιοπροστατευτική δράση σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, αλλά σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να αντικατοπτρίζει μια επιβλαβή διεργασία. Μια υπόθεση είναι ότι η αδιπονεκτίνη κατά τη διάρκεια της αθηρωμάτωσης αυξάνεται είτε αντιροπιστικά για να επιβραδύνει την αθηρωματική διεργασία ή σαν ένδειξη περιφερικής αντίστασης στην δράση της.

8. Ο λιπώδης ιστός σαν ενδοκρινές όργανο

Τα τελευταία χρόνια, η θεώρηση ότι ο λιπώδης ιστός αποτελεί απλά μια αποθήκη ενέργειας έχει αλλάξει ριζικά. Ο λευκός λιπώδης ιστός έχει αναγνωριστεί ως ένα μεταβολικά ενεργό ενδοκρινές όργανο που επιδρά σε πληθώρα λειτουργιών όπως στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης, στην θερμογένεση, στην νευροενδοκρινική λειτουργία, στην αναπαραγωγή, σε ανοσολογικούς μηχανισμούς και στην καρδιαγγειακή λειτουργία [90].

Ο λιπώδης ιστός επιτελεί αυτές τις λειτουργίες μέσω της απελευθέρωσης

Πίνακας 1. Λιποκίνες και η μεταβολική τους δράση. (IL-6=ιντερλευκίνη-6, MCP-1=χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων, PAI-1=αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1, TNF-α=παράγοντας νέκρωσης όγκων-α, RBP4=δεσμευτική πρωτεΐνη ρετινόλης-4, VEGF=αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας)

Λιποκίνες	Μεταβολική Δράση
Αδιπονεκτίνη	Αυξάνει την ινσουλινοευαισθησία, αντιφλεγμονώδης και αντιαθηρωματική δράση
Βισφατίνη	Ινσουλινομιμητική δράση, παράγεται κυρίως από το σπλαχνικό λίπος
Λεπτίνη	Αναστέλλει την λιπογένεση, διεγείρει την λιπόλυση, βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία
Ομεντίνη	Πιθανόν ενισχύει την δράση της ινσουλίνης
Ρεζιστίνη	Αυξάνει την ινσουλινοαντοχή, προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
Αδιψίνη	Διεγείρει την αποθήκευση τριγλυκεριδίων στα λιποκύτταρα, ενεργοποιεί εναλλακτικά μονοπάτια του συμπληρώματος
IL-6	Προφλεγμονώδης και λιπολυτική δράση, μειώνει την ινσουλινοευαισθησία
MCP-1	Προσελκύει μονοκύτταρα σε περιοχές βλάβης και φλεγμονής
PAI-1	Αναστέλλει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου, μπλοκάρει την ινωδόλυση
TNF-α	Λιπολυτική δράση, αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας, προκαλεί ινσουλινοαντοχή
RBP4	Αυξάνει την ινσουλινοαντοχή
Ιστικός παράγοντας	Ξεκινάει τον καταρράκτη της πήξης
VEGF	Διεγείρει την αγγειογένεση στο λιπώδη ιστό

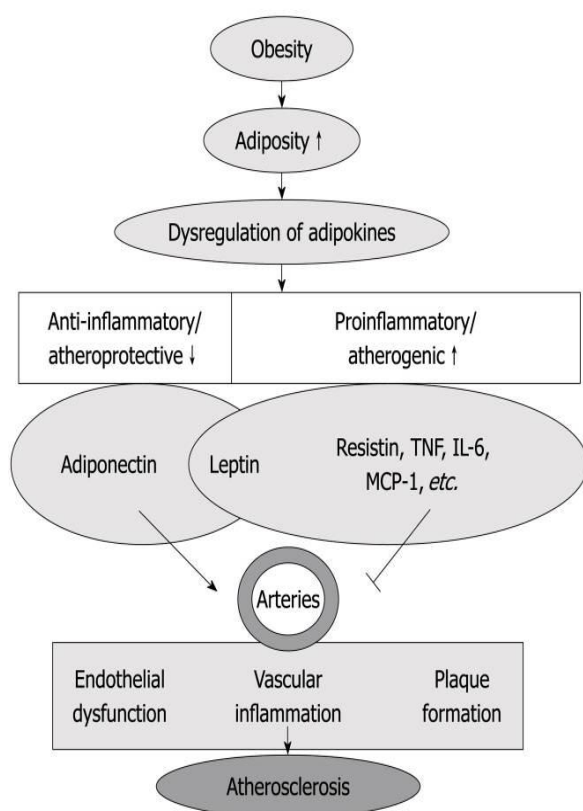
σημαντικών χημικών μεσολαβητών που ονομάζονται λιποκίνες. Οι λιποκίνες αποτελούν πρωτεϊνικά προϊόντα με αυτοκρινείς, παρακρινείς και ενδοκρινείς δράσεις, και εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα και από άλλα κύτταρα που είναι παρόντα στον λιπώδη ιστό.

Η ανακάλυψη της λεπτίνης το 1994 εγκαινίασε ένα νέο πεδίο μελέτης, και σήμερα έχει αναγνωριστεί ένα πλήθος από λιποκίνες που εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα, όπως η αδιπονεκτίνη (adiponectin), η ρεζιστίνη (resistin), η βισφατίνη (visfatin), η απελίνη (apelin), η ομεντίνη (omentin) και η χεμερίνη (chemerin), καθώς και άλλες κυτταροκίνες που παράγονται από τα ανοσοποιητικά κύτταρα του λιπώδους ιστού, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ο αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1), η χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων (MCP-1) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α). Στον πίνακα 1 φαίνονται οι μεταβολικές λειτουργίες των κυριότερων λιποκινών [192].

8.1. Ο ρόλος των λιποκινών στα καρδιαγγειακά νοσήματα

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από μια χρόνια, χαμηλού βαθμού προ-φλεγμονώδη κατάσταση που προκαλεί υπερπλασία και υπερτροφία των λιποκυττάρων και οδηγεί σε ανισορροπία στην έκκριση των λιποκινών. Αυτό προκαλεί μείωση στην ινσουλινοευαισθησία και αυξάνει την φλεγμονή [193], με τελικό αποτέλεσμα την ανάπτυξη αγγειακών παθήσεων, όπως η υπέρταση, η αθηρωμάτωση και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από βλάβη στην απελευθέρωση του νιτρικού οξειδίου (NO) από το ενδοθήλιο, με συνέπεια τη μείωση της αιματικής ροής προς τους ιστούς-στόχους της ινσουλίνης που συμβάλει στην ινσουλινοαντίσταση [194]. Η συστηματική φλεγμονή και η ανώμαλη έκκριση των λιποκινών, παίζουν σημαντικό ρόλο στην δημιουργία και την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης [195], συνοδευόμενες από δυσλειτουργία του ενδοθηλιακού κυττάρου και μεταβολές στην έκφραση προαγγειογενετικών/προαθηρογόνων παραγόντων όπως οι μεταλλοπρωτεΐνάσες της εξωκυττάριας ουσίας (MMPs)

και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) [196]. (Εικόνα 5) [197]



Οι λιποκίνες ασκούν την δράση τους μέσω διαφόρων μεταβολικών μονοπατιών και χημικών μεσολαβητών. Η επίδρασή τους μπορεί να είναι ευεργετική ή/και επιβλαβής στην καρδιαγγειακή φυσιολογία. Ορισμένες λιποκίνες έχει βρεθεί ότι έχουν προστατευτικές ιδιότητες έναντι της μυοκαρδιακής βλάβης ισχαιμίας/επαναιμάτωσης και πιθανά να παίζουν ρόλο στην καρδιακή αναδιαμόρφωση με το να μειώνουν τον βαθμό της υπερτροφίας του μυοκαρδίου [198].

Εικόνα 5. Οι λιποκίνες συνδετικός κρίκος μεταξύ παχυσαρκίας και αθηρωμάτωσης. Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην παραγωγή των λιποκινών, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή αντιφλεγμονοδών/προστατευτικών λιποκινών (αδιπονεκτίνη) και την αυξημένη παραγωγή προφλεγμονοδών/αθηρογόνων λιποκινών (ρεζιστίνη, TNF-α, IL-6, MCP-1, κ.α.). Οι λιποκίνες αυτές συμμετέχουν στην ρύθμιση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, της αγγειακής φλεγμονής και τη δομή της αθηρωματικής πλάκας, και ως εκ τούτου συμβάλλουν στην δημιουργία και την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης.

9. Η επίδραση της φυσικής άσκησης στο λιπώδη ιστό

Από μελέτες σε ανθρώπους, αλλά και από πειραματικές μελέτες σε ζώα, είναι ευρέως γνωστό ότι η φυσική άσκηση μειώνει το βάρος του υποδορίου και του σπλαγχνικού λίπους. Έχει παρατηρηθεί μια δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της φυσικής άσκησης και της μείωσης του λευκού λιπώδους ιστού, δηλαδή η σχετικά έντονη άσκηση έχει ισχυρότερο αποτέλεσμα [199]. Ωστόσο, οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν αυτήν την δοσοεξαρτώμενη σχέση δεν είναι πλήρως κατανοητοί.

Ένας από τους λόγους που η άσκηση μειώνει τη μάζα του λευκού λιπώδους ιστού, μπορεί να είναι η ατροφία των ώριμων λιποκυττάρων, που έχει συσχετιστεί με αυξημένη λιπόλυση κατά την άσκηση [200]. Η άσκηση αυξάνει την αποτελεσματικότητα της σύνδεσης του β-αδρενεργικού υποδοχέα με την διεγερτική πρωτεΐνη G, και μειώνει τα επίπεδα της ανασταλτικής πρωτεΐνης G στην λιπολυτική απάντηση υπό την επίδραση των κατεχολαμινών [201]. Έτσι, η ευαισθησία και η δραστικότητα στους αγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων αυξάνεται. Ωστόσο, το αποτέλεσμα της άσκησης στον αριθμό των λιποκυττάρων του λευκού λιπώδους ιστού είναι αμφιλεγόμενο. Ορισμένες μελέτες, έχουν δείξει ότι ο λευκός λιπώδης ιστός σε τρωκτικά που ασκούνται περιέχει σημαντικά λιγότερα κύτταρα σε σύγκριση με αυτά που δεν ασκούνται, ενώ άλλες μελέτες δεν έχουν παρατηρήσει τέτοιες διαφορές [202] [203]. Η μείωση στον αριθμό των λιποκυττάρων που επάγεται από την άσκηση, φαίνεται ότι δεν οφείλεται σε απόπτωση ώριμων λιποκυττάρων, αλλά σε καταστολή της διαφοροποίησης των κυττάρων του στρωματικού-αγγειακού κλάσματος (SVF, Stromal-Vascular Fraction) του λιπώδους ιστού σε λιποκύτταρα [202]. Η καταστολή της λιπογένεσης μπορεί να οφείλεται στην ενίσχυση της έκφρασης του παράγοντα Pref-1 (Preadipocyte factor-1), ο οποίος αναστέλλει την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, ή και στην μειωμένη έκφραση του PPAR-γ, ο οποίος είναι ο κύριος ρυθμιστής της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων [204] [205].

9.1. Η επίδραση της φυσικής άσκησης στις λιποκίνες

Οι μελέτες σχετικά με την επίδραση της φυσικής άσκησης στην έκφραση του TNF-α στο λευκό λιπώδη ιστό έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε μια μελέτη, η άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα για 9 εβδομάδες προκάλεσε μείωση του TNF-α στο επιδιδυμικό λίπος αδύνατων αρουραίων [206]. Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση του TNF-α στο μεσεντέριο λίπος αρουραίων που έκαναν άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα για 8 εβδομάδες [207]. Επιπλέον, σε ανθρώπους με νοσογόνο παχυσαρκία που υποβλήθηκαν σε συνδυασμό διατροφής και φυσικής άσκησης (περπάτημα 5 φορές την εβδομάδα για 15 εβδομάδες) παρατηρήθηκε μείωση της έκφρασης του γονιδίου του TNF-α στο υποδόριο λίπος [208]. Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη δεν φάνηκε διαφορά στην έκφραση του γονιδίου του TNF-α στο υποδόριο λίπος παχύσαρκων ενηλίκων, ακόμα και όταν μειώθηκε η μάζα και το λίπος του σώματος μετά από αερόβια άσκηση 12 εβδομάδων [209].

Παρόμοια με τον TNF-α, αντικρουόμενα δεδομένα υπάρχουν και για την MCP-1. Σε ποντίκια με παχυσαρκία που προκλήθηκε λόγω διατροφής υψηλών λιπαρών, παρατηρήθηκε αύξηση στην γονιδιακή έκφραση της MCP-1 στο σπλαγχνικό λίπος [210]. Σε μια άλλη μελέτη, παρατηρήθηκε μείωση της MCP-1 στο επιδιδυμικό, ενδοπεριτοναϊκό και υποδόριο λίπος αδύνατων αρουραίων που ασκήθηκαν σε κυλιόμενο τάπητα για 9 εβδομάδες [206]. Ωστόσο, σε παχύσαρκους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αερόβια άσκηση για 12 εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην έκφραση του γονιδίου της MCP-1 στο υποδόριο λίπος [209]. Επίσης, σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία έχει αναφερθεί ότι η φυσική άσκηση παρόλο που μείωσε την έκφραση του γονιδίου του TNF-α, δεν επηρέασε σημαντικά την έκφραση του γονιδίου της MCP-1 [208].

Η φυσική άσκηση έχει συσχετιστεί με αύξηση της έκφρασης του γονιδίου της αδιπονεκτίνης, τόσο σε κλινικές μελέτες, όσο και σε πειραματικές σε ζώα. Σε αρκετές μελέτες, έχει αναφερθεί αύξηση της έκφρασης του γονιδίου της αδιπονεκτίνης στο υποδόριο λίπος, σε παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονται σε φυσική άσκηση [208] [209]. Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη σε παχύσαρκες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε άσκηση με ποδήλατο για 12

εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην έκφραση του γονιδίου στο υποδόριο λίπος [211].

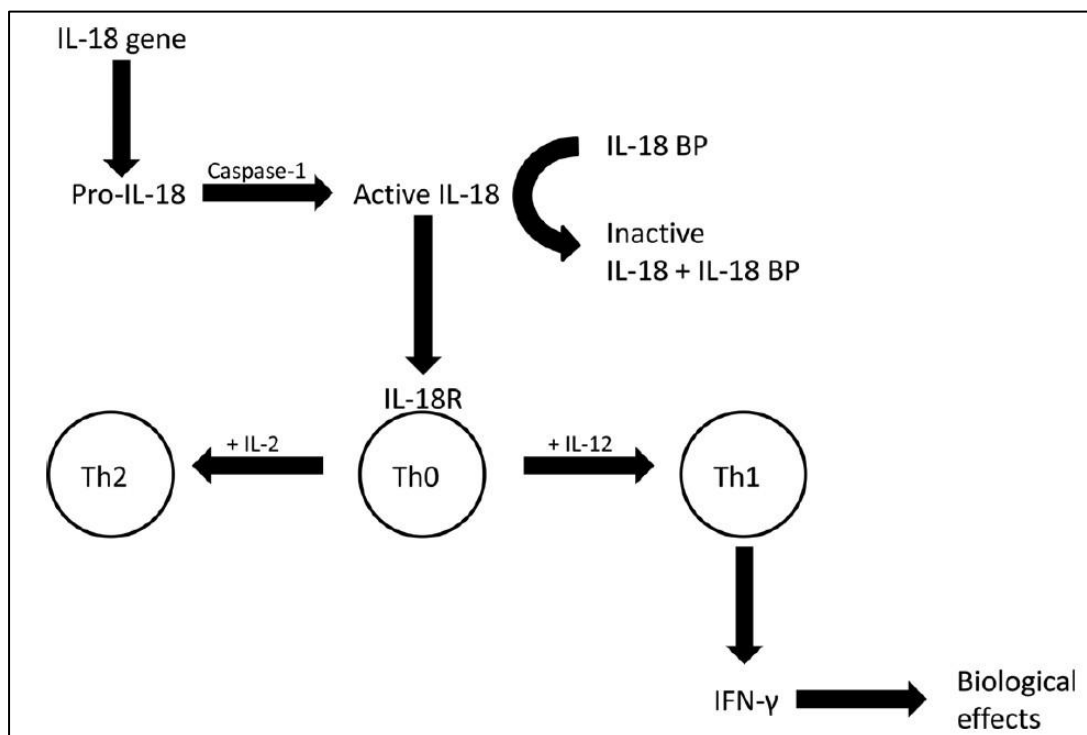
10. IL-18

Η IL-18 είναι ένα μέλος της οικογένειας των IL-1 κυττοκινών, η οποία αρχικά είχε περιγραφεί σαν ένας παράγων που επάγει την ιντερφερόνη-γ (INF-γ) [212]. Η προφλεγμονώδης κυττοκίνη αυτή παράγεται σε πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων, όπως στα μακροφάγα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα λεία μυϊκά κύτταρα, στα δενδριτικά κύτταρα και κύτταρα του Kupffer [213]. Η IL-18 παράγεται και στα λιποκύτταρα, ωστόσο στον λιπώδη ιστό η κύρια πηγή της IL-18 είναι τα μη-λιποκύτταρα [214]. Σε αντίθεση με τις περισσότερες κυττοκίνες, αλλά σε συμφωνία με την IL-1b, η IL-18 εκφράζεται ως μια πρόδρομος ουσία, την pro-IL-18, η οποία είναι ανενεργός μέχρι την διάσπαση της από το ένζυμο κασπάση-1 (caspase-1) [215]. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η κασπάση-1 υπάρχει ως ένα ανενεργό πρόδρομο μόριο, που απαιτεί για την ενεργοποίηση του τον σχηματισμό των φλεγμονοσωμάτων [216].

Μόλις εκκρίνεται, η IL-18 δεσμεύεται και αδρανοποιείται από την δεσμευτική πρωτεΐνη της IL-18 (IL-18 binding protein), η οποία ενισχύεται με αρνητικό μηχανισμό ανατροφοδότησης ως απάντηση στην αυξημένη παραγωγή της IL-18, διασφαλίζοντας την προστασία του ιστού από βλάβη λόγω ανεξέλεγκτης ενεργοποίησης της φλεγμονής [217]. Η IL-18 συνδέεται με τον υποδοχέα της, που αποτελείται από μια α-αλυσίδα η οποία είναι υπεύθυνη για την εξωκυττάρια σύνδεση της IL-18, και από μια β-αλυσίδα η οποία είναι υπεύθυνη για την ενδοκυττάρια μεταγωγή του σήματος [218]. Παρά το γεγονός ότι τόσο η ελεύθερη όσο και συνδεδεμένη με την δεσμευτική πρωτεΐνη IL-18 μπορεί να συνδεθεί με την α-αλυσίδα, μόνο η ελεύθερη μπορεί να ενεργοποιήσει την β-αλυσίδα [217].

Η IL-18 είναι μια ισχυρή προφλεγμονώδης κυττοκίνη, η οποία ενισχύει την ωρίμανση των T κυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων (natural killer cells), καθώς και την παραγωγή κυττοκινών, χημοκινών και μορίων προσκόλλησης [219]. Αξίζει να σημειωθεί, ότι στα CD4+ λεμφοκύτταρα ή IL-18 μπορεί να διεγείρει τόσο τα τύπου 1 βοηθητικά T κύτταρα (Th1) όσο και τα τύπου 2 (Th2). Η IL-18 σε συνδυασμό με την IL-2 μπορεί να διεγείρει τα Th2, και

επίσης μπορεί να δρα συνεργικά με την IL-12 και να διεγείρει τα Th1 με αποτέλεσμα την παραγωγή IFN-γ [215], που είναι χαρακτηριστική στην αθηρωματική βλάβη. (Εικόνα 6)



Εικόνα 6. Ρύθμιση και βιολογικές δράσεις της IL-18. Η IL-18 εκφράζεται ως μια πρόδρομος ουσία, την pro-IL-18, η οποία είναι ανενεργός μέχρι την διάσπαση της από το ένζυμο κασπάση-1 (caspase-1). Μόλις εκκρίνεται, η IL-18 δεσμεύεται και αδρανοποιείται από την δεσμευτική πρωτεΐνη της IL-18 (IL-18 BP), και μόνο το ελεύθερο κλάσμα μπορεί να διεγείρει μια μεταγωγή σήματος μέσω της β-αλυσίδας του υποδοχέα της IL-18 (IL-18R). Η βιολογική της δράση εξαρτάται από τις υπάρχουσες συνθήκες: Η IL-18 μπορεί να διεγείρει τα τύπου 2 βοηθητικά T κύτταρα (Th2) σε συνδυασμό με την IL-2, και μπορεί να δρα συνεργικά με την IL-12 για να διεγείρει τα τύπου 1 βοηθητικά T κύτταρα (Th1) με αποτέλεσμα την παραγωγή ιντερφερόνης-γ (IFN-γ), που είναι χαρακτηριστική στην αθηρωματική βλάβη. [220]

10.1. Η IL-18 στο μεταβολικό σύνδρομο και στο διαβήτη τύπου 2

Η IL-18 σε αρκετές μελέτες έχει συσχετιστεί με την παχυσαρκία [221], την αντίσταση στην ινσουλίνη [222], την υπέρταση [223] και την δυσλιπιδαιμία [224]. Επιπλέον, η IL-18 αυξάνεται σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, και μάλιστα η αύξηση αυτή είναι ανάλογη με την αύξηση του αριθμού των παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου [225]. Σε μια μεγάλη μελέτη, τα

αυξημένα επίπεδα της IL-18 συσχετίστηκαν με την αύξηση του αριθμού των παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου, ακόμα και μετά από την προσαρμογή για την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία, την IL-6 και την CRP [226]. Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο της IL-18, φαίνεται ότι συσχετίζονται με τα κυκλοφορούντα επίπεδα της IL-18 [227]. Μια πρόσφατη μελέτη, έδειξε ότι ένας πολυμορφισμός συσχετιζόταν με αυξημένα επίπεδα IL-18 στον ορό, διαταραγμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου, υποδηλώνοντας ότι η IL-18 μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση του συνδρόμου [228].

Τα κυκλοφορούντα επίπεδα της IL-18 έχουν βρεθεί σε μελέτες να είναι σταθερά υψηλά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [222] [229], και έχει επίσης προταθεί ότι συμβάλουν στην διαβητική μικροαγγειοπάθεια, όπως είναι η νεφροπάθεια [230]. Επίσης σε δυο προοπτικές μελέτες κοορτών, τα αυξημένα επίπεδα της IL-18 φάνηκε ότι μπορούν να προβλέψουν την ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [231] [232]. Όμως, ένας σημαντικός περιορισμός και στις δυο αυτές μελέτες, ήταν ότι η γλυκόζη νηστείας ή οι δοκιμασίες ανοχής της γλυκόζης δεν πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη.

10.2. Η IL-18 στην καρδιαγγειακή νόσο

Οι μελέτες που αφορούν τον συσχετισμό της IL-18 με τη σταθερή αθηροσκλήρωση έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια μελέτη έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα της IL-18 συνδέονταν με την παρουσία υποκλινικής αθηρωμάτωσης, όπως εκτιμήθηκε από το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, ακόμα και μετά από την προσαρμογή για τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, την IL-6 και την CRP [233]. Από την άλλη μεριά, σε δυο μεγάλες μελέτες, τα αυξημένα επίπεδα της IL-18 συσχετίστηκαν μεν με το πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων, αλλά η συσχέτιση αυτή δεν παρατηρήθηκε μετά από την προσαρμογή για τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου [225] [234]. Σε μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων και η σφυροβραχιόνιος ταχύτητα του σφυγμικού κύματος συσχετίστηκαν ισχυρά με τα επίπεδα ορού της IL-18, αλλά

δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση στην πολυπαραγοντική ανάλυση (multivariate analysis) [235]. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη, η αρτηριακή σκληρότητα μετρούμενη με την μετάδοση του βραχιονίου σφυγμικού κύματος (brachial pulse wave propagation) συσχετίστηκε με τα επίπεδα της IL-18 και με τους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου, ακόμα και στην πολυπαραγοντική ανάλυση (multivariate analysis) και κατά τη διάρκεια 3ετούς παρακολούθησης [236].

Σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο, τα κυκλοφορούντα επίπεδα της IL-18, καθώς και οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο της IL-18 συσχετίστηκαν με μελλοντική καρδιαγγειακή θνησιμότητα [237] [238]. Σε δύο προοπτικές μελέτες, τα αυξημένα επίπεδα της IL-18 συσχετίστηκαν με μελλοντική καρδιαγγειακή νόσο σε προηγουμένως υγιείς άνδρες [239] και γυναίκες [240]. Ωστόσο, σε μια άλλη μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη με παρακολούθηση μέχρι 11 ετών, φάνηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 και της CRP, αλλά όχι της IL-18 σχετίζονταν με μελλοντικά στεφανιαία επεισόδια [241].

Σε μια μελέτη σε έναν μεγάλο πληθυσμό από γυναίκες και άντρες με γνωστή στεφανιαία νόσο, η IL-18 ήταν ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε μια υποομάδα με μεταβολικό σύνδρομο, ακόμα και μετά από την προσαρμογή για την CRP, την IL-6 και το ινωδογόνο [242]. Σε συμφωνία με αυτά τα αποτελέσματα, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η IL-18 ήταν ένας ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ηλικιωμένους άντρες με μεταβολικό σύνδρομο, ακόμα και μετά την προσαρμογή για την CRP και την IL-6, και με μια συνεργική δράση της IL-18 και της γλυκόζης νηστείας στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου [243].

10.3. Μηχανισμοί δράσης της IL-18 στο λιπώδη ιστό

Η κλασσική αντίληψη του λιπώδους ιστού ως μια παθητική αποθήκη λιπαρών οξέων, έχει σταδιακά αντικατασταθεί από την θεώρηση ότι ο λιπώδης ιστός, και ιδίως το σπλαγχνικό λίπος αποτελεί ένα ενεργό ενδοκρινές όργανο. Το σπλαγχνικό λίπος θεωρείται, σήμερα, ότι είναι ένα κύριο χαρακτηριστικό και

πιθανή αιτία του μεταβολικού συνδρόμου. Το σπλαγχνικό λίπος εκκρίνει μια σειρά από μεταβολικά ενεργείς ουσίες, τις λιποκίνες, οι οποίες εμπλέκονται σε διάφορες βιολογικές διεργασίες, όπως είναι η φλεγμονή, η θρόμβωση, η ευαισθησία στην ινσουλίνη και το ενεργειακό ισοζύγιο [195].

Ανθρώπινα προλιποκύτταρα και λιποκύτταρα όλων των σταδίων, έχειδειχθεί ότι αυθόρμητα εκφράζουν και εκκρίνουν IL-18 [244]. Αξίζει να σημειωθεί ότι, σε παχύσαρκα άτομα υπάρχει μια αυξημένη έκφραση της IL-18 στο λιπώδη ιστό [221], και 3πλάσια έκκριση της IL-18 από λιποκύτταρα σε σύγκριση με αδύνατα άτομα [244]. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η υπεργλυκαιμία αυξάνει την έκφραση της IL-18 στα λιποκύτταρα, ένα αποτέλεσμα το οποίο ήταν ακόμη πιο έντονο παρουσία της διαλείπουσας υπεργλυκαιμίας [245]. Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν αναφέρει ότι στο λιπώδη ιστό η IL-18 προέρχεται κυρίως από μη-λιποκύτταρα [214].

Σε κάποιες πειραματικές μελέτες, έχει αναφερθεί ότι στην παχυσαρκία και στην αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρείται διείσδυση μακροφάγων στον λιπώδη ιστό [246] [247]. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι στον λιπώδη ιστό προηγείται της διείσδυσης από μακροφάγα, η διείσδυση των T-λεμφοκυττάρων, στα αρχικά στάδια της αντίστασης στην ινσουλίνη σε παχύσαρκα ποντίκια [248]. Από την ίδια μελέτη, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η περιφέρεια μέσης σχετιζόταν σημαντικά με την έκφραση της INF- γ στον λιπώδη ιστό, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα Th1 κύτταρα παίζουν ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη [248]. Επίσης, σε μια άλλη μελέτη με παχύσαρκα ποντίκια, υπήρχε μια σαφής τάση ενεργοποίησης των Th1 κυττάρων στον λιπώδη ιστό, η οποία συσχετίστηκε με αντίσταση στην ινσουλίνη και μπορούσε να αντιστραφεί με ανοσοθεραπεία [249]. Η IL-18 δρα συνεργικά με την IL-12 και διεγείρει τα Th1 κύτταρα, και τα επίπεδα της IL-12 έχει αναφερθεί ότι αυξάνονται στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και στην πειραματική υπεργλυκαιμία [250] [251]. Συνεπώς, θα μπορούσε να υποτεθεί ότι η IL-18 σε υπεργλυκαιμικό, φλεγμονώδες υπόβαθρο, μπορεί να προκαλέσει ενεργοποίηση των Th1 κυττάρων και παραγωγή IFN- γ στον λιπώδη ιστό και στην αθηρωματική πλάκα.

10.4. Μηχανισμοί δράσης της IL-18 στις αθηρωματικές βλάβες

Η IL-18 εκφράζεται έντονα στις αθηρωματικές πλάκες, κυρίως στα μακροφάγα της πλάκας, και ιδίως σε ασταθείς πλάκες [252]. Η IL-18, θεωρείται ότι ασκεί την αθηρογόνο δράση της με το να επάγει την παραγωγή της IFN- γ , η οποία ενισχύει τη φλεγμονή και πιθανά οδηγεί σε λέπτυνση της ινώδους κάψας, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας [253] [254]. Επίσης, η IL-18 φαίνεται ότι αυξάνει την έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών στα αγγειακά κύτταρα και στα μακροφάγα, που επίσης μπορεί να προκαλέσει αποσταθεροποίηση της πλάκας [255].

Η IL-18 μπορεί να προκαλέσει και άμεσα αποσταθεροποίηση της πλάκας και καρδιακή δυσλειτουργία. Σε μια πειραματική μελέτη με ποντίκια ApoE-deficient (ελλειμματικού γονιδίου απολιποπρωτεΐνης E), η υπερέκφραση της IL-18 ενίσχυσε την κολλαγολυτική δραστηριότητα των λείων μυϊκών κυττάρων, μείωσε το κολλαγόνο στον έσω χιτώνα και το πάχος της ινώδους κάψας, οδηγώντας σε ευάλωτη μορφολογία της πλάκας [256]. Επίσης, σε μια πειραματική μελέτη με ποντίκια με έμφραγμα μυοκαρδίου, η αύξηση της έκφρασης του καρδιακού IL-18 mRNA οδήγησε σε μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου [257]. Σε μια πειραματική μελέτη με αρουραίους με μεταβολικό σύνδρομο, η υπερέκφραση της IL-18 επιδείνωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη, αύξησε την αγγειακή φλεγμονή και ενίσχυσε την αναδιαμόρφωση στο αορτικό τοίχωμα ενισχύοντας την διείσδυση των μακροφάγων και αυξάνοντας το πάχος του μέσου χιτώνα [258].

10.5. IL-18 και φυσική άσκηση

Η αερόβια άσκηση έχει αναφερθεί ότι μειώνει τα επίπεδα της CRP και της IL-18 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [259] [260]. Σε μια άλλη μελέτη η αερόβια άσκηση, αλλά όχι η μυϊκή ενδυνάμωση, μείωσε τα επίπεδα στην κυκλοφορία της CRP, της IL-6 και της IL-18 σε ηλικιωμένα άτομα [261]. Από την άλλη πλευρά, τόσο η προπόνηση αντοχής όσο και η μυϊκή ενδυνάμωση, μείωσαν τα επίπεδα της IL-18 σε μια ομάδα ασθενών με HIV (Human

Immunodeficiency Virus) και λιποδυστροφία [262]. Επιπλέον, η άσκηση με κωπηλατικό μηχάνημα μείωσε την έκφραση της IL-18 στον λιπώδη ιστό σε παχύσαρκα άτομα [263]. Σε άντρες μέση ηλικίας με μεταβολικό σύνδρομο, η μείωση των επιπέδων της IL-18 με συνδυασμό αερόβιας άσκησης και μυϊκής ενδυνάμωσης, σχετίστηκε με βελτίωση των παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου [264].

10.6. Η επίδραση των στατινών στην IL-18

Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση των στατινών στην IL-18 είναι αντικρουόμενα. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει μειωμένα επίπεδα IL-18 στην κυκλοφορία, σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που λαμβάνουν στατίνη [265] [266]. Σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, μια μελέτη έδειξε τάση συνεργικής δράσης της άσκησης και της πραβαστατίνης στα επίπεδα της IL-18 στον ορό [264]. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη δεν έδειξε καμία επίδραση στην IL-18, σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που έλαβαν ατορβαστατίνη για 20 μήνες [267]. Επιπλέον, η θεραπεία με στατίνη έχει σταθερά συσχετιστεί με αύξηση της IL-18 στα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος [268] [269] [270].

11. MCP-1

Η χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων (MCP-1, Monocyte Chemoattractant Protein-1) είναι ένα μέλος της οικογένειας των C-C χημοκινών. Οι χημοκίνες είναι μικρά πρωτεϊνικά μόρια που παίζουν κεντρικό ρόλο σε πολλές ομοιοστατικές και παθολογικές διεργασίες στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι χημοκίνες ρυθμίζουν την μετανάστευση των ουδετερόφιλων, των λεμφοκυττάρων και των κυττάρων αντιγονο-παρουσιαστών, που συμπεριλαμβάνουν τα δενδριτικά κύτταρα και τα μονοκύτταρα/μακροφάγα [271]. Μέχρι τώρα, έχουν αναγνωριστεί 5 χημειοτακτικές πρωτεΐνες μονοκυττάρων, οι MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 και MCP-5, οι οποίες αποτελούν υποοικογένεια της οικογένειας των C-C χημοκινών [272].

Η MCP-1 είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην έναρξη της φλεγμονής. Παίζει ρόλο στην χημειοταξία και στη μετανάστευση των μονοκυττάρων στις φλεγμονώδεις βλάβες, αλληλεπιδρώντας με τον μεμβρανικό υποδοχέα CCR2 (C-C Chemokine Receptor 2, υποδοχέας 2 των C-C χημοκινών) στα μονοκύτταρα [273]. Η MCP-1 εκκρίνεται από ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα, μονοκύτταρα, T-κύτταρα, και από άλλα κύτταρα που διαμεσολαβούν στην εισροή κυττάρων στις θέσεις της φλεγμονής [274]. Η έκφραση της MCP-1 έχει παρατηρηθεί σε διάφορους ιστούς κατά την διάρκεια της εξέλιξης παθήσεων που σχετίζονται με φλεγμονή, όπως η αθηρωμάτωση [275], η αρθρίτιδα [276] και ο καρκίνος [273]. Στις προηγούμενες καταστάσεις, η εισροή των μακροφάγων στους ιστούς φαίνεται ότι επιδεινώνει τη νόσο.

11.1. Βιολογικές λειτουργίες της MCP-1

Όπως υποδηλώνει και το όνομα της, η MCP-1 είναι ένας ισχυρός χημειοτακτικός παράγοντας για τα μονοκύτταρα, αλλά επίσης, και για τα T-λεμφοκύτταρα μνήμης και για τα κύτταρα-φυσικοί φονείς (Natural Killers Cells) [277]. Επιπλέον, μαζί με την ιντερλευκίνη-8 (IL-8), η MCP-1 έχει φανεί ότι ενεργοποιεί την σταθερή προσκόλληση των μονοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο υπό συνθήκες ροής [278]. Η έκφραση της MCP-1, φαίνεται ότι παίζει

σημαντικό ρόλο στην εξαγγείωση των μονοκυττάρων μέσω του αγγειακού ενδοθηλίου [279].

Για τον καθορισμό του ρόλου της MCP-1 έχουν γίνει αρκετές πειραματικές μελέτες σε διάφορα ζωικά μοντέλα. Ποντίκια με εξουδετερωμένο το γονίδιο της MCP-1 (ποντίκια MCP-1 knockout), παρουσιάζουν ανεπάρκεια στην μετανάστευση των μονοκυττάρων σε μοντέλα φλεγμονής. Η MCP-1 αυξάνει την έκφραση της ιντεγκρίνης $\beta 2$ ($\beta 2$ Integrin) στην επιφάνεια των μονοκυττάρων, ενεργοποιώντας την προσκόλληση των μονοκυττάρων στις πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας. Επιπλέον, η MCP-1 εμπλέκεται στην αλλεργική φλεγμονή που προκαλείται από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα, επιδρώντας στη σύνθεση των λευκοτριενίων, στην απελευθέρωση της ισταμίνης και στην χημειοταξία [280].

Οι χημοκίνες ασκούν την δράση τους μέσω της σύνδεσης στους υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες (G-Protein-Coupled Receptors), οι οποίοι βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων για ενεργοποίηση και μετανάστευση [273]. Ο κύριος υποδοχέας της MCP-1 είναι ο CCR2 (C-C Chemokine Receptor 2) [281]. Η ενεργοποίηση αυτού του υποδοχέα προκαλεί μεταβολές στο κύτταρο, που καταλήγουν στο σχηματισμό τριφωσφορικής ινοσιτόλης, στην εδοκυττάρια απελευθέρωση ασβεστίου, καθώς και στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C. Η ενεργοποίηση αυτού του μονοπατιού ρυθμίζει την κατεύθυνση κίνησης του κυττάρου. Ο υποδοχέας CCR2 εκφράζεται στα μονοκύτταρα, ενώ η έκφραση του στα T-κύτταρα ανιχνεύεται μόνο μετά από την ενεργοποίησή τους [282]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι υποδοχείς CCR2 των μονοκυττάρων μπορεί να μειώνονται από τους λιποπολυσακχαρίτες, καθιστώντας το κύτταρο ανίκανο να αποκριθεί στην MCP-1 [283].

11.2. Ρύθμιση της MCP-1

Η έκφραση της MCP-1 ρυθμίζεται σε μεταγραφικό επίπεδο από διεγερτικούς παράγοντες, όπως ο TNF- α , η ιντερφερόνη- γ , ο προερχόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας (PDGF, Platelet-Derived Growth Factor)

και οι παράγοντες στρες. Αντίθετα, το ρετινοϊκό οξύ, τα γλυκοκορτικοειδή και τα οιστρογόνα αναστέλλουν την έκφραση του MCP-1 [284]. Σε πολλές από αυτές τις ρυθμιστικές απαντήσεις, ένας σημαντικός μεσολαβητής είναι ο μεταγραφικός παράγοντας NF-kB (Nuclear Factor kappa B). Στην πραγματικότητα, ο NF-kB μπορεί να ενεργοποιηθεί ταχέως από πολλά παθολογικά ερεθίσματα, όπως ο TNF-α, η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η οξειδωμένη LDL (ox-LDL), και η ομοκυστεΐνη [285]. Επιπλέον, οι ενεργείς μορφές οξυγόνου (ROS, Reactive Oxygen Species) μπορούν να δράσουν ως μεταγωγείς σημάτων σε διάφορους σημαντικούς μεταγραφικούς παράγοντες, όπως ο NF-kB και η πρωτεΐνη ενεργοποιητής-1 (AP-1, Activator Protein-1). Επίσης, η αγγειοτενσίνη II και II μπορούν να αυξήσουν την MCP-1 στα μεσαγγειακά κύτταρα και στα μονοκύτταρα με ένα μηχανισμό που εξαρτάται από την ενεργοποίηση του NF-kB. Η αύξηση στην δραστηριότητα του NF-kB συσχετίζεται με κυτταρική διήθηση μονοκυττάρων, με νεφρική έκφραση της MCP-1 και με μόρια προσκόλλησης, όπως το ICAM-1 και VCAM-1 [286].

11.3. Ο ρόλος της MCP-1 στο καρδιαγγειακό σύστημα

Η MCP-1 εμπλέκεται στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης. Η ανάπτυξη των μακροφάγων που περιέχουν μεγάλες ποσότητες εστέρων χοληστερόλης (αφρώδη κύτταρα) είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα τόσο των πρώιμων, όσο και των όψιμων αθηρωματικών βλαβών. Τα μονοκύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος αποτελούν τα πρόδρομα μόρια των αφρωδών κυττάρων. Η MCP-1 έχει βρεθεί σε αθηρωματικές πλάκες πλούσιες σε μακροφάγα, τόσο σε ανθρώπους [287], όσο και σε πρωτεύοντα θηλαστικά [288]. Οι Cushing και συν. έδειξαν ότι οι ελάχιστες τροποποιημένες με οξείδωση LDL, αλλά όχι οι αρχικές LDL, προάγουν την παραγωγή της MCP-1 στα αγγεία του κυτταρικού τοιχώματος, όπως τα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα [289]. Η MCP-1 προκαλεί την μετακίνηση των μονοκυττάρων στην αθηρωματική βλάβη, και ως εκ τούτου, μπορεί να θεωρηθεί ως ένας πιθανός μοριακός σύνδεσμος μεταξύ των οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών και των αφρωδών κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα. Η έκφραση της MCP-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, πιστεύεται ότι προκαλεί την έναρξη της υπενδοθηλιακής μετανάστευσης των μονοκυττάρων

στην πρώιμη αθηρωματική βλάβη [287]. Καθώς διεγείρονται, τα μακροφάγα είναι σε θέση να παράγουν σημαντική ποσότητα MCP-1 στις αθηρωματικές βλάβες [290]. Πρόσφατες έρευνες, έχουν δείξει ότι η ομοκυστεΐνη διεγείρει την έκφραση της MCP-1 σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα την αυξημένη προσκόλληση μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως και την αυξημένη χημειοταξία. Αυτή η δράση της ομοκυστεΐνης, πιθανόν να μεσολαβείται από την ενεργοποίηση του NF-kB [291].

Μερικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα MCP-1 στον ορό ασθενών, το πρώτο 24ωρο μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Επίσης, η έκφραση της MCP-1 έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια πνευμονικής βλάβης, καθώς και ηπατικής και νεφρικής ισχαιμίας [275].

Η MCP-1 εμπλέκεται, επίσης, στην αγγειογένεση. Έχει παρατηρηθεί ότι η MCP-1 μπορεί να προάγει την αγγειογένεση, είτε άμεσα, είτε μέσω της μετακίνησης άλλων κυττάρων, όπως των μακροφάγων, τα οποία με τη σειρά τους απελευθερώνουν αυξητικούς και αγγειογενετικούς παράγοντες [όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor) και ο βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (bFGF, Basic Fibroblast Growth Factor)] [273]. Πρόσφατα, παρατηρήθηκε ότι η MCP-1 επάγει τον πρωτεϊνικό παράγοντα μεταγραφής MCP-1IP (MCP-1-Induced Protein), όχι μόνο στα περιφερικά μονοκύτταρα του αίματος, αλλά και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, και ότι αυτός ο παράγοντας μεταγραφής μεσολαβεί στην αγγειογένεση που επάγεται από την MCP-1. Η έκφραση του παράγοντα MCP-1IP σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφαλικής φλέβας προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση, μπορεί να επάγει τον VEGF [292].

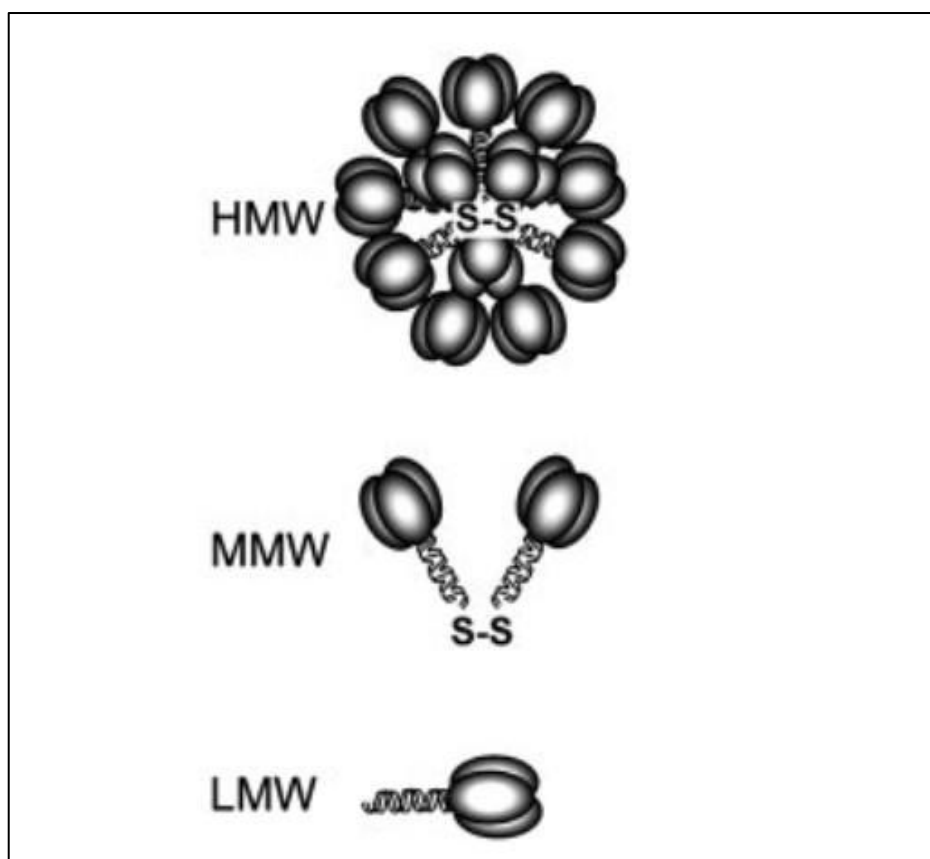
12. Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη είναι μια από τις λιποκίνες που εκκρίνεται σε αφθονία από τα λιποκύτταρα. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στην κυκλοφορία κυμαίνονται από 5 μέχρι 30 $\mu\text{g/mL}$ στον άνθρωπό [293], αντιπροσωπεύοντας ένα ποσοστό μέχρι 0,05% των πρωτεϊνών πλάσματος [294]. Η αδιπονεκτίνη εμπλέκεται σε μια πληθώρα φυσιολογικών διεργασιών που περιλαμβάνουν τον μεταβολισμό, την φλεγμονή και την αγγειακή φυσιολογία, δρώντας απευθείας στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες και στο αγγειακό ενδοθήλιο [295]. Τα μειωμένα επίπεδα πλάσματος της αδιπονεκτίνης συνδέονται με το μεταβολικό σύνδρομο και την αθηρωμάτωση, και παρουσιάζουν αντίστροφη συσχέτιση με το σπλαχνικό λιπώδη ιστό [296] [297]. Όλες οι καρδιομεταβολικές διαταραχές συνοδεύονται από μια χαμηλού βαθμού φλεγμονή. Αυτές οι διαταραχές συνοδεύονται από χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης στην κυκλοφορία, και έτσι θεωρείται ότι η απουσία της αντιφλεγμονώδους δράσης της αδιπονεκτίνης συνεισφέρει στην χαμηλού βαθμού φλεγμονή που παρουσιάζεται στις παραπάνω διαταραχές [298] [299]. Μια από τις αντιφλεγμονώδεις λειτουργίες της αδιπονεκτίνης είναι η παρεμπόδιση της δημιουργίας των αφρώδων κυττάρων, από την αυξημένη συσσώρευση λιπιδίων στα μακροφάγα. Τα αφρώδη κύτταρα παράγουν μεγάλα ποσά προφλεγμονωδών κυτταροκινών που συμβάλλουν στην δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη δρα στα κύτταρα του μυοκαρδίου προλαμβάνοντας τον θάνατό τους, μειώνοντας την ισχαιμική βλάβη και προάγοντας την επαναγγείωση [300].

12.1. Δομή και μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις της αδιπονεκτίνης

Η αδιπονεκτίνη συντίθεται σχεδόν αποκλειστικά στα λιποκύτταρα, αν και έχει βρεθεί να παράγεται και στους σκελετικούς μύες, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα κύτταρα του μυοκαρδίου [295]. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την αδιπονεκτίνη στους ανθρώπους εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3q27, μια περιοχή που συνδέεται με ευαισθησία στον διαβήτη και στα καρδιαγγειακά νοσήματα [301]. Η πρωτεΐνη αποτελείται από 247 αμινοξέα και περιέχει μια NH₂-τελική

υπερ-μεταβλητή περιοχή, μια σταθερή περιοχή που ομοιάζει με κολλαγόνο και περιέχει 22 επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες Gly-X-Y, και μια COOH-τελική σφαιρική περιοχή η οποία έχει δομικές ομοιότητες με τον C1q παράγοντα του συμπληρώματος [302]. Με την επίδραση της ελαστάσης των λευκοκυττάρων στην πρωτεϊνική αλυσίδα της αδιπονεκτίνης, προκύπτουν μικρότερα σφαιρικά (COOH-τελικά) τμήματα τα οποία υπάρχουν στο πλάσμα αλλά σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις [303]. Η αδιπονεκτίνη εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος σε 3 μορφές. Συγκεκριμένα, σχηματίζει τριμερή χαμηλού μοριακού βάρους (LMW), εξαμερή μέσου μοριακού βάρους (MMW) και πολυμερή υψηλού μοριακού βάρους (HMW) που αποτελούνται από 12 έως 18 μονομερή [304]. (Εικόνα 7)



Εικόνα 7. Μοριακή δομή της αδιπονεκτίνης. Η αδιπονεκτίνη στον ορό εμφανίζεται ως τριμερές χαμηλού μοριακού βάρους (LMW), εξαμερές μέσου μοριακού βάρους (MMW) και πολυμερές υψηλού μοριακού βάρους (HMW). [295]

Η τριμερής μορφή της αδιπονεκτίνης είναι ο βασικός δομικός λίθος των πολυμερών. Το τριμερές σχηματίζεται μέσω υδρόφοβων δεσμών μεταξύ των

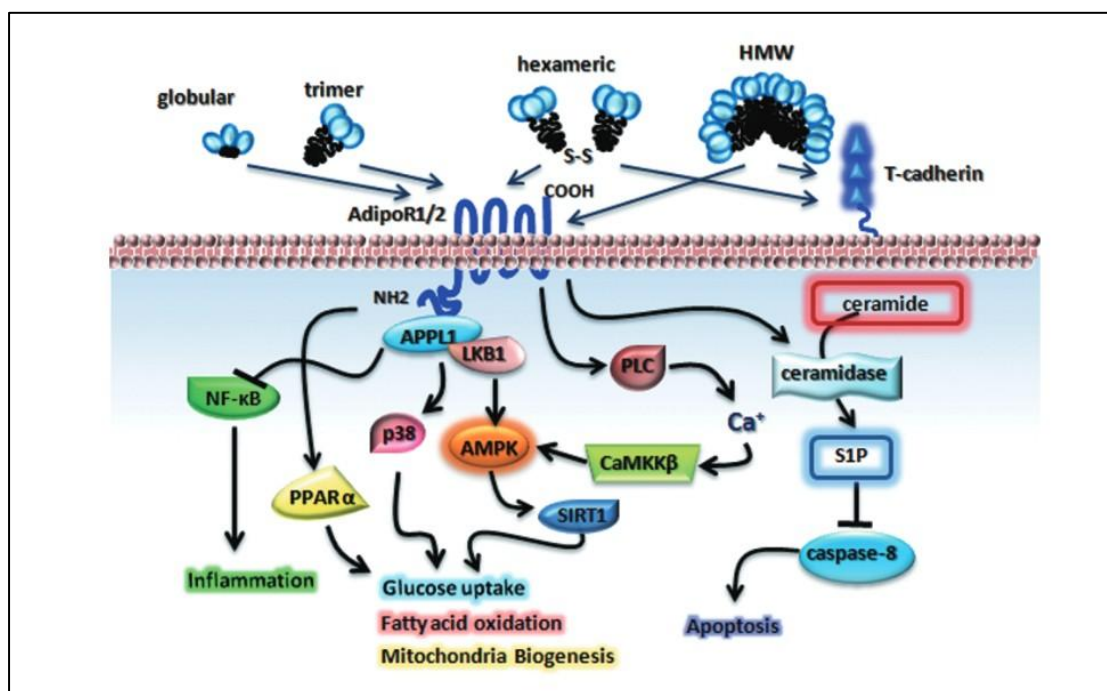
σφαιρικών τμημάτων και σταθεροποιείται με μη ομοιοπολικούς δεσμούς μεταξύ των περιοχών τύπου κολλαγόνου σχηματίζοντας μια τριπλή έλικα. Ο σχηματισμός των εξαμερών και των πολυμερών απαιτεί την δημιουργία ενός ενδομοριακού δισουλφιδικού δεσμού μεταξύ καταλοίπων κυστεΐνης που βρίσκονται μέσα στην NH₂-τελική υπερ-μεταβλητή περιοχή [305]. Η μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις της αδιπονεκτίνης, ιδίως η υδροξυλίωση και η γλυκοζυλίωση καταλοίπων λυσίνης στην περιοχή τύπου κολλαγόνου είναι κριτικής σημασίας για τον σχηματισμό και την έκκριση των πολυμερών υψηλού μοριακού βάρους.

Η βιοσύνθεση και η έκκριση των ολιγομερών της αδιπονεκτίνης στα λιποκύτταρα, ελέγχεται από ορισμένες χαπερόνες στο ενδοπλασματικό δίκτυο, όπως η ERp44 (πρωτεΐνη ενδοπλασματικού δικτύου 44), η Ero1-La (πρωτεΐνη α τύπου οξειδοοξειδοκτάσης ενδοπλασματικού δικτύου 1) και η DsbA-L (πρωτεΐνη τύπου οξειδοοξειδοκτάσης δισουλφιδικού δεσμού A). Η ERp44 αναστέλλει την έκκριση των ολιγομερών αδιπονεκτίνης δημιουργώντας μια σύνδεση μέσω θειόλης [306]. Αντίθετα, η Ero1-La απελευθερώνει την υψηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνη που παγιδεύεται από την ERp44 [307]. Η DsbA-L προάγει το σχηματισμό και την έκκριση της αδιπονεκτίνης υψηλού μοριακού βάρους [308]. Οι τρεις διαφορετικές μορφές της αδιπονεκτίνης παρουσιάζουν διαφορετική βιολογική δραστηριότητα. Το πολυμερές υψηλού μοριακού βάρους αποτελεί την πιο δραστική μορφή, που προκαλεί ευαισθητοποίηση στην ινσουλίνη και παρουσιάζει και άλλες προστατευτικές δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα [309]. Στον λιπώδη ιστό παχύσαρκων ατόμων παρατηρείται βλάβη στον σχηματισμό και στην έκκριση της αδιπονεκτίνης υψηλού μοριακού βάρους, γεγονός που συνεισφέρει στην ινσουλινοαντίσταση και στην καρδιαγγειακή δυσλειτουργία.

12.2. Οι υποδοχείς της αδιπονεκτίνης

Η αδιπονεκτίνη ασκεί τη δράση της μέσω των 2 υποδοχέων της AdipoR1 και AdipoR2. Ο υποδοχέας AdipoR1 έχει ευρεία έκφραση σε πολλά κύτταρα με την μεγαλύτερη στους σκελετικούς μύες, ενώ ο AdipoR2 εκφράζεται

περισσότερο στα ηπατικά κύτταρα [310]. Και οι δυο υποδοχείς περιέχουν 7 διαμεμβρανικές περιοχές, με ένα ενδοκυττάριο NH₂-τελικό άκρο και ένα μικρό εξωκυττάριο COOH-τελικό άκρο από περίπου 25 αμινοξέα. Οι υποδοχείς AdipoR1 και AdipoR2 μεσολαβούν στην ενεργοποίηση από την αδιπονεκτίνη της κινάσης AMP, του ενεργοποιημένου υποδοχέα των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων α (PPARα) και της κινάσης P38 MAP, στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες και στα ενδοθηλιακά κύτταρα [295]. (εικόνα 9)



Εικόνα 8. Αδιπονεκτίνη, υποδοχείς αδιπονεκτίνης και ενδοκυττάρια σήμανση. AdipoR: υποδοχέας αδιπονεκτίνης, AMPK: κινάση AMP, CaMKKβ: Ca²⁺/καλμοδουλίνη εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση β, HMV: υψηλού μοριακού βάρους, PPARα: ενεργοποιημένος υποδοχέας των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων α, S1P: 1-φωσφορική σφιγγοσίνη, SIRT1: σιρτουΐνη 1. [311]

12.3. Ο καρδιοπροστατευτικός ρόλος της αδιπονεκτίνης

Η αδιπονεκτίνη μπορεί να διαδραματίσει έναν προστατευτικό ρόλο στο καρδιαγγειακό σύστημα, παρεμβαίνοντας στα αρχικά στάδια της αθηρωματικής νόσου. Ειδικότερα, σε μελέτες *in vivo*, η έλλειψη αδιπονεκτίνης αυξάνει την αλληλεπίδραση μεταξύ ενδοθηλίου και λευκοκυττάρων μέσω αύξησης των ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης (CAMs, Cell adhesion molecules) [312]. Αντίθετα, η έκφραση των μορίων προσκόλλησης είναι μειωμένη με την

παρουσία αυξημένων επιπέδων αδιπονεκτίνης [198]. Επίσης, η αδιπονεκτίνη καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και αναστέλλει την προκαλούμενη από λιποπολυσακχαρίτη μετανάστευση των ινοβλαστών από τον έξω χιτώνα του αγγείου και την μετατροπή τους σε μυοϊνοβλάστες, μέσω του μονοπατιού AdipoR1-AMPK-επαγωγίμηNOS [313] [314]. Επιπρόσθετα, η αδιπονεκτίνη καταστέλλει την συσσώρευση των λιπιδίων σε ανθρώπινα μακροφάγα προερχόμενα από μονοκύτταρα [315]. Τέλος, η αδιπονεκτίνη μειώνει την συσσώρευση λιπιδίων στα αφρώδη κύτταρα, και έχει δείξει ότι μπορεί να μειώσει την αθηροσκλήρωση σε ποντίκια με ανεπάρκεια ApoE [316] [317].

Ο προστατευτικός ρόλος της αδιπονεκτίνης έχει επιβεβαιωθεί και σε πρόσφατες μελέτες, που έδειξαν ότι οι υποδοχείς της AdipoR1 και AdipoR2 είναι ανιχνεύσιμες στα αιμοπετάλια, υποδηλώνοντας ότι η λιποκίνη αυτή δρα ως ένας ενδογενής αντιθρομβωτικός παράγοντας [318].

Έχει επίσης αναφερθεί, ότι τα μειωμένα επίπεδα της αδιπονεκτίνης συνδέονται με την αρτηριακή υπέρταση μέσω διαφόρων μηχανισμών, μεταξύ των οποίων είναι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η διαταραχή στην νατριούρηση [319]. Οι ενήλικες με υπέρταση έχουν χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε σχέση με τους νορμοτασικούς, και για κάθε αύξηση κατά 1μg/mL της αδιπονεκτίνης παρατηρήθηκε 6% μείωση του κινδύνου υπέρτασης [320].

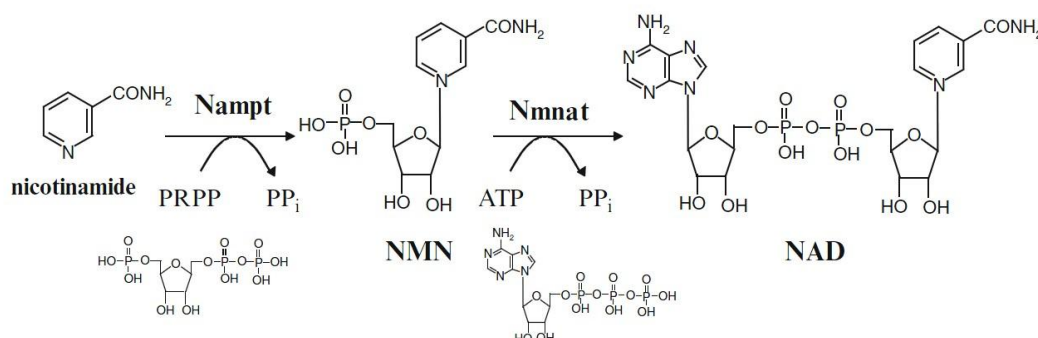
Η αδιπονεκτίνη φαίνεται να παίζει ρόλο και στο μυοκάρδιο. Σε πειραματικές μελέτες σε ζώα, η έλλειψη της αδιπονεκτίνης συνδέθηκε με την μυοκαρδιακή βλάβη, την καρδιακή ανεπάρκεια και την υπερτροφία του μυοκαρδίου [321] [322]. Τέλος, η αδιπονεκτίνη δραστηριοποιείται στην βλάβη από ισχαιμία-επαναιμάτωση, μέσω της ενεργοποίησης της κυκλοοξυγενάσης-2 και της AMPK και της καταστολής του TNF-α, όπως και στην καρδιακή αναδιαμόρφωση, περιορίζοντας την έκταση της μυοκαρδιακής υπερτροφίας [323] [324].

13. Βισφατίνη

Η βισφατίνη είναι μια λιποκίνη που αναγνωρίστηκε το 2005 από τον Fukuhara και συν., και ονομάστηκε έτσι λόγω της υψηλής έκφρασης της στον σπλαχνικό λιπώδη ιστό [325]. Το πρωτεϊνικό αυτό μόριο είχε παλαιότερα περιγραφεί ως παράγοντας ανάπτυξης για τα πρόωμα Β κύτταρα (PBEF, pre-B cell colony-enhancing factor), και εντοπίστηκε στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος, αλλά και σε άλλους ιστούς όπως στο ήπαρ, στο μυελό των οστών και στους σκελετικούς μύες [326]. Η πρωτεΐνη αυτή είναι επίσης γνωστή σαν νικοτινάμιδο φωσφορυβοσυλ-τρανσφεράση (Nampt, nicotinamide phosphoribosyltransferase), που μετατρέπει το νικοτιναμίδιο σε μονονουκλεοτίδιο νικοτιναμιδίου (NMN) και προάγει τη σύνθεση του NAD (νικοτινάμιδο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο) [327]. (Εικόνα 9)

Η μελέτη των Fukuhara και συν., που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Science το 2005, ανέδειξε ότι η βισφατίνη είχε ινσουλινομιμητική δράση, και ότι τα επίπεδα της στο πλάσμα παρουσίαζαν θετική συσχέτιση με την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Η βισφατίνη παρουσίαζε ινσουλινομιμητική δράση σε κυτταροκαλλιέργειες, και μείωνε τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος σε ποντικούς. Σε ετερόζυγα ποντίκια με μετάλλαξη στο γονίδιο της βισφατίνης παρατηρήθηκαν ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, από ότι στα αντίστοιχα αγρίου τύπου ποντίκια. Επιπλέον, βρέθηκε ότι η βισφατίνη συνδέεται και ενεργοποιεί τον υποδοχέα της ινσουλίνης, αλλά σε άλλη θέση από τη θέση σύνδεσης της ινσουλίνης. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές δεν κατάφεραν να αναπαράγουν τα ευρήματα των Fukuhara και συν. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη [328], τα επίπεδα της βισφατίνης στο πλάσμα ασθενών δεν βρέθηκε να συσχετίζονται με το δείκτη μάζας σώματος (BMI), το ποσοστό επί τις εκατό του σωματικού λίπους, το σάκχαρο νηστείας, την ινσουλίνη νηστείας ή τα επίπεδα του mRNA της βισφατίνης στο σπλαχνικό λίπος μη διαβητικών ασθενών. Οι Fukuhara και συν, τελικά απέσυραν το άρθρο από το περιοδικό Science τον Οκτώβριο του 2007, μετά από εισήγηση του εκδότη του περιοδικού κατόπιν σύστασης της επιτροπής για την αξιοπιστία των ερευνών του πανεπιστημίου της Osaka. Οι ερευνητές συνέχισαν να υποστηρίζουν τα ευρήματα της εργασίας

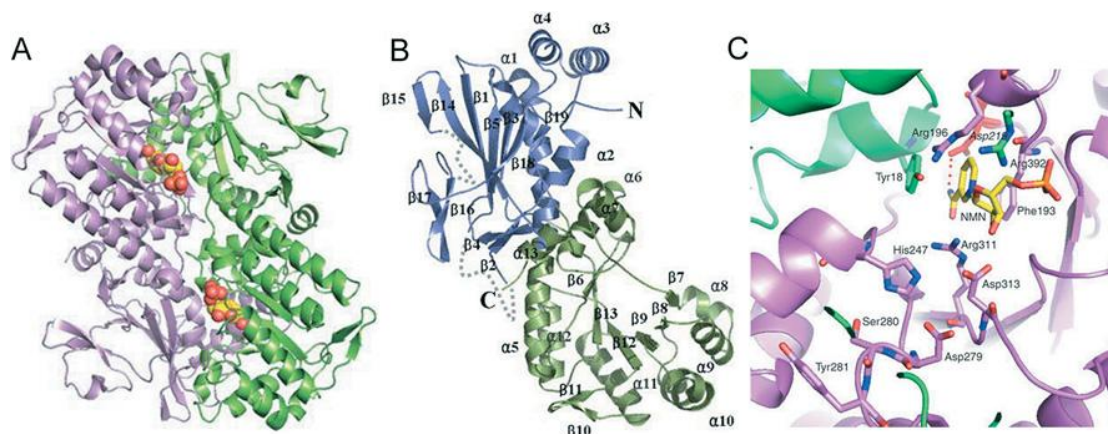
τους, αν και αποκάλυψαν ότι δεν ήταν ικανά όλα τα παρασκευάσματα της βισφατίνης να συνδεθούν με τον υποδοχέα της ινσουλίνης [329].



Εικόνα 9. Η ενζυμική δράση της βισφατίνης/Nampt στην σύνθεση του NAD. Η βισφατίνη/Nampt καταλύει την μεταφορά μιας φωσφορυβόσουλ ομάδας από το 5-φωσφορυβοσουλ-1-πυροφωσφορικό (PRPP) στο νικοτιναμίδιο για να παραχθεί το NMN (μονονουκλεοτίδιο νικοτιναμιδίου). Το NMN μετατρέπεται σε NAD (νικοτινάμιδο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο) με τη δράση του ενζύμου νικοτινάμιδο-μονονουκλεοτίδιο-αδενυλο-τρανσφεράση (Nmnat). [330]

13.1. Δομή της βισφατίνης

Το γονίδιο που κωδικοποιεί την βισφατίνη απομονώθηκε για πρώτη φορά από ανθρώπινα λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος [326]. Το γονίδιο αυτό εντοπίζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7 μεταξύ των περιοχών 7q22.1 και 7q31.33, αποτελείται από 11 εξόνια και 10 ινρόνια, και κωδικοποιεί ένα πολυπεπτίδιο από 491 αμινοξέα με μοριακό βάρος 52 kDa [331]. Η κρυσταλλική δομή της βισφατίνης περιγράφηκε από τους Wang και συν.[332], και Kim και συν.[333], λαμβάνοντας υπόψη την ενζυματική της δράση στην σύνθεση του NMN (μονονουκλεοτίδιο νικοτιναμιδίου) από νικοτιναμίδιο και PRPP (5-φωσφορυβοσουλ-1-πυροφωσφορικό). Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η βισφατίνη είναι ένα ομοδιμερές που ανήκει στην κατηγορία των φωσφορυβοσουλ-τρανσφερασών τύπου II. Η βισφατίνη παρουσιάζει 2 ενεργές περιοχές στην επιφάνεια σύνδεσης των δυο μονομερών, γεγονός που φανερώνει ότι η δημιουργία του διμερούς είναι θεμελιώδης για την καταλυτική δράση του ενζύμου. Το κάθε μονομερές αποτελείται από 491 αμινοξέα που σχηματίζουν 19 β-αλύσους και 13 α-έλικες, και αποτελείται από 2 τμήματα. (Εικόνα 10)



Εικόνα 10. Η δομή της βισφατίνης. (Α): Το διμερές της βισφατίνης συνδεδεμένο με το NMN (μονονουκλεοτίδιο νικοτιναμίδιου). Τα 2 μονομερή φαίνονται με πράσινο και ιώδες χρώμα αντίστοιχα, ενώ τα άτομα άνθρακα του NMN είναι με κίτρινο χρώμα. (Β): Το μονομερές της βισφατίνης. Τα 2 τμήματά του φαίνονται με μπλε και πράσινο χρώμα αντίστοιχα. (C): Ενεργός περιοχή της βισφατίνης στο σύμπλοκό της με το NMN. Τα 2 μονομερή φαίνονται με πράσινο και ιώδες χρώμα αντίστοιχα, ενώ τα άτομα άνθρακα του NMN είναι με κίτρινο χρώμα. [334]

13.2. Λειτουργίες της βισφατίνης

Η βισφατίνη/Nampt έχει δυο μορφές στα θηλαστικά, την εξωκυττάρια και την ενδοκυττάρια. Η ενδοκυττάρια μορφή (iNampt) αποτελεί απαραίτητο ένζυμο για την βιοσύνθεση του NAD από το νικοτιναμίδιο. Η εξωκυττάρια μορφή (eNampt) έχει περιγραφεί ότι δρα ως κυτταροκίνη (PBEF), ως ινσουλινομιμική ορμόνη (βισφατίνη) ή ως ένα εξωκυττάριο ένζυμο που συμμετέχει στην βιοσύνθεση του NAD (eNampt) [335].

13.3. Ενζυματική λειτουργία της βισφατίνης

Η ενδοκυττάρια μορφή της βισφατίνης/Nampt (iNampt) καταλύει την μεταφορά μιας φωσφορυβόσουλ ομάδας από το 5-φωσφορυβόσουλ-1-πυροφωσφορικό (PRPP) στο νικοτιναμίδιο για να παραχθεί το NMN (μονονουκλεοτίδιο νικοτιναμίδιου). Το NMN μετατρέπεται σε NAD (νικοτινάμιδο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο) με τη δράση του ενζύμου νικοτινάμιδο-μονονουκλεοτίδιο-αδενυλο-τρανσφεράση (Nmnat) (Εικόνα 9). Ο μηχανισμός δράσης της βισφατίνης/Nampt περιγράφηκε με βάση την κρυσταλλική της δομή και την ομοιότητα της με άλλες φωσφορυβόσουλ-τρανσφεράσες τύπου II.

Δεδομένου ότι και τα δυο μονομερή της βισφατίνης συμμετέχουν στον καταλυτικό μηχανισμό, είναι εύλογο ότι η Phe¹⁹³ από το ένα μονομερές και η Tyr¹⁸ από το άλλο πλαισιώνουν την νικοτιναμδική ομάδα του NMN (Εικόνα 10C). Ο σχηματισμός ενός δεσμού υδρογόνου μεταξύ της Asp²¹⁹ και του αμιδίου του νικοτιναμδικού μορίου, εξηγεί την ειδικότητα του ενζύμου με το υπόστρωμα του (Εικόνα 10C).

Ο ρόλος της εξωκυττάριας μορφής (eNampt) δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Έχει αναφερθεί ότι η eNampt παρουσιάζει ισχυρή ενζυμική δραστηριότητα στην βιοσύνθεση του NAD, μεγαλύτερη και από την iNampt, και ότι η βιοσύνθεση του NAD που προέρχεται από την δράση των δυο αυτών μορφών του ενζύμου διαδραματίζει ένα κρίσιμο ρόλο στην προκαλούμενη από την γλυκόζη έκκριση της ινσουλίνης (GSIS, Glucose-Stimulated Insulin Secretion) στα β κύτταρα του παγκρέατος [336]. Ετερόζυγα Nampt θηλυκά ποντίκια (Nampt^{+/-}) εμφανίζουν χαμηλή ανοχή στην γλυκόζη λόγω ανεπάρκειας στην GSIS. Επιπλέον, κύτταρα νησιδίων παγκρέατος που απομονώθηκαν από ετερόζυγα ποντίκια (Nampt^{+/-}) εμφάνισαν ανεπάρκεια στην σύνθεση του NAD και στην GSIS. Η χορήγηση NMN, βελτίωσε πλήρως την GSIS σε Nampt^{+/-} ποντίκια και νησίδια, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι διαταραχές στην σύνθεση του NAD και στην GSIS οφείλονται στην έλλειψη της βιοσύνθεσης του NAD από την Nampt [336]. Επιπλέον, το FK866 που είναι ένας αναστολέας της Nampt [337], ανέστειλε ισχυρά την σύνθεση NAD και την GSIS σε κύτταρα νησιδίων παγκρέατος από ποντίκια αγρίου τύπου, και ξανά η χορήγηση NMN αποκατέστησε τις παραπάνω βλάβες [336]. Επομένως, τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η βιοσύνθεση του NAD μέσω της Nampt παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος, και ότι το NMN δρα ως θεμελιώδης μεταβολίτης του πλάσματος που συμμετέχει στην ρύθμιση της GSIS στα β κύτταρα. Σε άτομα ομόζυγα για έναν από τους δύο γενετικούς πολυμορφισμούς στον εκκινητή του γονιδίου της Nampt, παρατηρήθηκαν χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στο πλάσμα, γεγονός που δείχνει την συσχέτιση της μεσολαβούμενης από την Nampt βιοσύνθεσης του NAD με την έκκριση της ινσουλίνης στους ανθρώπους [338]

13.4. Βισφατίνη και σιρτουΐνες

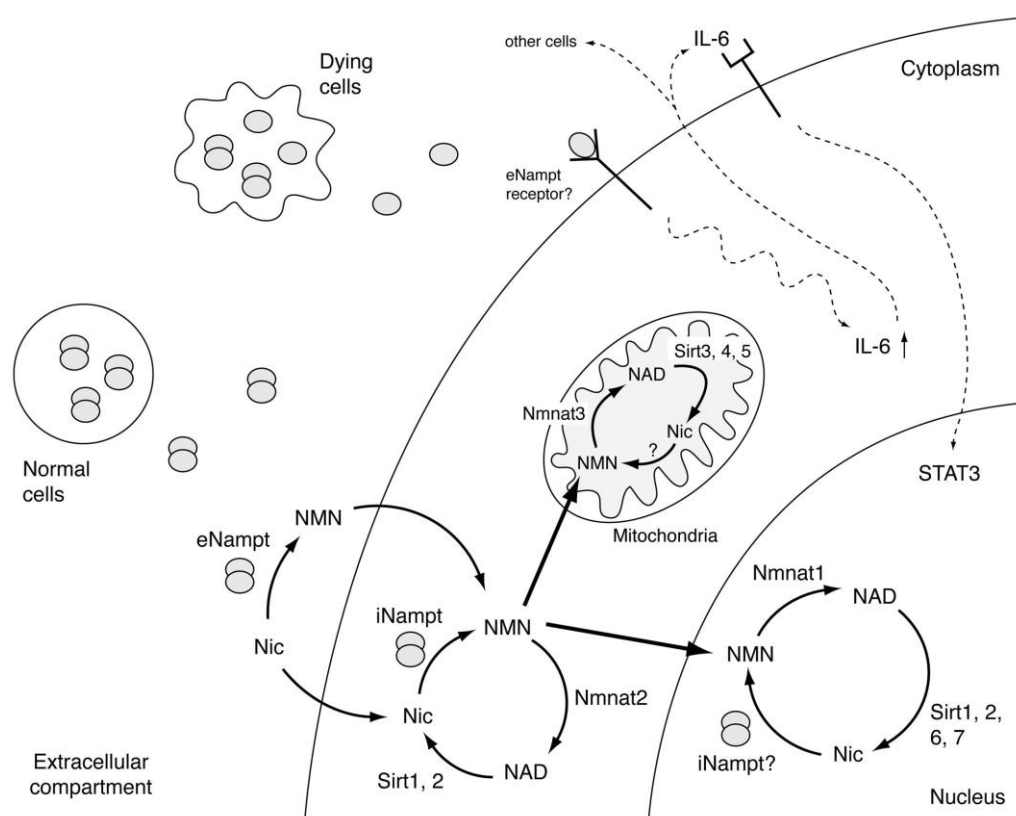
Οι σιρτουΐνες ή Sir2 πρωτεΐνες, είναι μια ομάδα πρωτεϊνών που αρχικά ανακαλύφθηκαν σε ζυμομύκητες [339]. Οι οικογένεια των σιρτουϊνών αποτελείται από περισσότερες από 60 πρωτεΐνες που έχουν βρεθεί σε βακτήρια, φυτά, ασπόνδυλα και σπονδυλωτά [340], και που περιλαμβάνουν τις 7 σιρτουΐνες του ανθρώπου (Sirt1-Sirt7) [341]. Οι σιρτουΐνες δρουν ως αποακετυλάσες καταλύοντας ακετυλομάδες από ακετυλ-λυσίνη κατάλοιπα σε διάφορες ιστόνες και μη-ιστόνες πρωτεΐνες, και η δράση τους αυτή εξαρτάται από το NAD. Η δράση αυτή είναι παρόμοια με την NAD-εξαρτώμενη δράση των ADP-ριβοςυλτρανσφερασών και των ADP-κυκλασών [342] [343]. Οι σιρτουΐνες καταλύουν τον νικοτινάμιδο ριβόσυλ δεσμό του NAD και μεταφέρουν την ακετυλ-ομάδα από τις πρωτεΐνες στο υπόστρωμά τους, και έτσι μπορεί να θεωρηθούν ότι δρουν ως τρανσακετυλάσες παρά ως αποακετυλάσες. Με τη δράση των σιρτουϊνών παράγεται νικοτιναμίδιο, αποακετυλιωμένη πρωτεΐνη και ένα μίγμα από 2 και 3-O-ακετυλ-ADP-ριβόζη (OAADPR) [344]. Στα θηλαστικά και στον άνθρωπο, οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην λειτουργία της Sirt1, αποκαλύπτοντας τον σημαίνοντα ρόλο της στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων. (Πίνακας 2)

Πίνακας 2. Λειτουργίες των σιρτουϊνών. (WAT: λευκός λιπώδης ιστός, BAT: φαιός λιπώδης ιστός). [335]

	Ενζυματική δράση	Κυτταρική εντόπιση	Λειτουργία
Sirt1	Αποακετυλάση	πυρήνας κυτταρόπλασμα	Παραγωγή γλυκόζης (ήπαρ) Ρύθμιση χοληστερόλης (ήπαρ) Κινητοποίηση λιπαρών οξέων (WAT) Ρύθμιση λιποκινών (WAT) Οξειδωση λιπαρών οξέων (σκελ. μύες) Έκκριση ινσουλίνης (β κύτταρα παγκρέατος) Νευροπροστασία (εγκέφαλος) Ρύθμιση κυτταρικής διαφοροποίησης Έλεγχος απόπτωσης Μεσολαβητής σε θερμιδικό περιορισμό?
Sirt2	Αποακετυλάση	κυτταρόπλασμα πυρήνας	Αποακετυλίωση τουμπουλινών Έλεγχος κυτταρικού κύκλου
Sirt3	Αποακετυλάση	μιτοχόνδρια πυρήνας	Αποακετυλίωση μιτοχονδριακών πρωτεϊνών Ρύθμιση μεταβολισμού οξικού οξέος Θερμογένεση (BAT)?
Sirt4	ADP-ριβουσουλτρανσφεράση	μιτοχόνδρια	Μεσολαβούμενη από αμινοξέα έκκριση ινσουλίνης (β κύτταρα παγκρέατος)
Sirt5	Αποακετυλάση	μιτοχόνδρια	Άγνωστη
Sirt6	ADP-ριβουσουλτρανσφεράση Αποακετυλάση	πυρήνας	Επιδιόρθωση αποκοπής βάσεων Δομή χρωματίνης τελομερών
Sirt7	άγνωστη	πυρηνίσκος	Μεταγραφή DNA πολυμεράσης?

Οι σιρτουϊνες απαιτούν NAD για τις ενζυματικές τους δράσεις, και συνεπώς η βιοσύνθεση του NAD παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση των λειτουργιών τους [345]. Σε ινοβλάστες ποντικών, η αυξημένη δόση iNampt αυξάνει τα ολικά κυτταρικά επίπεδα του NAD και έτσι επαυξάνει την μεταγραφική δραστικότητα της Sirt1 [346]. Σε αγγειακά λεία μυϊκά από ανθρώπους, η υπερέκφραση της iNampt αυξάνει τα κυτταρικά επίπεδα του NAD, ενισχύει την δραστικότητα της Sirt1 και προάγει την ωρίμανση των μυϊκών κυττάρων, ενώ αντίθετα, η μειωμένη έκφραση της iNampt μειώνει την βιοσύνθεση του NAD και παραβλάπτει την επιβίωση και την ωρίμανση των μυϊκών κυττάρων [347]. Σε καρδιακά μυϊκά κύτταρα, έχει αναφερθεί ότι αυξημένες δόσεις iNampt τα προστατεύουν από κυτταρικό θάνατο προκαλούμενο από τις PARP (Poly ADP-ribose polymerase, που είναι μια οικογένεια πρωτεϊνών που σχετίζονται με την απόπτωση των κυττάρων), μέσω της αυξημένης παραγωγής του NAD και της αυξημένης δραστικότητας της Sirt1

[348]. Μια πρόσφατη μελέτη, έδειξε ότι ο περιορισμός γλυκόζης σε σκελετικούς μυοβλάστες αναστέλλει την διαφοροποίηση τους μέσω της επαγόμενης από την AMPK (AMP-ενεργοποιούμενη πρωτεϊνική κινάση) έκφρασης της Nampt, και η επακόλουθη ενεργοποίηση της Sirt1 φανερώνει ότι το μονοπάτι AMPK-Nampt-Sirt1 πιθανόν να παίζει σημαντικό ρόλο στην απάντηση στην μειωμένη διατροφική διαθεσιμότητα [349]. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η επαγόμενη από την Nampt βιοσύνθεση του NAD είναι σημαντικός ρυθμιστής της δραστηριότητας της Sirt1 σε διάφορους τύπους κυττάρων, και εμπλέκεται σε πολλές βιολογικές διεργασίες, όπως στην κυτταρική διαφοροποίηση, στην απάντηση στο στρες και στον μεταβολισμό. (Εικόνα 11)



Εικόνα 11. Η σχέση μεταξύ της επαγόμενης από την Nampt βιοσύνθεσης του NAD και των σιρτουϊνών στα θηλαστικά στα διάφορα κυτταρικά διαμερίσματα, και ο διπλός ρόλος της Nampt ως ένζυμο και κυτταροκίνη. Υπάρχουν 7 διαφορετικές μορφές σιρτουϊνών στα θηλαστικά, και έχουν διαφορετική κυτταρική εντόπιση (πίνακας 2). Αν και ακόμα δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος ο τρόπος με τον οποίο η βιοσύνθεση του NAD ρυθμίζεται στα διάφορα κυτταρικά διαμερίσματα, είναι πολύ πιθανό η βιοσύνθεση του NAD να παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της λειτουργίας των σιρτουϊνών. Η Nampt παράγει NMN τόσο ενδοκυττάρια όσο και εξωκυττάρια, και το NMN ημπορεί να μεταφερθεί στον πυρήνα και στα μιτοχόνδρια. Δεν είναι ακόμα εξακριβωμένο εάν η iNampt σχετίζεται άμεσα με την σύνθεση του NAD στον πυρήνα και στα μιτοχόνδρια. Η eNampt λειτουργεί ως κυτταροκίνη, αλλά είναι άγνωστο πως ρυθμίζεται ο διπλός της ρόλος. Πρόσφατα δεδομένα, υποστηρίζουν ότι το μονομερές της Nampt δρα ως κυτταροκίνη που διεγείρει την παραγωγή της IL-6 και προστατεύει τα μακροφάγα από τον κυτταρικό θάνατο. Το μονομερές της Nampt πιθανόν να απελευθερώνεται από τα νεκρά κύτταρα λόγω απόπτωσης ή νέκρωσης. [335]

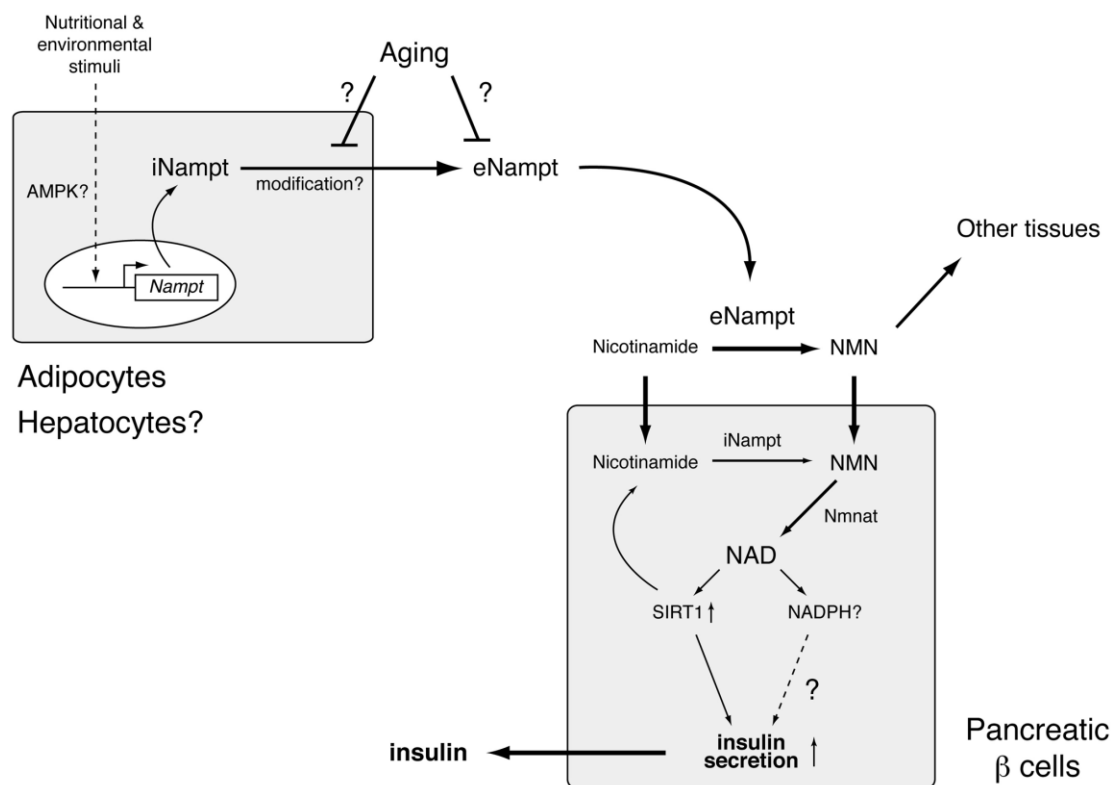
Η μεσολαβούμενη από την Nampt βιοσύνθεση του NAD, πιθανά να σχετίζεται και με μια προοδευτική, λόγω γήρανσης, εξασθένηση της λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος, που εμπλέκεται στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [350]. Μελέτες *in vivo* σε ποντίκια που υπερεκφράζουν την Sirt1 στο πάγκρεας (ποντίκια BESTO: διαγονιδιακά ποντίκια με παγκρεατικά β κύτταρα που ειδικά υπερεκφράζουν την Sirt1), έδειξαν ότι η Sirt1 προάγει σημαντικά την GSIS και βελτιώνει την αντοχή στην ινσουλίνη [351]. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σε γηρασμένα ποντίκια BESTO τα β κύτταρα είχαν μειωμένη λειτουργικότητα και μειωμένη δραστηριότητα της Sirt1 [352]. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην μείωση των επιπέδων πλάσματος του NMN με την ηλικία, και με βάση την θεώρηση αυτή, η χορήγηση NMN βελτίωσε την GSIS και την ινσουλινοαντοχή σε ποντίκια BESTO. Τα ευρήματα αυτά, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η μεσολαβούμενη από την Nampt βιοσύνθεση του NAD εξασθενεί με την ηλικία, προκαλώντας ελάττωση στην δραστηριότητα της Sirt1 και στην GSIS σε γηρασμένα β κύτταρα. Δεδομένου ότι η Sirt1 παρουσιάζει πληθώρα λειτουργιών, καθώς και ότι υπάρχουν και άλλες σιρτουΐνες στα θηλαστικά, είναι εύλογο ότι η προκαλούμενη από την ηλικία ελάττωση της μεσολαβούμενης από την Nampt βιοσύνθεσης του NAD επιδρά στην λειτουργία και άλλων κυττάρων που είναι ευαίσθητα στις αλλαγές της βιοσύνθεσης του NAD. (Εικόνα 12)

13.5. Ινσουλινομιμητική λειτουργία της βισφατίνης

Η πρώτη μελέτη που αναγνώρισε τον δυνητικό ρόλο της βισφατίνης ως ινσουλινομιμητικό παράγοντα ήταν αυτή των Fukuhara και συν. το 2005 [325]. Σε ποντίκια C57BL/6J παρατηρήθηκε μια δόσοεξαρτώμενη μείωση της γλυκόζης, όταν τους χορηγήθηκε ανασυνδυασμένη βισφατίνη. Το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε και σε ποντίκια KKAy, που αποτελούν πειραματικό μοντέλο σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Καθώς δεν ήταν διαθέσιμα ποντίκια knockout για την βισφατίνη (βισφατίνη -/-), οι ερευνητές μελέτησαν ετερόζυγα ποντίκια με μεταλλαγμένο γονίδιο βισφατίνης (βισφατίνη +/-). Τα ετερόζυγα αυτά ποντίκια είχαν περίπου 33% χαμηλότερα επίπεδα βισφατίνης στο πλάσμα σε σχέση με τα αντίστοιχα ζώα αγρίου τύπου, και παρουσίαζαν αυξημένη

γλυκόζη πλάσματος μεταγευματική και νηστείας. Επιπλέον, στα ετερόζυγα ποντίκια τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος ήταν σημαντικά αυξημένα κατά τις δοκιμασίες ανοχής της γλυκόζης σε σχέση με τους μάρτυρες [325].

Στην μελέτη των Fukuhara και συν., η συγγένεια της βισφατίνης με τον ινσουλινικό υποδοχέα βρέθηκε να είναι παρόμοια με αυτή της ινσουλίνης, και σε δοκιμασία ανταγωνιστικής σύνδεσης φάνηκε ότι η βισφατίνη συνδέεται σε διαφορετικό σημείο του υποδοχέα από την ινσουλίνη. Η βισφατίνη προκάλεσε φωσφορυλίωση του υποδοχέα και των υποστρωμάτων του IRS1 και IRS2 (insulin receptor substrate 1 και 2). Επίσης, η βισφατίνη συνδέεται στην PI3K (φωσφατιδυλινোসιτόλη 3-κινάση) και στα υποστρώματα IRS1 και IRS2, και επιπλέον φωσφορυλιώνει τις κινάσες Akt (πρωτεϊνική κινάση B) και MAPK (πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιούμενη από μιτογόνα). Ινσουλινομιμητικές δράσεις της βισφατίνης παρατηρήθηκαν και σε μελέτες *in vitro* σε διάφορες κυτταρικές σειρές. Σε 3T3-F442A λιποκύτταρα και L6 μυϊκά κύτταρα η βισφατίνη είχε επίδραση στην κυτταρική πρόσληψη γλυκόζης, ενώ σε H4IIEC3 ηπατοκύτταρα κατέστειλε την κυτταρική απελευθέρωση γλυκόζης. Τέλος, παρόμοια με την ινσουλίνη, η βισφατίνη προκάλεσε την συσσώρευση τριγλυκεριδίων σε προλιποκύτταρα [325].



Εικόνα 12. Σχηματική απεικόνιση της ρύθμισης της GSIS από την μεσολαβούμενη από την Nampt βιοσύνθεση του NAD στα β κύτταρα του παγκρέατος. Η Nampt δρα ως ενδο- και εξω-κυττάριο ένζυμο που συμμετέχει στην βιοσύνθεση του NAD (iNampt και eNampt). Η eNampt που φαίνεται να τροποποιείται μετά την μετάφραση, εκκρίνεται από τα πλήρως διαφοροποιημένα λιποκύτταρα και πιθανόν και από τα ηπατοκύτταρα. Η έκφραση του γονιδίου της Nampt ρυθμίζεται από πλήθος διατροφικών και περιβαλλοντολογικών παραγόντων, και η AMP-ενεργοποιούμενη πρωτεϊνική κινάση (AMPK) πιθανά εμπλέκεται στη ρύθμιση αυτή. Το νικοτιναμίδιο μετατρέπεται σε μονονουκλεοτίδιο νικοτιναμίδιο (NMN) με τη δράση της iNampt μέσα στο κύτταρο, και της eNampt στην κυκλοφορία του αίματος. Το NMN μέσω της κυκλοφορίας του αίματος διανέμεται στους ιστούς και τα όργανα, και μεταφέρεται στο εσωτερικό των κυττάρων με άγνωστο μηχανισμό, όπου μετατρέπεται γρήγορα σε NAD με τη δράση του ενζύμου νικοτινάμιδο-μονονουκλεοτίδιο-αδενυλο-τρανσφεράση (Nmnat). Στα β κύτταρα του παγκρέατος η βιοσύνθεση του NAD προάγει την GSIS μέσω της ενεργοποίησης της Sirt1 και άλλων μεταβολικών σημάτων, όπως το NADPH. Η βιοσύνθεση του NAD μέσω της Nampt εξασθενεί με την πρόοδο της ηλικίας, οδηγώντας σε μείωση της δραστηριότητας της Sirt1 και της έκκρισης της ινσουλίνης από τα β κύτταρα. Η έκκριση και η ενζυματική δραστηριότητα της eNampt πιθανόν επηρεάζεται με την ηλικία. [335]

Η ινσουλινομιμητική δράση της βισφατίνης, έχει παρατηρηθεί και σε πειραματικές μελέτες με οστεοβλάστες από ανθρώπους [353]. Οι οστεοβλάστες στους ανθρώπους εκφράζουν τον υποδοχέα της ινσουλίνης αλλά δεν εκφράζουν

την βισφατίνη. Μετά από διέγερση των οστεοβλαστών, η βισφατίνη προκάλεσε φωσφορυλίωση του υποδοχέα της ινσουλίνης και των υποστρωμάτων του IRS1 και IRS2, καθώς και πρόσληψη γλυκόζης, πολλαπλασιασμό και παραγωγή κολλαγόνου τύπου I στους οστεοβλάστες, παρόμοιες δηλαδή δράσεις με την ινσουλίνη. Οι δράσεις αυτές της βισφατίνης ανεστάλησαν από τον ειδικό αναστολέα του υποδοχέα της ινσουλίνης HNMPA-(AM)₃.

Η θεώρηση ότι η βισφατίνη ασκεί τις δράσεις της μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα της ινσουλίνης, υποστηρίχθηκε και από μια άλλη μελέτη που έδειξε ότι η επαγόμενη από την βισφατίνη έκκριση της IL-8 και του TNF-α από μονοκύτταρα του αίματος, ανεστάλη μετά από χορήγηση του αναστολέα του υποδοχέα της ινσουλίνης HNMPA-(AM)₃ [3]. Στην ίδια μελέτη, ο αναστολέας HNMPA-(AM)₃ ανέστειλε την διέγερση, μέσω της βισφατίνης, των μεταλλοπρωτεϊνών MMP-9 σε THP-1 μονοκύτταρα.

13.6. Ανοσορυθμιστική λειτουργία της βισφατίνης

Η βισφατίνη είχε αρχικά αναγνωριστεί ως παράγοντας ανάπτυξης για τα πρώιμα B κύτταρα (PBEF, pre-B cell colony-enhancing factor), και εντοπίστηκε στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Η πρωτεΐνη αυτή αναφέρθηκε ότι δρα ως κυτταροκίνη που αυξάνει την δραστηριότητα των πρώιμων B κυττάρων μαζί με την IL-7 και τον SCF (stem cell factor) [326]. Από τότε, πολλές μελέτες έδειξαν τον ρόλο της βισφατίνης στην ρύθμιση φλεγμονωδών και ανοσολογικών διεργασιών.

Η χορήγηση ανασυνδυασμένης βισφατίνης ενεργοποιεί τα ανθρώπινα λευκοκύτταρα και προκαλεί την παραγωγή κυτταροκινών [354]. Στα CD14⁺ μονοκύτταρα η βισφατίνη προκαλεί την παραγωγή IL-1β, TNF-α, και IL-6. Επιπλέον, ενισχύει την έκφραση των αντιγόνων επιφανείας CD54, CD40 και CD80. Τα διεγερμένα από τη βισφατίνη μονοκύτταρα, παρουσιάζουν αυξημένη πρόσληψη δεξτράνης συνδεδεμένης με φθορίζουσα ουσία (dextran-FITC), και προάγουν τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων. In vivo, η βισφατίνη προκαλεί αύξηση της κυκλοφορούσας IL-6 σε ποντίκια BALB/c. Σε ασθενείς με φλεγμονώδεις εντερικές νόσους τα επίπεδα της βισφατίνης πλάσματος είναι

αυξημένα, και η έκφραση του mRNA της βισφατίνης είναι σημαντικά αυξημένη σε εντερικούς ιστούς από ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες [354].

Η έκφραση της βισφατίνης αυξάνεται από φλεγμονώδη ερεθίσματα (όπως οι λιποπολυσακχαρίτες, η IL-1 β και ο TNF- α) σε ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα *in vitro* και σε ουδετερόφιλα που συλλέχθηκαν από σηπτικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα, η εκκρινόμενη βισφατίνη δρα ως αναστολέας της απόπτωσης των ουδετερόφιλων [355]. Αυξημένη έκφραση βισφατίνης έχει βρεθεί σε διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως στην ψωρίαση [356], στην οξεία πνευμονική βλάβη [357], και στην ρευματοειδή αρθρίτιδα [358]. Μια πρόσφατη μελέτη, έδειξε ότι τα επίπεδα της βισφατίνης στον ορό συσχετίζονταν ανεξάρτητα με την CRP και την IL-6, σε 295 Ιάπωνες της Αμερικής. Ωστόσο, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της κυκλοφορούσας βισφατίνης και δεικτών ινσουλινοευαισθησίας [359].

Τα μακροφάγα θεωρούνται, μαζί με τα λιποκύτταρα, σημαντική πηγή παραγωγής της βισφατίνης, αφού μακροφάγα θετικά για βισφατίνη έχουν βρεθεί στο λιπώδη ιστό και στην υποβλεννογόνιο στιβάδα του εντερικού τοιχώματος [354]. Επίσης, έχει βρεθεί αυξημένη έκφραση βισφατίνης σε μονοκύτταρα THP-1, ως απάντηση σε προφλεγμονώδεις παράγοντες όπως η οξειδωμένη LDL και ο TNF- α [3]. Η υπερέκφραση της βισφατίνης σε μακροφάγα από ασταθείς αθηρωματικές πλάκες από ανθρώπους, έχει ενοχοποιηθεί ότι συμβάλλει στην αποσταθεροποίηση της πλάκας στην αθηρωματική νόσο [3].

Από όλα τα παραπάνω, είναι φανερό ότι η παραγόμενη από τα λιποκύτταρα και τα μακροφάγα βισφατίνη, πιθανόν αποτελεί ένα σημαντικό προφλεγμονώδη και ανοσορυθμιστικό παράγοντα.

13.7. Βισφατίνη και λιπώδης ιστός-παχυσαρκία

Οι Fukuhara και συν., μελετώντας ένα δείγμα από 101 άνδρες και γυναίκες, έδειξαν ότι τα επίπεδα πλάσματος της βισφατίνης συσχετίζονταν ισχυρά με το σπλαχνικό, αλλά ασθενώς με το υποδόριο λίπος [325]. Επίσης,

μελέτησαν την έκφραση του mRNA της βισφατίνης στο σπλαχνικό και υποδόριο λίπος σε ποντίκια KKAy, που αποτελούν πειραματικό μοντέλο παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Όταν τα ποντίκια ανέπτυξαν παχυσαρκία (σε ηλικία μεταξύ 6 και 12 εβδομάδων), παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα βισφατίνης πλάσματος που συσχετίζονταν με την αυξημένη έκφραση του mRNA της βισφατίνης στο σπλαχνικό λίπος. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στην έκφραση του mRNA στο υποδόριο και στο ηπατικό λίπος.

Τα αποτελέσματα μιας επόμενης εργασίας των Bernt και συν., στην οποία μελετήθηκαν 189 άτομα, δεν ήταν σε πλήρη συμφωνία με τα ευρήματα των Fukuhara και συν. [328]. Οι Bernt και συν. παρατήρησαν ότι η βισφατίνη πλάσματος παρουσίαζε θετική συσχέτιση με το σπλαχνική και αρνητική συσχέτιση με την υποδόρια έκφραση του mRNA της βισφατίνης, και διατύπωσαν την υπόθεση ότι η έκφραση του mRNA της βισφατίνης στο υποδόριο λίπος ρυθμίζεται, τουλάχιστον κατά ένα μέρος, από την συγκέντρωση της βισφατίνης στο πλάσμα. Ωστόσο, σε μια υποομάδα 73 ατόμων της μελέτης, δεν βρέθηκε συσχέτιση της βισφατίνης πλάσματος με την ποσότητα του σπλαχνικού λίπους. Επιπλέον, η βισφατίνη πλάσματος και η έκφραση του mRNA της στο σπλαχνικό λίπος ήταν σε αντιστοιχία με ορισμένα κριτήρια παχυσαρκίας όπως το BMI και η αναλογία λίπους σώματος, αλλά όχι με την αναλογία μέσης-ισχίων και την περιφέρεια μέσης. Τέλος, στην μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην έκφραση του mRNA της βισφατίνης μεταξύ σπλαχνικού και υποδορίου λίπους.

Στην μελέτη των Pagano και συν, τα αποτελέσματα ήταν επίσης διφορούμενα [360]. Οι ερευνητές αυτοί έδειξαν ότι η βισφατίνη πλάσματος και η έκφραση της στο υποδόριο λίπος μειώνονται στην παχυσαρκία. Επίσης, παρατήρησαν διαφορές στην έκφραση του mRNA της βισφατίνης στις διάφορες περιοχές κατανομής του υποδορίου λίπους. Σε υποδόριο λίπος από την περιοχή των γλουτών υπήρχε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της βισφατίνης και του BMI, ενώ όταν το υποδόριο λίπος προερχόταν από την κοιλιακή χώρα δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση. Όμως, αυξημένη έκφραση βισφατίνης παρατηρήθηκε σε σπλαχνικό λίπος παχύσαρκων ατόμων. Επίσης, σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη, η έκφραση της βισφατίνης στο υποδόριο λίπος

ατόμων με φυσιολογικό βάρος ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με παχύσαρκα άτομα, αποτέλεσμα που είναι σε συμφωνία με τις περισσότερες από τις προηγούμενες μελέτες [361].

Οι Jian και συν., παρατήρησαν χαμηλότερα επίπεδα βισφατίνης πλάσματος σε παχύσαρκα άτομα, σε σχέση με μη παχύσαρκα και με υπέρβαρα άτομα [362]. Επιπλέον, η βισφατίνη πλάσματος είχε αρνητική συσχέτιση με το BMI και θετική συσχέτιση με την αναλογία μέσης-ισχίων, αλλά μόνο σε άνδρες.

Στην μελέτη των Varma και συν., η έκφραση της βισφατίνης στο σπλαχνικό και στο υποδόριο λίπος εξαρτάται από το BMI [363]. Η έκφραση της βισφατίνης στο σπλαχνικό λίπος είχε θετική συσχέτιση με το BMI, ενώ η έκφραση της στο υποδόριο λίπος σχετιζόταν αρνητικά με το BMI. Ωστόσο, σε μη παχύσαρκα άτομα, δεν υπήρχε διαφορά στην έκφραση της βισφατίνης στο σπλαχνικό και στο υποδόριο λίπος, όπως και στην μελέτη των Bernt και συν. [328]. Επιπλέον, η έκφραση της βισφατίνης στο υποδόριο λίπος σχετιζόταν θετικά με την ινσουλινοευαισθησία, καθώς τα άτομα με ινσουλινοαντοχή παρουσίαζαν χαμηλότερη έκφραση βισφατίνης. Όμως, οι ερευνητές δεν παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ της βισφατίνης πλάσματος και του BMI.

Οι Filippatos και συν., παρατήρησαν υψηλότερα επίπεδα βισφατίνης πλάσματος σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, συγκριτικά με άτομα με παρόμοιο BMI αλλά χωρίς μεταβολικό σύνδρομο [364]. Τέλος, σε μια άλλη μελέτη, τα επίπεδα βισφατίνης πλάσματος είχαν αρνητική συσχέτιση με το BMI στους άνδρες, αλλά όχι στις γυναίκες [365].

Οι Curat και συν., σε μια μελέτη το 2006, ανέφεραν ότι αναγνώρισαν έναν πληθυσμό CD14+ μακροφάγων στο σπλαχνικό λίπος, που αυξάνεται όσο μεγαλώνει το BMI [366]. Έτσι, βρέθηκε ότι τα μακροφάγα του λιπώδους ιστού κυρίως, και όχι τα λιποκύτταρα, ευθύνονται για την παραγωγή και την απελευθέρωση της βισφατίνης. Αντιστοίχως, οι Chang και συν. σε μια πρόσφατη μελέτη, περιέγραψαν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της βισφατίνης και της γονιδιακής έκφρασης των μακροφάγων (κυρίως των CD68) και του TNF-α σε ανθρώπινα λιποκύτταρα [367]. Οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν την υπόθεση, ότι

η βισφατίνη είναι πρωτίστως ένας προφλεγμονώδης παράγοντας που παράγεται στο σπλαχνικό λίπος κυρίως από τα μακροφάγα.

13.8. Βισφατίνη και μεταβολισμός της γλυκόζης

Μετά την μελέτη του Fukuhara, αρκετές μελέτες προσπάθησαν να διερευνήσουν το ρόλο της βισφατίνης στην έκκριση της ινσουλίνης, στην ινσουλινοευαισθησία και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Οι Revollo και συν. έδειξαν ότι η βισφατίνη αποτελεί βασικό ένζυμο για την παραγωγή του NAD, και ότι υπάρχει σε ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια μορφή. Ποντίκια ετερόζυγα για μεταλλάξεις στο γονίδιο της βισφατίνης παρουσιάζουν διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης, κυρίως λόγω ανεπάρκειας στην έκκριση της ινσουλίνης. Η χορήγηση NMN, που είναι το προϊόν της ενζυματικής δράσης της βισφατίνης, διόρθωσε την ανεπάρκεια στην έκκριση της ινσουλίνης. Δεδομένου ότι το πάγκρεας έχει πολύ χαμηλά επίπεδα ενδοκυττάριας βισφατίνης, οι ερευνητές πρότειναν ότι η διατήρηση υψηλών επιπέδων NMN στην κυκλοφορία από την εξωκυττάρια βισφατίνη είναι βασικής σημασίας για την φυσιολογική λειτουργία του β κυττάρου του παγκρέατος [336]. Οι Skor και συν. μελέτησαν την πρόσληψη γλυκόζης από τα ηπατοκύτταρα ζώων με μειωμένη έκφραση βισφατίνης. Στην μελέτη αυτή, τα ηπατοκύτταρα με μειωμένη έκφραση βισφατίνης παρουσίασαν σημαντικά μειωμένη βιοσύνθεση NAD και σημαντικά ελαττωμένη πρόσληψη γλυκόζης μετά από διέγερση με ινσουλίνη, συγκριτικά με τα ηπατοκύτταρα με φυσιολογική έκφραση βισφατίνης [368]. Σε μια άλλη μελέτη, βρέθηκε μια αρνητική συσχέτιση της βισφατίνης πλάσματος σε ανθρώπους με την λειτουργικότητα του β κυττάρου, με την εκτίμηση της οξείας έκκρισης ινσουλίνης μετά από χορήγηση γλυκόζης ενδοφλεβίως [369]. Επίσης, η συνεχής έγχυση γλυκόζης σε ανθρώπους αύξησε οξέος τα επίπεδα βισφατίνης, ενώ το αποτέλεσμα αυτό κατεστάλη μετά από χορήγηση ινσουλίνης ή σωματοστατίνης [370].

Οι Brown και συν. παρατήρησαν ότι η επώαση με βισφατίνη παγκρεατικών β κυττάρων από ποντίκια, προκάλεσε σημαντικές αλλαγές στην έκφραση του mRNA πολλών γονιδίων που σχετίζονται με τον διαβήτη, όπως για

παράδειγμα την υπερέκφραση του ηπατοκυτταρικού πυρηνικού παράγοντα 1 ομοιοακολουθίας B (HNF1B). Η βισφατίνη, επίσης, προκάλεσε αύξηση 46% στην έκκριση της ινσουλίνης, και η αύξηση αυτή δεν παρατηρήθηκε όταν τα κύτταρα επώαστηκαν επιπλέον με τον αναστολέα της βισφατίνης FK866. Η βισφατίνη όπως και το NMN ενεργοποίησαν τον υποδοχέα της ινσουλίνης και την εξωκυττάρια κινάση ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2), ενώ η ενεργοποίηση από την βισφατίνη κατεστάλη από τον FK866. Οι ερευνητές πρότειναν ότι η βισφατίνη μπορεί να ρυθμίσει την έκκριση της ινσουλίνης, την φωσφορυλίωση του υποδοχέα της ινσουλίνης και την έκφραση ενός πλήθους γονιδίων που σχετίζονται με την λειτουργία των β κυττάρων στα ποντίκια [371].

Η βισφατίνη έχει ερευνηθεί επίσης σε ορισμένες μελέτες πληθυσμού. Οι Chen και συν. μελετώντας την βισφατίνη σε ένα πληθυσμό Κινέζων, βρήκαν μια θετική συσχέτιση μεταξύ βισφατίνης και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, ακόμα και μετά από ρύθμιση για BMI, ηλικία, φύλο, κάπνισμα, αρτηριακή πίεση, και λιπιδαιμικό προφίλ [372]. Οι Dogru και συν. μελετώντας την βισφατίνη σε 40 άτομα με νεοδιαγνωσθέντα σακχαρώδη διαβήτη ή δυσανεξία στη γλυκόζη, βρήκαν ότι τα επίπεδα βισφατίνης ήταν υψηλότερα σε διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες αλλά όχι σε σύγκριση με τους ασθενείς με δυσανεξία στη γλυκόζη (προ-διαβήτη) [373]. Ασθενείς που έχουν ταυτόχρονα μακράς διαρκείας σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα βισφατίνης σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα ή με ασθενείς με προσφάτως διαγνωσθέντα διαβήτη. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η βισφατίνη συσχετίζεται μερικώς με υψηλά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης [369]. Ωστόσο, οι Takebayashi και συν. δεν διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ διαβήτη και βισφατίνης [374], ενώ σε μια άλλη μελέτη φάνηκε ότι σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 τα επίπεδα της βισφατίνης ήταν μειωμένα, και υπήρχε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και βισφατίνης [375].

Η σχέση μεταξύ της βισφατίνης και της αντοχής στην ινσουλίνη έχει, επίσης, μελετηθεί. Ωστόσο, δεν έχει περιγραφεί συσχέτιση της βισφατίνης με τον δείκτη HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance index)

[328] [369]. Ο δείκτης αυτός, επίσης, δεν συσχετίζεται με την έκφραση της βισφατίνης στο σπλαχνικό λίπος αλλά παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την έκφραση της στο υποδόριο λίπος [367]. Επιπλέον, η χορήγηση πιογλιταζόνης για 3 εβδομάδες, ενός φαρμάκου που αυξάνει την ινσουλινοευαισθησία, δεν επηρέασε την βισφατίνη πλάσματος σε ανθρώπους με προσφάτως διαγνωσθέντα διαβήτη τύπου 2 [376]. Η χορήγηση του ίδιου φαρμάκου για 12 εβδομάδες δεν επηρέασε, επίσης, την βισφατίνη [374]. Αυτό, προφανώς, δεν είναι ένα γενικό φαινόμενο των θειαζολινεδιονών, αφού η ροζιγλιταζόνη όταν χορηγήθηκε για 3 εβδομάδες, οδήγησε σε αύξηση της βισφατίνης σε νορμογλυκαιμικά άτομα [377].

Τα σύγχρονα δεδομένα φανερώνουν ότι η βισφατίνη είναι σημαντική στην φυσιολογική έκκριση της ινσουλίνης, αλλά η σχέση της με τον κίνδυνο και την εξέλιξη του διαβήτη παραμένει ασαφής. Έτσι, η βισφατίνη θα μπορούσε να αποτελεί είτε αντισταθμιστικό μηχανισμό ή μέρος της παθοφυσιολογίας του διαβήτη.

13.9. Ο ρόλος της βισφατίνης στην καρδιά

Ως λιποκίνη, η βισφατίνη θεωρήθηκε ότι εκφράζεται και εκκρίνεται από τον επικαρδιακό λιπώδη ιστό, και με τον τρόπο αυτό, ίσως, επηρεάζει την λειτουργία της καρδιάς. Τα επίπεδα της βισφατίνης στο κοιλιακό και στο επικαρδιακό λίπος ασθενών με στεφανιαία νόσο είναι σημαντικά υψηλότερα, σε σύγκριση με υγιή άτομα [378]. Τα επίπεδα ορού της βισφατίνης έχουν συσχετιστεί θετικά με το πάχος του επικαρδιακού λίπους [379]. Τα αποτελέσματα αυτά οδηγούν στην υπόθεση ότι η βισφατίνη πιθανόν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Όμως, σε μια άλλη μελέτη τα επίπεδα βισφατίνης δεν παρουσίαζαν σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με στεφανιαία νόσο και υγιών ατόμων [380].

Ο ρόλος της βισφατίνης αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως ζωτικής σημασίας για την έκβαση στο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα επίπεδα της βισφατίνης σε καρδιακό ιστό από αρουραίους αυξάνονται με την επίδραση του κόκκινου και του λευκού κρασιού, και των καρδιοπροστατευτικών τους

συστατικών, ρεσβερατρόλης, τυροσόλης και υδροξυτυροσόλης, γεγονός που φανερώνει την πιθανή καρδιοπροστατευτική δράση της βισφατίνης [381]. Οι Lim και συν. έδειξαν ότι η εξωγενής χορήγηση ανασυνδυασμένης βισφατίνης σαν bolus ενδοφλέβια έγχυση, μείωσε την βλάβη του μυοκαρδίου in vivo και in vitro [382]. Η δράση αυτή αναστέλλεται από τον αναστολέα της κινάσης της 3-φωσφορικής ινositόλης (PI3K) και τον αναστολέα της κινάσης MEK1/2. Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν από τους Hsu και συν., που έδειξαν ότι η έκφραση της βισφατίνης στην καρδιά μειώνεται από την ισχαιμία/επαναιμάτωση και από την φόρτιση πίεσης [383]. Η καρδιοεκλεκτική υπερέκφραση της βισφατίνης σε ποντίκια, αύξησε την ποσότητα του NAD και μείωσε το μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράγματος και της απόπτωσης κατά την ισχαιμία και την ισχαιμία/επαναιμάτωση [384]. Επίσης, η αναστολή της βισφατίνης ανέστειλε την μεσολαβούμενη από την ισχαιμική προετοιμασία καρδιοπροστασία [384].

13.10. Ο ρόλος της βισφατίνης στα αγγεία

Τα αγγεία αποτελούνται από 3 στιβάδες από τον αυλό προς τα έξω: τον έσω χιτώνα, τον μέσο χιτώνα και τον έξω χιτώνα. Στη συνέχεια θα αναφερθεί ο ρόλος της βισφατίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και στον περιαγγειακό λιπώδη ιστό, που αποτελούν αντίστοιχα τα κύρια συστατικά του έσω, μέσου και έξω χιτώνα.

13.11. Βισφατίνη και ενδοθηλιακά κύτταρα

Η βισφατίνη εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα [358] [385], αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την έκκριση της από τα κύτταρα αυτά. Οι Kim και συν. ανέφεραν ότι η βισφατίνη διεγείρει την μετανάστευση, διήθηση και σωληνώδη διαμόρφωση των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων από ομφαλική φλέβα, ενεργοποιώντας την εξωκυττάρια κινάση ERK1/2, προτείνοντας ότι η λιποκίνη αυτή μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση [386]. Οι Adya και συν. περιέγραψαν ότι η βισφατίνη διεγείρει την πρωτεϊνική έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα

(VEGF) και των μεταλλοπρωτεϊνών του εξωκυττάρου δικτύου (MMPs) και μειώνει την έκφραση των ιστικών αναστολέων των MMPs στα ενδοθηλιακά κύτταρα από ανθρώπινη ομφαλική φλέβα [387]. Επίσης, στα κύτταρα αυτά η βισφατίνη προκάλεσε πολλαπλασιασμό και σωληνώδη διαμόρφωση μέσω της ενεργοποίησης των κινασών PI3K/Akt και ERK1/2 [387] [388]. Η βισφατίνη έχει βρεθεί να ενεργοποιεί την ενδοθηλιακή συνθετάση του νιτρικού οξειδίου μέσω των κινασών Akt και MAP , και να βελτιώνει την λειτουργία του ενδοθηλιακού κυττάρου και την αγγειογένεση [389]. Μια σημαντική παρατήρηση είναι ότι η βισφατίνη αποτελεί προστατευτική πρωτεΐνη για τα ενδοθηλιακά κύτταρα, παρεμποδίζοντας την απόπτωση [387], την βλάβη [390], και την γήρανση [391]. Οι Bae και συν. βρήκαν ότι η βισφατίνη διεγείρει την ενδοθηλιακή αγγειογένεση μέσω της ενεργοποίησης του διαμεμβρανικού υποδοχέα Notch 1 [392]. Όλα τα παραπάνω ευρήματα, φανερώνουν τον προστατευτικό ρόλο της βισφατίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα έναντι στρεσογόνων διεργασιών.

Σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες, έχει αναδειχθεί η σχέση της βισφατίνης με φλεγμονώδεις διεργασίες στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα, η βισφατίνη αύξησε την δραστικότητα του NF-κB, ενός σημαντικού μεταγραφικού παράγοντα που εμπλέκεται στην φλεγμονή, και προκάλεσε την έκφραση των MMP-2/9 [393] [394]. Επιπλέον, η βισφατίνη μέσω της ενεργοποίησης του NF-κB διεγείρει τα μόρια προσκόλλησης ICAM-1 και VCAM-1, και προκαλεί προσκόλληση λευκοκυττάρων σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων και στο αορτικό ενδοθήλιο [395]. Σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα από ομφαλική φλέβα, η βισφατίνη προκάλεσε την παραγωγή του MCP-1 και της IL-6, μέσω της ενεργοποίησης των μονοπατιών p38, PI3K και ERK1/2 [396]. Οι Xia και συν. έδειξαν ότι σε βόεια ενδοθηλιακά κύτταρα από στεφανιαίες αρτηρίες, η χορήγηση βισφατίνης προκαλεί μοριακή διακίνηση στα λυσοσώματα και επακόλουθη συσσώρευση κεραμιδίων στις κυτταρικές μεμβράνες, που με τη σειρά τους προκαλούν την ενεργοποίηση και σύνδεση των υπομονάδων της οξειδάσης του NADPH, με τελικό αποτέλεσμα την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην στεφανιαία κυκλοφορία [397]. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η βισφατίνη, όχι μόνο προστατεύει τα

ενδοθηλιακά κύτταρα από στρεσογόνες διεργασίες, αλλά παίζει και σημαντικό ρόλο στην φλεγμονή και την οξειδωση που οδηγεί στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Εκτός από τα προηγούμενα αποτελέσματα σε *in vitro* μελέτες, σε μελέτες *in vivo* σε ασθενείς έχει επαληθευτεί η συσχέτιση των επιπέδων βισφατίνης ορού με την ενδοθηλιακή λειτουργία. Έτσι σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [374] και ειδικά σε ασθενείς με νεφρική νόσο [398] [399], τα επίπεδα της κυκλοφορούσας βισφατίνης παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων. Ο λόγος που η βισφατίνη συσχετίζεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην νεφρική νόσο, παραμένει άγνωστος. Πιθανόν, κατά την εξέλιξη της νεφρικής δυσλειτουργίας αυξάνεται η παραγωγή διαφόρων προφλεγμονωδών κυτταροκινών, που με τη σειρά τους ενεργοποιούν την βισφατίνη [400] [401].

13.12. Βισφατίνη και αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα

Η συστολή και η διαστολή των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων στις αρτηρίες, ρυθμίζει την κατανομή του αίματος ώστε τα ζωτικά όργανα να λαμβάνουν επαρκείς ποσότητες αίματος για την αποτελεσματική λειτουργία τους. Η μετατροπή των λείων μυϊκών κυττάρων από μια πολλαπλασιαζόμενη μη συσταλτή κατάσταση, σε μια μη πολλαπλασιαζόμενη συσταλτή κατάσταση είναι θεμελιώδους σημασίας για την αγγειοκινητική λειτουργία των αρτηριών [402]. Έτσι, ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων κάτω από φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις, παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση στις πάσχουσες αρτηρίες. Τόσο η εξωγενής, όσο και η ενδογενής βισφατίνη φαίνεται ότι συμμετέχουν στην ρύθμιση των βιολογικών λειτουργιών των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Όμως, δεν έχει αποδειχθεί ότι τα λεία μυϊκά κύτταρα εκκρίνουν βισφατίνη, και προφανώς η βισφατίνη που επιδρά στα κύτταρα αυτά προέρχεται από την κυκλοφορία ή τον περιαγγειακό λιπώδη ιστό.

Οι Van der Veer και συν. έδειξαν ότι η αλλαγή στο φαινότυπο των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων συνοδεύεται από υπερέκφραση της βισφατίνης [347]. Αναστολή της έκφρασης του γονιδίου της βισφατίνης σε

ανθρώπινα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, προκάλεσε την αυξημένη απόπτωση τους. Αντίθετα, η υπερέκφραση της βισφατίνης στα κύτταρα αυτά, αύξησε την επιβίωση τους, καθώς και την έκφραση διαφόρων δεικτών διαφοροποίησης. Επιπλέον, η υπερέκφραση της βισφατίνης αύξησε τη δράση της Sirt1, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση των λείων μυϊκών κυττάρων. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η βισφατίνη παίζει ρόλο στον αγγειακό τόνο και στην αγγειακή αναδιαμόρφωση.

Επιπλέον, η ενεργοποίηση της Sirt1 προκάλεσε μείωση του κλάσματος του p53 και αύξησε τον ρυθμό της αποικοδόμησης του p53, οδηγώντας σε επιμήκυνση του χρόνου ζωής των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων [347]. Σε συμφωνία με άλλες μελέτες [346], τα ευρήματα αυτά φανερώνουν ότι η ενδογενής βισφατίνη είναι μια σημαντική πρωτεΐνη μακροζωίας στα κύτταρα των θηλαστικών. Η σχέση μεταξύ της βισφατίνης και της Sirt1 είναι πολύ ενδιαφέρουσα. Η Sirt1 μπορεί να παρατείνει την διάρκεια ζωής του κυττάρου, τροποποιώντας πρωτεΐνες που σχετίζονται με την χρωματίνη, μεταγραφικούς παράγοντες, καθώς και ρυθμιστές που σχετίζονται με την κυτταρική άμυνα, τον μεταβολισμό και την επιβίωση [403]. Η λειτουργία της Sirt1 ως αποακετυλάση εξαρτάται από το NAD, και η δράση της Sirt1 στην παράταση του χρόνου ζωής συνδέεται με τον μεταβολισμό του NAD [404]. Όταν εισήχθη σταθερά το γονίδιο της Sirt1 σε ανθρώπινα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, η δραστηριότητα της Sirt1 εξαρτιόταν απόλυτα από τη δραστηριότητα της βισφατίνης [404]. Επίσης, η υπερέκφραση της Sirt1 στα γηρασμένα μυϊκά κύτταρα, παρέτεινε την διάρκεια ζωής τους μόνο όταν η βισφατίνη υπερεκφραζόταν. Έτσι, τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η Sirt1 μπορεί να επιμηκύνει τον χρόνο ζωής των κυττάρων, αλλά η δράση αυτή ελέγχεται από την βισφατίνη. Το εύρημα αυτό έρχεται σε συμφωνία με μια προηγούμενη θεώρηση, ότι το γονίδιο που κωδικοποιεί την βισφατίνη είναι ένα κυρίαρχο «γονίδιο που ρυθμίζει την μακροζωία», το οποίο λειτουργεί ενεργοποιώντας την οικογένεια των σιρτουϊνών [345]. Ωστόσο, το ερώτημα εάν η βισφατίνη παρουσιάζει αντιγηραντικά αποτελέσματα *in vivo*, παραμένει προς απάντηση.

Η επίδραση της εξωγενούς βισφατίνης στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, ιδίως αυτής που προέρχεται από τον περιαγγειακό λιπώδη ιστό, έχει επίσης

μελετηθεί. Η χορήγηση εξωγενούς ανασυνδυασμένης βισφατίνης σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις (1-10 nM), διεγείρει σημαντικά τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων με δοσο- και χρονο- εξαρτώμενο τρόπο [405]. Η χρήση βισφατινικών αντισωμάτων ή του βισφατινικού αναστολέα FK866 [337], μπλοκάρει τη δράση της βισφατίνης στον πολλαπλασιασμό των μυϊκών κυττάρων, γεγονός που φανερώνει ότι η δράση αυτή είναι ειδική. Η βισφατίνη ασκεί αντιαποπτωτικές δράσεις όταν η απόπτωση προκαλείται από το H_2O_2 , αλλά όχι υπό φυσιολογικές συνθήκες [405]. Επιπρόσθετα, η βισφατίνη προάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων ενεργοποιώντας κυρίως τις κινάσες ERK1/2 και p38 MAP, παρά τις JNK και PI3K/Akt. Όλες αυτές οι δράσεις της βισφατίνης μπορούν να προσομοιωθούν με εξωκυττάρια εφαρμογή του NMN, του ενζυματικού προϊόντος της βισφατίνης, εύρημα που δείχνει ότι η βισφατίνη προκαλεί τον πολλαπλασιασμό των μυϊκών κυττάρων μέσω ενζυμικών μηχανισμών [405]. Μια άλλη μελέτη εστίασε στην προφλεγμονώδη δράση της εξωγενούς βισφατίνης στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων [406], και έδειξε ότι η βισφατίνη ενεργοποιεί την συνθετάση του νιτρικού οξειδίου και προκαλεί ενεργοποίηση της ERK1/2 μέσω του NF-kB. Στην ίδια μελέτη, οι ερευνητές βρήκαν ότι η χορήγηση εξωγενούς NMN μιμήθηκε την βισφατίνη, ενεργοποιώντας τον NF-kB και την συνθετάση του νιτρικού οξειδίου, και το αποτέλεσμα αυτό ανεστάλη από τον παράγοντα FK866.

13.13. Βισφατίνη και περιαγγειακός λιπώδης ιστός

Ο περιαγγειακός λιπώδης ιστός βρίσκεται γύρω από το αγγειακό τοίχωμα και υπάρχει σχεδόν σε όλα τα αγγεία. Περιέχει διάφορους τύπους κυττάρων, με το μεγαλύτερο ποσοστό να είναι λιποκύτταρα. Άλλοι τύποι κυττάρων είναι τα προλιποκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οι ινοβλάστες, τα λευκοκύτταρα και τα μακροφάγα. Ο περιαγγειακός λιπώδης ιστός παρουσιάζει διάφορες βιολογικές δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Απελευθερώνοντας αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες [407], αναστέλλει την συστολή των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Επιπλέον, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων εκκρίνοντας αυξητικούς παράγοντες [408]. Το

περιαγγειακό λίπος ομοιάζει με το ενδοθήλιο, αφού είναι ικανό να απελευθερώνει διασταλτικούς και συσταλτικούς παράγοντες που ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο [409] [410].

Η έκφραση της βισφατίνης είναι μεγαλύτερη στον περιαγγειακό λιπώδη ιστό (3,7 και 1,8 φορές μεγαλύτερη από ότι στο υποδόριο και στο σπλαχνικό λίπος αντίστοιχα), και επιπλέον η βισφατίνη μπορεί να εκκρίνεται από το περιαγγειακό λίπος [405]. Η βισφατίνη φαίνεται ότι συμμετέχει στην προκαλούμενη από το περιαγγειακό λίπος διέγερση του πολλαπλασιασμού των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Μάλιστα, ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων που προκλήθηκε από περιαγγειακό λίπος, αναστάλη από βισφατινικά αντισώματα ή από χημικό αναστολέα της βισφατίνης, γεγονός που φανερώνει ότι η δράση του περιαγγειακού λίπους στον πολλαπλασιασμό των μυϊκών κυττάρων οφείλεται κατά ένα μέρος στην βισφατίνη. Αυτή ήταν η πρώτη φορά που μια λιποκίνη που εκκρίνεται από τον περιαγγειακό λιπώδη ιστό, αναγνωρίστηκε ως αυξητικός παράγοντας για τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα [405]

13.14. Βισφατίνη και αγγειακός τόνος

Με δεδομένο ότι το περιαγγειακό λίπος απελευθερώνοντας αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες αναστέλλει την συστολή των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων [407], και ότι η βισφατίνη εκφράζεται και εκκρίνεται από το περιαγγειακό λίπος [405], είναι λογικό να θεωρηθεί ότι η βισφατίνη ασκεί αγγειοδιασταλτική δράση. Ωστόσο, στην μελέτη των Wang και συν. η βισφατίνη δεν φάνηκε να ασκεί καμιά δράση στην διαστολή ή στην συστολή της αορτής από αρουραίους [405]. Επίσης, η δράση του περιαγγειακού λίπους να αναστέλλει την συστολή των λείων μυϊκών κυττάρων, δεν επηρεάστηκε από βισφατινικά αντισώματα ή από τον αναστολέα FK866. Επιπλέον, η βισφατίνη δεν επηρέασε τον αγγειακό τόνο της αορτής με ή χωρίς ενδοθήλιο. Έτσι, η μελέτη αυτή απέτυχε να αναδείξει την συσχέτιση της βισφατίνης με τον αγγειακό τόνο. Όμως, οι Yamawaki και συν. έδειξαν ότι σε αορτή με ενδοθήλιο από αρουραίο, η προηγούμενη χορήγηση βισφατίνης (2 nM), ανέστειλε την

προκαλούμενη από νοραδρεναλίνη συστολή [411]. Στην ίδια μελέτη, όταν χορηγήθηκε ίδια δόση βισφατίνης σε συσταλμένη από νοραδρεναλίνη αορτή, προκλήθηκε αμέσως χάλαση, γεγονός που δείχνει ότι η βισφατίνη μπορεί να προκαλέσει αγγειοδιαστολή. Ωστόσο, οι Xia και συν. ανέφεραν ότι επώση βόειων στεφανιαίων αρτηριών με βισφατίνη (2 nM) ανέστειλε την αγγειοδιασταλτική απάντηση στην βραδυκινίνη, εύρημα που δείχνει ότι η βισφατίνη μπορεί να προκαλέσει αγγειοσυστολή [397]. Δεν έχει βρεθεί ακόμα ικανοποιητική εξήγηση στα παραπάνω αποκλίνοντα αποτελέσματα.

13.15. Βισφατίνη και υπέρταση

Η παχυσαρκία συνδέεται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και λειτουργικές ανωμαλίες στους νεφρούς, και οι λειτουργικές αυτές διαταραχές πιθανά σχετίζονται με την εξέλιξη της υπέρτασης [412]. Σε μια μελέτη [413], λυκερίδιαπροσδιορίστηκαν τα επίπεδα της βισφατίνης στο αίμα και στον λιπώδη ιστό σε Lyon υπερτασικούς αρουραίους, ένα ζωικό πρότυπο με πολυάριθμες μεταβολικές δυσλειτουργίες και μέτρια παχυσαρκία. Τα επίπεδα ορού της βισφατίνης ήταν υψηλότερα στους Lyon υπερτασικούς αρουραίους από ότι στους Lyon νορμοτασικούς, και παρουσίαζαν θετική συσχέτιση με το σωματικό βάρος, το βάρος του λιπώδους ιστού και τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα (ολική χοληστερόλη, HDL και LDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια). Αντίθετα, σε 2 υπερτασικά ζωικά πρότυπα χωρίς παχυσαρκία (SHR και SHR-SP αρουραίοι), τα επίπεδα της βισφατίνης δεν συσχετίζονταν με το βάρος του λιπώδους ιστού και με τα επίπεδα στον ορό της γλυκόζης, των λιπιδίων και της ινσουλίνης, αλλά όμως παρουσίαζαν συσχέτιση με το βάρος των σκελετικών μυών [414]. Τέλος, σε μια κλινική μελέτη με 33 άνδρες με πρωτοεμφανιζόμενη υπέρταση, τα επίπεδα βισφατίνης ορού δεν σχετίζονταν με την αρτηριακή πίεση, την ινσουλινοευαισθησία και την φλεγμονή [415].

13.16. Βισφατίνη και αθηρωμάτωση

Η αθηρωμάτωση αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη διεργασία στο τοίχωμα των αρτηριών, η οποία κατά ένα μεγάλο μέρος οφείλεται στην συσσώρευση μακροφάγων και προάγεται από την LDL χοληστερόλη. Εξαιτίας της στενής σχέσης της βισφατίνης με την φλεγμονή, ο ρόλος της λιποκίνης στο πεδίο αυτό έχει ερευνηθεί εντατικά. Έτσι, μετά την αναγνώριση της βιασφατίνης το 2005 από τον Fukuhara, ως μια λιποκίνη που εκφράζεται στο σπλαχνικό λίπος, πολλοί ερευνητές μελέτησαν τον ρόλο της στην αθηρωμάτωση [416] [417]. Οι Curat και συν. έδειξαν ότι η βισφατίνη απελευθερώνεται πρωτίστως από τα μακροφάγα στο σπλαχνικό λίπος [366]. Στη συνέχεια, οι Dahl και συν. μελέτησαν την βισφατίνη σε μακροφάγα από ανθρώπους με ασταθή καρωτιδική και στεφανιαία αθηρωμάτωση [3]. Η βισφατίνη βρέθηκε εντοπισμένη σε περιοχές που ήταν πλούσιες σε αφρώδη κύτταρα (μακροφάγα πλούσια σε λιπίδια), και ήταν σημαντικά αυξημένη σε αθηρωματικές πλάκες καρωτίδων από συμπτωματικούς ασθενείς σε σύγκριση με πλάκες από ασυμπτωματικά άτομα. In vitro, η οξειδωμένη LDL και ο TNF-α αύξησαν την έκφραση της βισφατίνης στα μονοκύτταρα, και η βισφατίνη αύξησε την δραστηριότητα της MMP-9 στα μονοκύτταρα και τα επίπεδα των TNF-α και IL-8 στα περιφερικά μονοπύρηνα του αίματος [3]. Τα ευρήματα αυτά, υποδεικνύουν ότι η βισφατίνη είναι ένα φλεγμονώδης μεσολαβητής που εντοπίζεται στα αφρώδη κύτταρα μέσα σε ασταθείς αθηρωματικές πλάκες. Σε μια άλλη μελέτη με 139 Κινέζους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο (40 με καρωτιδική νόσο και 99 χωρίς), τα επίπεδα βισφατίνης στον ορό ήταν υψηλότερα σε αυτούς με καρωτιδικές αθηρωματικές πλάκες και επίσης συσχετιζονταν ανεξάρτητα με το μέγιστο καρωτιδικό πάχος έσω-μέσου χιτώνα [418]. Παρομοίως, η βισφατίνη ορού σχετίζεται με καρωτιδική αθηρωμάτωση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [419], και με αθηρωμάτωση σχετιζόμενη με ουραιμία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο [420].

Όταν μελετάται η επίδραση της βισφατίνης στην αθηρωμάτωση, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η ύπαρξη άλλων παθήσεων που σχετίζονται με την φλεγμονή, όπως το μεταβολικό σύνδρομο και η νεφρική νόσος, πιθανά να

επηρεάζουν τα επίπεδα της βισφατίνης στον ορό. Στην πραγματικότητα, υπάρχουν αποκλίνοντα αποτελέσματα σχετικά με τα επίπεδα βισφατίνης στον ορό ασθενών με αθηρωμάτωση. Έτσι, οι Kato και συν. ανέφεραν ότι δεν υπήρχε συσχέτιση της βισφατίνης ορού με την ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη, την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος στην αορτή, τον σφυροβραχιόνιο δείκτη και το ποσοστό ασβέστωσης του τοιχώματος της κοιλιακής αορτής σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με αθηρωμάτωση [421]. Αυτοί οι ερευνητές, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα της βισφατίνης ορού αντικατοπτρίζουν μάλλον τη φλεγμονώδη κατάσταση παρά τις αθηρωματικές αλλαγές στους χρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Ομοίως, σε ασθενείς με αθηρωμάτωση και ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι Rho και συν. βρήκαν ότι η βισφατίνη ορού δεν σχετιζόταν με στεφανιαία ασβέστωση και αθηροσκλήρωση [422].

Τέλος, σε πολλές πειραματικές μελέτες, η βισφατίνη φάνηκε να προάγει την επιβίωση στους 3 σημαντικότερους τύπους κυττάρων (μακροφάγα, αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα) που εμπλέκονται στην αθηρωμάτωση [423] [405] [391] [404] [424]. Με δεδομένο ότι η δυσλειτουργία ή ο θάνατος των μακροφάγων, των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων θεωρούνται κρίσιμης σημασίας για την δημιουργία και την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης, το ερώτημα αν η βισφατίνη είναι φίλος ή εχθρός παραμένει αναπάντητο.

13.17. Βισφατίνη και ισχαιμική καρδιακή νόσος

Η ισχαιμική καρδιακή νόσος χαρακτηρίζεται από ισχαιμία (μειωμένη παροχή αίματος) στο μυοκάρδιο, συνήθως λόγω στεφανιαίας νόσου (αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών). Ένας μεγάλος αριθμός από κλινικές μελέτες δείχνουν μια στενή σχέση μεταξύ της βισφατίνης και της ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Τα επίπεδα της βισφατίνης στον ορό και στο κοιλιακό λίπος είναι σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο σε σχέση με υγιή άτομα, και παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με την ισχαιμική καρδιακή νόσο [378] [422] [425] [426]. Επίσης, υψηλά επίπεδα βισφατίνης

ορού παρατηρούνται ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο [427]. Τα αποτελέσματα αυτά, υποδεικνύουν ότι η βισφατίνη ορού μπορεί να θεωρηθεί ως βιοδείκτης για την ισχαιμική καρδιακή νόσο. Ένα πλήθος από πειραματικές μελέτες που έχουν ήδη αναφερθεί [381] [382] [383] [384], συγκλίνουν στην άποψη ότι η βισφατίνη πιθανόν είναι ένας σημαντικός παράγοντας που ρυθμίζει την επιβίωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, και ότι η αύξηση της βισφατίνης κατά την μυοκαρδιακή ισχαιμία αποτελεί αντισταθμιστικό μηχανισμό για να προάγει την επιβίωση τους.

13.18. Βισφατίνη και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως [428]. Το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο οφείλεται σε αθηρωμάτωση των καρωτίδων και των ενδοκρανιακών αρτηριών [429] [430]. Ο ρόλος της βισφατίνης στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο δεν έχει μελετηθεί εντατικά. Οι McGlothlin και συν. περιέγραψαν μια μέτρια έκφραση της βισφατίνης στον εγκέφαλο [385]. Άλλες μελέτες συνέδεσαν την βισφατίνη με την ρύθμιση της όρεξης [431], και το κακώθες αστροκύττωμα [432]. Οι Lu και συν. έδειξαν ότι η βισφατίνη πλάσματος αυξάνεται σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την νόσο [433].

Στην μελέτη των Wang και συν. διαπιστώθηκε ότι η βισφατίνη εκφράζεται κυρίως στους νευρώνες παρά στα νευρογλοιακά κύτταρα [434]. Στην μελέτη αυτή, χρησιμοποιώντας πειραματικά μοντέλα *in vivo* έμφραξης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και *in vitro* στέρησης οξυγόνου και γλυκόζης, φάνηκε ότι η τοπική υπερέκφραση της βισφατίνης προκαλούμενη από γονιδιακή τροποποίηση καθώς και χορήγηση του ενζυμικού της προϊόντος NMN, μείωσε τις εγκεφαλικές βλάβες από ισχαιμία. Επιπλέον, η νευροπροστατευτική δράση της βισφατίνης καταργήθηκε σε νευρώνες με γονιδιακή ανεπάρκεια της κινάσης AMPKα2 (AMPKα2^{-/-}). Στους νευρώνες η βισφατίνη ρυθμίζει τα επίπεδα του NAD και με τον τρόπο αυτό ελέγχει την δραστικότητα της Sirt1. Η Sirt1 προάγει την αποακετυλίωση της LKB1 στους νευρώνες, μιας κινάσης που

συμμετέχει στην ενεργοποίηση της AMPK [434]. Η οφειλόμενη στην υπερέκφραση της βισφατίνης νευροπροστασία, καταργήθηκε σε ποντίκια *Sirt1*^{+/-} και *AMPKα2*^{-/-}. Έτσι, η παραπάνω μελέτη ανέδειξε έναν σημαντικό ενδογενή νευροπροστατευτικό καταρράκτη (βισφατίνη-Sirt1-AMPK).

Οι Zhang και συν., ομοίως, ανέδειξαν τον νευροπροστατευτικό ρόλο της βισφατίνης στην εγκεφαλική ισχαιμία, χρησιμοποιώντας ετερόζυγα ποντίκια με γονιδιακή ανεπάρκεια βισφατίνης (βισφατίνη^{+/-}) [435]. Οι ερευνητές αυτοί παρατήρησαν υψηλότερη πυκνότητα εκφυλισμένων νευρώνων στην περιοχή γύρω από τον πυρήνα της ισχαιμίας στον εγκέφαλο (ισχαιμική penumbra) σε ποντίκια βισφατίνη^{+/-} συγκριτικά με τα αγρίου τύπου.

Προκειμένου να διερευνηθεί το κατά πόσο η ενζυμική δράση της βισφατίνης παίζει ρόλο ή όχι στα εγκεφαλικά επεισόδια, μελετήθηκαν αρουραίοι SHR-SP (πειραματικό μοντέλο υπέρτασης χωρίς παχυσαρκία). Τα ζώα αυτά στην πλειονότητα τους πεθαίνουν από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ σε λίγες περιπτώσεις πεθαίνουν από εγκεφαλική αιμορραγία [436]. Στα ποντίκια αυτά δόθηκε ο αναστολέας της βισφατίνης FK866 από την ηλικία των 6 μηνών και μετά, με αποτέλεσμα την επίσπευση του εγκεφαλικού επεισοδίου και του θανάτου. Αντίθετα, η χορήγηση του FK866 για 3 μήνες σε φυσιολογικούς αρουραίους δεν προκάλεσε παθολογικά συμβάματα ή θάνατο.

Τα παραπάνω πειραματικά ευρήματα, φανερώνουν ότι η βισφατίνη πιθανά αποτελεί έναν ελκυστικό θεραπευτικό στόχο για την πρόληψη και την θεραπεία του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

14. Επίλογος

Η βισφατίνη είναι μια λιποκίνη που εμπλέκεται στον μεταβολισμό, στην φλεγμονή, στην αθηρωμάτωση και στις υπόλοιπες καρδιαγγειακές παθήσεις, και πιθανόν στην έκκριση της ινσουλίνης. Παρά το γεγονός ότι έχουν μελετηθεί οι λειτουργίες της, ο πραγματικός μηχανισμός της δράσης της δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, και έτσι ο ρόλος της στον διαβήτη και στα καρδιαγγειακά νοσήματα παραμένει ανεξιχνίαστος.

Νέες μελέτες, πιθανόν να συνεισφέρουν στην κατανόηση του ρόλου της βισφατίνης στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, στην αγγειακή λειτουργία και στην αθηρωματική βλάβη. Για παράδειγμα, είναι γενικά αποδεκτό ότι η βισφατίνη είναι ένα προφλεγμονώδης παράγοντας που πιθανά προάγει την αθηρωμάτωση, και έτσι η αναστολή της θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο για την πρόληψη και την θεραπεία της αθηρωματικής νόσου. Ωστόσο, η βισφατίνη δεν είναι μόνο μια φλεγμονώδης κυτταροκίνη που προκαλεί ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κύτταρων, πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και μετανάστευση των μακροφάγων, αλλά προστατεύει κιόλας τα κύτταρα αυτά από διάφορες στρεσογόνες διεργασίες. Έτσι είναι δύσκολο να προβλεφθεί το κατά πόσο η αναστολή της βισφατίνης μπορεί να οδηγήσει σε επιθυμητά αποτελέσματα ή όχι. Επίσης, ο προστατευτικός ρόλος της βισφατίνης στα μυοκαρδιακά και στα νευρικά κύτταρα, κάνει ακόμα πιο δύσκολη την επιλογή της αναστολής ή της ενεργοποίησης της σε νόσους όπως η ισχαιμική καρδιακή νόσος και το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επομένως, μελλοντικές πειραματικές και κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες, προκειμένου να διαλευκανθεί η κλινική της σημασία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμηθεί η επίδραση της ροσουβαστατίνης και της άσκησης, στην συγκέντρωση στον ορό της βισφατίνης, της σιρτουΐνης 1 και της αδιπονεκτίνης (ολικής και υψηλού μοριακού βάρους), σε πειραματικό μοντέλο αθηρωμάτωσης σε ποντίκια.

Η αθηρωμάτωση είναι μια σύνθετη, χρόνια, πολυπαραγοντική διαταραχή που αρχίζει από την παιδική ηλικία και καταλήγει σε μια σειρά από παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος που αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου και αναπηρίας στις αναπτυγμένες κοινωνίες παγκοσμίως. Στις καρδιαγγειακές παθήσεις περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων η στεφανιαία νόσος, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και η περιφερική αγγειοπάθεια που αποτελούν σοβαρές παθήσεις των παραγωγικών ηλικιών. Οι στατίνες είναι φάρμακα που μειώνουν ισχυρά την LDL-χοληστερόλη και έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε διάφορες ομάδες ασθενών. Η αντιλιπιδαιμική και αντιφλεγμονώδης δράση των στατινών, όπως και οι υπόλοιπες πλειοτροπικές τους δράσεις έχουν μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια [47].

Ο ρόλος του σπλαγχνικού λίπους στην παθογένεση των μεταβολικών και καρδιαγγειακών παθήσεων αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι ο λιπώδης ιστός δεν αποτελεί απλά μία αποθήκη λίπους, αλλά ότι είναι ένα σημαντικό ενδοκρινές όργανο που κατέχει κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης, εκκρίνοντας μία σειρά από βιολογικά δραστικές πρωτεΐνες, οι οποίες συνολικά ονομάζονται αδιποκίνες. Οι αδιποκίνες συμμετέχουν στην παθογένεση διαφόρων επιπλοκών της παχυσαρκίας, όπως στην υπερλιπιδαιμία, στο αυξημένο φλεγμονώδες φορτίο, στο διαβήτη και στην αθηρωμάτωση [176].

Η βισφατίνη είναι μια πρόσφατα αναγνωρισμένη αδιποκίνη που εκκρίνεται κυρίως από το σπλαγχνικό λίπος. Η βισφατίνη βρέθηκε σε πειραματικές μελέτες να μιμείται την δράση της ινσουλίνης συνδεδεμένη με τον υποδοχέα της ινσουλίνης αν και αυτό τελευταία έχει αμφισβητηθεί. Το πρωτεϊνικό αυτό μόριο είχε παλαιότερα περιγραφεί ως παράγοντας ανάπτυξης για τα πρόωμα B κύτταρα (PBEF, pre-B cell colony-enhancing factor), και

εντοπίστηκε στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος, αλλά και σε άλλους ιστούς όπως στο ήπαρ, στο μυελό των οστών και στους σκελετικούς μύες. Η πρωτεΐνη αυτή είναι επίσης γνωστή σαν νικοτινάμιδο φωσφορυβοσυλ-τρανσφεράση (Nampt, nicotinamide phosphoribosyltransferase), που μετατρέπει το νικοτιναμίδιο σε μονονουκλεοτίδιο νικοτιναμιδίου (NMN) και προάγει τη σύνθεση του NAD (νικοτινάμιδο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο) [437].

Αρκετές μελέτες σε ανθρώπους δεν κατάφεραν να συσχετίσουν την βισφατίνη με καταστάσεις υψηλής ευαισθησίας στην ινσουλίνη, αξιολογώντας παράγοντες όπως την ινσουλίνη νηστείας, το σάκχαρο νηστείας, τον δείκτη HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance index). Αντίθετα, ορισμένες, έδειξαν ότι η βισφατίνη συνδέεται με ινσουλινοαντοχή [334]. Πρόσφατες έρευνες, έδειξαν ότι η βισφατίνη παράγεται σε κύτταρα του ανοσοποιητικού (ουδετερόφιλα, μακροφάγα), εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διεργασίες, υπερεκφράζεται σε ασταθείς αθηρωματικές πλάκες, και φαίνεται να σχετίζεται τόσο με την αθηροσκλήρωση όσο και με την αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας [3]. Ωστόσο, έως σήμερα ο ρόλος της στην αθηροσκλήρωση δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί.

Με την παρούσα μελέτη, ο στόχος μας είναι να συσχετίσουμε τη βισφατίνη με τη σιρτουΐνη 1 και την αδιπονεκτίνη, προκειμένου να προκύψουν πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του σπλαγχνικού λίπους στην δημιουργία και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Παράλληλα, θα εκτιμηθεί η επίδραση της ροσουβαστατίνης και της άσκησης στους παραπάνω παράγοντες, στην προσπάθεια να διερευνηθεί η ωφέλιμη δράση των στατινών και της σωματικής άσκησης στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η καινοτομία της μελέτης αυτής έγκειται στο γεγονός ότι για πρώτη φορά θα μελετηθεί σε πειραματικό μοντέλο αθηρωμάτωσης η επίδραση της στατίνης και της σωματικής άσκησης στην βισφατίνη.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Ζωικά πρότυπα

Στην μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 15 (για το πιλοτικό πείραμα) και 35 (για το κύριο πείραμα) αρσενικοί μύες C57bl/6 ηλικίας 10 εβδομάδων, κατά την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας. Τα πειραματόζωα προήλθαν από το Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών "Αλέξανδρος Φλέμινγκ" και εγκλιματίστηκαν για χρονικό διάστημα μιας εβδομάδας πριν την έναρξη του πειραματικής μελέτης, στον Οίκο Ζωικών προτύπων του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν Χρηστέας» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα ζώα παρέμεναν στους θαλάμους κάτω από σταθερές συνθήκες θερμοκρασίας ($19\pm 1^{\circ}\text{C}$), σχετικής υγρασίας ($55\pm 5^{\circ}\text{C}$), αερισμού (12 πλήρεις αλλαγές αέρα ανά ώρα) με χρόνο φωτός/σκότους (12/12 ώρες) και προσελάμβαναν τροφή και νερό *ad libitum*. Οι ανωτέρω συνθήκες καθώς και οι κλωβοί που χρησιμοποιήθηκαν για την στέγαση των ζώων ήταν σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στο ΠΔ 160/1991 «Προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς σε συμμόρφωση προς την Οδηγία 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου».

Καθημερινά γινόταν κλινικός έλεγχος των πειραματοζώων από τους Κτηνιάτρους του εργαστηρίου. Παράλληλα καθημερινά οι μύες ζυγίζονταν με την βοήθεια ζυγού ακριβείας (Navigator Balance N1B110, Ohaus Corp, Pine Brook NJ, USA), ενώ προσδιορίζονταν η καθημερινή κατανάλωση ύδατος και τροφής από την αρχή της πειραματικής διαδικασίας μέχρι και την ευθανασία των ζώων. Η εν λόγω μελέτη εγκρίθηκε από τη Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας την Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και από την Διεύθυνση Κτηνιατρικής της Νομαρχίας Αθηνών (Αριθμοί πρωτοκόλλου Αποφάσεων: K/2616/8-4-2008, K/2653/13-4-2009).

2. Πιλοτικό πείραμα

Αρχικά διεξήχθη πιλοτικό πείραμα με 15 ποντίκια προκειμένου να γίνει η επιλογή της δόσης της ροσουβαστατίνης που θα χορηγηθεί στο κύριο πείραμα. Τα 15 ζώα χωρίστηκαν τυχαία σε 5 ομάδες των τριών. Η πρώτη ομάδα ήταν η ομάδα ελέγχου. Στις άλλες 4 ομάδες χορηγήθηκε αθηρογόνος τροφή και δοκιμάστηκαν αντίστοιχα 4 δόσεις ροσουβαστατίνης: 20mg/kg ανά ημέρα, 5mg/kg ανά ημέρα, 1mg/kg ανά ημέρα, και 0.3mg/Kg ανά ημέρα. Οι δόσεις της ροσουβαστατίνης βασίστηκαν σε προηγούμενες πειραματικές μελέτες [438] [439] [440] [441] [442] [443]. Η διάρκεια του πιλοτικού πειράματος, η μεθοδολογία χορήγησης τροφής, νερού, στατίνης, καθώς και η μεθοδολογία αιμοληψιών και μέτρησης των παραγόντων στο αίμα έγιναν όπως περιγράφονται στη συνέχεια στο κύριο πείραμα.

Στις 3 ομάδες που χορηγήθηκε ροσουβαστατίνη σε δόσεις 20mg/kg, 5mg/kg, και 1mg/kg αντίστοιχα παρατηρήθηκε μυϊκή αδυναμία και πρόωρος θάνατος των πειραματόζωων σε λίγες ημέρες. Όσο μεγαλύτερη ήταν η δόση της χορηγούμενης στατίνης, τόσο νωρίτερα επήλθε ο θάνατος των πειραματόζωων. Αντίθετα η ομάδα που έλαβε ροσουβαστατίνη σε δόση 0.3mg/Kg ανά ημέρα δεν παρουσίασε προβλήματα. Βάση των αποτελεσμάτων του πιλοτικού πειράματος επιλέχθηκε η δόση 0.3mg/Kg της ροσουβαστατίνης για το κύριο πείραμα.

3. Κύριο πείραμα

3.1. Ομάδες ζωικών προτύπων

Οι 35 μύες χωρίστηκαν στις παρακάτω 4 ομάδες:

1. Ομάδα 1 (n=6): ομάδα ελέγχου (control group).
2. Ομάδα 2 (n=9): στην οποία χορηγήθηκε αθηρογόνος-λιπιδαιμική τροφή (15.8% λιπαρά, 1.25% χοληστερόλη και 0.5% χολικό οξύ).
3. Ομάδα 3 (n=10): στην οποία χορηγήθηκε αθηρογόνος-λιπιδαιμική τροφή όπως και στην ομάδα 2, και επιπλέον τα ζώα υποβλήθηκαν σε σωματική άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα, ώστε σταδιακά να ασκούνται 30 λεπτά την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα, σε ταχύτητα 15 μέτρα/λεπτό.
4. Ομάδα 4 (n=10): στην οποία χορηγήθηκε αθηρογόνος-λιπιδαιμική τροφή και τα ζώα υποβλήθηκαν σε σωματική άσκηση όπως και στην ομάδα 3, και επιπλέον χορηγήθηκε ροσουβαστατίνη σε δόση 0.3 mg/kg διαλυμένη στο πόσιμο νερό.

Η διάρκεια του πειραματικής μελέτης ήταν 12 εβδομάδες.

3.2. Στέγαση

Τα ζώα στεγάζονταν σε πλαστικούς κλωβούς των οποίων η αφαιρούμενη οροφή ήταν κατασκευασμένη από μεταλλικό πλέγμα και διέθετε κοίλους χώρους για την τοποθέτηση των φιαλών ύδατος και της τροφής. Για τη στρωμνή χρησιμοποιούνταν ρινίσματα ξύλου (ροκανίδι) τα οποία ήταν σχεδιασμένα έτσι ώστε να απορροφούν σε ικανοποιητικό βαθμό τα ούρα και την υγρασία των περιττωμάτων των μυών παρεμποδίζοντας την ανάπτυξη μυκήτων και άλλων μικροοργανισμών. Η στρωμνή ανανεώνονταν σε καθημερινή βάση.

3.3. Τροφή

Στην ομάδα ελέγχου η τροφή που κατανάλωναν οι μύες ήταν ξηρά τροφή σε μορφή κυλίνδρων (pellets) και η χημική της σύσταση φαίνεται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Χημική σύσταση standard διαίτας πειραματόζων (4RF25, Mucedola, Milan, Italy).

	Υπολογισμένο	Ελάχιστο	Μέγιστο	Δηλωθέν
Νερό	10.71%	8.40%	13.20%	12.00%
Ολικές πρωτεΐνες	23.10%	19.80%	28.60%	22.00%
Ολικά λιπαρά	3.48%	2.50%	6.50%	3.50%
Κυτταρίνες	4.02%	1.80%	5.40%	4.50%
Τέφρα	7.75%	5.25%	8.25%	7.50%
Υδατάνθρακες (NFE)	50.94%	-	-	50.50%

Στις ομάδες 2, 3, και 4 χορηγήθηκε αθηρογόνος-λιπιδαιμική τροφή πατενταρισμένη που περιείχε περίπου 15.8% λίπος (το μισό περίπου από βούτυρο του κακάο), 1.25% χοληστερόλη και 0.5% χολικό οξύ (Harlan Teklad, TD.90221, Cocoa Butter Diet with 75% Purina, Mouse Chow #5015). Η χημική σύσταση της αθηρογόνου τροφής φαίνεται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4. Χημική σύσταση αθηρογόνου τροφής πειραματόζων (Harlan Teklad, TD.90221, Cocoa Butter Diet with 75% Purina, Mouse Chow #5015)

	g/Kg		g/Kg
Δίαιτα 5015, PMI Mouse Diet	750.0	Χοληστερόλη	12.5
Καζεΐνη	75.0	Χολικό νάτριο	5.0
Δεξτρόζη μονοϋδρική	25.0	Σελουλόζη	12.5
Σουκρόζη	16.25	Μείγμα μετάλλων AIN-76 (170915)	8.75
Δεξτρίνη	16.25	Μείγμα βιταμινών Teklad (40060)	2.5
Βούτυρο κακάο	75.0	Χλωριούχος χολίνη	1.25

Η τοποθέτηση της τροφής γινόταν όπως προαναφέρθηκε στους κοίλους χώρους της μεταλλικής οροφής των κλωβών έτσι ώστε να αποφεύγεται η ρύπανσή της από τα απορρίμματα των πειραματόζων.

3.4. Χορήγηση νερού

Το νερό το οποίο χορηγήθηκε στα ζώα προερχόταν από το δίκτυο ύδρευσης και ανανεωνόταν καθημερινά. Ήταν τοποθετημένο σε πλαστικές φιάλες του μισού λίτρου που η καθεμία έκλεινε με ένα ελαστικό πώμα με λεπτό μεταλλικό σωλήνα. Ο σωλήνας αυτός ήταν στενός στο ένα άκρο έτσι ώστε να μην ρέει το νερό, παρά μόνο όταν ακουμπούσε το ζώο. Οι εν λόγω φιάλες ήταν σκληρές έτσι ώστε να μην υπάρχει απώλεια ύδατος κατά την τοποθέτηση και την απομάκρυνσή τους από τους κλωβούς.

3.5. Μέθοδος χορήγησης της ροσουβαστατίνης

Η ουσία ροσουβαστατίνη ασβεστιούχος (Crestor, δισκία επικαλυμμένα με υμένιο των 5 mg, Astra Zeneca) χορηγούταν per os στο πόσιμο νερό των μυών ώστε η ημερήσια λαμβανόμενη ποσότητα από κάθε ζώο να αντιστοιχεί σε 0,3 mg ουσίας ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα. Η διάλυση του δισκίου ροσουβαστατίνης πριν την προσθήκη στο νερό γινόταν σε 5 ml ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικών/άλατος (PBS, Phosphate Buffer Saline με pH=7.4) [443]. Η ίδια ποσότητα PBS διαλυμένη στο πόσιμο νερό χορηγήθηκε στα ζώα της ομάδας ελέγχου ως εικονικό φάρμακο (placebo). Η πρόσληψη της ροσουβαστατίνης υπολογίσθηκε με βάση την μέση ποσότητα λαμβανόμενου ύδατος από τα ζώα, έτσι ώστε τελικά κάθε πειραματόζωο να λαμβάνει τη ζητούμενη ποσότητα του διαλυμένου φαρμάκου.

3.6. Μέθοδος σωματικής άσκησης πειραματόζων

Τα ζώα των ομάδων 3 και 4 υποβλήθηκαν σε σωματική άσκηση καθ' όλη τη διάρκεια των 12 εβδομάδων που διήρκεσε το πείραμα. Η άσκηση έγινε σε ηλεκτρικό κυλιόμενο τάπητα (Columbus Instruments). Το πρόγραμμα άσκησης

γινόταν 5 ημέρες την εβδομάδα το πρωί, ήταν μέτρια έντασης και βασίστηκε σε προηγούμενες μελέτες [444]. Η διάρκεια και η ένταση της άσκησης σταδιακά αυξανόταν όπως φαίνεται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5. Πρόγραμμα σωματικής άσκησης πειραματόζων

	Διάρκεια άσκησης	Ταχύτητα κυλιόμενου τάπητα
1^η Εβδομάδα	10 λεπτά	10 μέτρα/λεπτό
2^η Εβδομάδα	20 λεπτά	10 μέτρα/λεπτό
3^η Εβδομάδα	30 λεπτά	12 μέτρα/λεπτό
4^η έως 12^η Εβδομάδα	30 λεπτά	15 μέτρα/λεπτό

3.7. Αιμοληψίες των ζώων

Πραγματοποιήθηκαν αιμοληψίες στα πειραματόζωα σε 3 χρονικές στιγμές:

1. Στην αρχή της πειραματικής μελέτης.
2. Σε διάστημα 8 εβδομάδων μετά την έναρξή της.
3. Σε διάστημα 12 εβδομάδων μετά την έναρξη οπότε και ολοκληρώθηκε η πειραματική μελέτη και στη συνέχεια τα ζώα ευθανατώθηκαν.

Πριν από την αιμοληψία προηγούνταν 12ωρη νηστεία των πειραματόζων. Προκειμένου να γίνει η αιμοληψία οι μύες υποβάλλονταν σε μικρής διάρκειας αναισθητοποίηση, με την τοποθέτησή τους σε υάλινη φιάλη, η οποία περιείχε βαμβάκι εμποτισμένο με αιθέρα. Η ελαφρά αναισθητοποίηση των ζώων διατηρούνταν με περιοδική τοποθέτηση προσωπίδων με αιθέρα στα πειραματόζωα. Η αιμοληψία έγινε με παρακέντηση αγγείων του οφθαλμικού κόγχου. Μια ηπαρινισμένη πιπέτα Pasteur τοποθετούνταν στον έξω κανθό του οφθαλμού και προωθούνταν ήπια προς τα αγγεία του μέχρι να αιμορραγήσουν.

Το αίμα στη συνέχεια αναρροφούνταν στον τριχοειδικό σωλήνα και έπειτα μεταφέρονταν σε φιαλίδιο errendorf με σκοπό την συλλογή του ορού. Μια ποσότητα αίματος περίπου 200 μl συλλέγονταν από κάθε πειραματόζωο στις 2 πρώτες αιμοληψίες, ενώ μεγαλύτερη ποσότητα (400-500 μl) συλλέχθηκε από τα ζώα στο τέλος της πειραματικής διαδικασίας και πριν την ευθανασία των ζώων. Κατά την ευθανασία των ζώων, λήψη αίματος έγινε πέρα από τα τριχοειδή αγγεία του έξω κανθού, και έπειτα από καρδιακή παρακέντηση με την χρήση σύριγγας με βελόνα 23G-25G [445].

Τα δείγματα ορού που συλλέγονταν από κάθε ζώο, τοποθετούνταν σε φιαλίδια errendorf και είτε χρησιμοποιήθηκαν αμέσως όπως στις δοκιμές προσδιορισμού της γλυκόζης και του λιπιδαιμικού προφίλ, είτε φυλάσσονταν στους -20°C για αναλύσεις σε επόμενο χρόνο.

3.8. Ευθανασία των πειραματόζωων

Μετά το πέρας των 12 εβδομάδων πραγματοποιήθηκε η ευθανασία των πειραματόζωων με ενδομυϊκή έγχυση ξυλαζίνης και κεταμίνης.

3.9. Μέτρηση της γλυκόζης

Η γλυκόζη ορού προσδιορίστηκε στα πειραματόζωα και στις 3 χρονικές στιγμές. Ο προσδιορισμός έγινε με την ενζυμική μέθοδο οξειδάση της γλυκόζης (GOT-PAP), και οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε φωτόμετρο TECHNICON RA-XT.

Η οξειδάση της γλυκόζης μετατρέπει τη γλυκόζη του δείγματος σε γλυκονικό οξύ και υπεροξείδιο του υδρογόνου. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου που παράγεται στην αντίδραση αντιδρά υπό την παρουσία της υπεροξειδάσης με 4-υδρόξυβενζοϊκό οξύ (HBA) και 4-αμινοαντιπυρίνη (4-AAP) σχηματίζοντας την χρωστική κινονιμίνης που είναι ερυθρή. Η ένταση του χρώματος που σχηματίζεται μετράται με την χρήση αντιδραστήριου δείκτη Trinder στα 505 nm. Η αύξηση στην απορρόφηση σχετίζεται με την συγκέντρωση γλυκόζης στο δείγμα.

3.10. Μέτρηση της ολικής χοληστερόλης

Η ολική χοληστερόλη στον ορό προσδιορίστηκε στα πειραματόζωα και στις 3 χρονικές στιγμές. Ο προσδιορισμός έγινε με την ενζυμική μέθοδο οξειδάση της χοληστερόλης (CHOD/PAP), και οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε φωτόμετρο TECHNICON RA-XT.

Η χοληστερόλη προσδιορίζεται μετά από την ενζυμική υδρόλυση και οξείδωση. Ο δείκτης κινονιμίνης σχηματίζεται από το υπεροξείδιο του υδρογόνου και την 4-αμινοαντιπυρίνη παρουσία φαινόλης και υπεροξειδάσης.

3.11. Μέτρηση της HDL-χοληστερόλης

Η HDL-χοληστερόλη στον ορό προσδιορίστηκε στα πειραματόζωα και στις 3 χρονικές στιγμές. Ο προσδιορισμός έγινε με την άμεση (direct) μέθοδο χωρίς κατακρήμνιση, και οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε φωτόμετρο TECHNICON RA-XT.

Η μέθοδος αυτή δεν απαιτεί φυγοκέντρηση ή άλλης προετοιμασία. Περιλαμβάνει δυο αντιδραστήρια. Το πρώτο περιέχει ένα μείγμα πολυμερών και πολυανιόντων που προσκολλώνται στην επιφάνεια των LDL, VLDL, και των χυλομικρών. Οι σύνθετες αυτές λιποπρωτεΐνες παραμένουν σταθερές ακόμα και παρουσία του διαλυτικού-καθαριστικού το οποίο περιέχεται στο δεύτερο αντιδραστήριο μαζί με τα υπόλοιπα συστατικά του αντιδραστήριου χοληστερόλης. Από την άλλη, τα μόρια HDL δεν σταθεροποιούνται από τα πολυμερή και τα πολυανιόντα και διαλύονται από την προσθήκη του καθαριστικού. Συνεπώς, μόνο η HDL χοληστερόλη υπόκειται σε μέτρηση.

3.12. Μέτρηση των τριγλυκεριδίων

Τα τριγλυκερίδια στον ορό προσδιορίστηκαν στα πειραματόζωα και στις 3 χρονικές στιγμές. Ο προσδιορισμός έγινε με την ενζυμική μέθοδο οξειδάση της φωσφορικής γλυκερόλης (GPO/PAP), και οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε φωτόμετρο TECHNICON RA-XT.

Τα τριγλυκερίδια υδρολύονται από την λιποπρωτεϊνική λιπάση και η γλυκερόλη που ελευθερώνεται μετασχηματίζεται σε 3-φωσφορική γλυκερόλη από την κινάση της γλυκερόλης με την αντίδρασή της με τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP). Η 3-φωσφορική γλυκερόλη οξειδώνεται από την οξειδάση της 3-φωσφορικής γλυκερόλης με σχηματισμό φωσφορικής διϋδρόξυ-ακετόνης (DAP) και υπεροξειδίων του υδρογόνου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα κάτω από την καταλυτική επίδραση της υπεροξειδάσης, την οξειδωτική ένωση του υπεροξειδίου του υδρογόνου με 4-αμινοαντιπυρίνη (4-AAP) και σουλφονικό 3,5-διχλωρο-2-υδροξυβενζόλιο (DHBS) και την δημιουργία ερυθρού χρώματος (χρωστική κινονιμίνης) με μέγιστη απορρόφηση στα 505 nm. Ο βαθμός απορρόφησης είναι ανάλογος της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων και της ελεύθερης γλυκερόλης στο δείγμα.

3.13. Μέτρηση της LDL-χοληστερόλης

Η LDL-χοληστερόλη υπολογίστηκε με τον τύπο του Friedewald σύμφωνα με τον οποίο:

$$\text{LDL χοληστερόλη} = \text{Ολική χοληστερόλη} - \text{HDL χοληστερόλη} - \text{Τριγλυκερίδια}/5$$

3.14. Μέτρηση της βισφατίνης (Visfatin)

Η μέτρηση της βισφατίνης έγινε στις 12 εβδομάδες. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της βισφατίνης έγινε με ειδική ανοσοενζυμική μέθοδο με τεχνική otein 1for Visfatin, της εταιρείας USNC Life Science Inc (Wuhan, Κίνα), [Κωδικός αντιδραστήριου E90638Mu 96 tests, 8th Edition (Revised in March 2013)].

Η συγκέντρωση της βισφατίνης των δειγμάτων ορού προσδιορίστηκε με σύγκριση της οπτικής πυκνότητας αυτών (Optical Density, OD) με την πρότυπη καμπύλη. Η οπτική πυκνότητα μετρήθηκε σε ELISA Reader της εταιρείας BIO-RAD, Model 680.

Η ελάχιστη ανιχνεύσιμη ποσότητα βισφατίνης στη μέθοδο αυτή, ήταν 13.2 pg/ml.

3.15. Μέτρηση της ολικής αδιπονεκτίνης (Adiponectin)

Η μέτρηση της ολικής αδιπονεκτίνης έγινε στις 12 εβδομάδες. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της ολικής αδιπονεκτίνης έγινε με ειδική ανοσοενζυμική μέθοδο με τεχνική sandwich. Χρησιμοποιήθηκε το αντιδραστήριο Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit for Adiponectin (ADP), της εταιρείας USNC Life Science Inc (Wuhan, Κίνα), [Κωδικός αντιδραστηρίου E90605Mu 96 tests, 8th Edition (Revised in March 2013)].

Η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης των δειγμάτων ορού προσδιορίστηκε με σύγκριση της οπτικής πυκνότητας αυτών (Optical Density, OD) με την πρότυπη καμπύλη. Η οπτική πυκνότητα μετρήθηκε σε ELISA Reader της Εταιρείας BIO-RAD, Model 680.

Η ελάχιστη ανιχνεύσιμη ποσότητα ολικής αδιπονεκτίνης στη μέθοδο αυτή, ήταν 11.3 pg/ml.

3.16. Μέτρηση της υψηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνης (Adiponectin HMW)

Η μέτρηση της υψηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνης έγινε στις 12 εβδομάδες. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της υψηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνης έγινε με ειδική ανοσοενζυμική μέθοδο με τεχνική sandwich. Χρησιμοποιήθηκε το αντιδραστήριο Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit for Mouse/Rat HMW Adiponectin, της εταιρείας Shibayagi, Japan, (Κωδικός αντιδραστηρίου AKMAN-011).

Η συγκέντρωση της υψηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνης των δειγμάτων ορού προσδιορίστηκε με σύγκριση της οπτικής πυκνότητας αυτών (Optical Density, OD) με την πρότυπη καμπύλη. Η οπτική πυκνότητα μετρήθηκε σε ELISA Reader της Εταιρείας BIO-RAD, Model 680.

Η ελάχιστη ανιχνεύσιμη ποσότητα υψηλού μοριακού βάρους αδιπονεκτίνης στη μέθοδο αυτή, ήταν 3.13 ng/ml.

3.17. Μέτρηση της σιρτουΐνης 1 (Sirtuin-1)

Η μέτρηση της σιρτουΐνης 1 έγινε στις 12 εβδομάδες. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της σιρτουΐνης 1 έγινε με ειδική ανοσοενζυμική μέθοδο με τεχνική sandwich. Χρησιμοποιήθηκε το αντιδραστήριο Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit for Sirtuin 1 (SIRT 1), της εταιρείας USNC Life Science Inc (Wuhan, Κίνα), [Κωδικός αντιδραστηρίου E94912Mu 96 tests, 8th Edition (Revised in March 2013)].

Η συγκέντρωση της σιρτουΐνης των δειγμάτων ορού προσδιορίστηκε με σύγκριση της οπτικής πυκνότητας αυτών (Optical Density, OD) με την πρότυπη καμπύλη. Η οπτική πυκνότητα μετρήθηκε σε ELISA Reader της Εταιρείας BIO-RAD, Model 680.

Η ελάχιστη ανιχνεύσιμη ποσότητα σιρτουΐνης στη μέθοδο αυτή, ήταν 0.055ng/ml.

4. Στατιστική ανάλυση

Για την ανάλυση του τμήματος της περιγραφικής στατιστικής χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS .

Η ανάλυση μας χωρίζεται σε δύο μέρη:

Μέρος Α

Συγκρίσεις ποσοτικών μεταβλητών εντός της εκάστοτε ομάδας :

- Ομάδα 1 Control Group
- Ομάδα 2 (λιπιδαιμική διατροφή)
- Ομάδα 3 (λιπιδαιμική διατροφή και άσκηση)
- Ομάδα 4 (λιπιδαιμική διατροφή και άσκηση και στατίνη)

στις μετρήσεις της 12^{ης} εβδομάδας του πειράματος μεταξύ της Visfatin ως προς την γραμμική της συσχέτιση με τις αντίστοιχες δειγματικές μετρήσεις των στοιχείων

- Sirtuin-1
- Adiponectin
- Adiponectin HMW

Κατά την εκκίνηση θα κάνουμε χρήση της διαδικασίας Frequencies η οποία θα μας δώσει τις Μέσες τιμές των εκάστοτε μετρήσεων που θα φανούν χρήσιμες λίγο αργότερα όταν θα γίνουν συγκρίσεις για τον έλεγχο της μεταβολής των τιμών από γκρουπ σε γκρουπ.

Μόλις πάρουμε τα αποτελέσματα της Frequencies θα προχωρήσουμε στον έλεγχο της κανονικότητας των μετρήσεων και της παρουσίας των θηκογραμμάτων (Boxplots) . Έπειτα από την εκτίμηση της γραμμικής συσχέτισης των τιμών της εκάστοτε σύγκρισης θα ακολουθήσει η συσχέτιση ποσοτικών μεταβλητών Pearson's Correlation Coefficient. Τα αποτελέσματα της μεθόδου αυτής θα μας δώσουν τιμές μεταξύ του -1 και του +1 οι οποίες θα μας υποδηλώνουν κατά πόσο αρνητική γραμμική συσχέτιση έχουμε ή κατά πόσο θετική. Στις περιπτώσεις που η προϋπόθεση της κανονικότητας δεν τηρείτε θα χρειαστεί να κάνουμε χρήση του συντελεστή συσχέτισης του Spearman της οποίας μεθόδου τα αποτελέσματα ερμηνεύονται με τον ίδιο ακριβώς τρόπο όπως και στην Pearson's.

Αφού ολοκληρωθεί ο έλεγχος με την παραπάνω μέθοδο και καταλήξουμε σε ένα πρώτο συμπέρασμα, θα ακολουθήσει η προαναφερόμενη σύγκριση των Μέσω Τιμών μεταξύ των γκρουπ η οποία θα γίνει με την μέθοδο One Sample t Test ώστε να ελέγξουμε την ισότητα του πληθυσμιακού μέσου της εκάστοτε μέτρησης με την ευρεθείσα Μέση Τιμή του Control group. Οι τιμές που θα πάρουμε θα μας ορίσουν την διάκριση μεταξύ των παθολογικών και των φυσιολογικών ενδείξεων. Οι συγκρίσεις που θα γίνουν θα είναι μεταξύ των:

- Ομάδα 2 με Ομάδα 1
- Ομάδα 3 με Ομάδα 2
- Ομάδα 4 με Ομάδα 2
- Ομάδα 4 με Ομάδα 3

Μέρος Β

Στο δεύτερο μέρος θα γίνει έλεγχος για την μεταβολή των τιμών κατά την πάροδο του χρόνου από την ημέρα της έναρξης του πειράματος (μέτρηση ώρας μηδέν) μέχρι την μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας του πειράματος.

Στο κομμάτι αυτό θα γίνει έλεγχος των στοιχείων

- Βάρος
- Χοληστερόλη (chol)
- HDL
- LDL
- Γλυκόζη (glu)
- Τριγλυκερίδια (tg)

ώστε να εξετάσουμε την μεταβλητότητα των τιμών των ομάδων αντανακλώντας τη σε μεταβλητότητα στους δειγματικούς μέσους όρους του Control Group αρχικά και μεταξύ των υπολοίπων γκρουπ μετέπειτα. Για την διαδικασία αυτή θα χρησιμοποιήσουμε το στατιστικό τεστ One Sample T-test Για να μπορέσει να προχωρήσουμε στην εφαρμογή του ελέγχου One Sample T-test έχουμε σαν προϋπόθεση ότι οι κατανομές των ποσοτικών μεταβλητών για τους πληθυσμούς των ομάδων , πρέπει να είναι κανονικές. Οπότε απαιτείται να προηγηθεί ο έλεγχος της κανονικότητας των κατανομών των ομάδων. Επομένως θα κατασκευάσουμε τα θηκογράμματα των περιπτώσεων αυτών και σε περίπτωση που εντοπίσουμε ότι δεν ισχύει η κανονικότητα των δειγμάτων ,

θα προχωρήσουμε σε χρήση μη παραμετρικών τεστ όπως του Kolmogorov-Smirnov.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μέρος Α'

Στην ομάδα 1 (control group) δεν είχαμε καμία απώλεια ζώου. Στην ομάδα 2 είχαμε απώλεια 1 ζώου την 10^η εβδομάδα. Στην ομάδα 3 είχαμε απώλεια ενός ζώου την 7^η εβδομάδα και ενός δεύτερου την 10^η εβδομάδα. Στην ομάδα 4 είχαμε απώλεια ενός ζώου την 11^η εβδομάδα.

Frequencies

Frequencies Control Group (Πίνακας α.1)

Statistics

		Visfatin (Control)	Sirtuin-1 (Control)	Adiponectin (Control)	Adiponectin HMW (Control)
N	Valid	6	6	6	6
	Missing	0	0	0	0
Mean		41,8833	,4943	5098,2400	9530,1667

Από το πρώτο μας τεστ οι Μέσες Τιμές που λαμβάνουμε είναι visfatin: 41.88 ,
Sirtuin-1: 0.49 , Adiponectin : 5098.24 , AdiponectinHMW: 9530.17

Frequencies Group 2 (λιπιδαιμική διατροφή) (Πίνακας α.2)

Statistics

		Visfatin (Group2)	Sirtuin (Group2)	Adiponectin (Group2)	Adiponectin HMW (Group2)
N	Valid	8	8	8	8
	Missing	1	1	1	1
Mean		52,5025	1,4848	33293,4600	13848,5313

Από το δεύτερο τεστ οι Μέσες Τιμές που λαμβάνουμε είναι visfatin: 52.50 ,
Sirtuin-1: 1.49 , Adiponectin : 33293.46 , AdiponectinHMW: 13848.53 και εμφάνιση
θνησιμότητας κατά 11.11 % (1:9)

Frequencies Group 3 (λιπιδαιμική διατροφή και άσκηση) (Πίνακας α.3)

Statistics

		Visfatin (Group3)	Sirtuin (Group3)	Adiponectin (Group 3)	Adiponectin (Group 3)
N	Valid	8	8	8	8
	Missing	2	2	2	2
Mean		37,0838	1,3513	6059,3400	9438,6563

Από το τρίτο τεστ οι Μέσες Τιμές που λαμβάνουμε είναι visfatin: 37.08 ,
Sirtuin-1: 1.35 , Adiponectin : 6059.34 , AdiponectinHMW: 9438.66 και εμφάνιση
θνησιμότητας κατά 22.22 % (2:9)

Frequencies Group 4 (λιπιδαιμική διατροφή και άσκηση και στατίνη) (Πίνακας α.4)

Statistics

		Visfatin (Group 4)	Sirtuin (Group 4)	Adiponectin (Group 4)	Adiponectin HMW (Group 4)
N	Valid	9	9	9	9
	Missing	1	1	1	1
Mean		40,7256	,2827	3223,5733	9372,6667

Από το τέταρτο τεστ οι Μέσες Τιμές που λαμβάνουμε είναι visfatin: 40.73 ,
Sirtuin-1: 0.28 , Adiponectin : 3223.57 , AdiponectinHMW: 9372.67 και εμφάνιση
θνησιμότητας κατά 11.11 % (1:9)

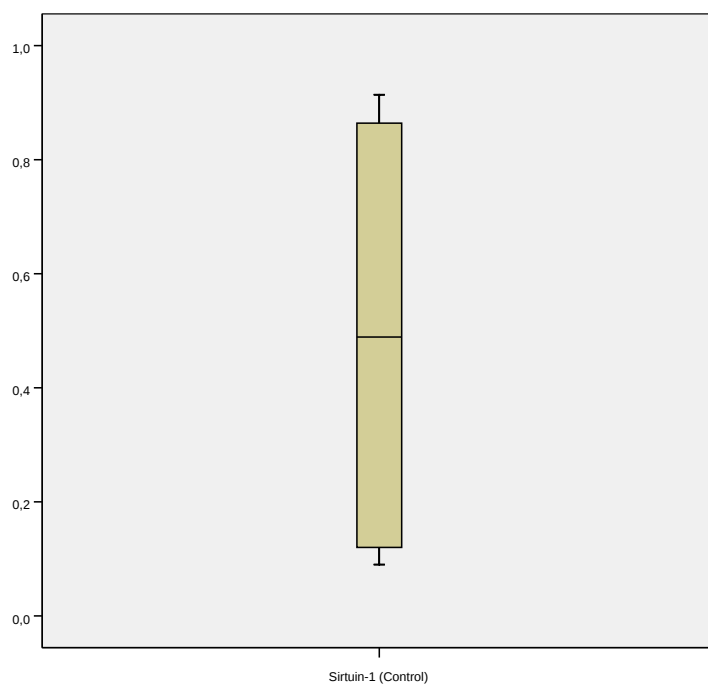
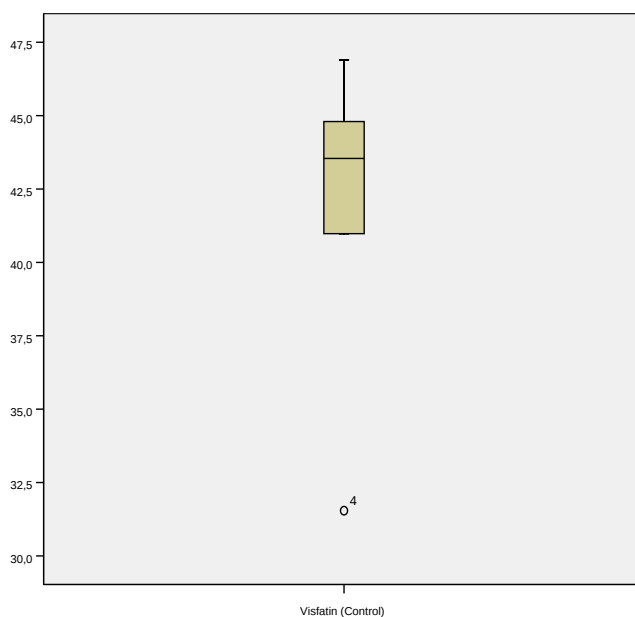
Έλεγχος Κανονικής Κατανομής

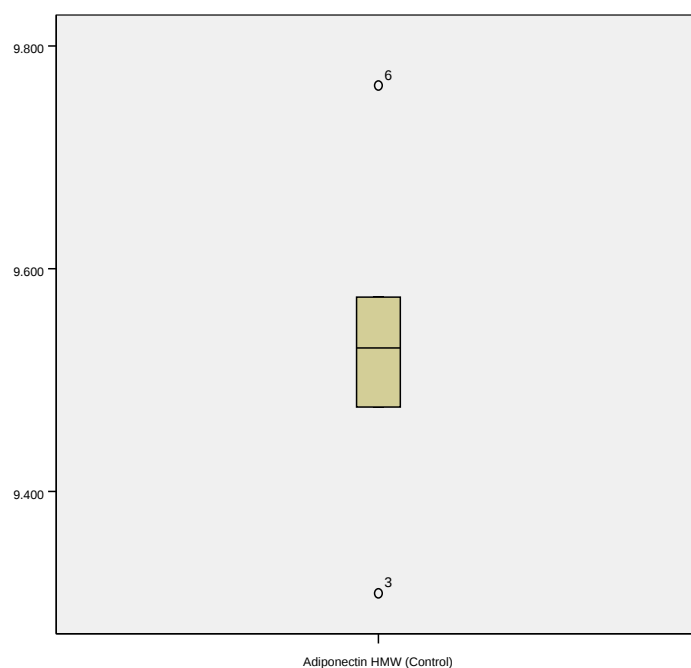
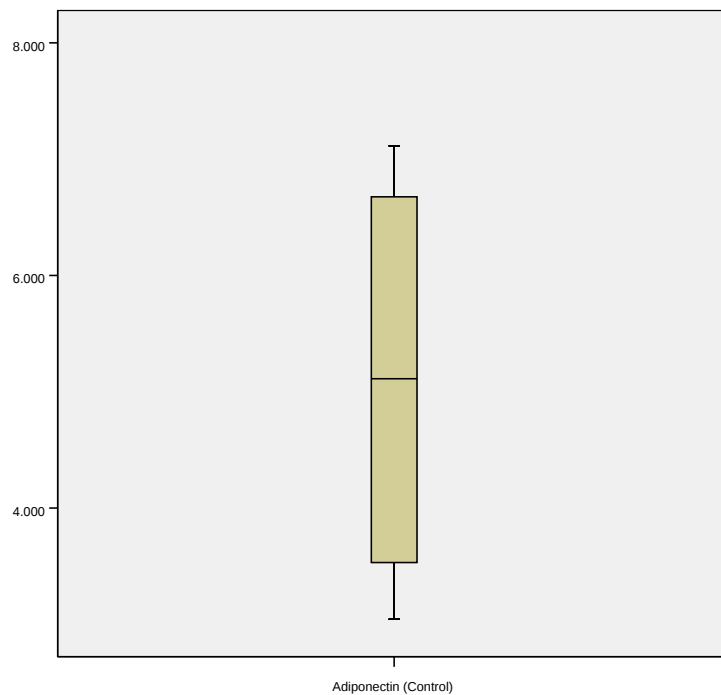
Παρακάτω θα παρατηρήσουμε τα θηκογράμματα για να ελέγξουμε κατά πόσο είναι κανονική η κατανομή των τιμών εντός του δείγματος.

Τα θηκογράμματα θα παρουσιαστούν με την ακόλουθη σειρά για το κάθε γκρουπ

1) Visfatin , 2) Sirtuin, 3) Adiponectin, 4) Adiponectin HMW

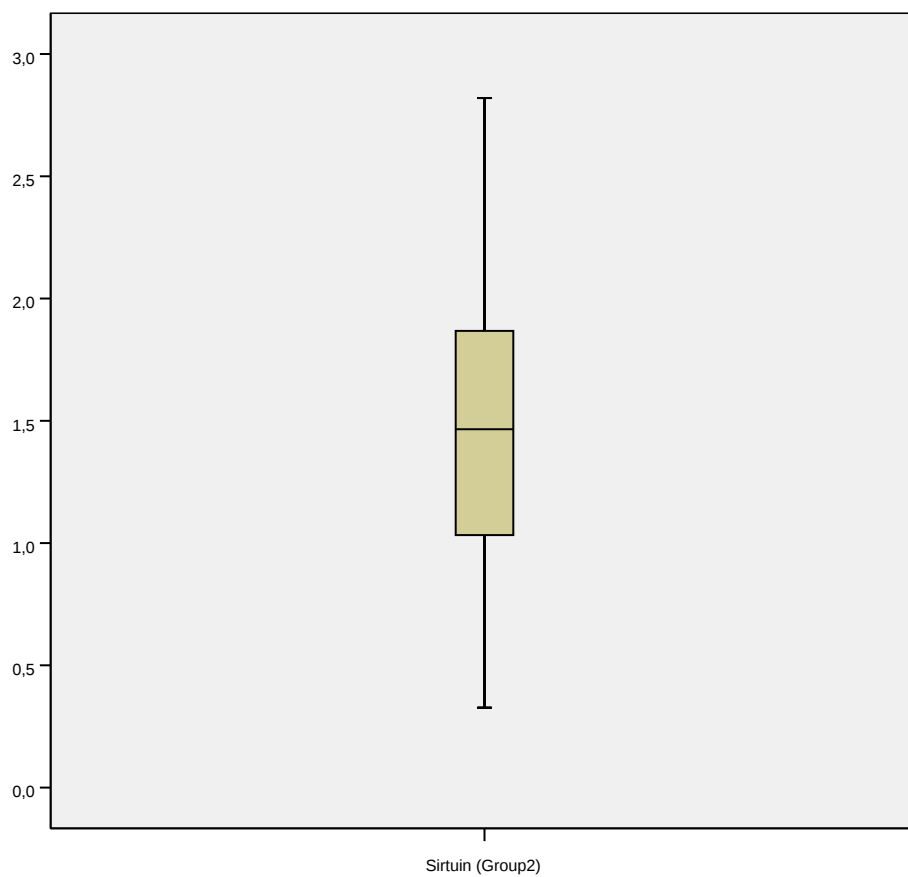
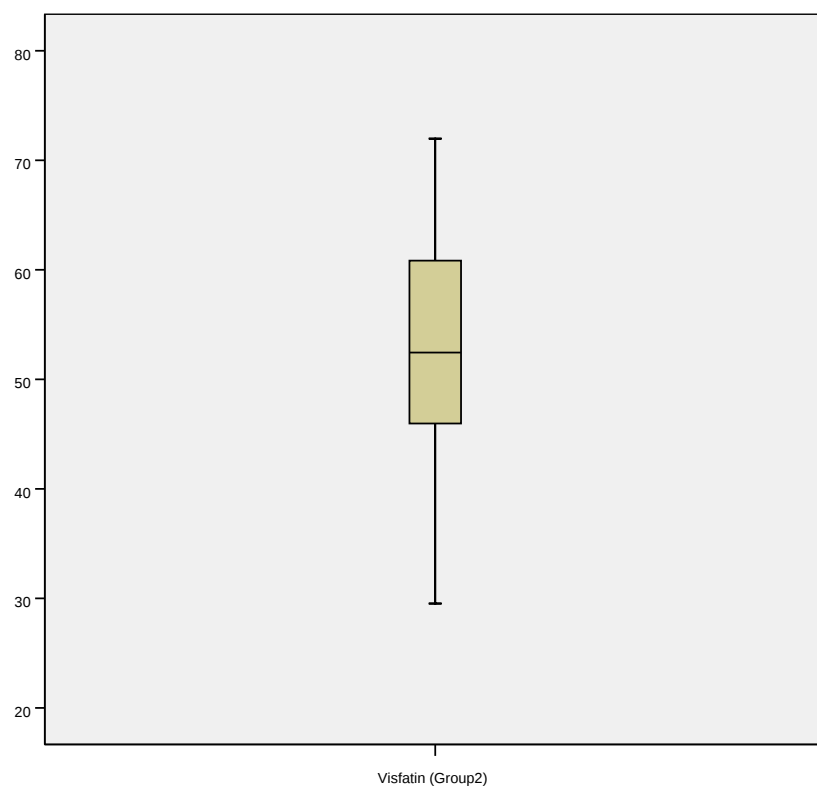
Θηκογράμματα Control Group (Σχέδιο α.4)

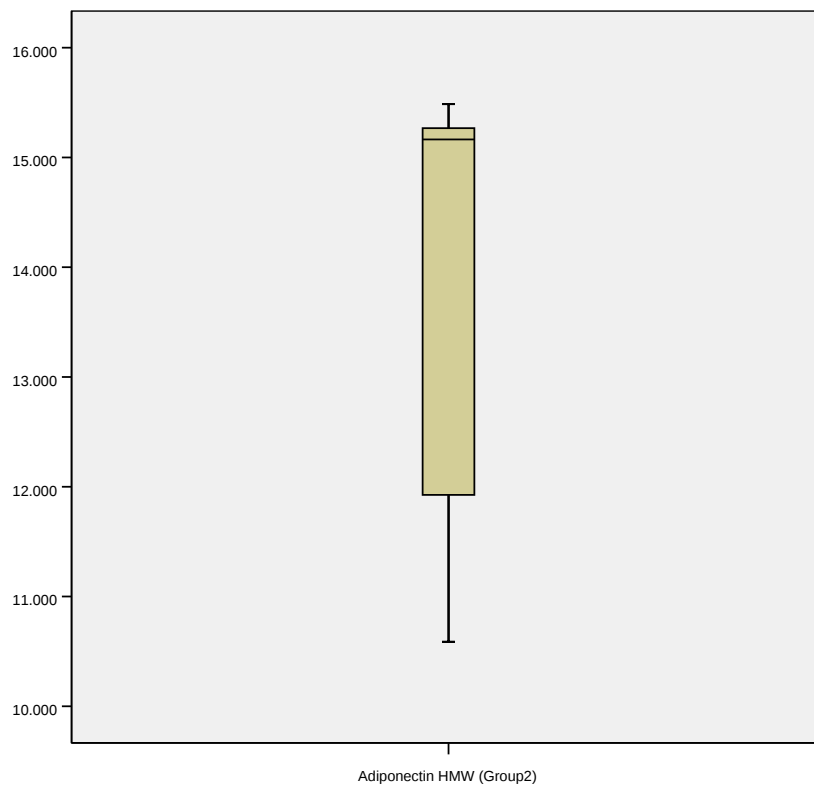
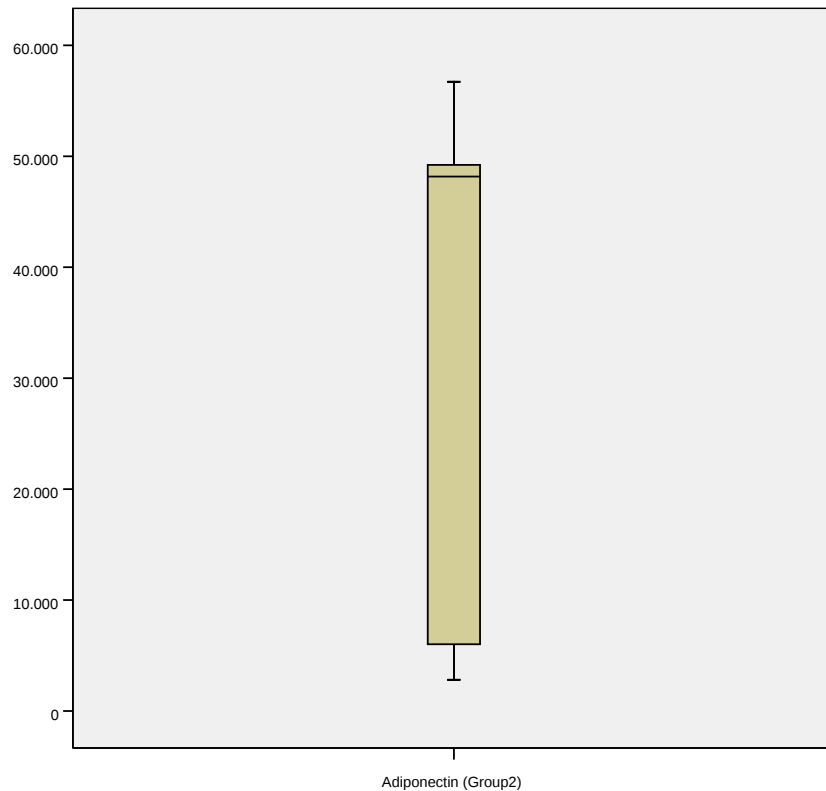




Από τα θηκογράμματα των τεσσάρων στοιχείων ελέγχου του δείγματος, φαίνεται ότι οι κατανομές τους, δεν έχουν σημαντικές εκτροπές από την κανονικότητα και παρά το γεγονός ότι υπάρχουν κάποιες παράτυπες τιμές, οι κατανομές τους μπορούν να θεωρηθούν σχεδόν συμμετρικές.

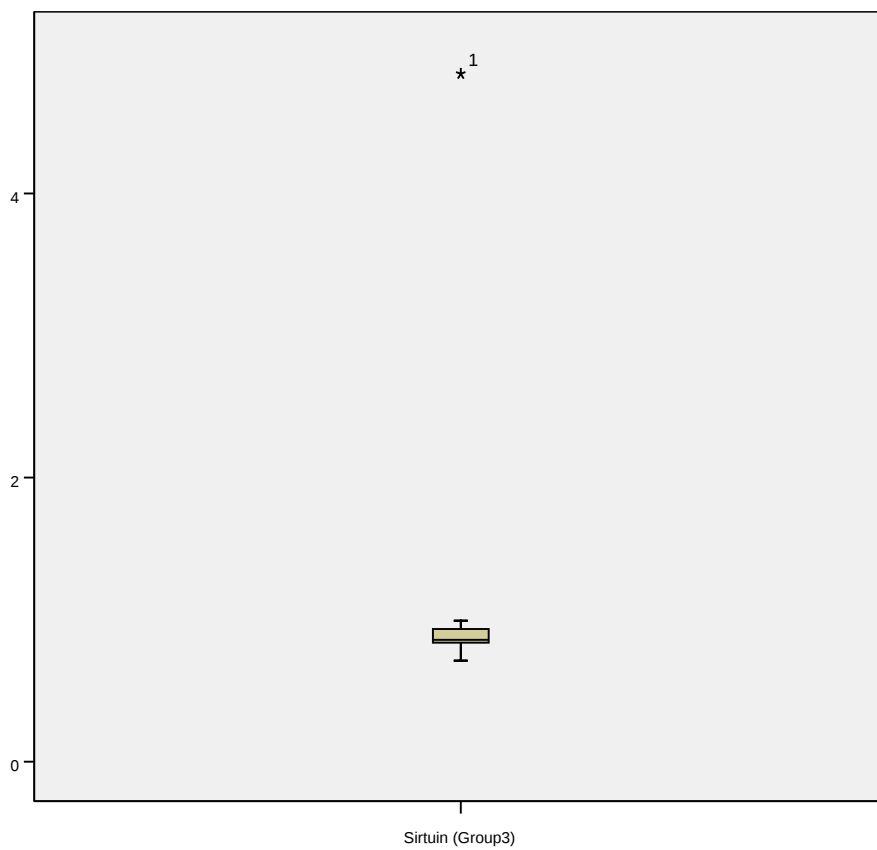
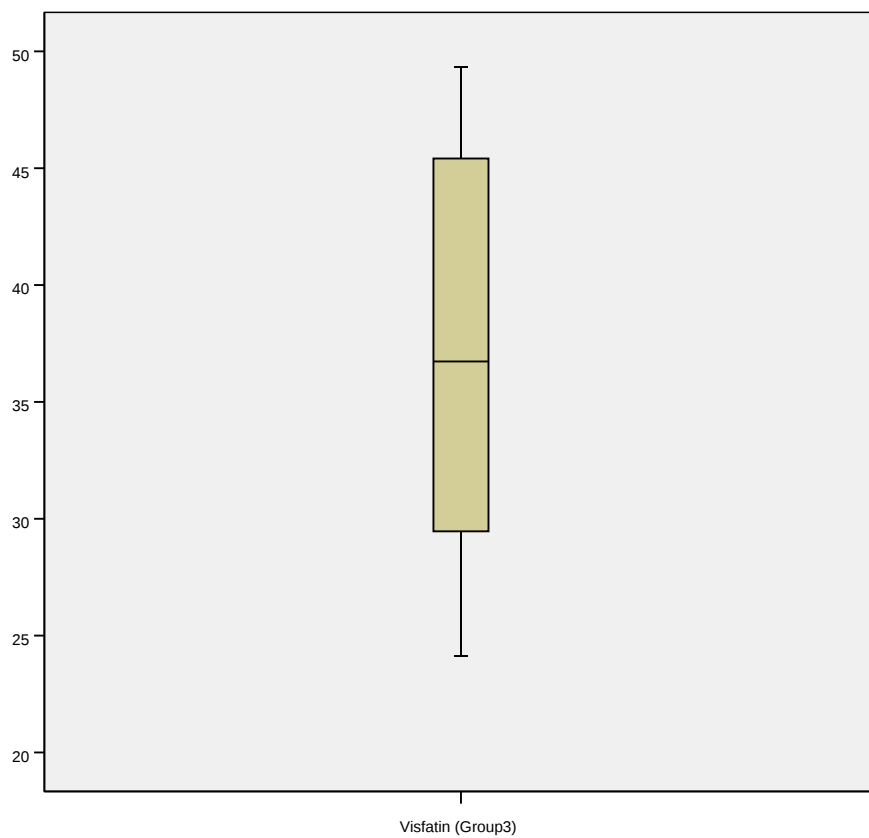
Θηκογράμματα Group 2 (Σχέδιο α.5)

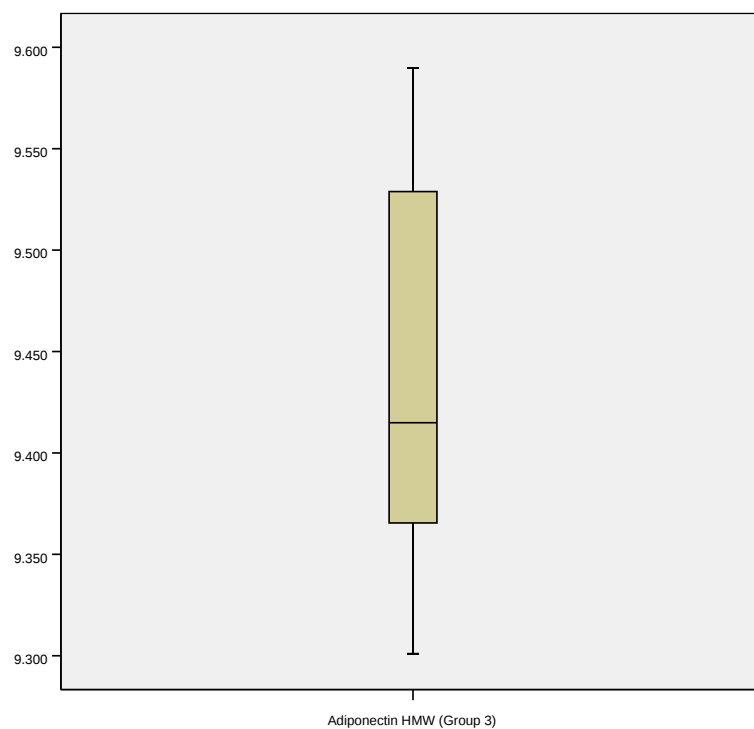
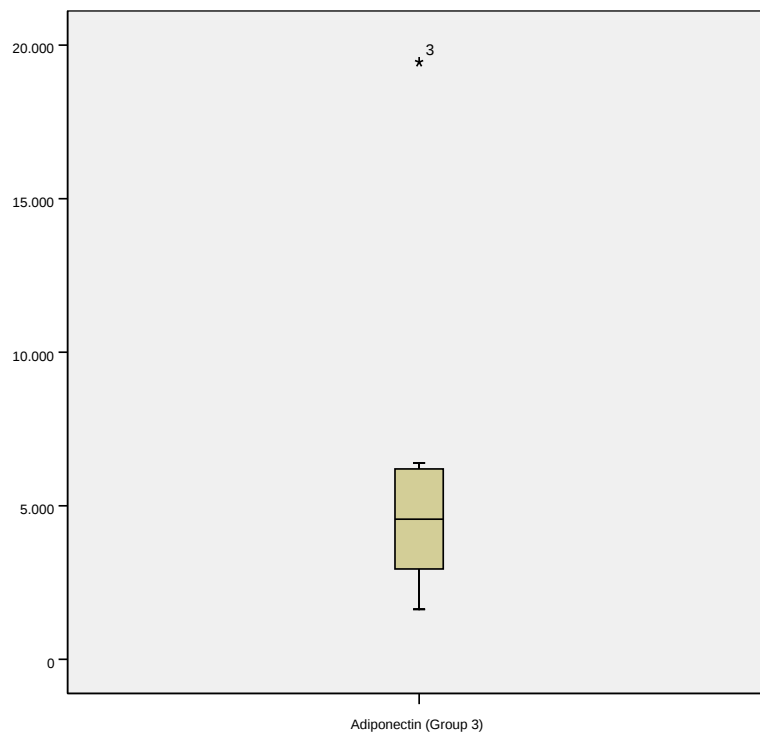




Από τα θηκογράμματα των τεσσάρων στοιχείων ελέγχου του Group 2, φαίνεται ότι οι κατανομές τους στα στοιχεία visfatin, sirtuin δεν έχουν εκτροπές από την κανονικότητα άρα μπορούν να θεωρηθούν σχεδόν συμμετρικές. Αντιθέτως η τιμές των Adiponectin και Adiponectin HMW έχουν αρκετά μεγάλη εκτροπή από την κανονικότητα.

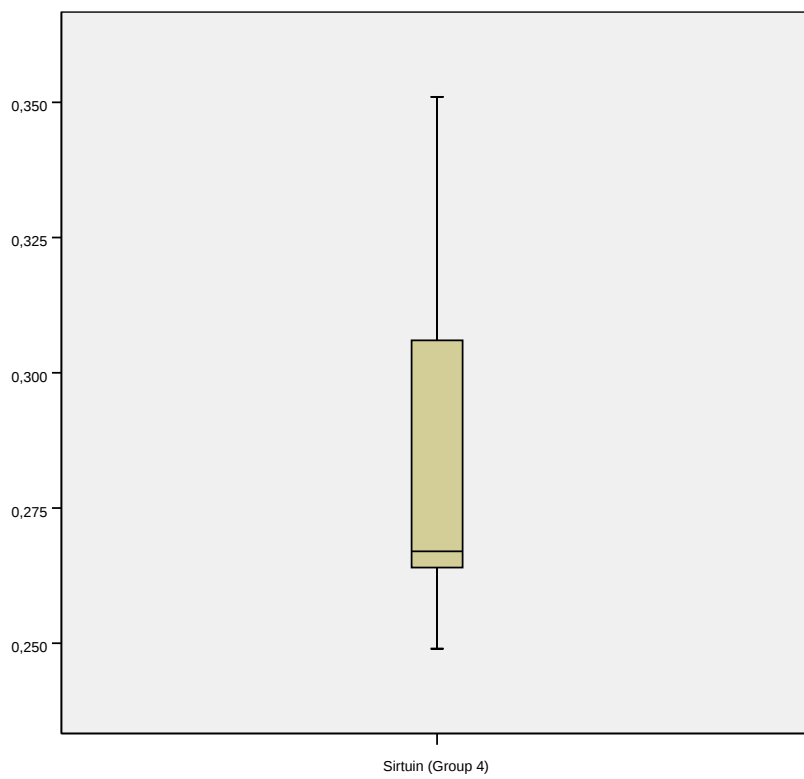
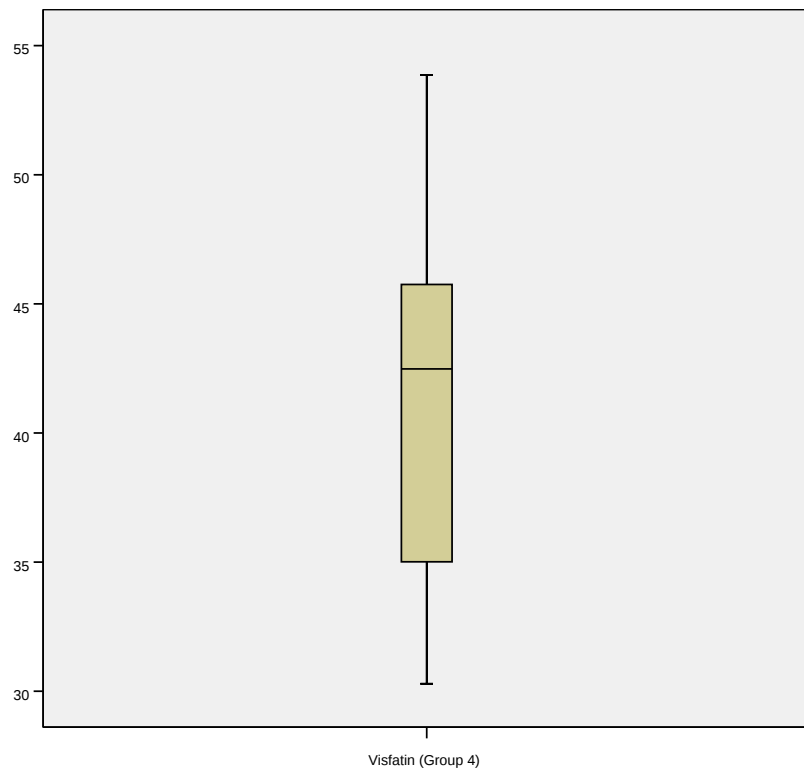
Θηκογράμματα Group 3 (Σχέδιο α.6)

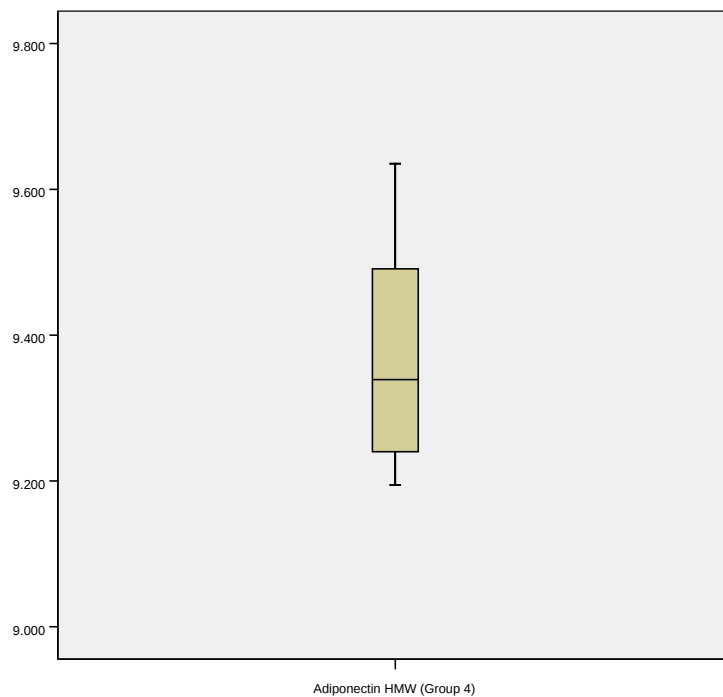
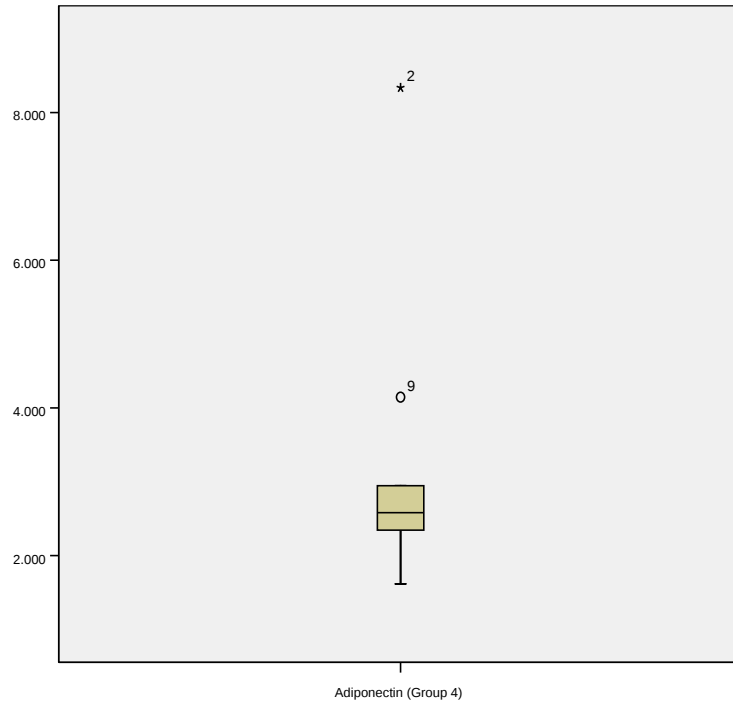




Από τα θηκογράμματα των τεσσάρων στοιχείων ελέγχου του Group 3 , φαίνεται ότι οι κατανομές των στοιχείων visfatin, sirtuin, Adiponectin δεν έχουν εκτροπές από την κανονικότητα άρα μπορούν να θεωρηθούν σχεδόν συμμετρικές. Αντιθέτως η τιμή της Adiponectin HMW δείχνει να έχει οριακή εκτροπή από την κανονικότητα.

Θηκογράμματα Group 4 (Σχέδιο α.7)





Από τα θηκογράμματα των τεσσάρων στοιχείων ελέγχου του Group 4, φαίνεται ότι οι κατανομές στα στοιχεία Adiponectin, Adiponectin HMW δεν έχουν εκτροπές από την κανονικότητα και οι κατανομές τους μπορούν να θεωρηθούν σχεδόν συμμετρικές. Αντιθέτως η τιμή της visfatin, sirtuin δείχνουν να έχουν οριακή εκτροπή από την κανονικότητα. Μετά και από τον έλεγχο του Kolmogorov-Smirnov Test (το οποίο αναλύεται εκτενέστερα στο μέρος Β΄) ως προς την κανονικότητα των κατανομών, προχωράμε στον έλεγχο συσχέτισης.

Έλεγχος συσχέτισης Τιμών

Control Group (Πίνακες α.8)

Correlations

		Visfatin (Control)	Sirtuin-1 (Control)
Visfatin (Control)	Pearson Correlation	1	-,100
	Sig. (2-tailed)		,850
	N	6	6
Sirtuin-1 (Control)	Pearson Correlation	-,100	1
	Sig. (2-tailed)	,850	
	N	6	6

Correlations

		Visfatin (Control)	Adiponectin (Control)
Visfatin (Control)	Pearson Correlation	1	,426
	Sig. (2-tailed)		,399
	N	6	6
Adiponectin (Control)	Pearson Correlation	,426	1
	Sig. (2-tailed)	,399	
	N	6	6

Correlations

		Visfatin (Control)	Adiponectin HMW (Control)
Visfatin (Control)	Pearson Correlation	1	-,480
	Sig. (2-tailed)		,335
	N	6	6
Adiponectin HMW (Control)	Pearson Correlation	-,480	1
	Sig. (2-tailed)	,335	
	N	6	6

Οι τιμές που εμφανίζονται στους παραπάνω πίνακες δεν μας υποδηλώνουν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στον τρόπο ανάπτυξης των τιμών της Visfatin στο δείγμα της Ομάδας Control καθώς ενώ φαίνεται να υπάρχουν δείκτες του Pearson (-0,100 , 0, 426, -0,480), αλλά ο δείκτης σημαντικότητας ($p=0,850$, $0,399$, $0,335$) είναι πολύ υψηλότερος του ορίου οπότε δεν δίνει σημαντικότητα στις τιμές αυτές.

Group 2(Πίνακες α.9)

Correlations

		Visfatin (Group2)	Sirtuin (Group2)
Visfatin (Group2)	Pearson Correlation	1	,172
	Sig. (2-tailed)		,684
	N	8	8
Sirtuin (Group2)	Pearson Correlation	,172	1
	Sig. (2-tailed)	,684	
	N	8	8

Correlations

			Visfatin (Group2)	Adiponectin (Group2)
Spearman's rho	Visfatin (Group2)	Correlation Coefficient	1,000	,714(*)
		Sig. (2-tailed)	.	,047
		N	8	8
	Adiponectin (Group2)	Correlation Coefficient	,714(*)	1,000
		Sig. (2-tailed)	,047	.
		N	8	8

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Correlations

			Visfatin (Group2)	Adiponectin HMW (Group2)
Spearman's rho	Visfatin (Group2)	Correlation Coefficient	1,000	,833(*)
		Sig. (2-tailed)	.	,010
		N	8	8
	Adiponectin HMW (Group2)	Correlation Coefficient	,833(*)	1,000
		Sig. (2-tailed)	,010	.
		N	8	8

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Στον παρόντα έλεγχο για τη 2^η Ομάδα εντοπίζουμε γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές της Visafatin με την Adiponectin (ισχυρή συσχέτιση +0,714) και στις Visafatin με την AdiponectinHMW(ισχυρή συσχέτιση +0,833)

Group 3 (Πίνακες α.10)

Correlations

		Visfatin (Group3)	Sirtuin (Group3)
Visfatin (Group3)	Pearson Correlation	1	-,025
	Sig. (2-tailed)		,952
	N	8	8
Sirtuin (Group3)	Pearson Correlation	-,025	1
	Sig. (2-tailed)	,952	
	N	8	8

Correlations

		Visfatin (Group3)	Adiponectin (Group 3)
Visfatin (Group3)	Pearson Correlation	1	-,437
	Sig. (2-tailed)		,279
	N	8	8
Adiponectin (Group 3)	Pearson Correlation	-,437	1
	Sig. (2-tailed)	,279	
	N	8	8

Correlations

			Visfatin (Group3)	Adiponectin (Group 3)
Spearman's rho	Visfatin (Group3)	Correlation Coefficient	1,000	-,024
		Sig. (2-tailed)	.	,955
		N	8	8
	Adiponectin (Group 3)	Correlation Coefficient	-,024	1,000
		Sig. (2-tailed)	,955	.
		N	8	8

Οι τιμές που εμφανίζονται στους παραπάνω πίνακες δεν μας υποδηλώνουν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στον τρόπο ανάπτυξης των τιμών της Visfatin στο δείγμα της Ομάδας 3 καθώς ενώ φαίνεται να υπάρχουν δείκτες του Pearson (-0,025 , -0,437) και του Spearman (-0,24) πάρα ταύτα ο δείκτης σημαντικότητας ($p = 0,952$, $0,279$, $0,955$) είναι πολύ υψηλότερος του ορίου.

Group 4 (Πίνακες α.11)

Correlations

			Visfatin (Group 4)	Sirtuin (Group 4)
Spearman's rho	Visfatin (Group 4)	Correlation Coefficient	1,000	,294
		Sig. (2-tailed)	.	,442
		N	9	9
	Sirtuin (Group 4)	Correlation Coefficient	,294	1,000
		Sig. (2-tailed)	,442	.
		N	9	9

Correlations

			Visfatin (Group 4)	Adiponectin (Group 4)
Spearman's rho	Visfatin (Group 4)	Correlation Coefficient	1,000	-,267
		Sig. (2-tailed)	.	,488
		N	9	9
	Adiponectin (Group 4)	Correlation Coefficient	-,267	1,000
		Sig. (2-tailed)	,488	.
		N	9	9

Correlations

			Visfatin (Group 4)	Adiponectin HMW (Group 4)
Spearman's rho	Visfatin (Group 4)	Correlation Coefficient	1,000	-,234
		Sig. (2-tailed)	.	,544
		N	9	9
	Adiponectin HMW (Group 4)	Correlation Coefficient	-,234	1,000
		Sig. (2-tailed)	,544	.
		N	9	9

Οι τιμές που εμφανίζονται στους παραπάνω πίνακες δεν μας υποδηλώνουν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στον τρόπο ανάπτυξης των τιμών της Visfatin στο δείγμα της Ομάδας Control καθώς ενώ φαίνεται να υπάρχουν αρνητικοί δείκτες του Pearson (-0,025 , -0,437) και του Spearman (-0,24) πάρα ταύτα ο δείκτης σημαντικότητας($p = 0,952$, $0,279$, $0,955$) είναι πολύ υψηλότερος του ορίου.

One Sample T-test

Έλεγχος της ισότητας του πληθυσμιακού μέσου της εκάστοτε μέτρησης με την ευρεθείσα Μέση Τιμή αντίστοιχων γκρούπ.

Το συγκεκριμένο τεστ προϋποθέτει την κανονική κατανομή των τιμών του δείγματος. Παράλληλα όμως είναι και αρκετά ανθεκτικό σε εκτροπές από την κανονικότητα οπότε μας αρκεί η κατανομή της μεταβλητής να εμφανίζει στοιχειώδη συμμετρία. Η παρουσίαση των θηκογραμμάτων και ο έλεγχος Kolmogorov-Smirnov (που περιγράφουμε αναλυτικά στο Β Μέρος) που κάναμε παραπάνω μας καλύπτει απόλυτα ως προετοιμασία για την χρήση του ακόλουθου ελέγχου.

Group 2 (σε σχέση με Control Group)

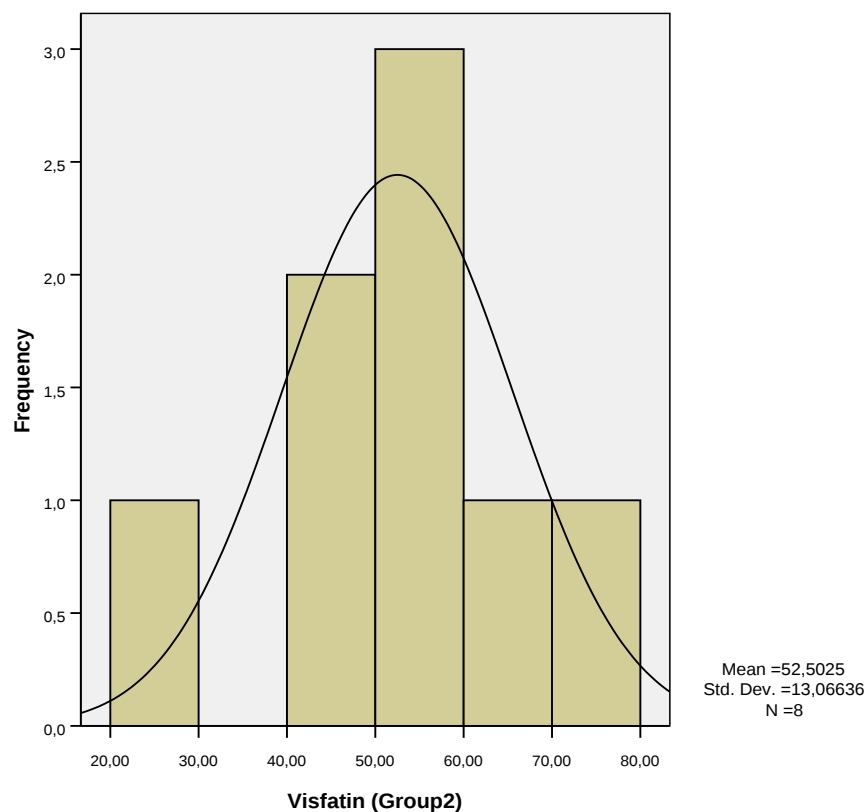
Visfatin

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Visfatin (Group2)	8	52,5025	13,06636	4,61966

One-Sample Test

	Test Value = 41.88					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Visfatin (Group2)	2,299	7	,055	10,62250	-,3013	21,5463



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Visfatin ανάμεσα στην ομάδα 2 και στην ομάδα Ελέγχου (Control Group) στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν μικρές εκτροπές σε κάποιες τιμές της 2^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην Ομάδα Ελέγχου (Control Group). Η δειγματική μέση τιμή Visfatin είναι 52,50 με τυπική απόκλιση 13,066. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 41,88 ($t = 0,700$, $p = 0,504$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Visfatin της ομάδας 2 **δεν διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 41,88 της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο 10,62.

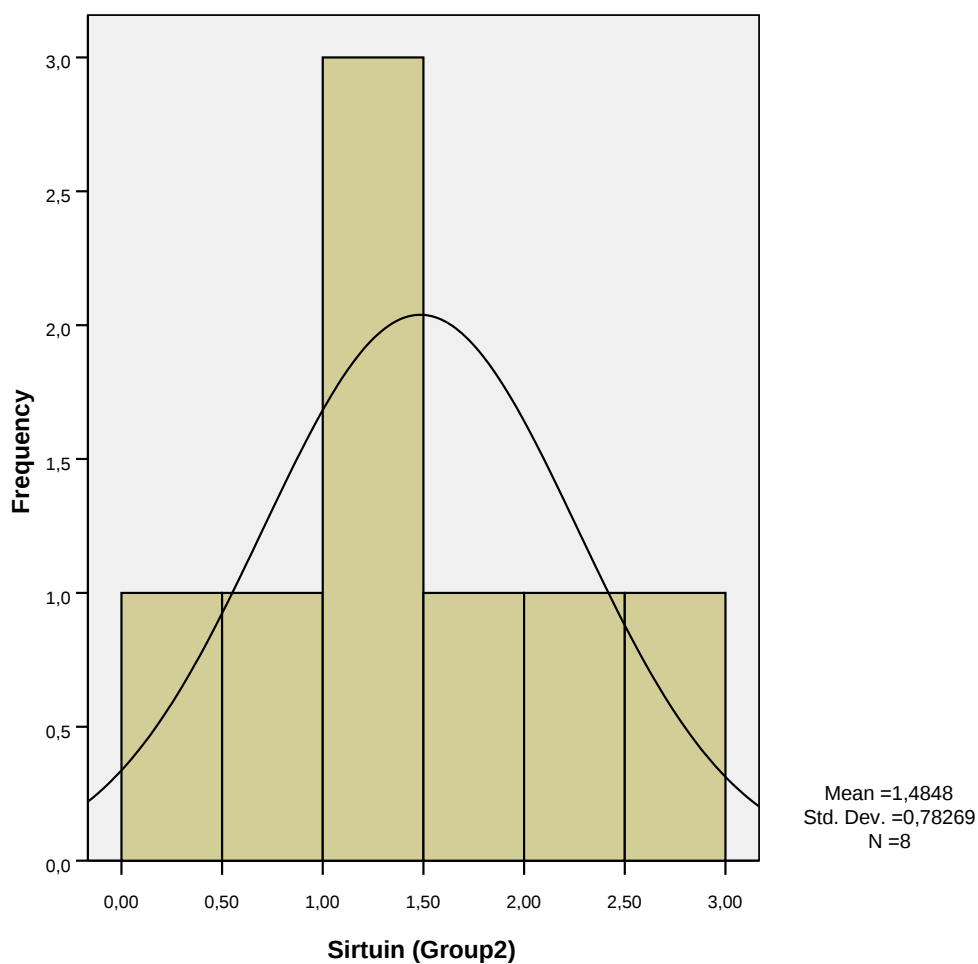
Sirtuin

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Sirtuin (Group2)	8	1,4848	,78269	,27672

One-Sample Test

	Test Value = 0.49					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Sirtuin (Group2)	3,595	7	,009	,99475	,3404	1,6491



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Sirtuin ανάμεσα στην ομάδα 2 και στην ομάδα Ελέγχου (Control Group) στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν μικρές εκτροπές σε κάποιες τιμές της 2^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην Ομάδα Ελέγχου (Control Group). Η δειγματική μέση τιμή Sirtuin είναι **1.48** με τυπική απόκλιση **0,78**. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 0,49 ($t = 3,595$, $p = 0,009$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Sirtuin της ομάδας 2 **δεν διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **41.88** της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **0,995**.

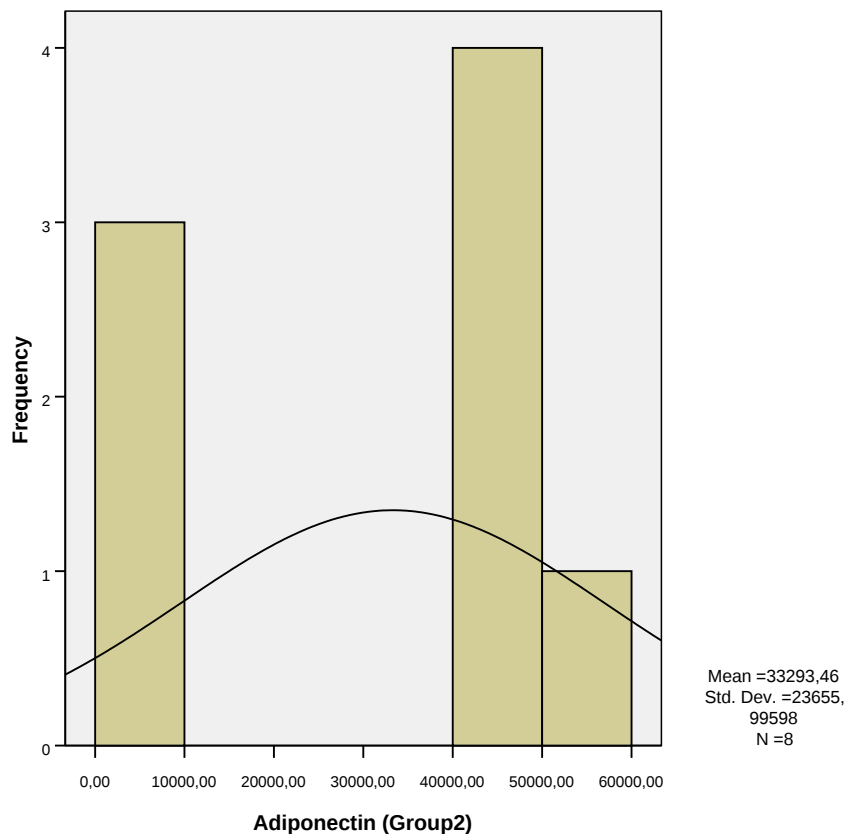
Adiponectin

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Adiponectin (Group2)	8	33293,4600	23655,99598	8363,65759

One-Sample Test

	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Adiponectin (Group2)	3,371	7	,012	28195,22000	8418,3124	47972,1276



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Adiponectin ανάμεσα στην ομάδα 2 και στην ομάδα Ελέγχου (Control Group) στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν μεγάλες εκτροπές σε κάποιες τιμές της 2^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην Ομάδα Ελέγχου (Control Group). Η δειγματική μέση τιμή Adiponectin είναι **33293,46** με τυπική απόκλιση **23655,995**. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή **5098,24** ($t = 3,371$, $p = 0,012$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Adiponectin της ομάδας 2 **δεν διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **41.88** της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **28195,22**.

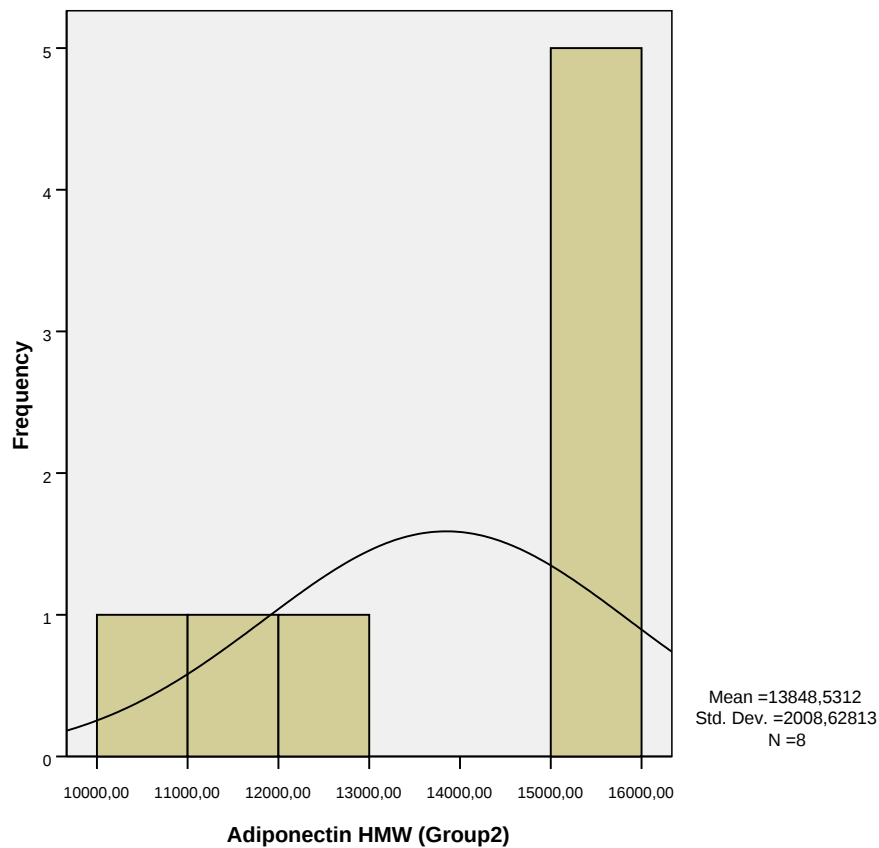
Adiponectin HWM

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Adiponectin HMW (Group2)	8	13848,5313	2008,62813	710,15728

One-Sample Test

	Test Value = 9530.17					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Adiponectin HMW (Group2)	6,081	7	,001	4318,36125	2639,1061	5997,6164



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Adiponectin HMW ανάμεσα στην ομάδα 2 και στην ομάδα Ελέγχου (Control Group) στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν μεγάλες εκτροπές σε κάποιες τιμές της 2^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην Ομάδα Ελέγχου (Control Group). Η δειγματική μέση τιμή Adiponectin WHM είναι **13848,531** με τυπική απόκλιση **2008,63**. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή **9530,17** ($t = 6,081$, $p = 0,001$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Adiponectin WHM της ομάδας 2 **διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **41.88** της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **28195,22**.

Group 3 (σε σχέση με Group 2)

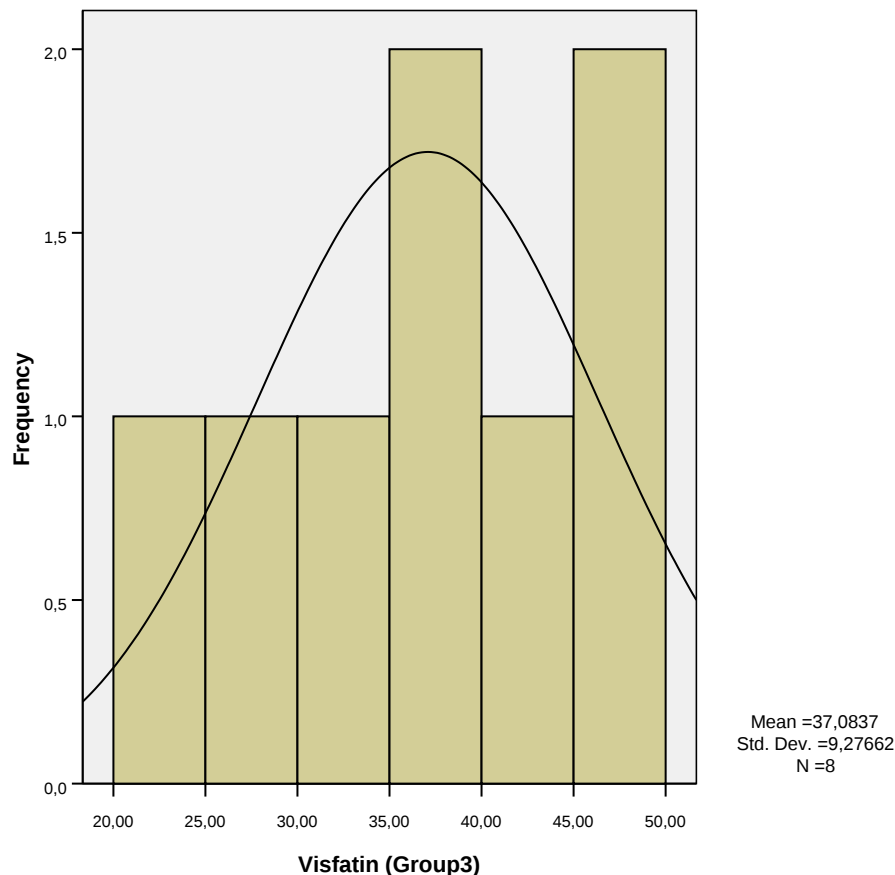
Visfatin

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Visfatin (Group3)	8	37,0838	9,27662	3,27978

One-Sample Test

	Test Value = 52.50					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Visfatin (Group3)	-4,700	7	,002	-15,41625	-23,1717	-7,6608



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Visfatin ανάμεσα στην ομάδα 3 και στην ομάδα 2 στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές της 2^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην Ομάδα 2. Η δειγματική μέση τιμή Visfatin είναι **37,08** με τυπική απόκλιση **9,277**. Η τιμή αυτή **διαφέρει** στατιστικά σημαντικά από την τιμή **52,50** ($t = -4,7$, $p = 0,002$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Visfatin της ομάδας 3 **διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **52,50** της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **-15,42**.

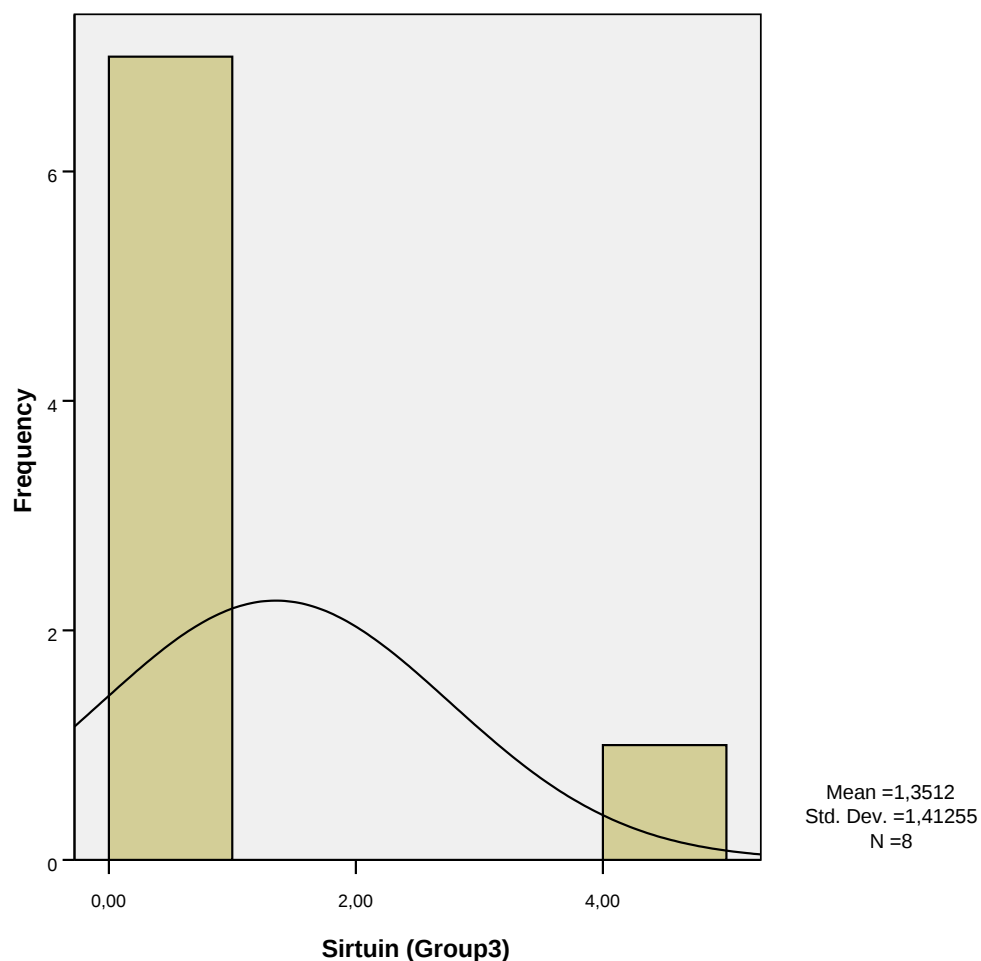
Sirtuin

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Sirtuin (Group3)	8	1,3513	1,41255	,49941

One-Sample Test

	Test Value = 1.49					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Sirtuin (Group3)	-,278	7	,789	-,13875	-1,3197	1,0422



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Sirtuin ανάμεσα στην ομάδα 3 και στην ομάδα 2 στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές της 2^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην Ομάδα 2. Η δειγματική μέση τιμή Sirtuin είναι **1,35** με τυπική απόκλιση **1,41**. Η τιμή αυτή **δεν διαφέρει** στατιστικά σημαντικά από την τιμή **1,49** ($t = -0,278$, $p = 0,789$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Sirtuin της ομάδας 3 **δεν διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **1,49** της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **-0,13875**.

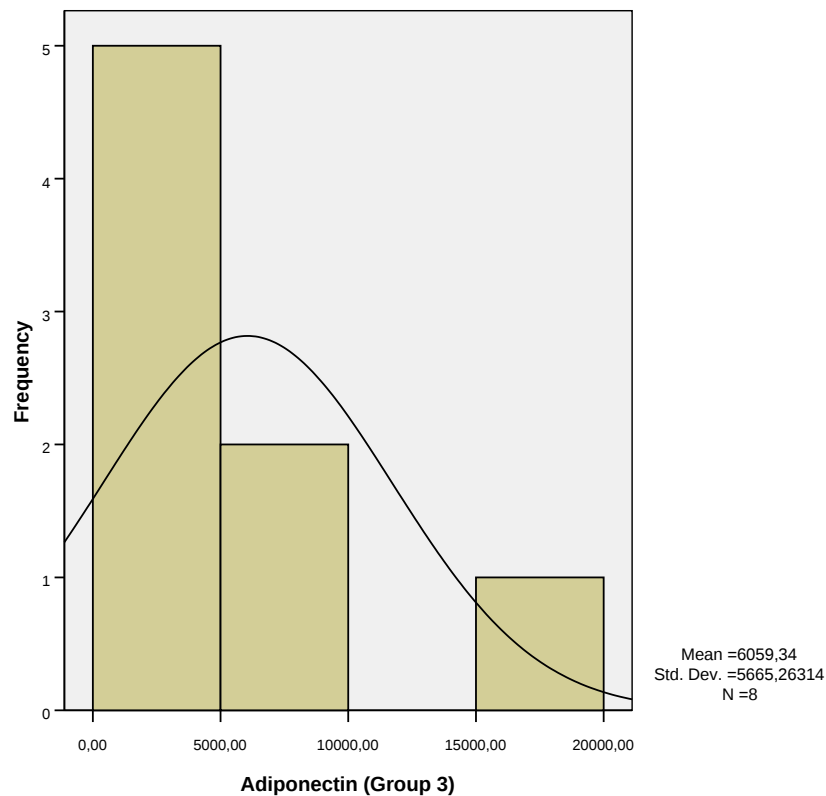
Adiponectin

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Adiponectin (Group 3)	8	6059,3400	5665,26314	2002,97299

One-Sample Test

	Test Value = 33293.46					
					95% Confidence Interval of the Difference	
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Lower	Upper
Adiponectin (Group 3)	-13,597	7	,000	27234,12000	31970,3985	22497,8415



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Adiponectin ανάμεσα στην ομάδα 3 και στην ομάδα 2 στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν αρκετά σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές της 2^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην Ομάδα 2. Η δειγματική μέση τιμή Adiponectin είναι **6059,34** με τυπική απόκλιση **5665,263**. Η τιμή αυτή **διαφέρει** στατιστικά σημαντικά **σε μεγάλο βαθμό** από την τιμή **33293,46** ($t = -13,597$, $p = 0,000$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Adiponectin της ομάδας 3 **διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **33293,46** της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **-27234,12**

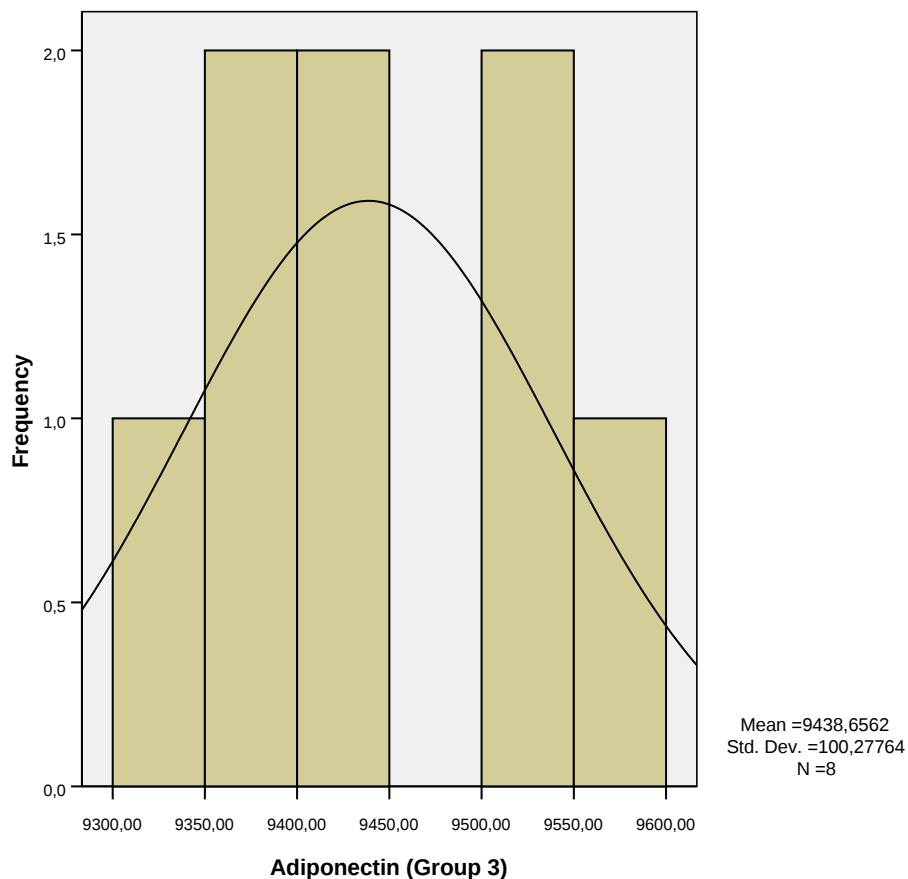
Adiponectin HMW

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Adiponectin HMW (Group 3)	8	9438,6563	100,27764	35,45350

One-Sample Test

	Test Value = 13848.53					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper
Adiponectin HMW (Group 3)	-124,385	7	,000	4409,87375	4493,7080	4326,0395



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Adiponectin HMW ανάμεσα στην ομάδα 3 και στην ομάδα 2 στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν αρκετές εκτροπές σε κάποιες τιμές της 2^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην Ομάδα 2. Η δειγματική μέση τιμή Adiponectin HMW είναι **9438,66** με τυπική απόκλιση **100,2776**. Η τιμή αυτή **διαφέρει** στατιστικά σημαντικά **σε μεγάλο βαθμό** από την τιμή **13848,53** ($t = -124,385$, $p = 0,000$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Adiponectin HMW της ομάδας 3 **διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **13848,53** της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **-4409,87375**

Group 4 (σε σχέση με Group 2)

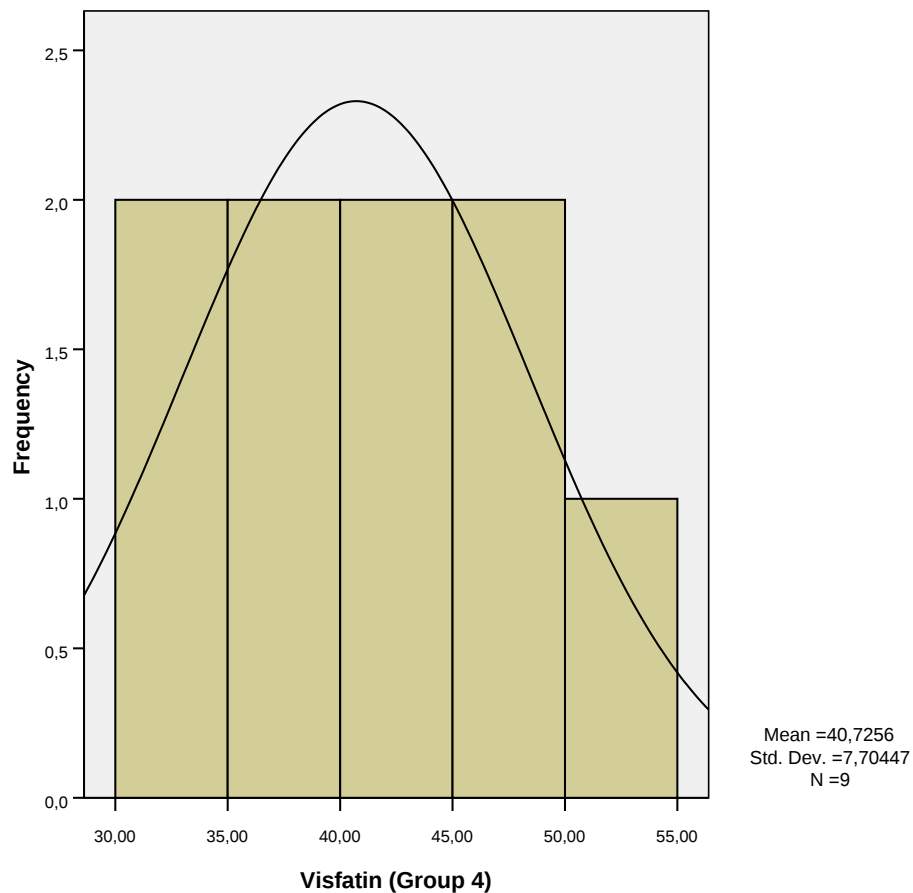
Visfatin

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Visfatin (Group 4)	9	40,7256	7,70447	2,56816

One-Sample Test

	Test Value = 52.50					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Visfatin (Group 4)	-4,585	8	,002	-11,77444	-17,6966	-5,8523



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Visfatin ανάμεσα στην ομάδα 4 και στην ομάδα 2 στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν μικρές εκτροπές σε κάποιες τιμές της 4^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Η δειγματική μέση τιμή Visfatin είναι **40,73** με τυπική απόκλιση **7,7**. Η τιμή αυτή **διαφέρει** στατιστικά σημαντικά από την τιμή **52,50** ($t = -4,585$, $p = 0,002$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Visfatin της ομάδας 4 **διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **52,50** της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **-11,77**.

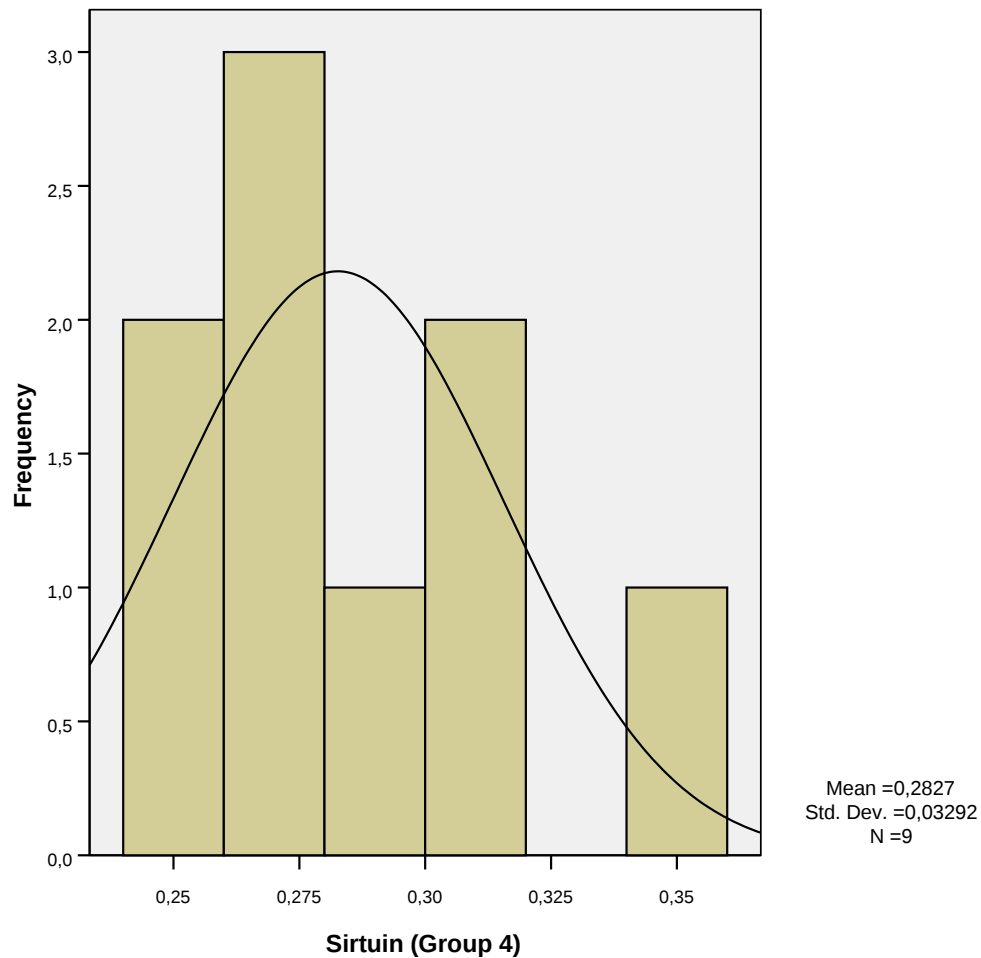
Sirtuin

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Sirtuin (Group 4)	9	,2827	,03292	,01097

One-Sample Test

	Test Value = 1.49					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Sirtuin (Group 4)	-110,010	8	,000	-1,20733	-1,2326	-1,1820



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Sirtuin ανάμεσα στην ομάδα 4 και στην ομάδα 2 στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές σε κάποιες τιμές της 4^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Η δειγματική μέση τιμή Sirtuin είναι **0,2827** με τυπική απόκλιση **0,03292**. Η τιμή αυτή **διαφέρει** στατιστικά σημαντικά από την τιμή **1,49** ($t = -110,010$, $p = 0,000$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Sirtuin της ομάδας 4 **διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **1,49** της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **-1,20733**.

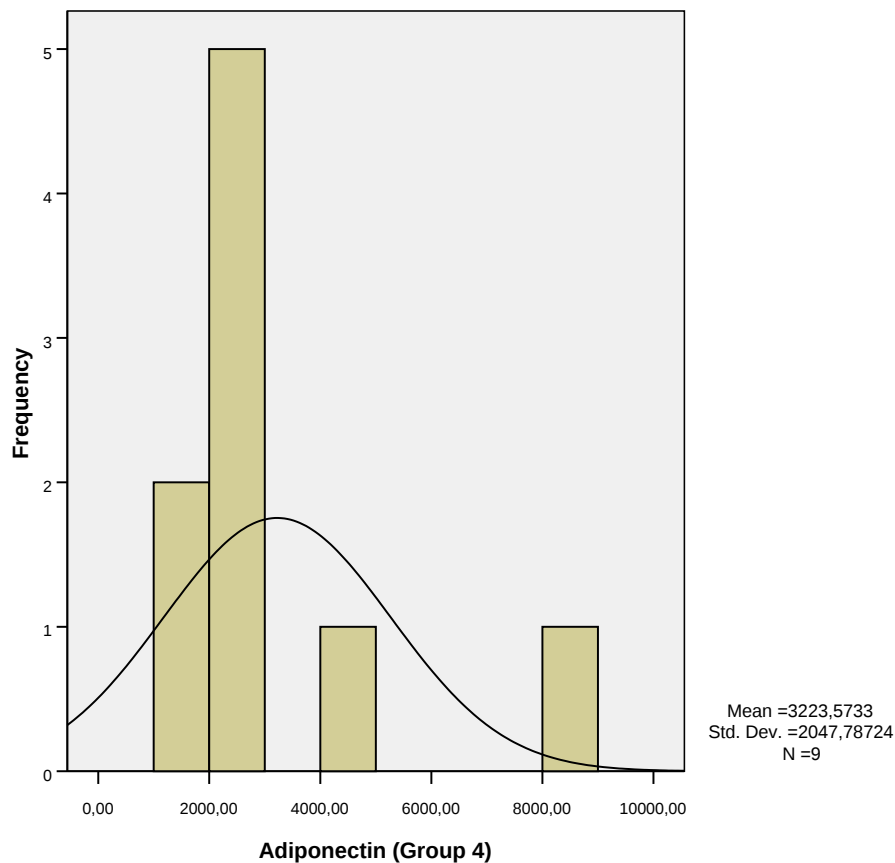
Adiponectin

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Adiponectin (Group 4)	9	3223,5733	2047,78724	682,59575

One-Sample Test

	Test Value = 33293.46					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Adiponectin (Group 4)	-44,052	8	,000	30069,88667	31643,9553	28495,8181



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Adiponectin ανάμεσα στην ομάδα 4 και στην ομάδα 2 στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές σε κάποιες τιμές της 4^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Η δειγματική μέση τιμή Adiponectin είναι **3223,57** με τυπική απόκλιση **2047,787**. Η τιμή αυτή **διαφέρει** στατιστικά σημαντικά από την τιμή **33293,46** ($t = -44,052$, $p = 0,000$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Adiponectin της ομάδας 4 **διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **33293,46** της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **30069,89**.

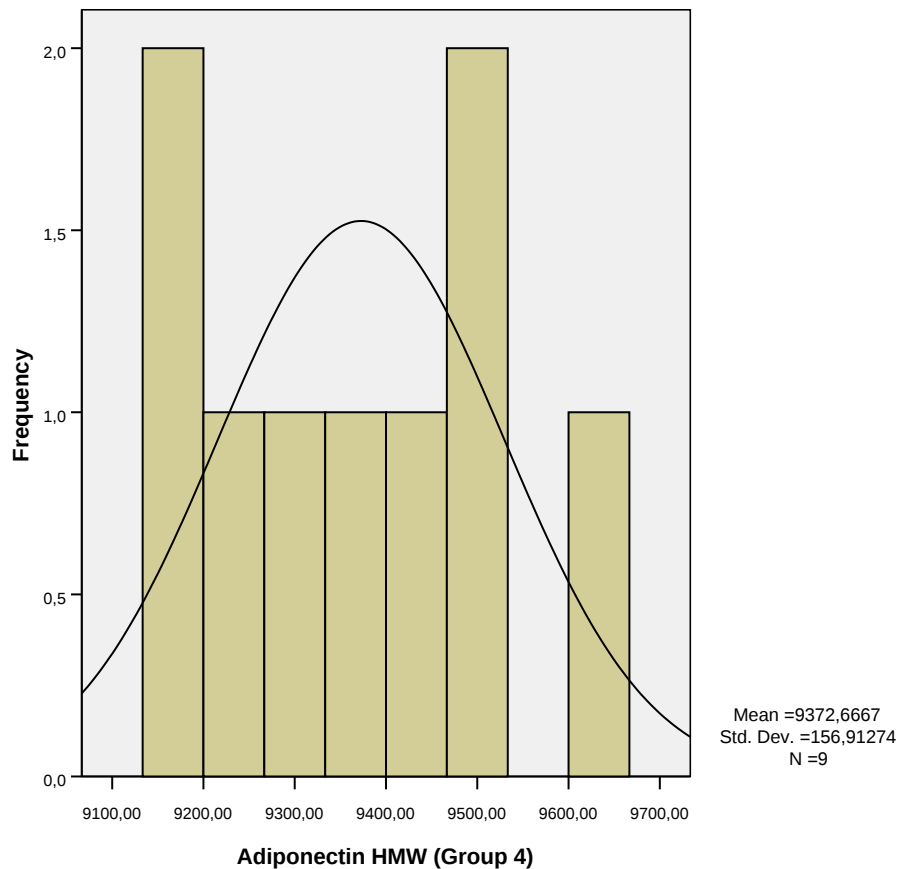
Adiponectin HMW

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Adiponectin HMW (Group 4)	9	9372,6667	156,91274	52,30425

One-Sample Test

	Test Value = 13848.53					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Adiponectin HMW (Group 4)	-85,574	8	,000	4475,86333	4596,4771	4355,2495



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Adiponectin HMW ανάμεσα στην ομάδα 4 και στην ομάδα 2 στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές σε κάποιες τιμές της 4^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Η δειγματική μέση τιμή Adiponectin HMW είναι **9372,67** με τυπική απόκλιση **156,91**. Η τιμή αυτή **διαφέρει** στατιστικά σημαντικά από την τιμή **13848,53** ($t = -85,574$, $p = 0,000$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Adiponectin HMW της ομάδας 4 **διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **13848,53** της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **4475,86**.

Group 4 (σε σχέση με Group 3)

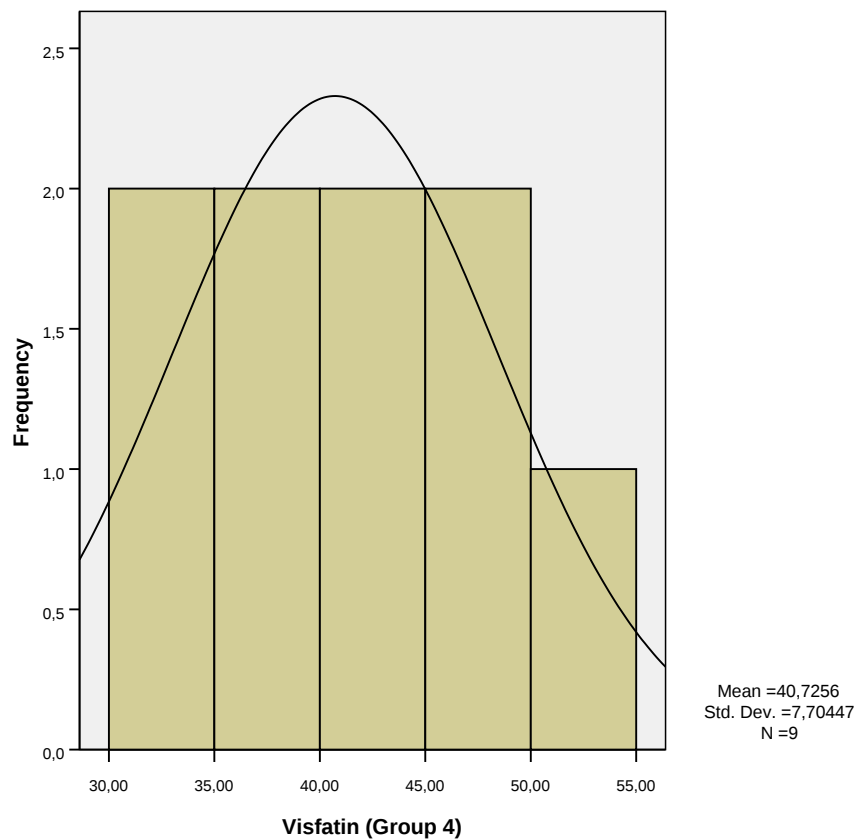
Visfatin

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Visfatin (Group 4)	9	40,7256	7,70447	2,56816

One-Sample Test

	Test Value = 37.08					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Visfatin (Group 4)	1,420	8	,194	3,64556	-2,2766	9,5677



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Visfatin ανάμεσα στην ομάδα 4 και στην ομάδα 3 στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν μικρές εκτροπές σε κάποιες τιμές της 4^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 3. Η δειγματική μέση τιμή Visfatin είναι **40,73** με τυπική απόκλιση **7,7**. Η τιμή αυτή δεν **διαφέρει** στατιστικά σημαντικά από την τιμή **37,08** ($t = 1,420$, $p = 0,194$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Visfatin της ομάδας 4 δεν **διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **37,08** της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **3,64556**.

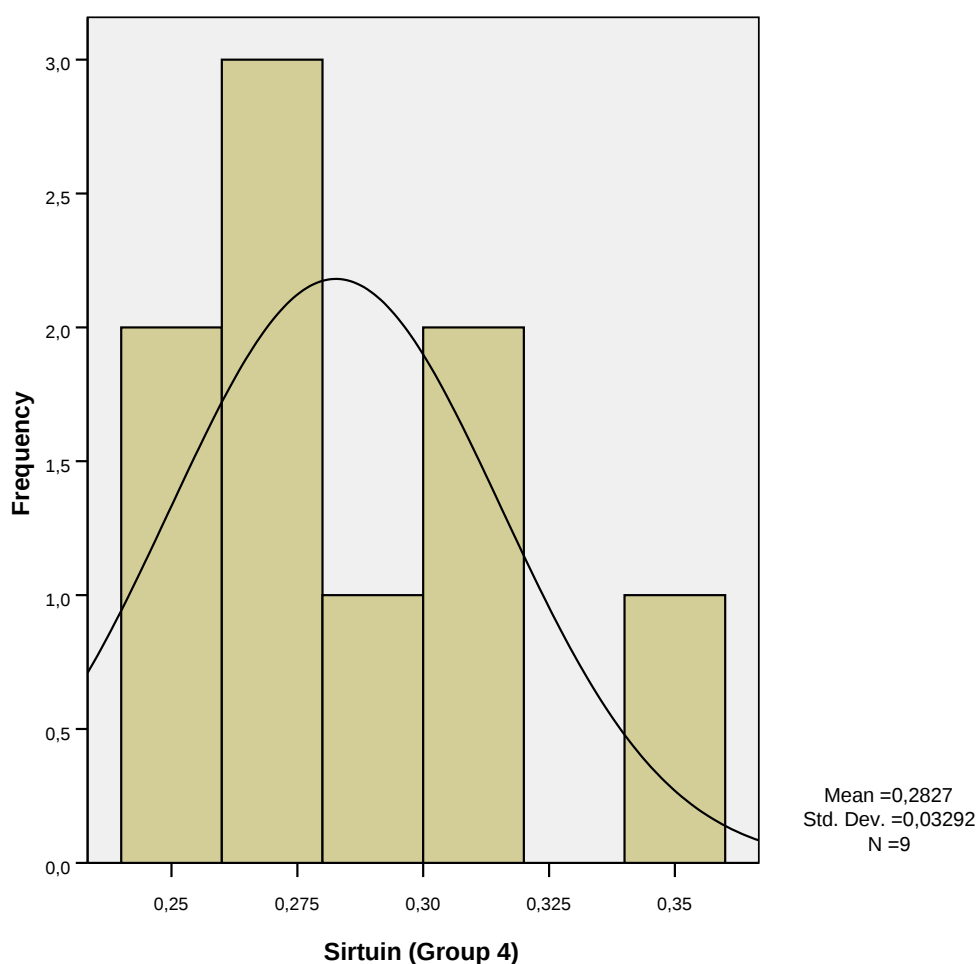
Sirtuin

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Sirtuin (Group 4)	9	,2827	,03292	,01097

One-Sample Test

	Test Value = 1.35					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Sirtuin (Group 4)	-97,254	8	,000	-1,06733	-1,0926	-1,0420



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Sirtuin ανάμεσα στην ομάδα 4 και στην ομάδα 3 στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν μικρές εκτροπές σε κάποιες τιμές της 4^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 3. Η δειγματική μέση τιμή Sirtuin είναι **0.2827** με τυπική απόκλιση **0,3292**. Η τιμή αυτή **διαφέρει** στατιστικά σημαντικά από την τιμή **1,35** ($t = -97,254$, $p = 0,000$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Sirtuin της ομάδας 4 **διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **37,08** της ομάδας 3. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **-1,067**.

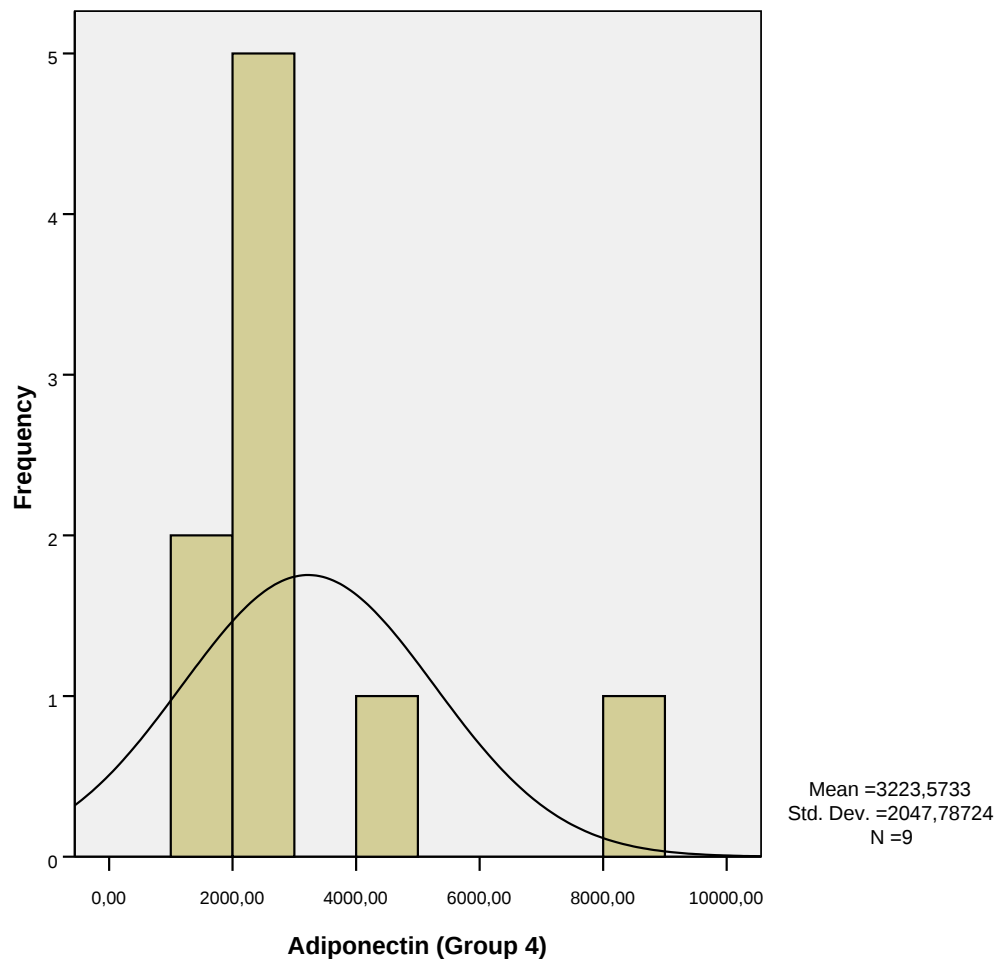
Adiponectin

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Adiponectin (Group 4)	9	3223,5733	2047,78724	682,59575

One-Sample Test

	Test Value = 6059.34					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Adiponectin (Group 4)	-4,154	8	,003	-2835,76667	-4409,8353	-1261,6981



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Adiponectin ανάμεσα στην ομάδα 4 και στην ομάδα 3 στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές σε κάποιες τιμές της 4^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 3. Η δειγματική μέση τιμή Adiponectin είναι **3223,57** με τυπική απόκλιση **2047,79**. Η τιμή αυτή **διαφέρει** στατιστικά σημαντικά από την τιμή **6059,34** ($t = -4,154$, $p = 0,003$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Adiponectin της ομάδας 4 **διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **6059,34** της ομάδας 3. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **-2835,77**.

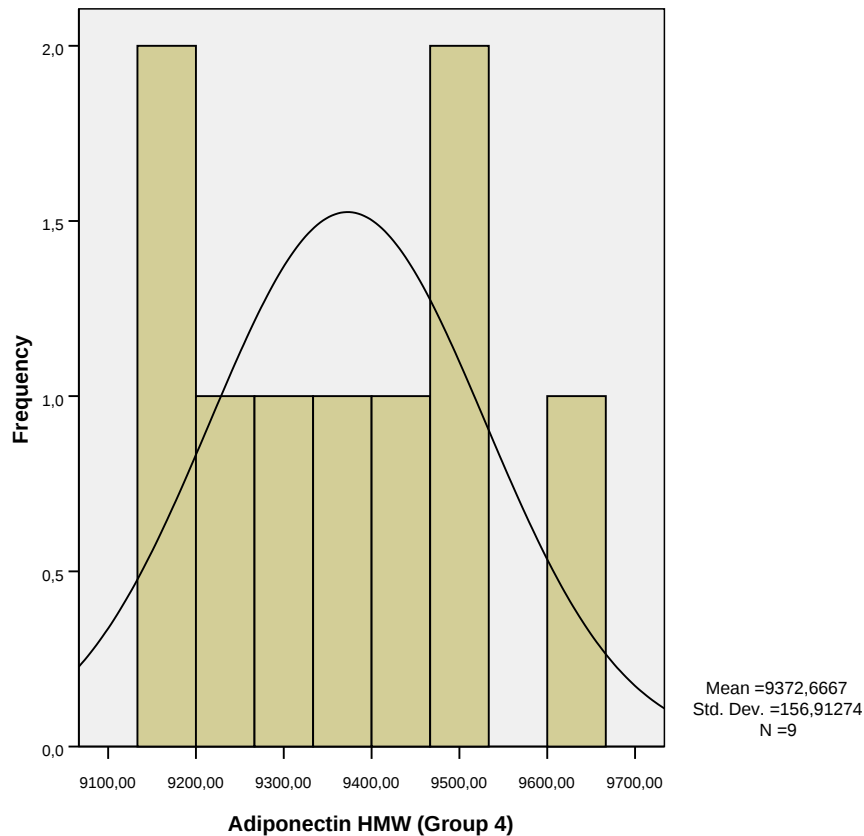
Adiponectin HMW

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Adiponectin HMW (Group 4)	9	9372,6667	156,91274	52,30425

One-Sample Test

	Test Value = 9438.66					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Adiponectin HMW (Group 4)	-1,262	8	,243	-65,99333	-186,6071	54,6205



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ουσίας Adiponectin HMW ανάμεσα στην ομάδα 4 και στην ομάδα 3 στην 12^η εβδομάδα του πειράματος. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές σε κάποιες τιμές της 4^{ης} ομάδας από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 3. Η δειγματική μέση τιμή Adiponectin HMW είναι **9372,67** με τυπική απόκλιση **156,91**. Η τιμή αυτή **δεν διαφέρει** στατιστικά σημαντικά από την τιμή **9438,66** ($t = -1,262$, $p = 0,243$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Adiponectin HMW της ομάδας 4 **διαφέρει** σημαντικά από την φυσιολογική τιμή **9438,66** της ομάδας 3. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται στο **-65,99**.

Μέρος Β'

Μέση τιμή Control Groups,Θηκογράμματα

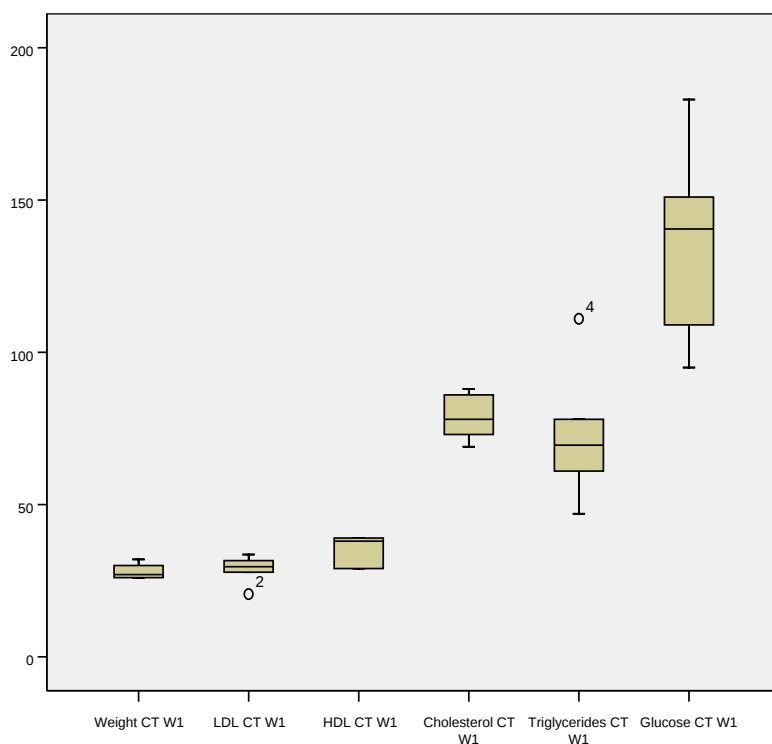
Κάνοντας χρήση της διαδικασίας **Frequencies** θα πάρουμε τις μέσες τιμές των Control Groups. Στην συγκεκριμένη περίπτωση σαν Control μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η μέτρηση στην εβδομάδα 1 (έναρξη πειράματος) που έχει γίνει πριν από την χορήγηση οποιασδήποτε αγωγής στα πειραματόζωα για να συγκρίνουμε και την μεταβολή του βάρους τους. Ενώ με τα θηκογράμματα και την εφαρμογή της μεθόδου Kolmogorov-Smirnov θα ελέγξουμε κατά πόσο είναι κανονική η κατανομή των τιμών εντός του δείγματος (ο έλεγχος θα αφορά τις τιμές της διαφοράς εβδομάδα1 με εβδομάδα 12) ώστε να εφαρμόσουμε το One Sample T-test.

Control Group

Εβδομάδα 1

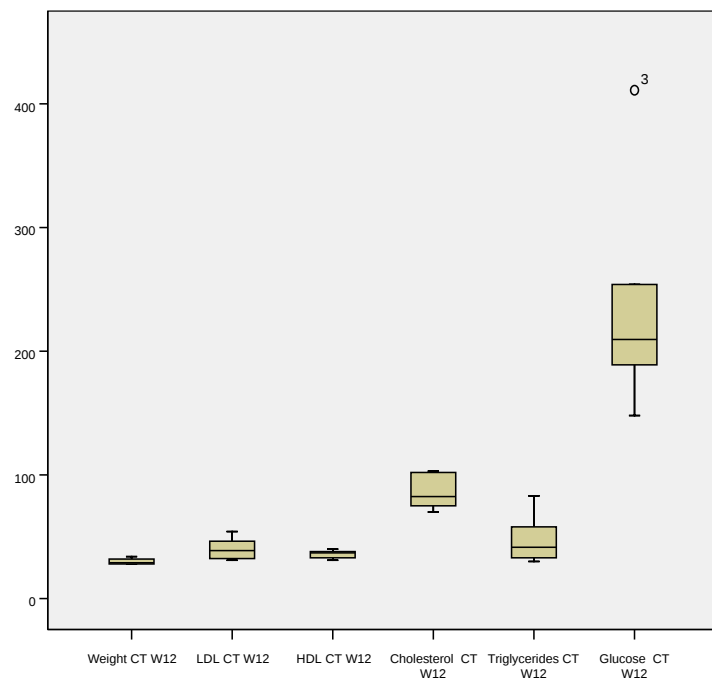
Statistics

		Weight CT W1	LDL CT W1	HDL CT W1	Cholesterol CT W1	Triglycerides CT W1	Glucose CT W1
N	Valid	6	6	6	6	6	6
	Missing	4	4	4	4	4	4
Mean		28,0000	28,8000	35,3333	78,6667	72,6667	136,5000



Statistics

		Weight CT W12	LDL CT W12	HDL CT W12	Cholesterol CT W12	Triglycerides CT W12	Glucose CT W12
N	Valid	6	6	6	6	6	6
	Missing	4	4	4	4	4	4
Mean		30,0000	40,2667	36,0000	85,8333	47,8333	236,8333

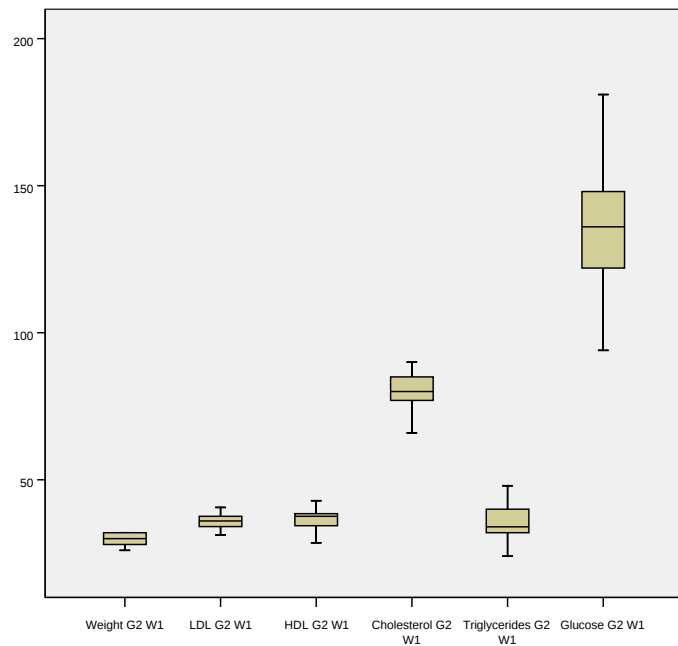


Group 2

Εβδομάδα 1

Statistics

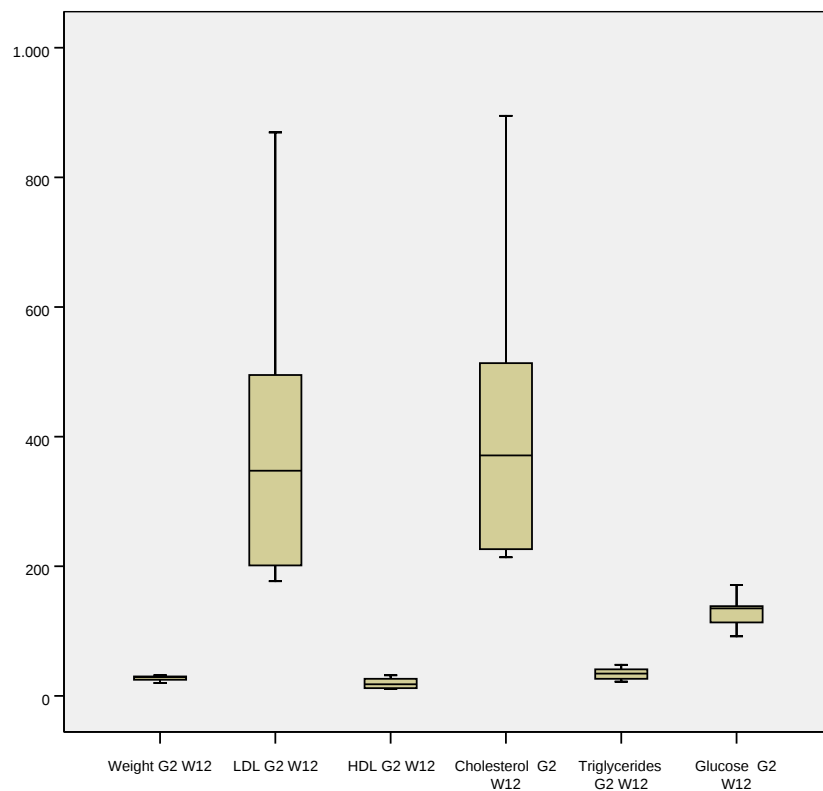
		Weight G2 W1	LDL G2 W1	HDL G2 W1	Cholesterol G2 W1	Triglycerides G2 W1	Glucose G2 W1
N	Valid	9	9	9	9	9	9
	Missing	1	1	1	1	1	1
Mean		29,7778	35,9000	36,8889	79,8889	35,5556	136,3333



Εβδομάδα 12

Statistics

		Weight G2 W12	LDL G2 W12	HDL G2 W12	Cholesterol G2 W12	Triglycerides G2 W12	Glucose G2 W12
N	Valid	8	8	8	8	8	8
	Missing	2	2	2	2	2	2
Mean		27,5000	391,7500	19,5000	416,3750	34,2500	129,6250



One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		diffWeightG2	diffLdlG2	diffHdlG2	diffCholG2	diffTglG2	diffGlulG2
N		8	8	8	8	8	8
Normal Parameters(a,b)	Mean	-2,5000	355,7750	-17,1875	336,6250	-1,2500	-5,2500
	Std. Deviation	3,16228	233,65727	8,03802	230,92357	8,63134	42,65057
Most Extreme Differences	Absolute	,285	,193	,209	,205	,166	,167
	Positive	,215	,193	,209	,205	,118	,167
	Negative	-,285	-,182	-,148	-,195	-,166	-,135
Kolmogorov-Smirnov Z		,807	,546	,592	,581	,470	,473
Asymp. Sig. (2-tailed)		,532	,926	,874	,889	,980	,978

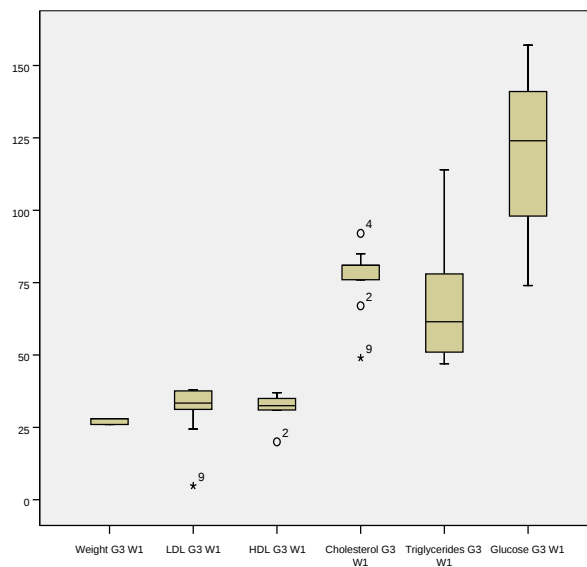
Όπως βλέπουμε το αποτέλεσμα του Kolmogorov-Smirnov Test δεν δείχνει σημαντικό (βάση των τιμών των Z και p) οπότε προχωράμε στην εφαρμογή του Paired Samples T-test θεωρώντας ως κανονικής κατανομής τις μεταβλητές.

Group 3

Εβδομάδα 1

Statistics

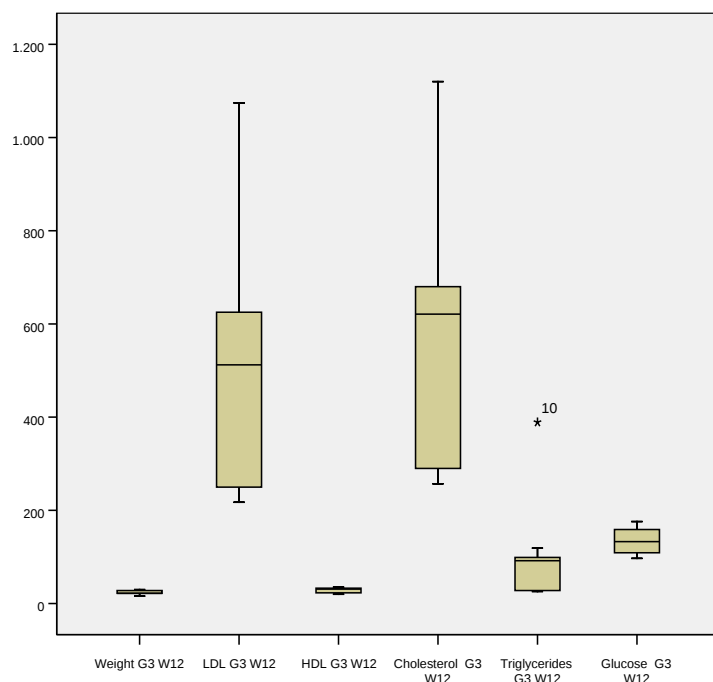
		Weight G3 W1	LDL G3 W1	HDL G3 W1	Cholesterol G3 W1	Triglycerides G3 W1	Glucose G3 W1
N	Valid	10	10	10	10	10	10
	Missing	0	0	0	0	0	0
Mean		27,4000	31,0200	32,1000	77,0000	69,4000	120,9000



Εβδομάδα 12

Statistics

		Weight G3 W12	LDL G3 W12	HDL G3 W12	Cholesterol G3 W12	Triglycerides G3 W12	Glucose G3 W12
N	Valid	9	9	9	9	9	9
	Missing	1	1	1	1	1	1
Mean		24,0000	494,1778	28,3333	543,2222	103,5556	133,7778



One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		diffWeightG3	diffLdlG3	diffHdlG3	diffCholG3	diffTgG3	diffGluG3
N		9	9	9	9	9	9
Normal Parameters(a,b)	Mean	-3,3333	463,8889	-5,1111	465,1111	31,6667	14,2222
	Std. Deviation	4,69042	281,20587	6,48931	287,66493	109,37664	53,19252
	Most Extreme Absolute Differences	,206	,246	,292	,249	,290	,123
	Positive	,160	,246	,170	,249	,290	,123
	Negative	-,206	-,185	-,292	-,162	-,141	-,103
Kolmogorov-Smirnov Z		,617	,739	,877	,748	,871	,370
Asymp. Sig. (2-tailed)		,840	,646	,425	,631	,434	,999

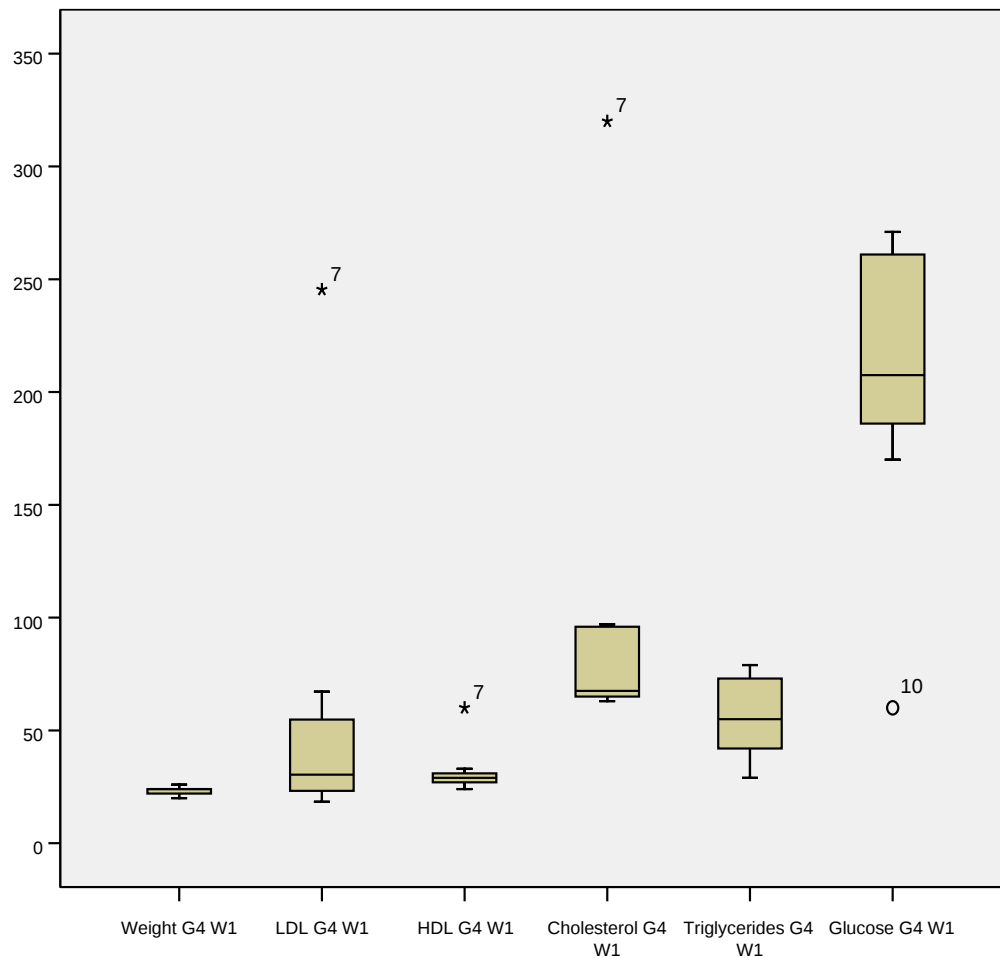
Και στο τρίτο γκρούπ το αποτέλεσμα του Kolmogorov-Smirnov Test δεν δείχνει σημαντικό (βάση των τιμών των Z και p) οπότε προχωράμε στην εφαρμογή του Paired Samples T-test θεωρώντας ως κανονικής κατανομής τις μεταβλητές.

Group 4

Εβδομάδα 1

Statistics

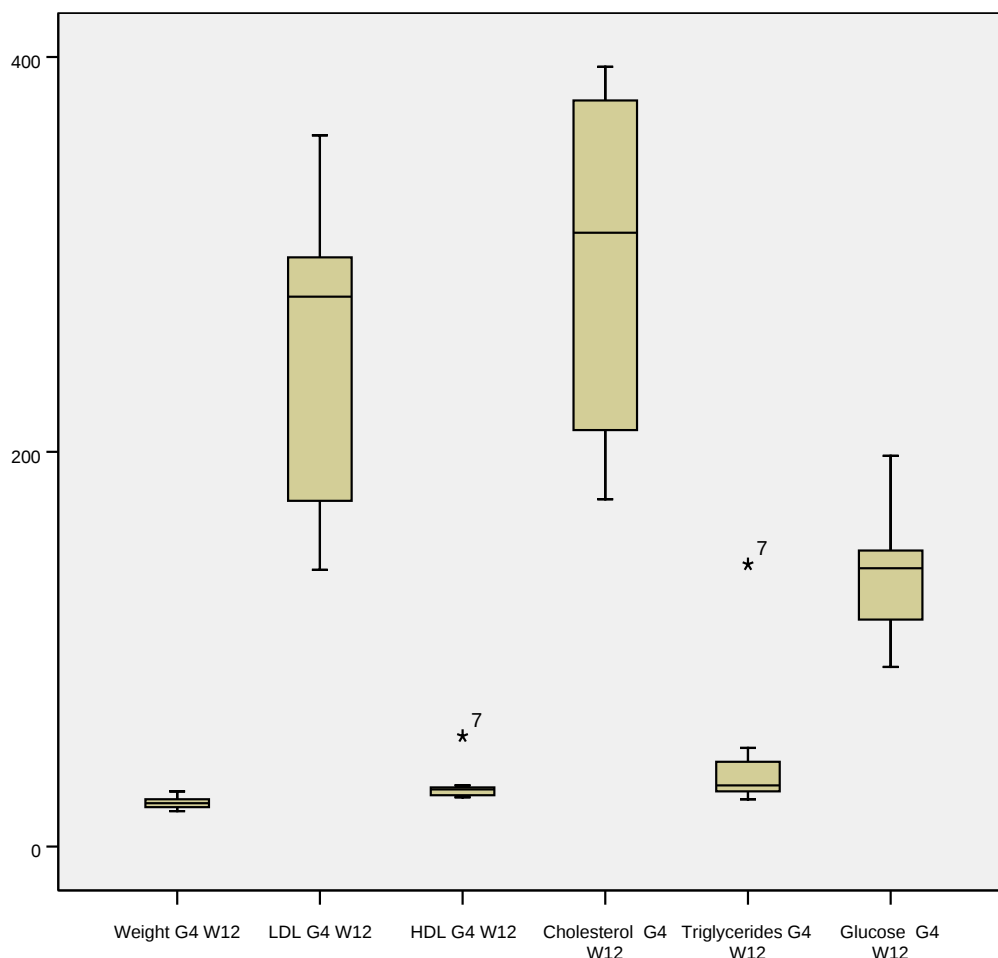
		Weight G4 W1	LDL G4 W1	HDL G4 W1	Cholesterol G4 W1	Triglycerides G4 W1	Glucose G4 W1
N	Valid	10	10	10	10	10	10
	Missing	0	0	0	0	0	0
Mean		23,4000	55,4000	31,7000	98,4000	56,5000	204,0000



Εβδομάδα 12

Statistics

		Weight G4 W12	LDL G4 W12	HDL G4 W12	Cholesterol G4 W12	Triglycerides G4 W12	Glucose G4 W12
N	Valid	9	9	9	9	9	9
	Missing	1	1	1	1	1	1
Mean		22,2222	255,0333	30,8889	295,0000	45,4444	137,2222



One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		diffWeightG4	diffLdlG4	diffHdlG4	diffCholG4	diffTgG4	diffGluG4
N		9	9	9	9	9	9
Normal Parameters(a,b)	Mean	-1,1111	195,5222	-1,1111	192,6667	-8,6667	-65,3333
	Std. Deviation	2,26078	100,50520	3,05959	99,27235	36,67083	74,48993
Most Extreme Differences	Absolute	,208	,175	,247	,187	,167	,183
	Positive	,208	,148	,247	,174	,167	,183
	Negative	-,138	-,175	-,173	-,187	-,134	-,163
Kolmogorov-Smirnov Z		,625	,526	,741	,561	,500	,549
Asymp. Sig. (2-tailed)		,829	,945	,642	,911	,964	,924

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

Και στο τέταρτο γκρούπ το αποτέλεσμα του Kolmogorov-Smirnov Test δεν δείχνει σημαντικό (βάση των τιμών των Z και p) οπότε προχωράμε στην εφαρμογή του Paired Samples T-test θεωρώντας ως κανονικής κατανομής τις μεταβλητές.

One Sample T-test για έλεγχο διαφοράς στην μέση τιμή μεταξύ των ομάδων

Στις ακόλουθες μετρήσεις δεν θα γίνουν συγκρίσεις μεταξύ των στοιχείων και των ομάδων στην εβδομάδα 1 καθώς βρισκόμαστε στο σημείο μηδέν πριν την έναρξη οποιασδήποτε αγωγής. Ο έλεγχος θα γίνει εντός των ομάδων στην διαφοροποίηση της τιμής από την εβδομάδα 1 στην εβδομάδα 12 και μεταξύ των ομάδων στην εβδομάδα 12. Για το βάρος συγκεκριμένα σαν στοιχείο ελέγχου θα χρησιμοποιηθεί η μέτρηση βάρους στην εβδομάδα 1 της αντίστοιχης ομάδας ενώ για τα υπόλοιπα στοιχεία θα χρησιμοποιηθεί η Group Control σαν αρχικό μέτρο σύγκρισης. Να διευκρινίσουμε ότι το One Sample T-test είναι αρκετά ανθεκτικό σε εκτροπές από την κανονικότητα, αρκεί η κατανομή της μεταβλητής να εμφανίζει στοιχειώδη συμμετρία. Οι προηγούμενες μετρήσεις μας καλύπτουν απόλυτα για την έλεγχο του

Βάρος

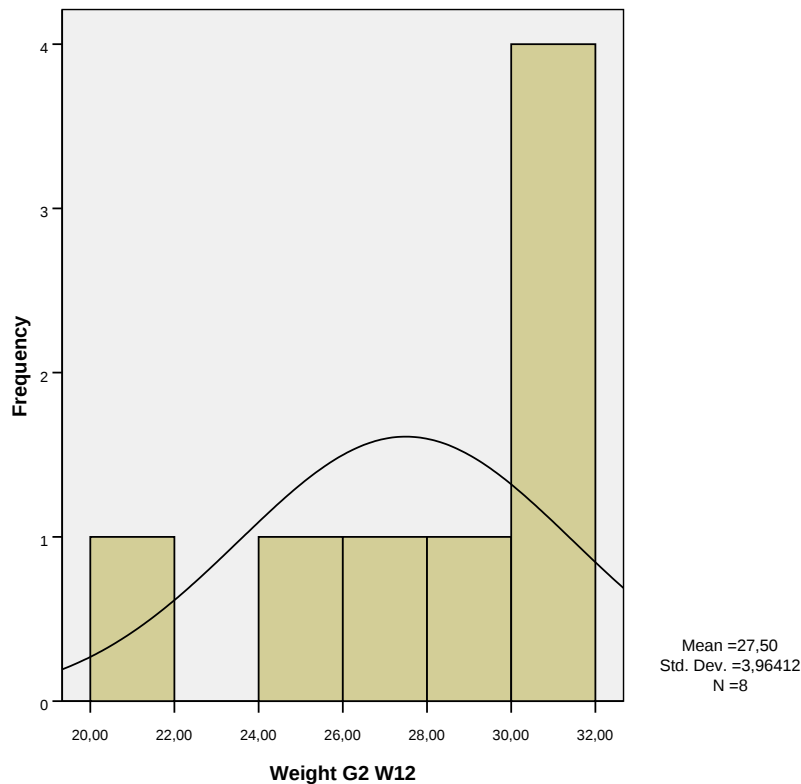
> Διαφοροποιήσεις εντός της ομάδας 2 από την μέτρηση της 1^{ης} εβδομάδας στην μέτρηση της 12^{ης}.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Weight G2 W12	8	27,5000	3,96412	1,40153

One-Sample Test

	Test Value = 29.78					
	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Weight G2 W12	-1,627	7	,148	-2,28000	-5,5941	1,0341



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 2 ανάμεσα στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη μέση τιμή της 1ης εβδομάδας. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές σε κάποιες τιμές στην εβδομάδα 12 από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην εβδομάδα 1. Το δειγματικό μέσο βάρος είναι 27,5 με τυπική απόκλιση 3,964. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 29,78 ($t = -1,627$, $p = 0,148$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι το πληθυσμιακό μέσο βάρος της 12^{ης} εβδομάδας δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 29,78.

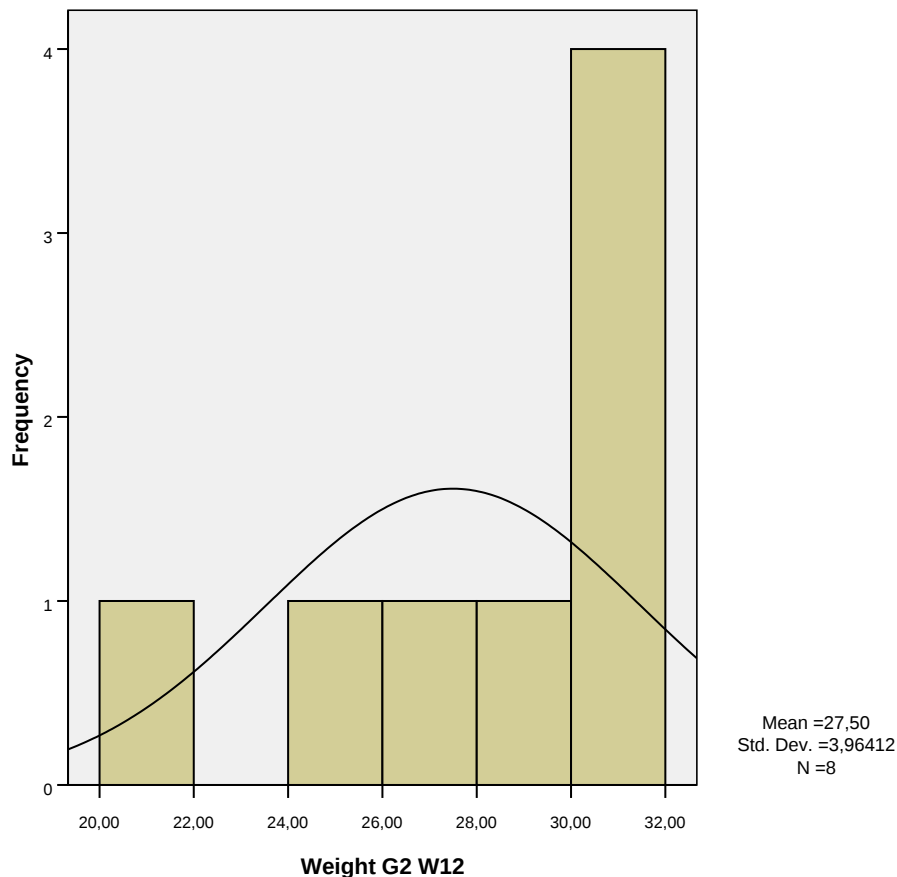
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 2 και Control Group στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Weight G2 W12	8	27,5000	3,96412	1,40153

One-Sample Test

	Test Value = 30					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Weight G2 W12	-1,784	7	,118	-2,50000	-5,8141	,8141



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 2 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη μέση τιμή της ομάδας Ελέγχου. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν κατ' εξαίρεση εκτροπές σε κάποιες τιμές στην εβδομάδα στην ομάδα 2 από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα Ελέγχου. Το δειγματικό μέσο βάρος είναι 27,5 με τυπική απόκλιση 3,964. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 30 ($t = -1,784$, $p = 0,118$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι το πληθυσμιακό μέσο βάρος της 12^{ης} εβδομάδας δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 29,78.

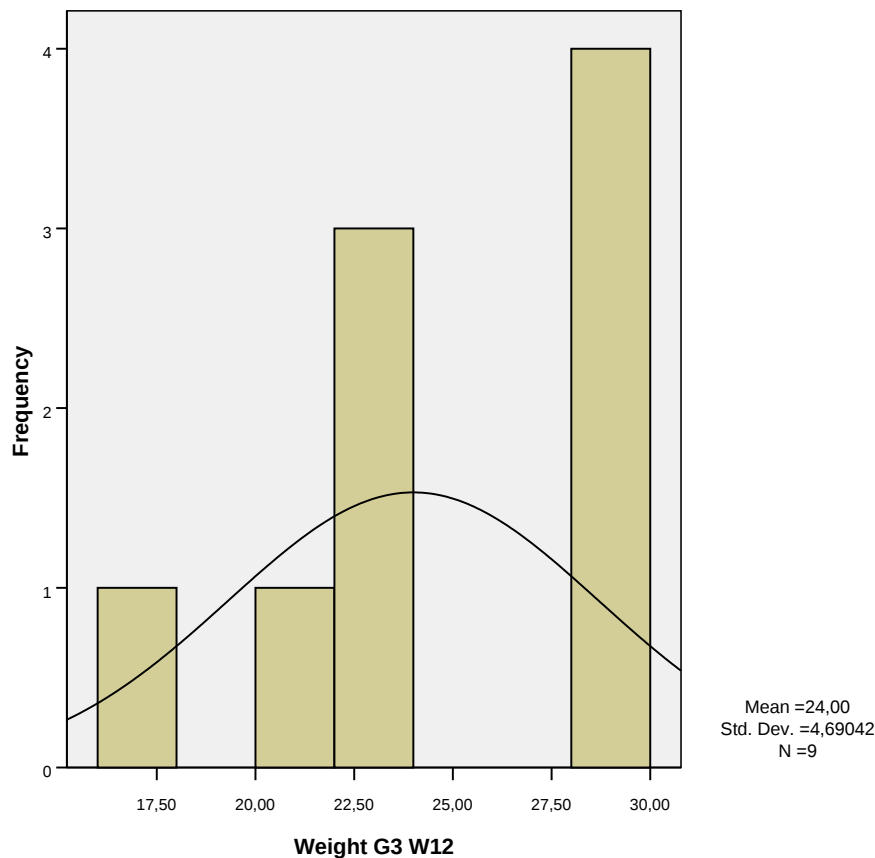
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 3 και 2 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Weight G3 W12	9	24,0000	4,69042	1,56347

One-Sample Test

	Test Value = 27.5				95% Confidence Interval of the Difference	
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Lower	Upper
Weight G3 W12	-2,239	8	,056	-3,50000	-7,1054	,1054



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 3 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 2. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές σε κάποιες τιμές στην εβδομάδα στην ομάδα 3 από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Το δειγματικό μέσο βάρος είναι 24 με τυπική απόκλιση 4,69. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 27,5 ($t = -2,239$, $p = 0,056$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι το πληθυσμιακό μέσο βάρος της 12^{ης} εβδομάδας στην ομάδα 3 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 29,78 της ομάδας 2.

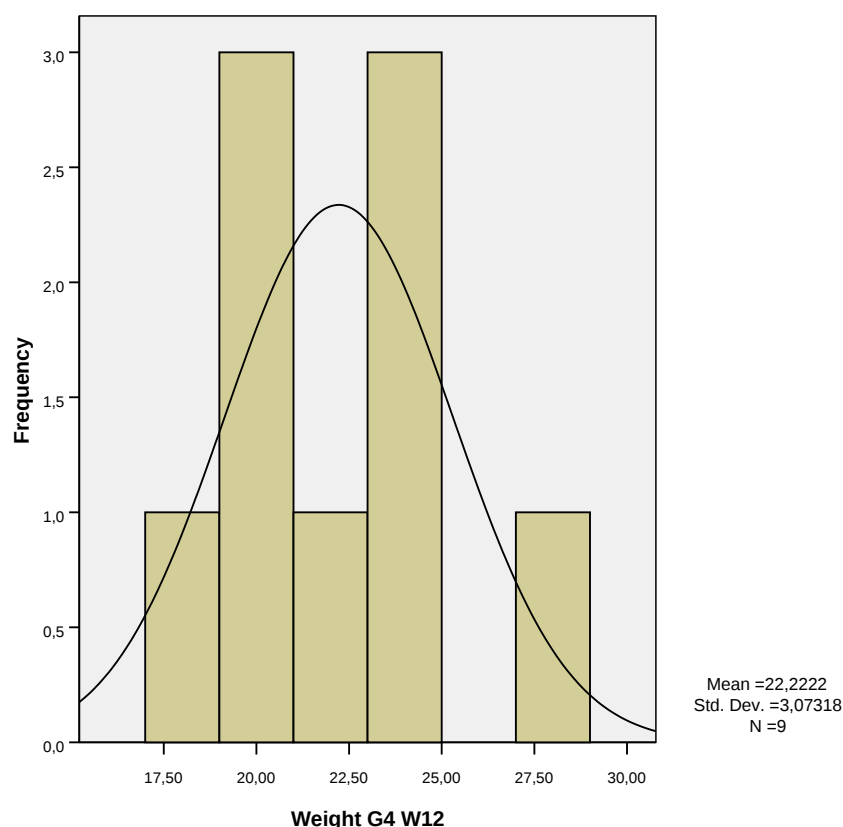
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 4 και 2 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Weight G4 W12	9	22,2222	3,07318	1,02439

One-Sample Test

	Test Value = 27.5					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Weight G4 W12	-5,152	8	,001	-5,27778	-7,6400	-2,9155



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 4 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 2. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές κατ' εξαίρεση σε κάποιες τιμές στην εβδομάδα στην ομάδα 3 από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Το δειγματικό μέσο βάρος είναι 22,22 με τυπική απόκλιση 3,073. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 27,5 ($t = -5,152$, $p = 0,001$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι το πληθυσμιακό μέσο βάρος της 12^{ης} εβδομάδας στην ομάδα 3 διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 27,5 της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται σε -5,278.

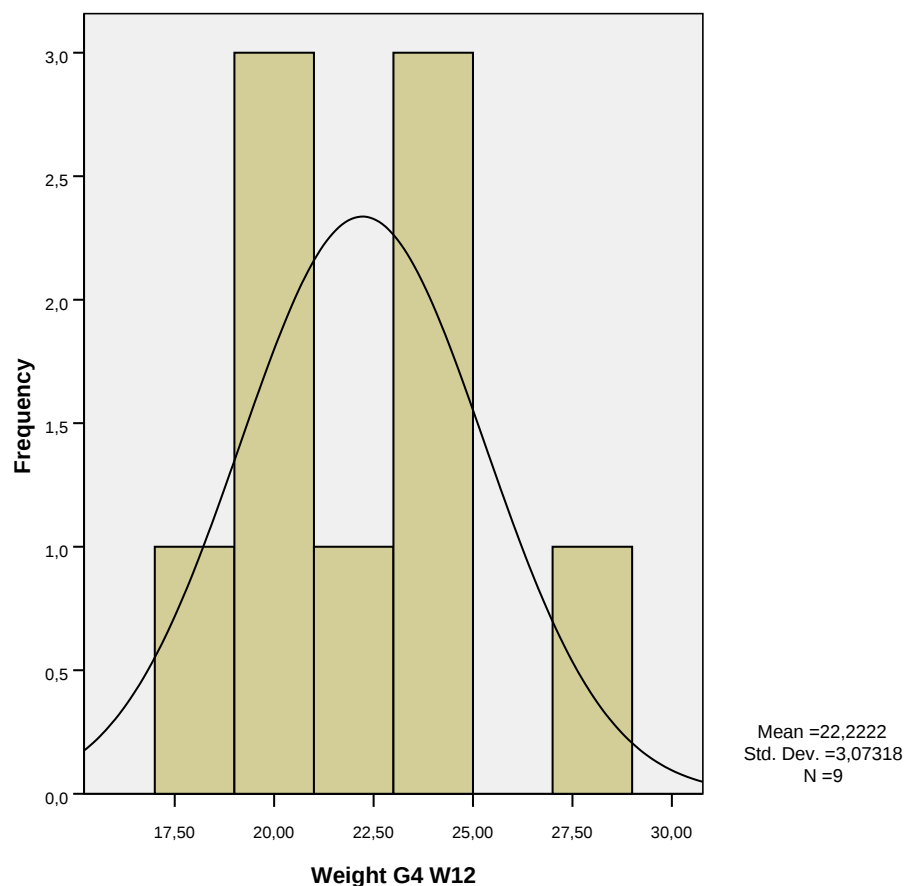
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 4 και 3 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Weight G4 W12	9	22,2222	3,07318	1,02439

One-Sample Test

	Test Value = 24					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Weight G4 W12	-1,735	8	,121	-1,77778	-4,1400	,5845



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 4 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 3. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές κατ'εξάιρση σε κάποιες τιμές στην εβδομάδα στην ομάδα 4 από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 3. Το δειγματικό μέσο βάρος είναι 22,22 με τυπική απόκλιση 3,073. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 27,5 ($t = -1,735$, $p = 0,121$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι το πληθυσμιακό μέσο βάρος της 12^{ης} εβδομάδας στην ομάδα 4 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 24 της ομάδας 3.

LDL

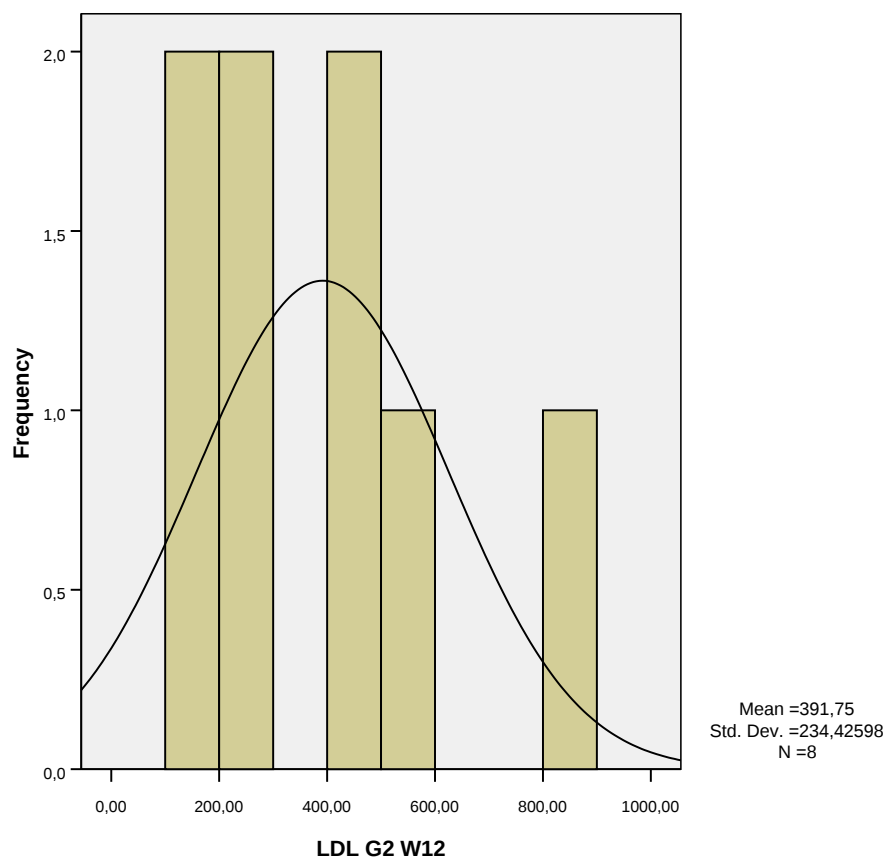
> Διαφοροποιήσεις εντός της ομάδας 2 από την μέτρηση της 1^{ης} εβδομάδας στην μέτρηση της 12^{ης}.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
LDL G2 W12	8	391,7500	234,42598	82,88210

One-Sample Test

	Test Value = 35.9				
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference
					Lower Upper
LDL G2 W12	4,293	7	,004	355,85000	159,8650 551,8350



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 2 στην 1^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της 12^{ης} εβδομάδας. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην εβδομάδα στην ομάδα 12 από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην εβδομάδα 1. Η δειγματική μέση LDL είναι 391,75 με τυπική απόκλιση 234,426. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 35,9($t = 4,293$, $p = 0,004$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι

η πληθυσμιακή μέση LDL της 12^{ης} εβδομάδας στην ομάδα 2 διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 35,9 της 1^{ης} εβδομάδας. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται σε 355,85.

> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 2 και Control Group στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

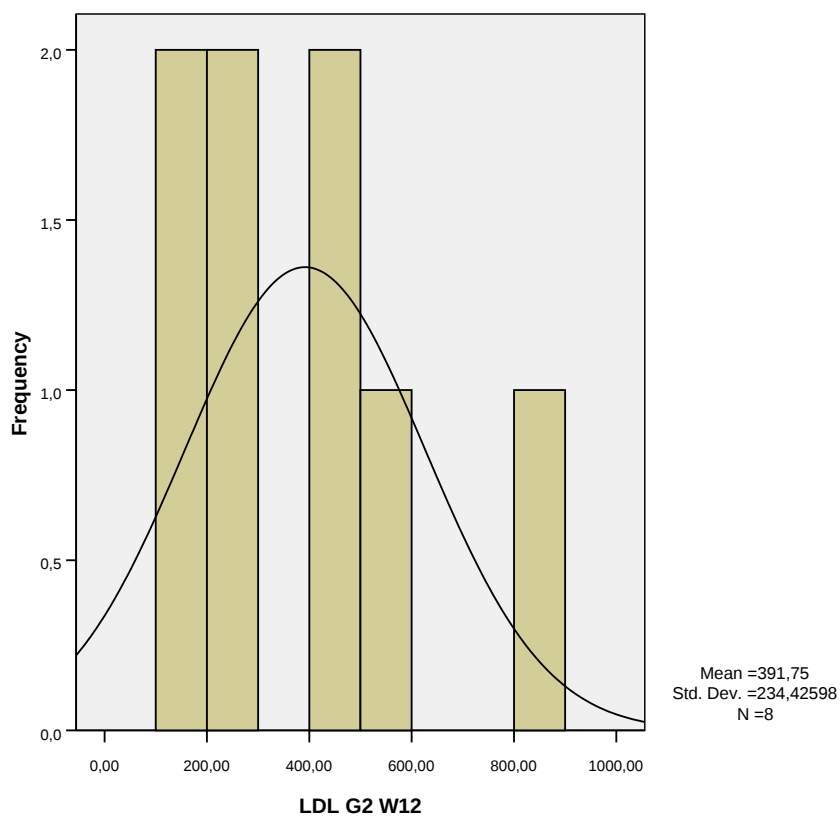
One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
LDL G2 W12	8	391,7500	234,42598	82,88210

One-Sample Test

	Test Value = 40.2667					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
LDL G2 W12	4,241	7	,004	351,48330	155,4983	547,4683

Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 2 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της Ομάδας Ελέγχου. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 2^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην Ομάδα Ελέγχου. Η δειγματική μέση LDL είναι 391,75 με τυπική απόκλιση 234,43. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 40,2667 ($t = 4,241$, $p = 0,004$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση LDL της ομάδας 2 διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 36,89 της Ομάδας Ελέγχου. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται σε 351,48.

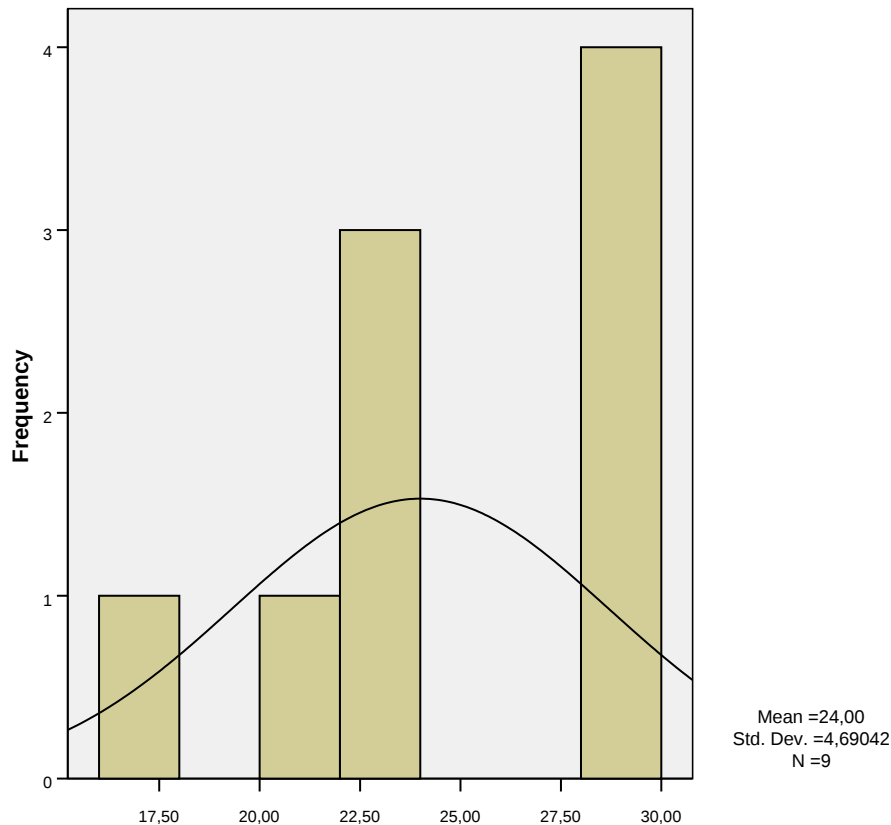


> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 3 και 2 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας
One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
LDL G3 W12	9	494,1778	285,33127	95,11042

One-Sample Test

	Test Value = 391.75					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
LDL G3 W12	1,077	8	,313	102,42778	-116,8973	321,7528



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 3 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της 2^{ης} Ομάδας. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 12^η εβδομάδα στην ομάδα 3 από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην εβδομάδα 2. Η δειγματική μέση LDL είναι 494,1778 με τυπική απόκλιση 258,33. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 391,75 ($t = -1,077$, $p = 0,313$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση LDL της 12^{ης} εβδομάδας στην ομάδα 3 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 391,75 της 1^{ης} εβδομάδας.

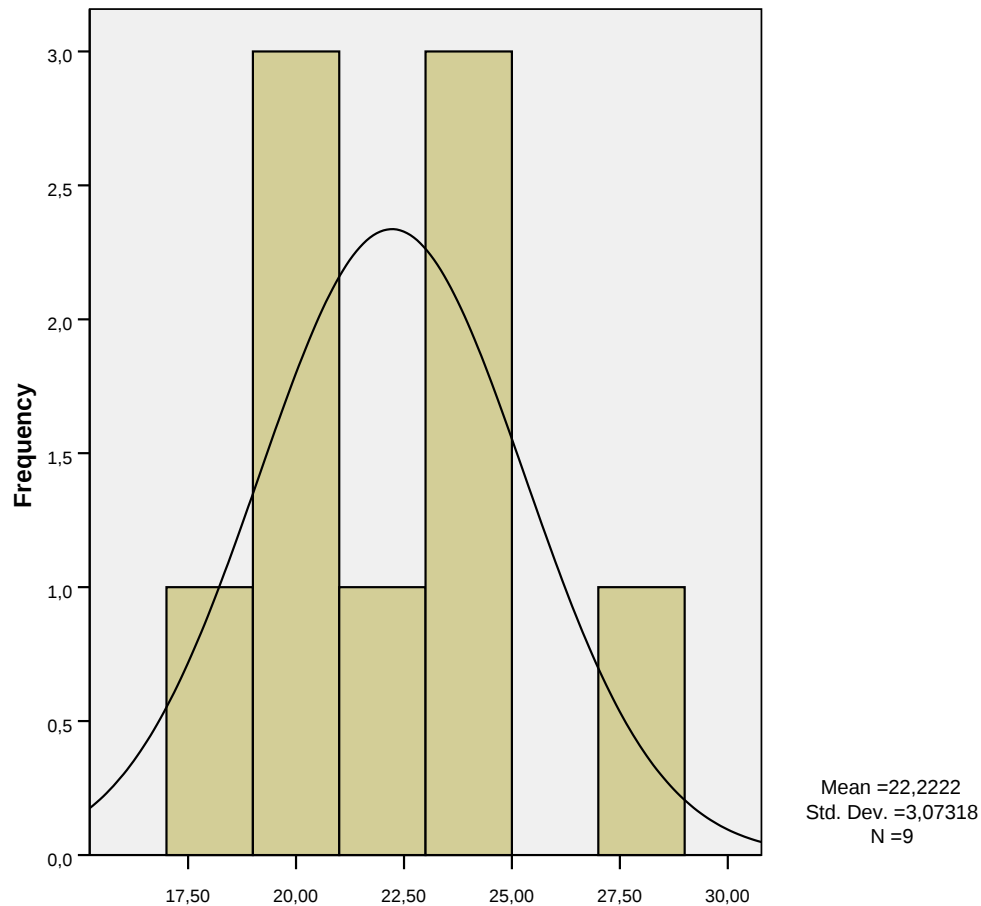
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 4 και 2 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
LDL G4 W12	9	255,0333	82,77959	27,59320

One-Sample Test

	Test Value = 391.75					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
LDL G4 W12	-4,955	8	,001	-136,71667	-200,3467	-73,0866



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 4 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της 2^{ης} ομάδας. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές κατ' εξαίρεση σε κάποιες τιμές στην εβδομάδα στην ομάδα 4 από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Η δειγματική μέση LDL είναι 255,033 με τυπική απόκλιση 82,7796. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 391,75 ($t = -4,955$, $p = 0,001$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση LDL της 12^{ης} εβδομάδας στην ομάδα 4 διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 391,75 της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται σε -136,72.

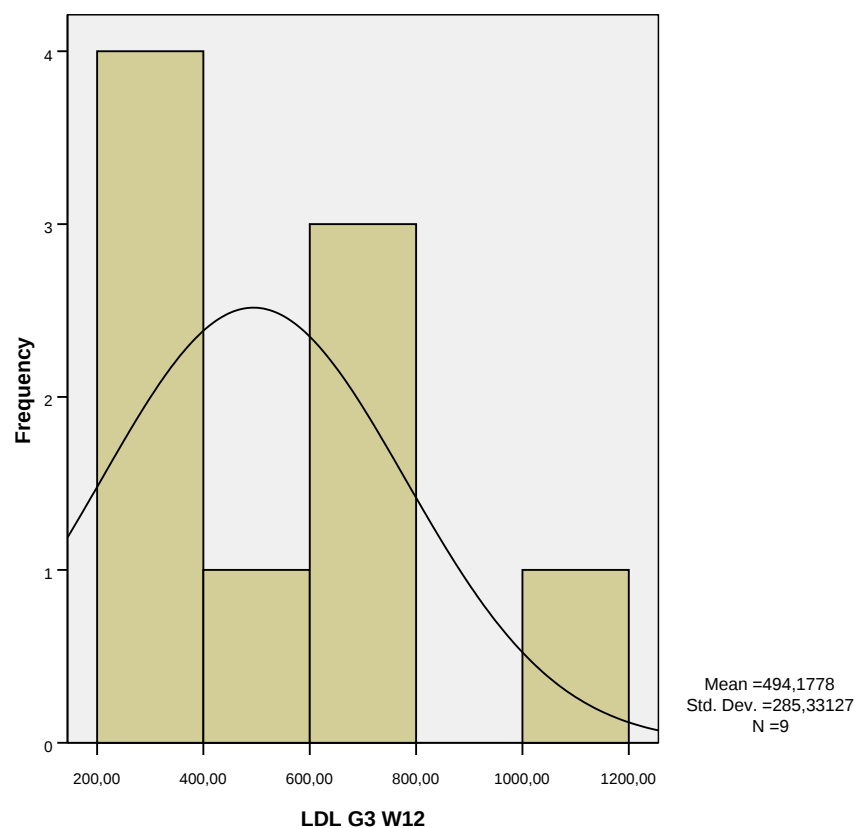
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 3 και 4 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
LDL G3 W12	9	494,1778	285,33127	95,11042

One-Sample Test

	Test Value = 255.03					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
LDL G3 W12	2,514	8	,036	239,14778	19,8227	458,4728



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 3 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της 4^{ης} Ομάδας. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές κατ'εξάιρεση σε κάποιες τιμές στην 12^η εβδομάδα στην ομάδα 3 από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 4. Η δειγματική μέση LDL είναι 494,1778 με τυπική απόκλιση 258,33. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 255,03 ($t = -2,514$, $p = 0,036$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση LDL της 12^{ης} εβδομάδας στην ομάδα 3 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 255,03 της 4^{ης} ομάδας.

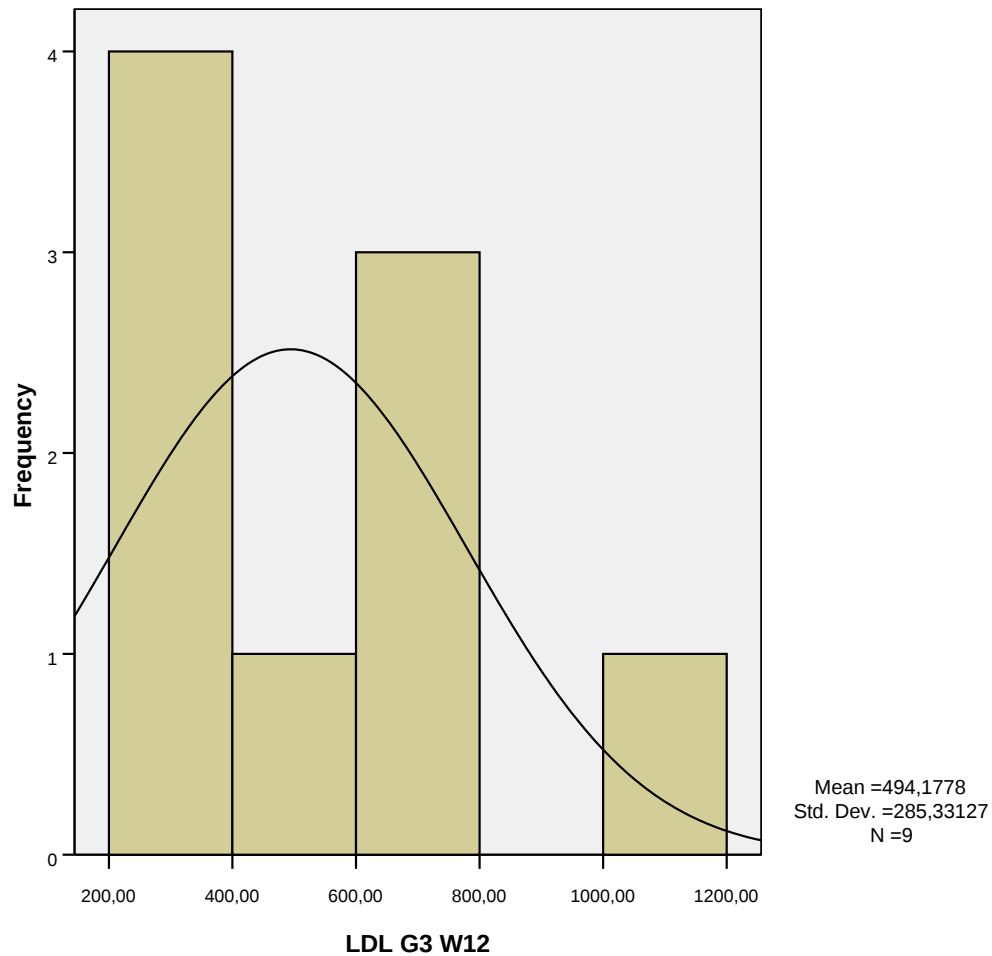
> Διαφοροποιήσεις εντός της ομάδας 3 από την μέτρηση της 1^{ης} εβδομάδας στην μέτρηση της 12^{ης}.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
LDL G3 W12	9	494,1778	285,33127	95,11042

One-Sample Test

	Test Value = 31.02					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
LDL G3 W12	4,870	8	,001	463,15778	243,8327	682,4828



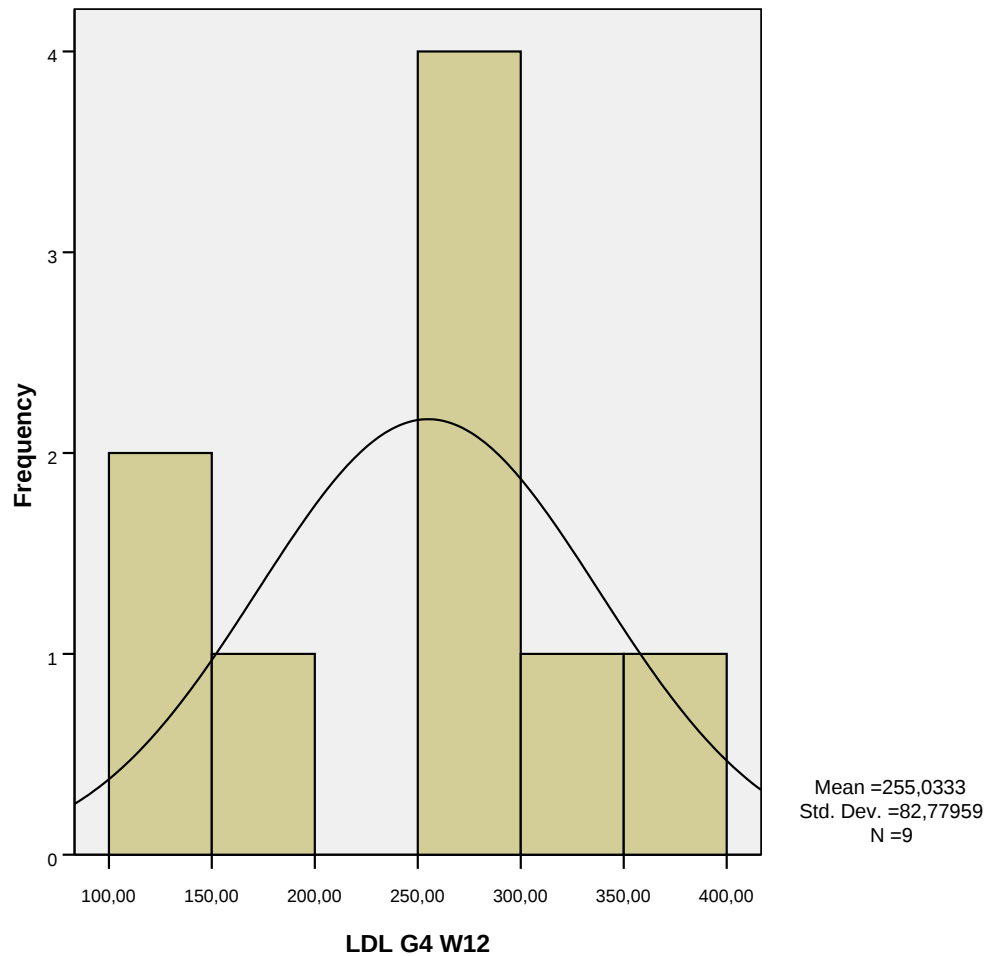
> Διαφοροποιήσεις εντός της ομάδας 4 από την μέτρηση της 1^{ης} εβδομάδας στην μέτρηση της 12^{ης}.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
LDL G4 W12	9	255,0333	82,77959	27,59320

One-Sample Test

	Test Value = 55.4					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
LDL G4 W12	7,235	8	,000	199,63333	136,0033	263,2634



HDL

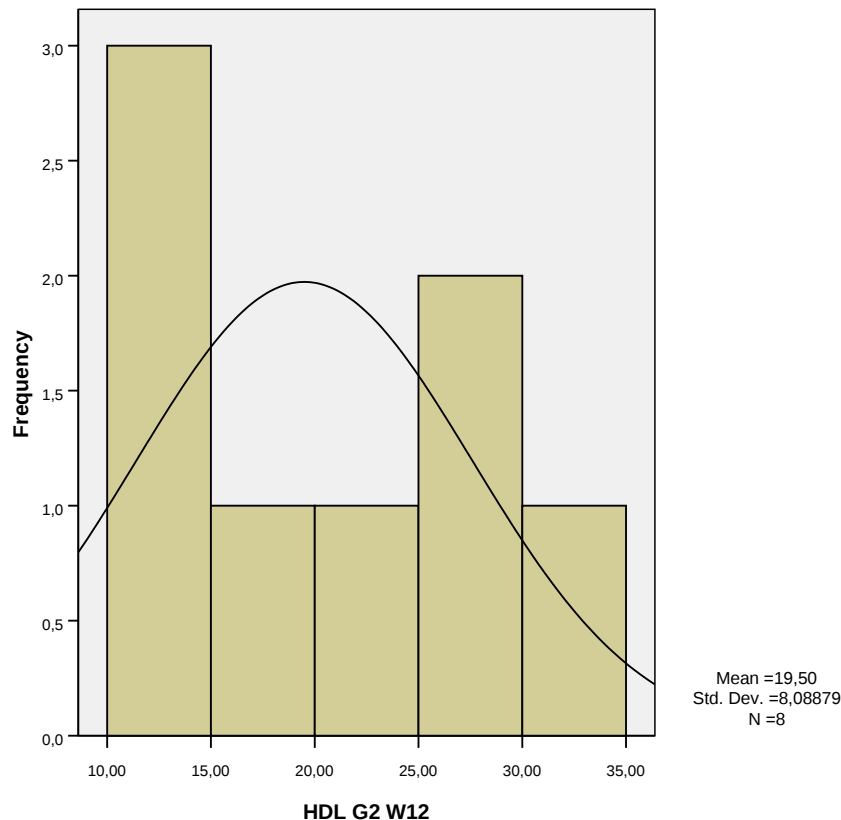
> Διαφοροποιήσεις εντός της ομάδας 2 από την μέτρηση της 1^{ης} εβδομάδας στην μέτρηση της 12^{ης}.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
HDL G2 W12	8	19,5000	8,08879	2,85982

One-Sample Test

	Test Value = 36.89					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
HDL G2 W12	-6,081	7	,001	-17,39000	-24,1524	-10,6276



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 2 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της 1^{ης} ομάδας. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 12^η εβδομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην 1^η εβδομάδα. Η δειγματική μέση HDL είναι 19,500 με τυπική απόκλιση 8,08879. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 36,89 ($t = -6,081$, $p = 0,001$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση HDL της 12^{ης} εβδομάδας στην ομάδα 2 διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 36,89 της εβδομάδας 1. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται σε -17,39.

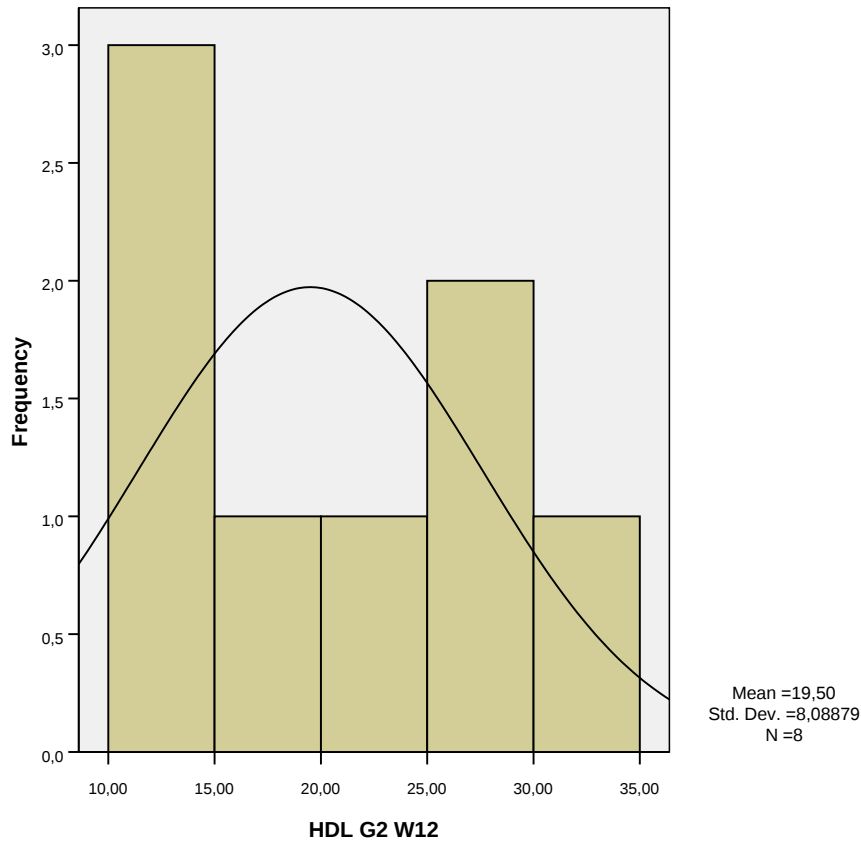
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 2 και Control Group στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
HDL G2 W12	8	19,5000	8,08879	2,85982

One-Sample Test

	Test Value = 36					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
HDL G2 W12	-5,770	7	,001	-16,50000	-23,2624	-9,7376



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 2 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της Ομάδας Ελέγχου. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 2^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην Ομάδα Ελέγχου. Η δειγματική μέση HDL είναι 19,5 με τυπική απόκλιση 8,08879. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 36 ($t = -5,770$, $p = 0,001$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση HDL της ομάδας 2 διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 36,89 της Ομάδας Ελέγχου. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται σε -16,5.

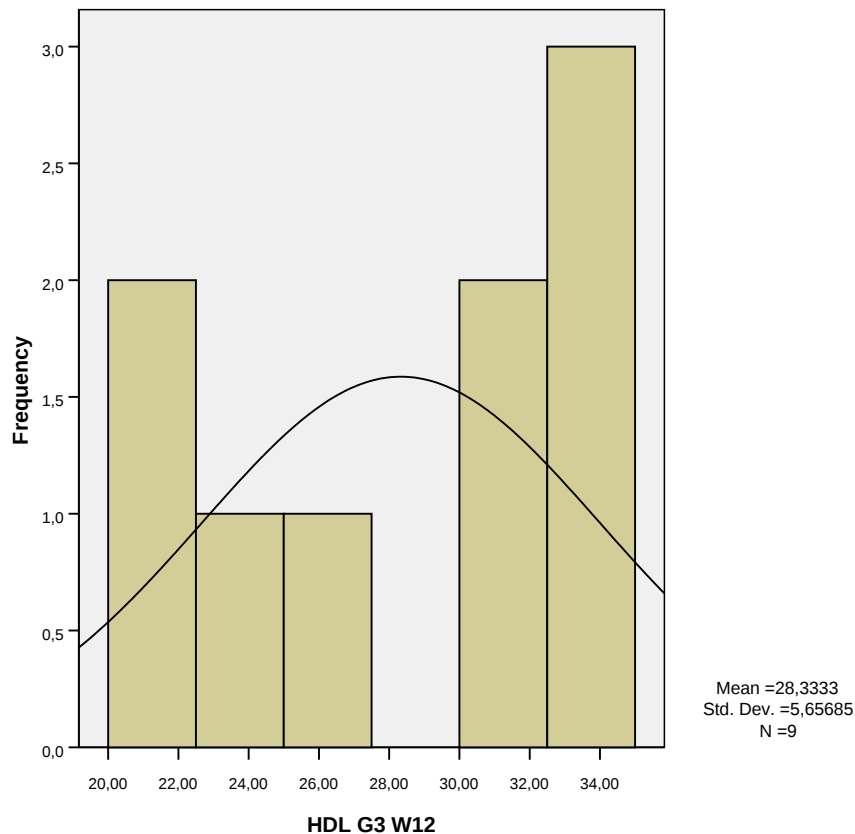
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 3 και 2 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
HDL G3 W12	9	28,3333	5,65685	1,88562

One-Sample Test

	Test Value = 19.5					
						95% Confidence Interval of the Difference
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Lower	Upper
HDL G3 W12	4,685	8	,002	8,83333	4,4851	13,1816



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 3 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 2. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 3^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Η δειγματική μέση HDL είναι 28,33 με τυπική απόκλιση 5,6569. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 19,5 ($t = 4,685$, $p = 0,002$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση HDL της ομάδας 2 διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 19,5 της ομάδας 2. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται σε 8,8333.

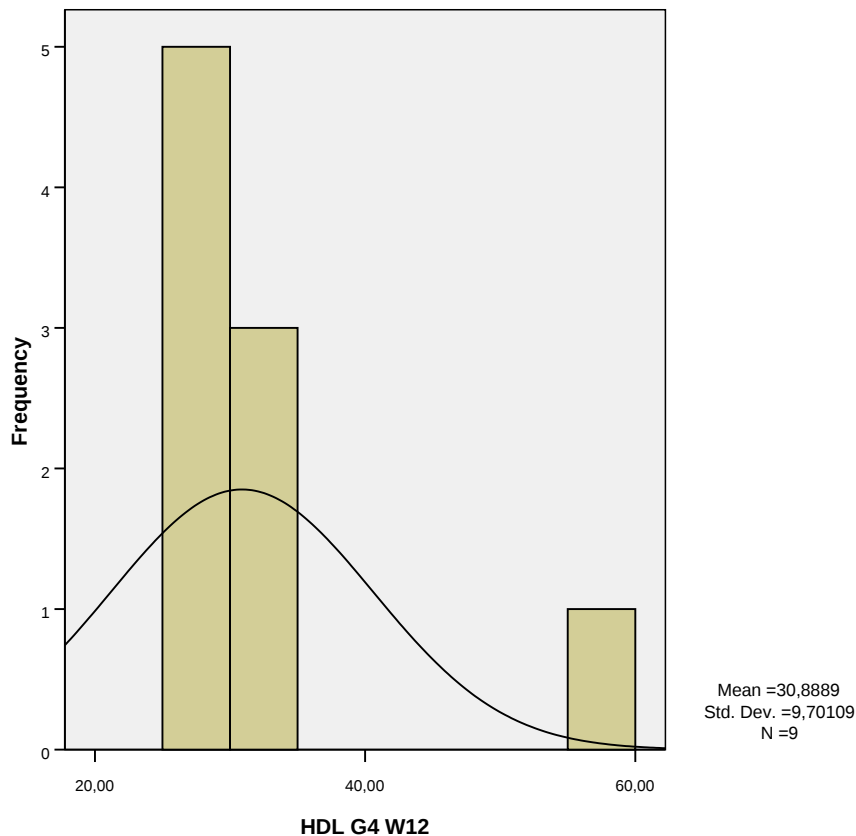
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 4 και 2 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
HDL G4 W12	9	30,8889	9,70109	3,23370

One-Sample Test

	Test Value = 19.5					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
HDL G4 W12	3,522	8	,008	11,38889	3,9320	18,8458



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ομάδας 4 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 2. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 4^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Η δειγματική μέση HDL είναι 28,33 με τυπική απόκλιση 5,6569. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 19,5 ($t = 3,522$, $p = 0,008$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση HDL της ομάδας 2 διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 19,5 της ομάδας 2.

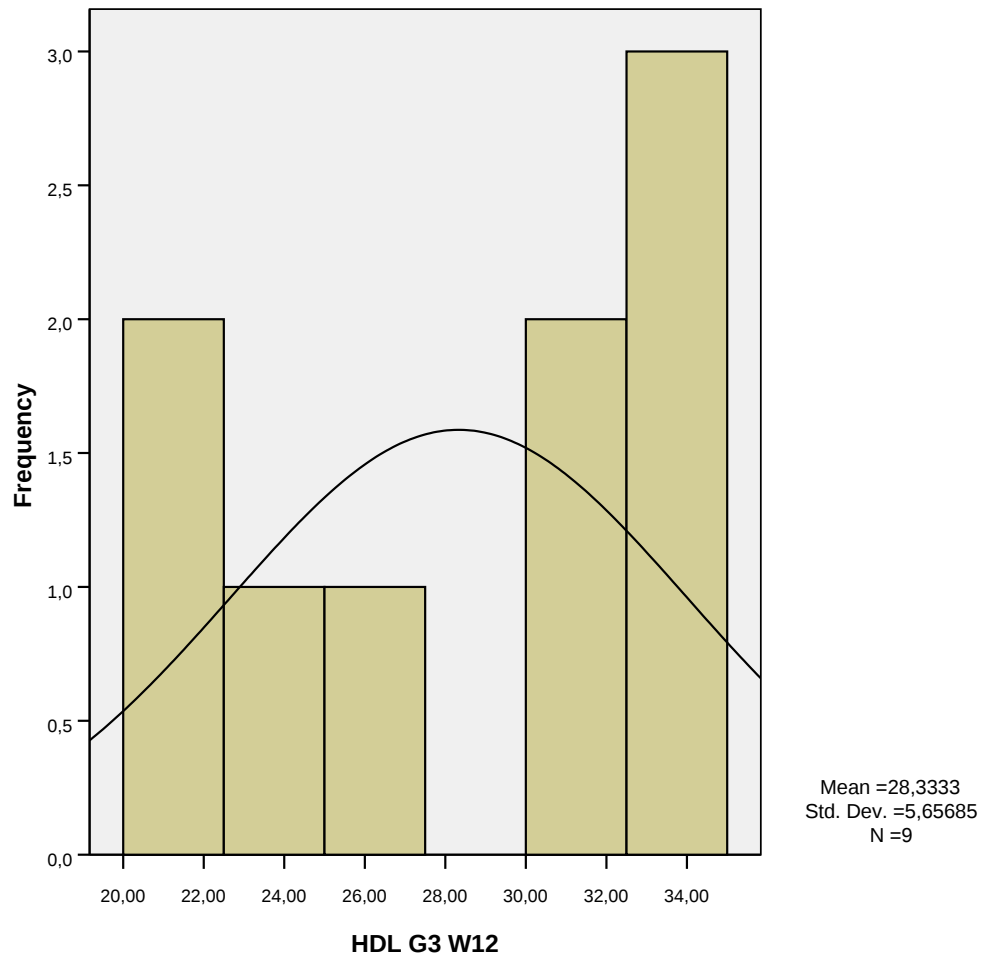
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 3 και 4 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
HDL G3 W12	9	28,3333	5,65685	1,88562

One-Sample Test

	Test Value = 30.89					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
HDL G3 W12	-1,356	8	,212	-2,55667	-6,9049	1,7916



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ομάδας 3 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 4. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 3^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 4. Η δειγματική μέση HDL είναι 28,33 με τυπική απόκλιση 5,6569. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 30,89 ($t = -1,356$, $p = 0,212$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση HDL της ομάδας 3 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 30,89 της ομάδας 4.

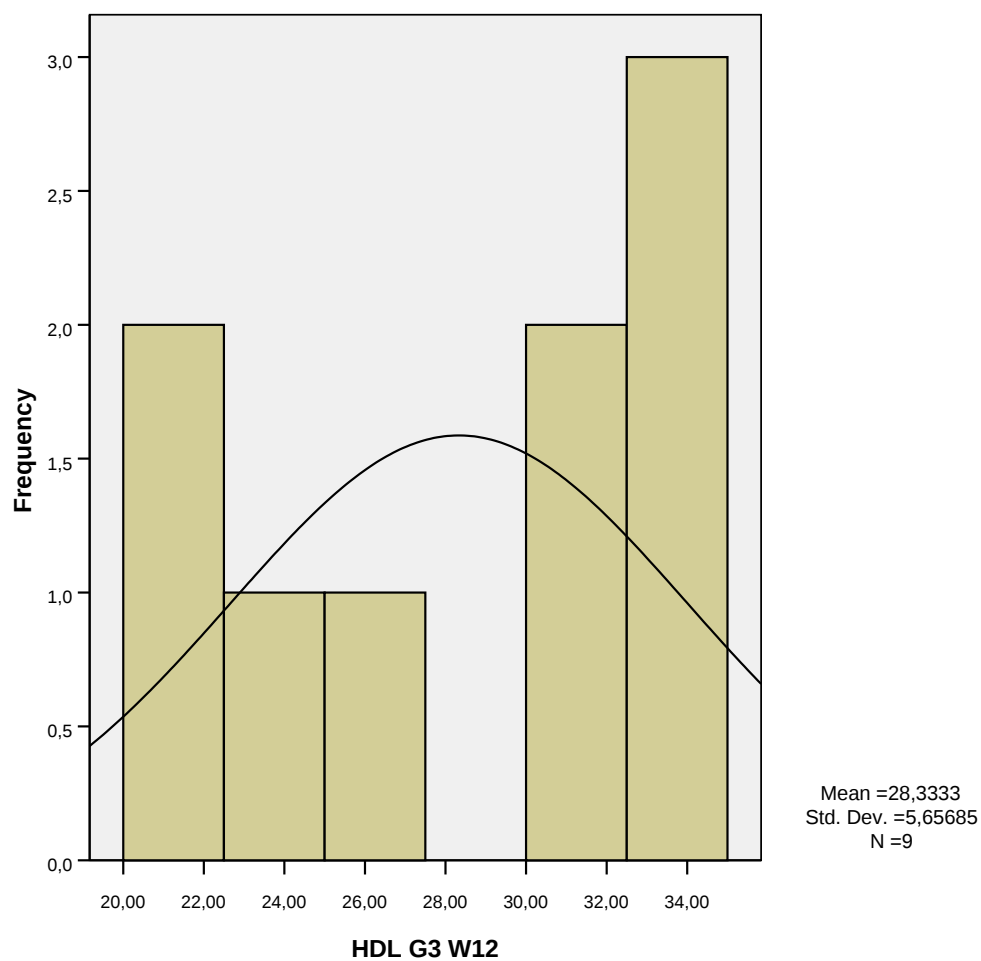
> Διαφοροποιήσεις εντός της ομάδας 3 από την μέτρηση της 1^{ης} εβδομάδας στην μέτρηση της 12^{ης}

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
LDL G3 W12	9	494,1778	285,33127	95,11042

One-Sample Test

	Test Value = 32.1					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
LDL G3 W12	4,858	8	,001	462,07778	242,7527	681,4028



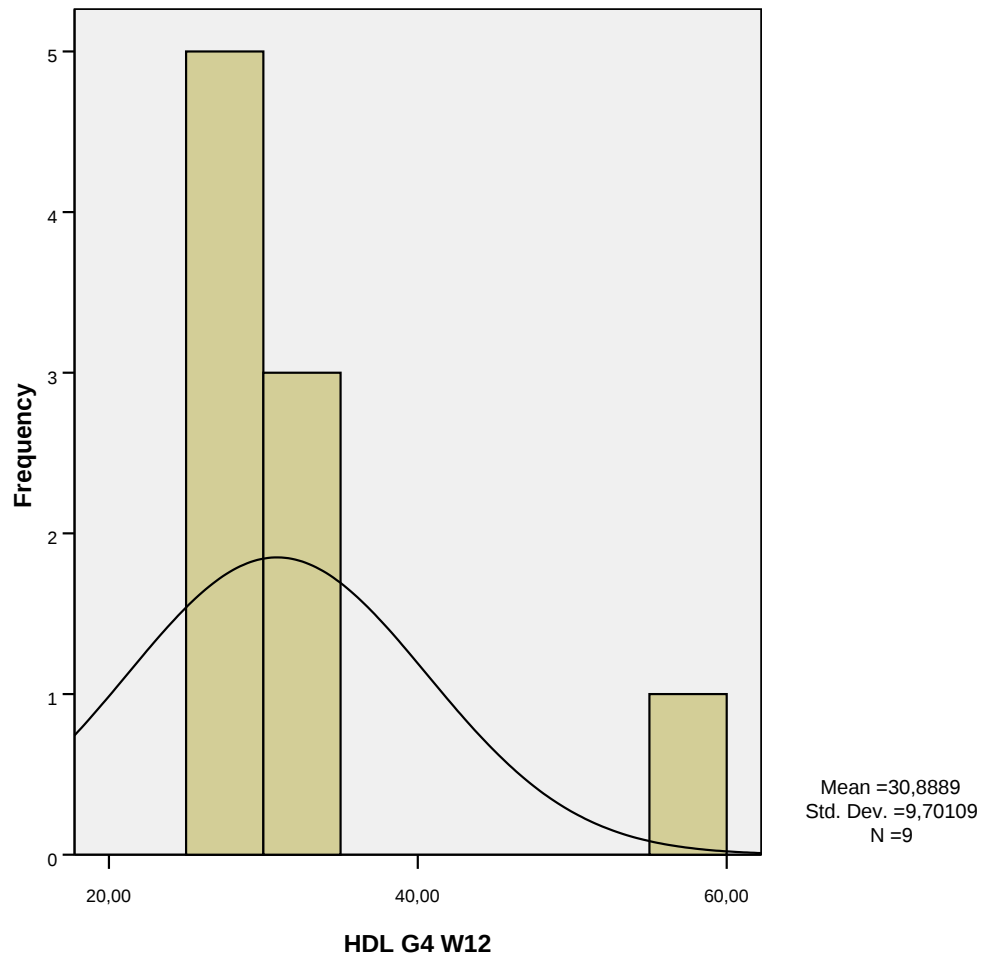
> Διαφοροποιήσεις εντός της ομάδας 4 από την μέτρηση της 1^{ης} εβδομάδας στην μέτρηση της 12^{ης}.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
HDL G4 W12	9	30,8889	9,70109	3,23370

One-Sample Test

	Test Value = 31.7					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
HDL G4 W12	-,251	8	,808	-,81111	-8,2680	6,6458



Cholesterol (Χοληστερόλη)

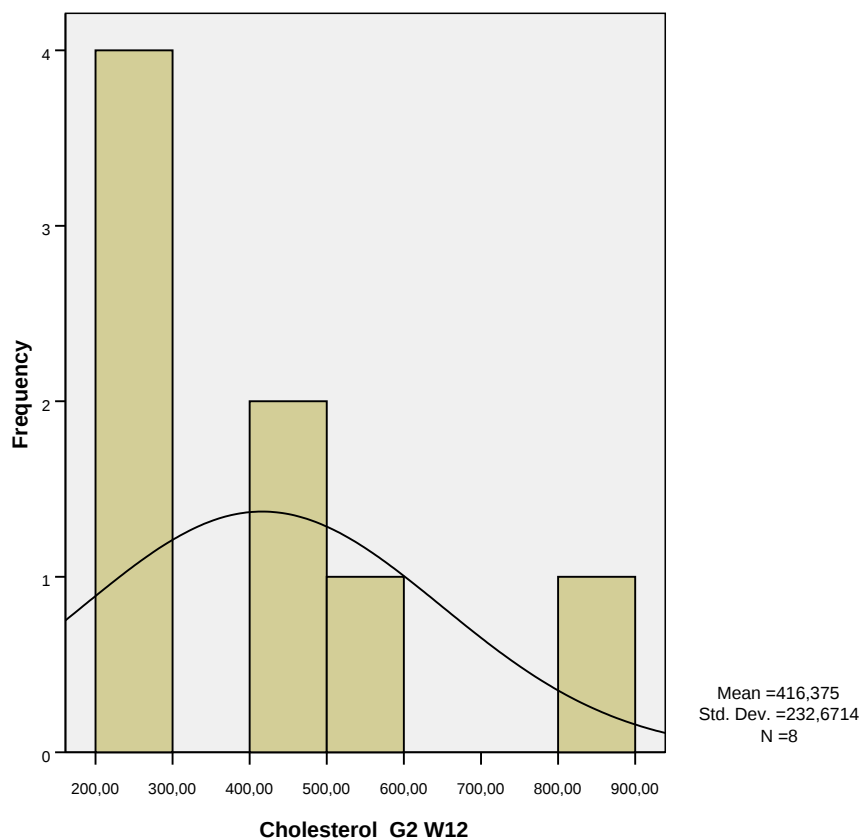
> Διαφοροποιήσεις εντός της ομάδας 2 από την μέτρηση της 1^{ης} εβδομάδας στην μέτρηση της 12^{ης}.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Cholesterol G2 W12	8	416,3750	232,67140	82,26176

One-Sample Test

	Test Value = 79.89					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Cholesterol G2 W12	4,090	7	,005	336,48500	141,9668	531,0032



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 2 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της 1^{ης} ομάδας. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 12^η εβδομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην 1^η εβδομάδα. Η δειγματική μέση τιμή Χοληστερόλης είναι 416,3750 με τυπική απόκλιση 232,67. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 79,99 ($t = 4,090$, $p = 0,005$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Χοληστερόλης της 12^{ης} εβδομάδας στην ομάδα 2 διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 79,89 της εβδομάδας 1. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται σε 336,48.

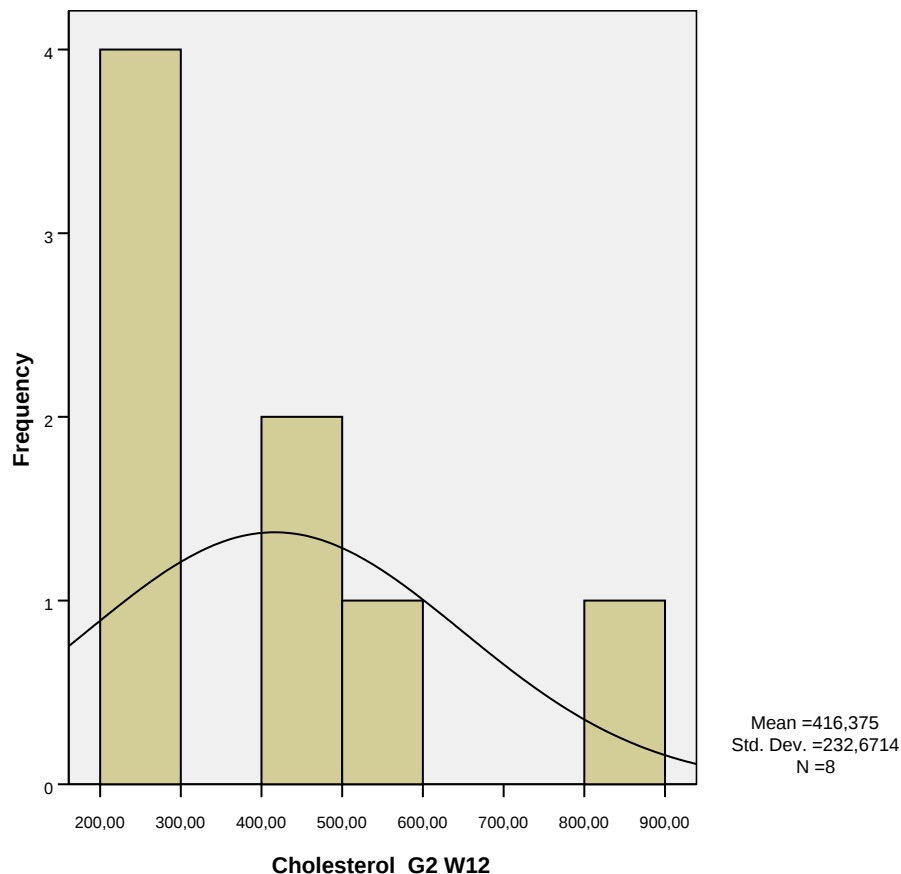
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 2 και Control Group στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Cholesterol G2 W12	8	416,3750	232,67140	82,26176

One-Sample Test

	Test Value = 85.83					
					95% Confidence Interval of the Difference	
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Lower	Upper
Cholesterol G2 W12	4,018	7	,005	330,54500	136,0268	525,0632



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 2 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της Ομάδας Ελέγχου. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 2^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην Ομάδα Ελέγχου. Η δειγματική μέση τιμή Χοληστερόλης είναι 416,3750 με τυπική απόκλιση 232,67140. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 85,83 ($t = 4,018$, $p = 0,005$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Χοληστερόλης της ομάδας 2 διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 85,83 της Ομάδας Ελέγχου. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται σε 330,545.

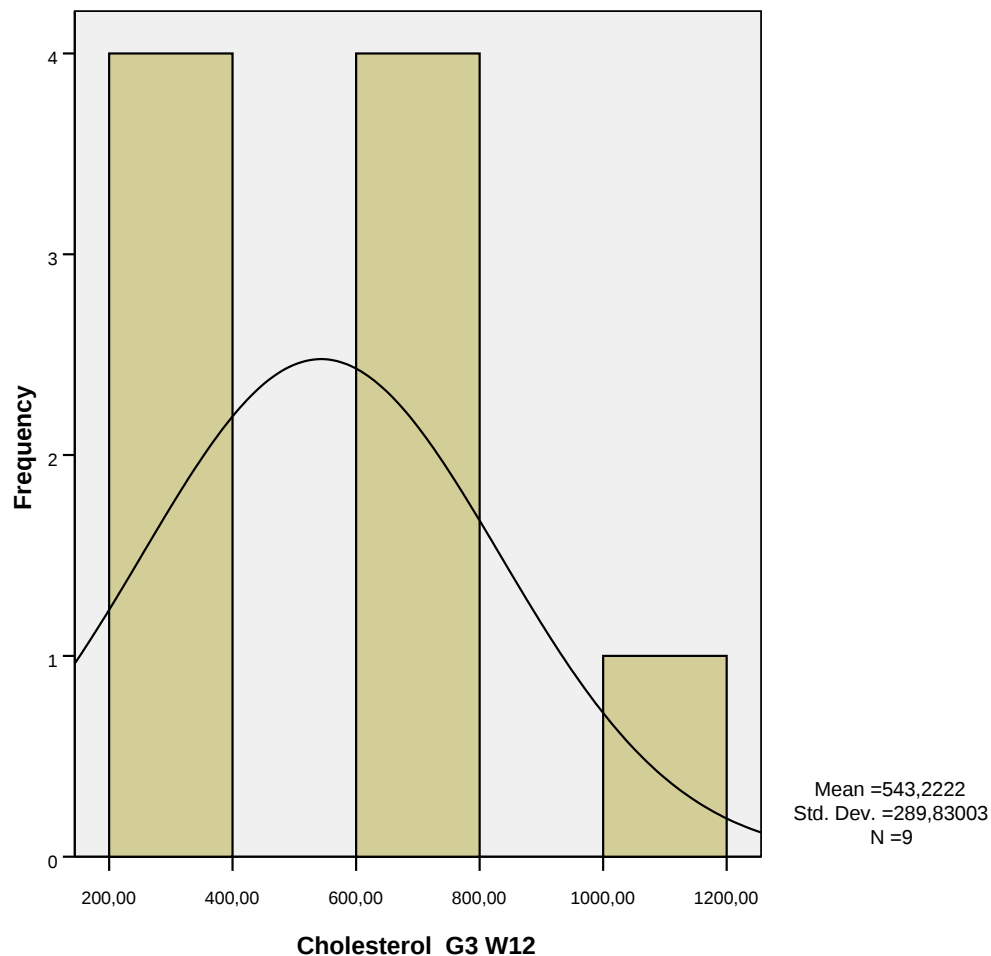
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 3 και 2 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Cholesterol G3 W12	9	543,2222	289,83003	96,61001

One-Sample Test

	Test Value = 416.38					
					95% Confidence Interval of the Difference	
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Lower	Upper
Cholesterol G3 W12	1,313	8	,226	126,84222	-95,9409	349,6253



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 3 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 2. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν κάποιες εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 3^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Η δειγματική μέση τιμή Χοληστερόλης είναι 543,222 με τυπική απόκλιση 289,22. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 416,38 ($t = 1,313$, $p = 0,226$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Χοληστερόλης της ομάδας 2 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 416,38 της ομάδας 2.

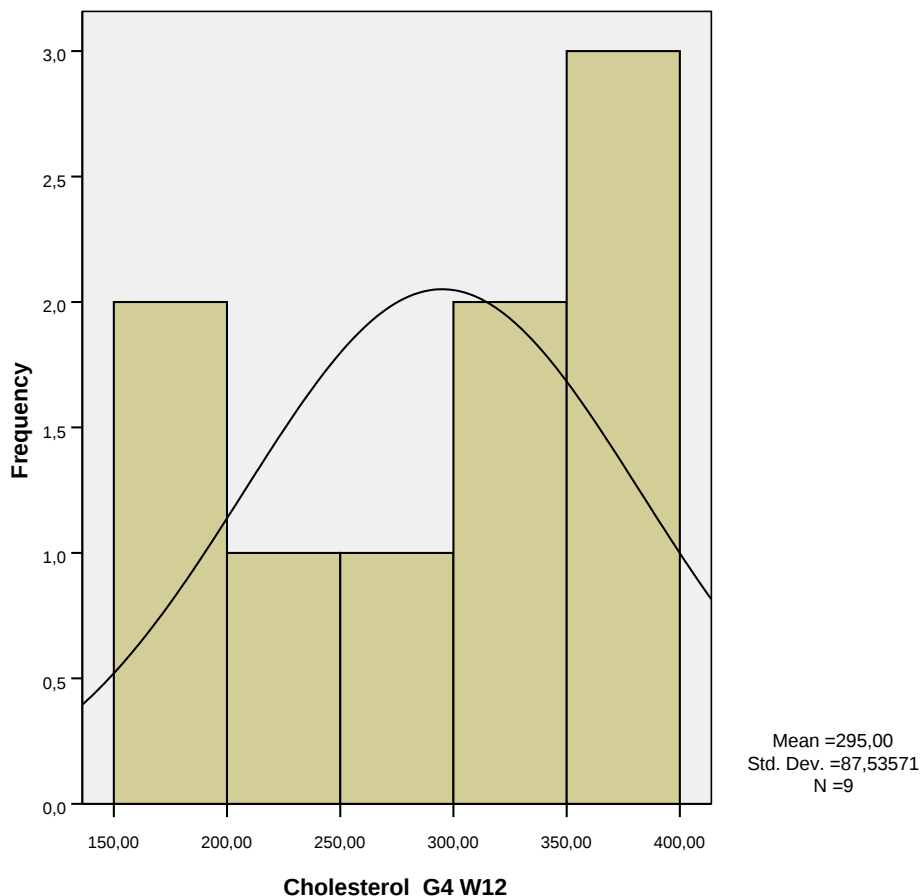
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 4 και 2 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Cholesterol G4 W12	9	295,0000	87,53571	29,17857

One-Sample Test

	Test Value = 416.38					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Cholesterol G4 W12	-4,160	8	,003	-121,38000	-188,6659	-54,0941



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ομάδας 4 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 2. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 4^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Η δειγματική μέση τιμή Χοληστερόλης είναι 295 με τυπική απόκλιση 87,54. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 416,38 ($t = -4,160$, $p = 0,003$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Χοληστερόλης της ομάδας 2 διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 416,38 της ομάδας 2. Η απόκλιση των ορίζεται σε -121,38.

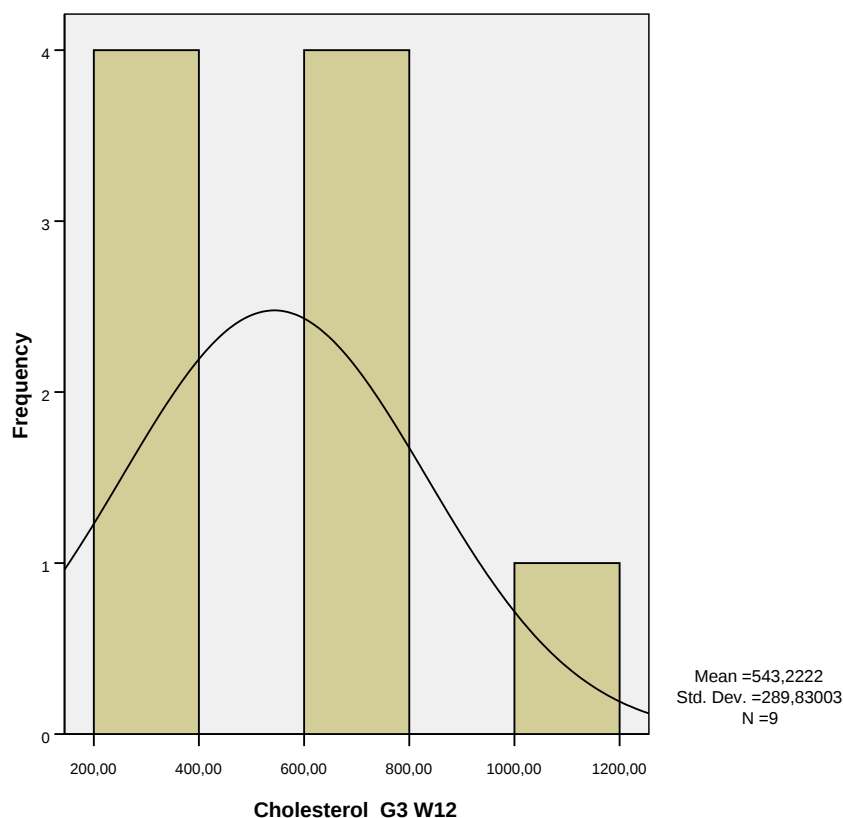
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 3 και 4 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Cholesterol G3 W12	9	543,2222	289,83003	96,61001

One-Sample Test

	Test Value = 295					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Cholesterol G3 W12	2,569	8	,033	248,22222	25,4391	471,0053



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ομάδας 3 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 4. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 3^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 4. Η δειγματική μέση τιμή Χοληστερόλης είναι 543,22 με τυπική απόκλιση 289,83. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 295 ($t = 2,569$, $p = 0,033$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Χοληστερόλης της ομάδας 3 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 295 της ομάδας 4.

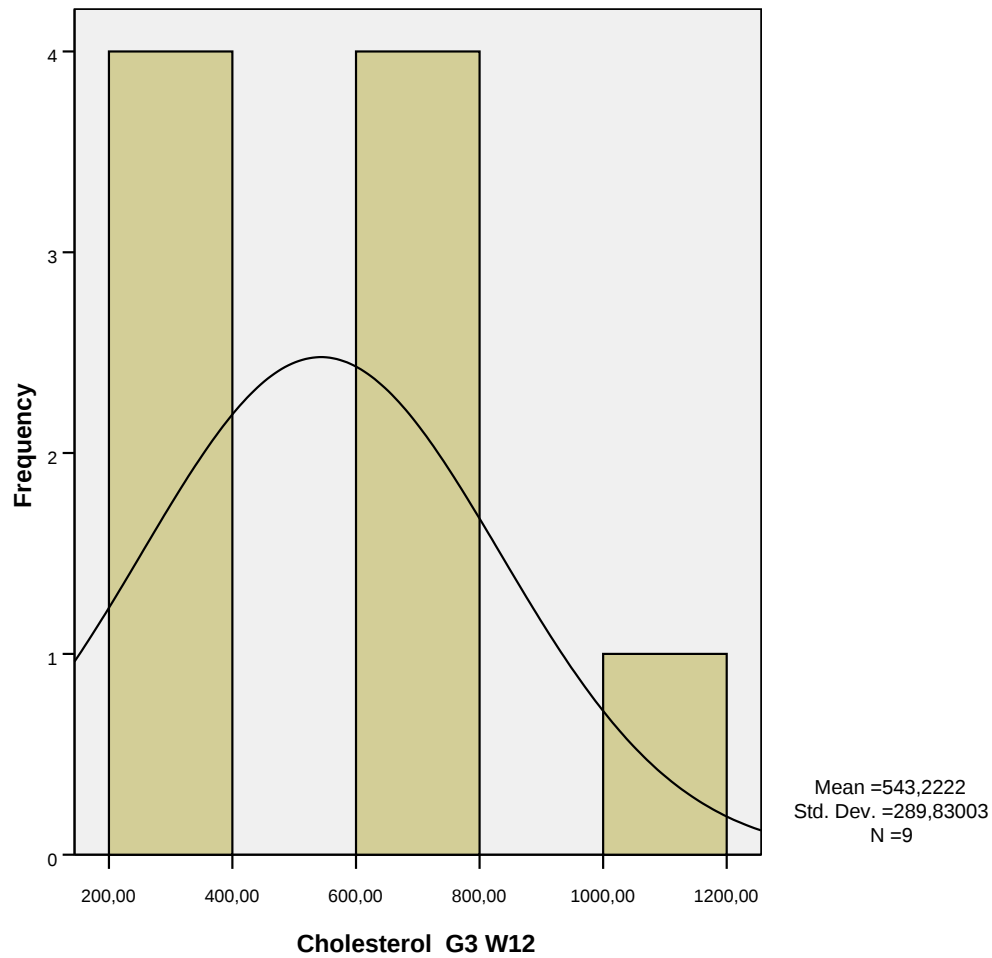
> Διαφοροποιήσεις εντός της ομάδας 3 από την μέτρηση της 1^{ης} εβδομάδας στην μέτρηση της 12^{ης}

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Cholesterol G3 W12	9	543,2222	289,83003	96,61001

One-Sample Test

	Test Value = 77					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Cholesterol G3 W12	4,826	8	,001	466,22222	243,4391	689,0053



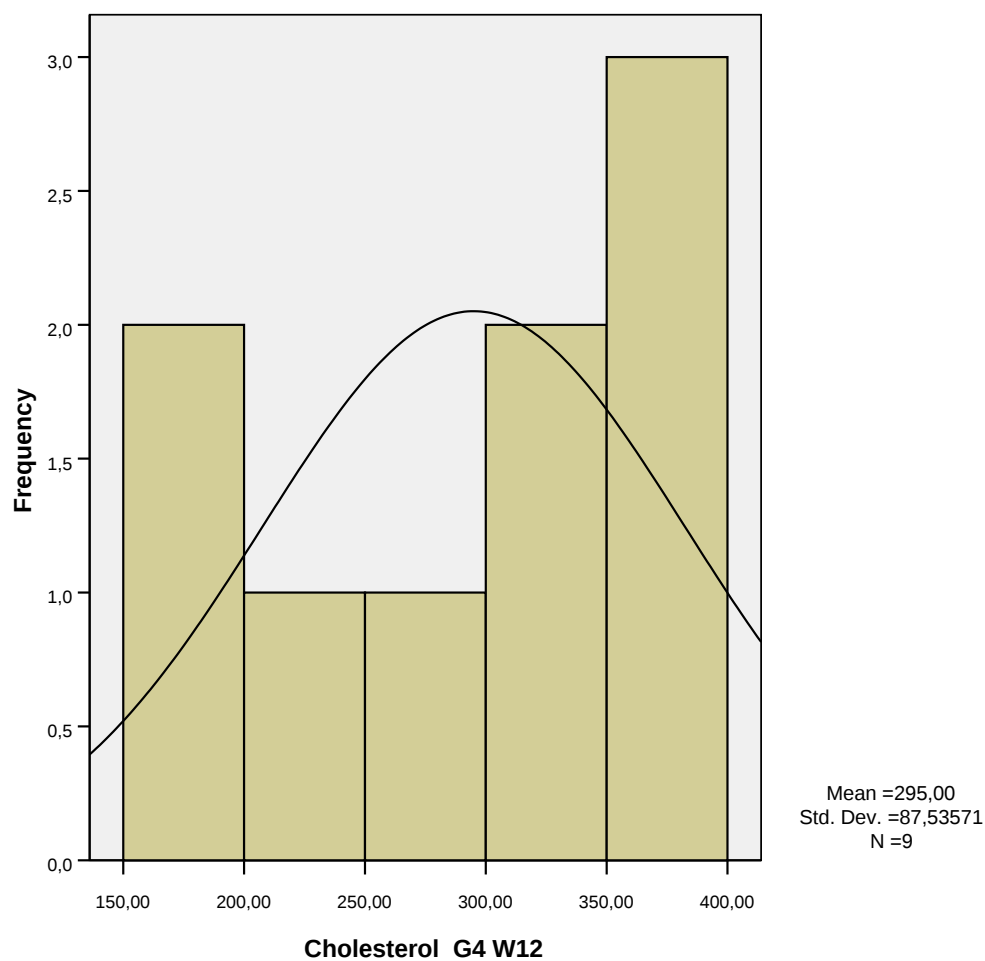
> Διαφοροποιήσεις εντός της ομάδας 4 από την μέτρηση της 1^{ης} εβδομάδας στην μέτρηση της 12^{ης}.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Cholesterol G4 W12	9	295,0000	87,53571	29,17857

One-Sample Test

	Test Value = 98.4					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Cholesterol G4 W12	6,738	8	,000	196,60000	129,3141	263,8859



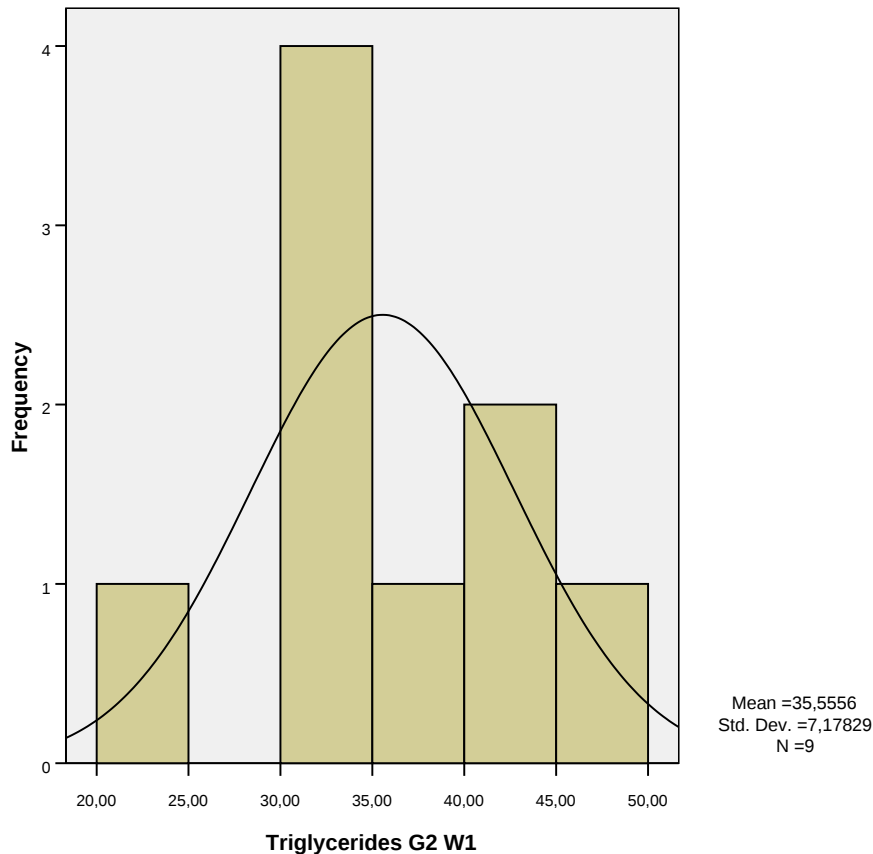
Tg (Τριγλυκερίδια)

> Διαφοροποιήσεις εντός της ομάδας 2 από την μέτρηση της 1^{ης} εβδομάδας στην μέτρηση της 12^{ης}. **One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Triglycerides G2 W1	9	35,5556	7,17829	2,39276

One-Sample Test

	Test Value = 34.25					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Triglycerides G2 W1	,546	8	,600	1,30556	-4,2122	6,8233



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 2 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της 1^{ης} ομάδας. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σχετικά μικρές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 12^η εβδομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην 1^η εβδομάδα. Η δειγματική μέση τιμή Τριγλυκεριδίων είναι 35,56 με τυπική απόκλιση 7,178. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 34,25 ($t = 0,546$, $p = 0,600$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Τριγλυκεριδίων της 12^{ης} εβδομάδας στην ομάδα 2 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 34,25 της εβδομάδας 1.

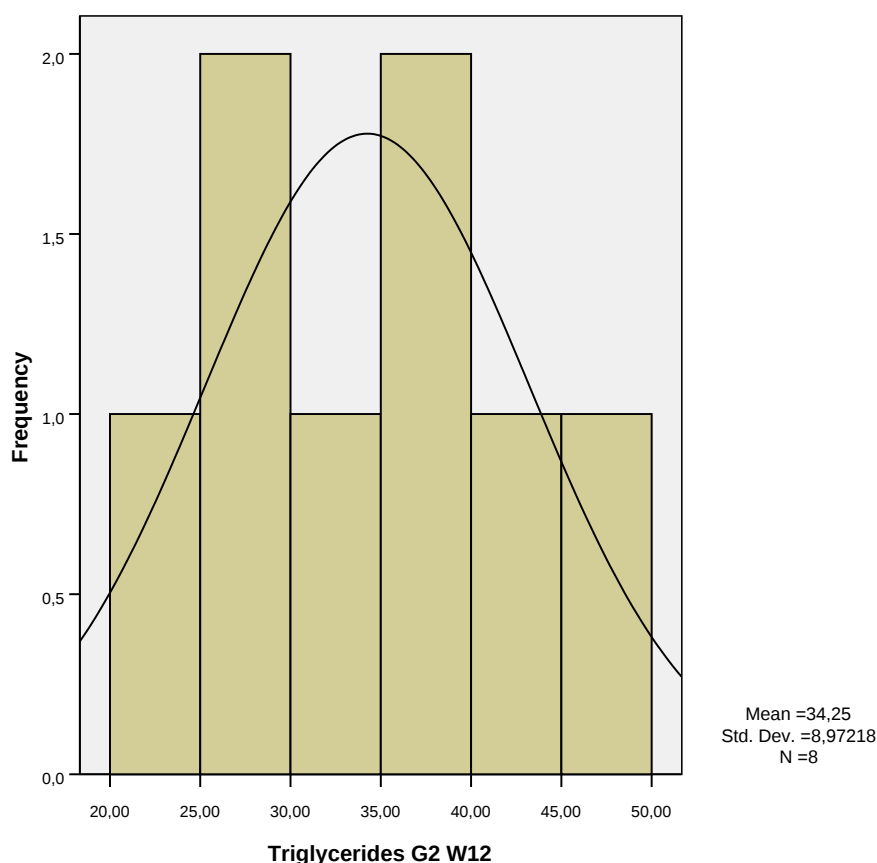
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 2 και Control Group στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Triglycerides G2 W12	8	34,2500	8,97218	3,17214

One-Sample Test

	Test Value = 47.83					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Triglycerides G2 W12	-4,281	7	,004	-13,58000	-21,0809	-6,0791



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 2 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της Ομάδας Ελέγχου. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 2^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην Ομάδα Ελέγχου. Η δειγματική μέση τιμή Τριγλυκεριδίων είναι 34,25 με τυπική απόκλιση 8,97. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 47,83 ($t = -4,281$, $p = 0,004$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Τριγλυκεριδίων της ομάδας 2 διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 85,83 της Ομάδας Ελέγχου. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται σε -13,58.

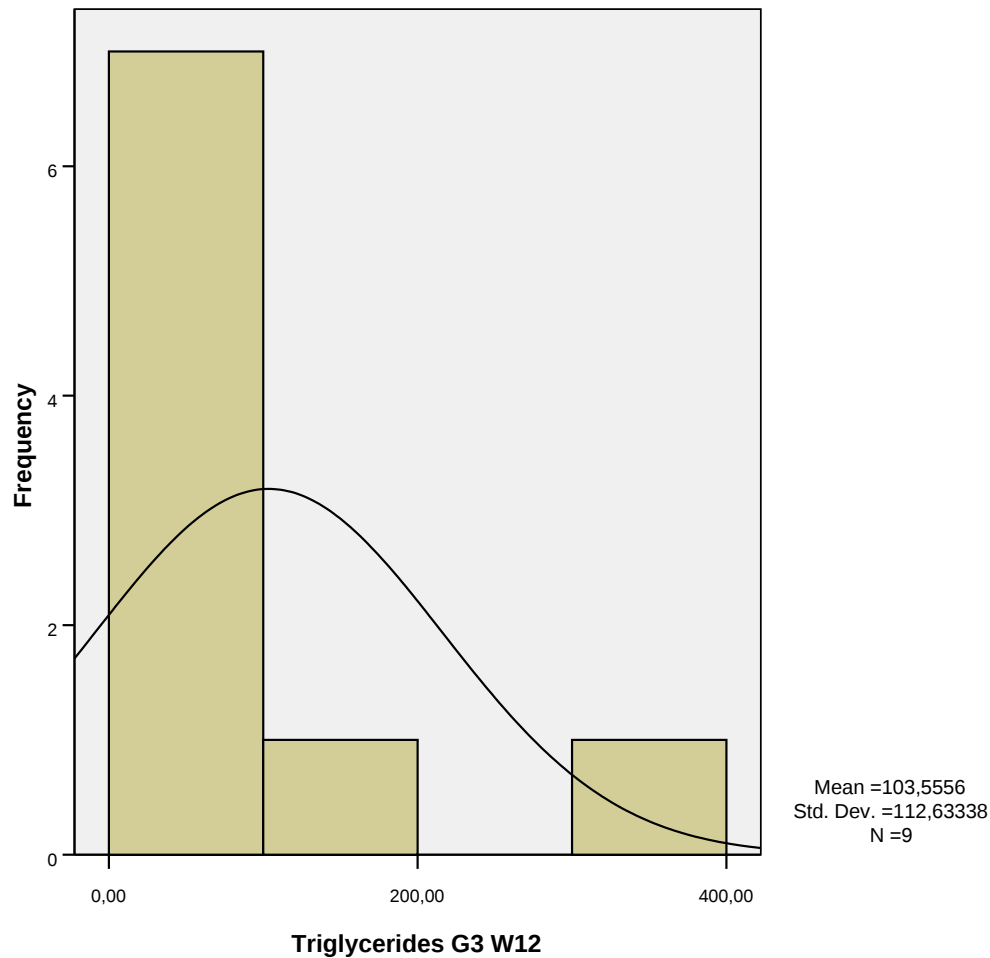
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 3 και 2 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Triglycerides G3 W12	9	103,5556	112,63338	37,54446

One-Sample Test

	Test Value = 34.25					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Triglycerides G3 W12	1,846	8	,102	69,30556	-17,2721	155,8832



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 3 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 2. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 3^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Η δειγματική μέση τιμή Τριγλυκεριδίων είναι 103,5556 με τυπική απόκλιση 112,6334. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 34,25 ($t = 1,846$, $p = 0,102$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Τριγλυκεριδίων της ομάδας 2 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 34,25 της ομάδας 2.

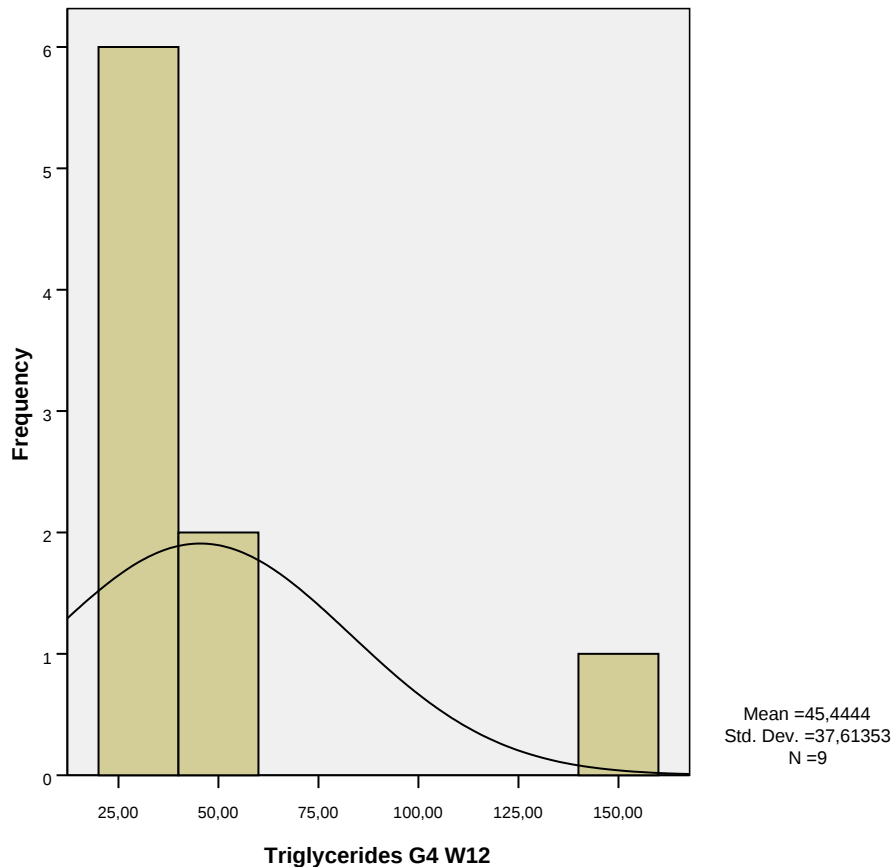
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 4 και 2 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Triglycerides G4 W12	9	45,4444	37,61353	12,53784

One-Sample Test

	Test Value = 34.25					
						95% Confidence Interval of the Difference
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Lower	Upper
Triglycerides G4 W12	,893	8	,398	11,19444	-17,7179	40,1068



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ομάδας 4 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 2. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές κατ' εξαίρεση σε κάποιες τιμές στην 4^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Η δειγματική μέση τιμή Τριγλυκεριδίων είναι 45,44 με τυπική απόκλιση 37,61. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 34,25 ($t = 0,893$, $p = 0,398$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Τριγλυκεριδίων της ομάδας 2 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 34,25 της ομάδας 2.

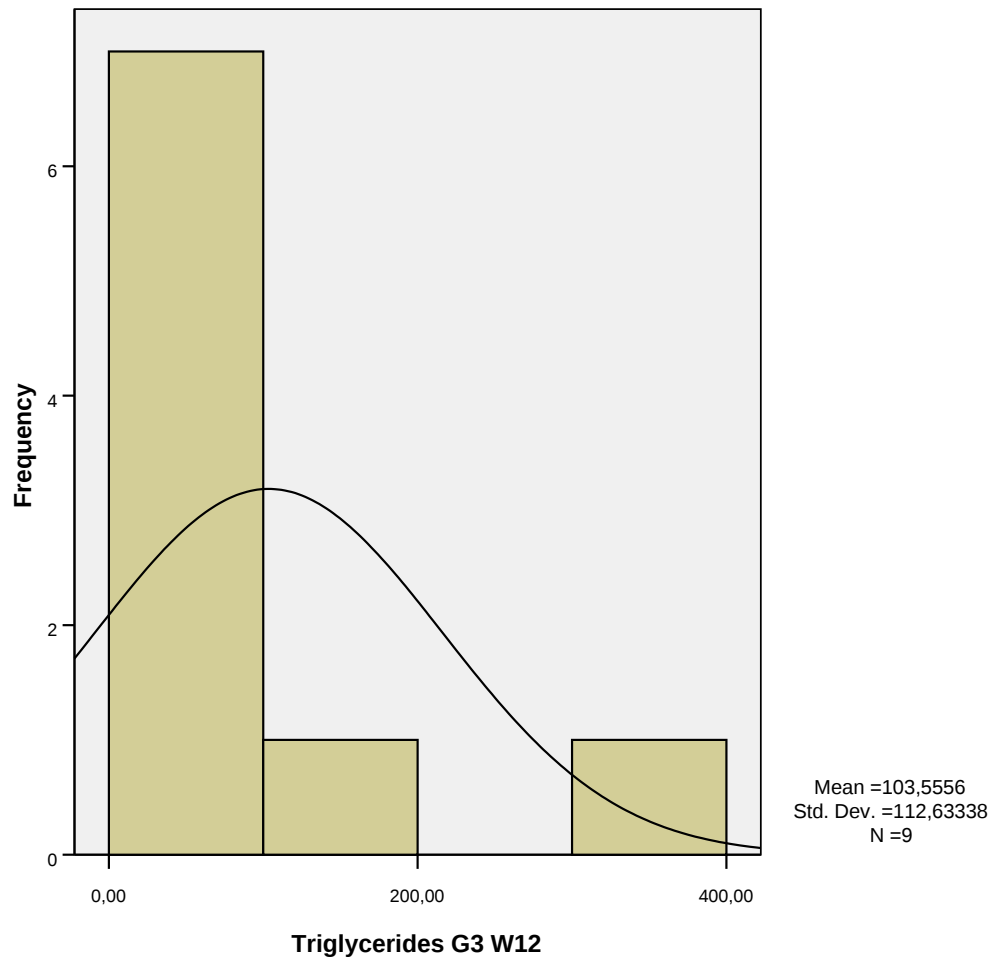
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 3 και 4 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Triglycerides G3 W12	9	103,5556	112,63338	37,54446

One-Sample Test

	Test Value = 45.44					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Triglycerides G3 W12	1,548	8	,160	58,11556	-28,4621	144,6932



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ομάδας 3 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 4. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 3^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 4. Η δειγματική μέση τιμή Τριγλυκεριδίων είναι 103,56 με τυπική απόκλιση 112,6334. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 45,44 ($t = 1,548$, $p = 0,160$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Τριγλυκεριδίων της ομάδας 3 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 45,44 της ομάδας 4.

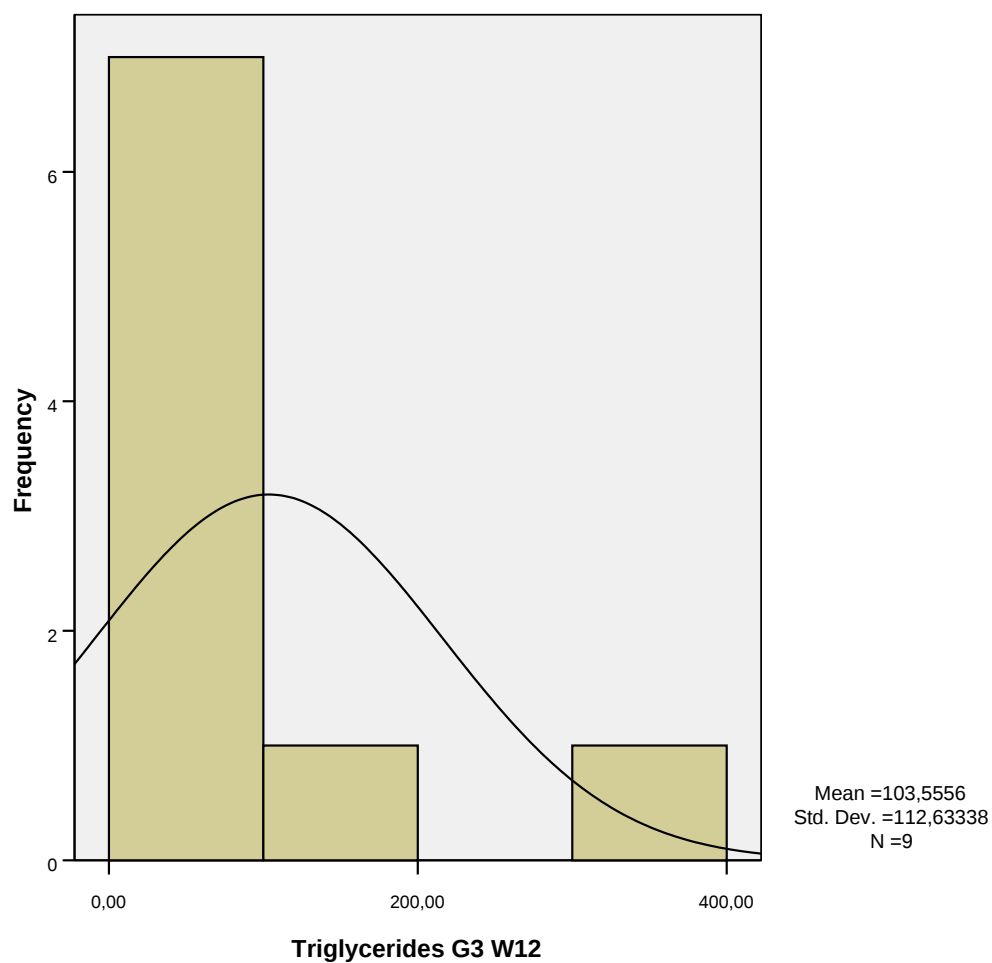
> Διαφοροποιήσεις εντός της ομάδας 3 από την μέτρηση της 1^{ης} εβδομάδας στην μέτρηση της 12^{ης}

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Triglycerides G3 W12	9	103,5556	112,63338	37,54446

One-Sample Test

	Test Value = 69.4					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Triglycerides G3 W12	,910	8	,390	34,15556	-52,4221	120,7332



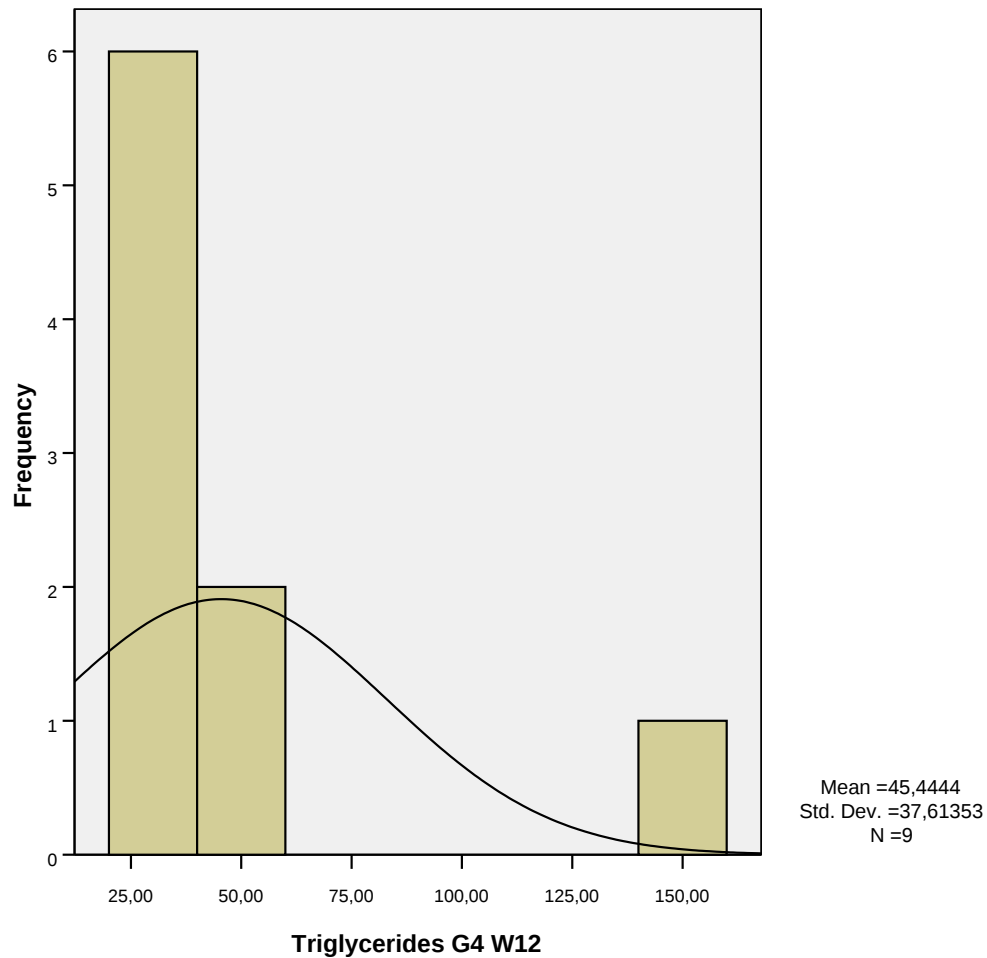
> Διαφοροποιήσεις εντός της ομάδας 4 από την μέτρηση της 1^{ης} εβδομάδας στην μέτρηση της 12^{ης}.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Triglycerides G4 W12	9	45,4444	37,61353	12,53784

One-Sample Test

	Test Value = 56.5					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Triglycerides G4 W12	-,882	8	,404	-11,05556	-39,9679	17,8568



Glu (Γλυκόζη)

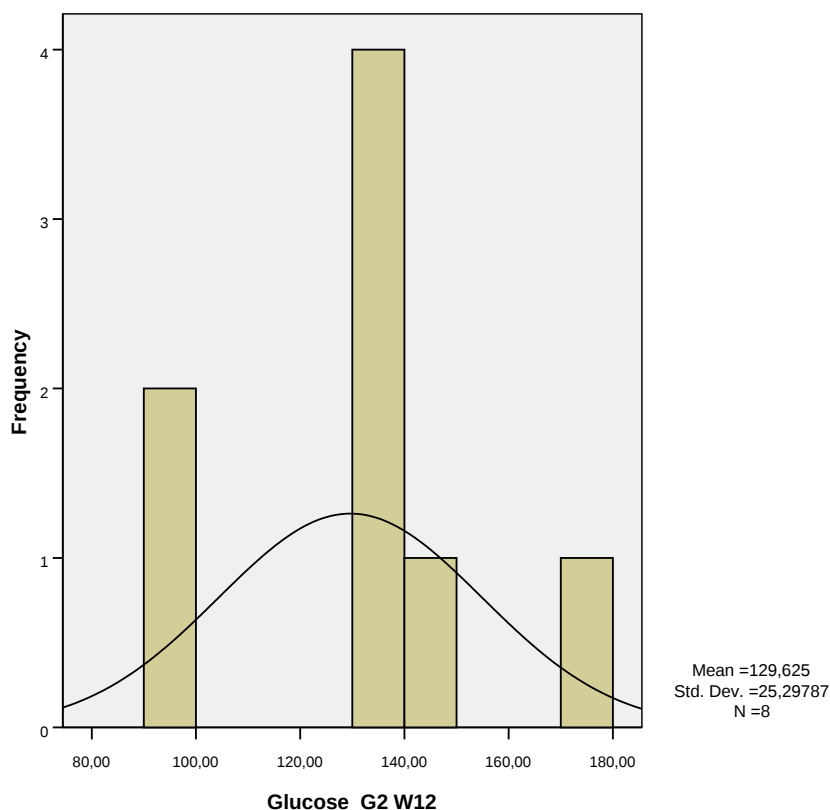
> Διαφοροποιήσεις εντός της ομάδας 2 από την μέτρηση της 1^{ης} εβδομάδας στην μέτρηση της 12^{ης}.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Glucose G2 W12	8	129,6250	25,29787	8,94415

One-Sample Test

	Test Value = 136.33					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Glucose G2 W12	-,750	7	,478	-6,70500	-27,8545	14,4445



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 2 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της 1^{ης} ομάδας. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 12^η εβδομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην 1^η εβδομάδα. Η δειγματική μέση τιμή Γλυκόζης είναι 129,625 με τυπική απόκλιση 25,298. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 136,33 ($t = -0,750$, $p = 0,478$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Γλυκόζης της 12^{ης} εβδομάδας στην ομάδα 2 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 136,33 της εβδομάδας 1.

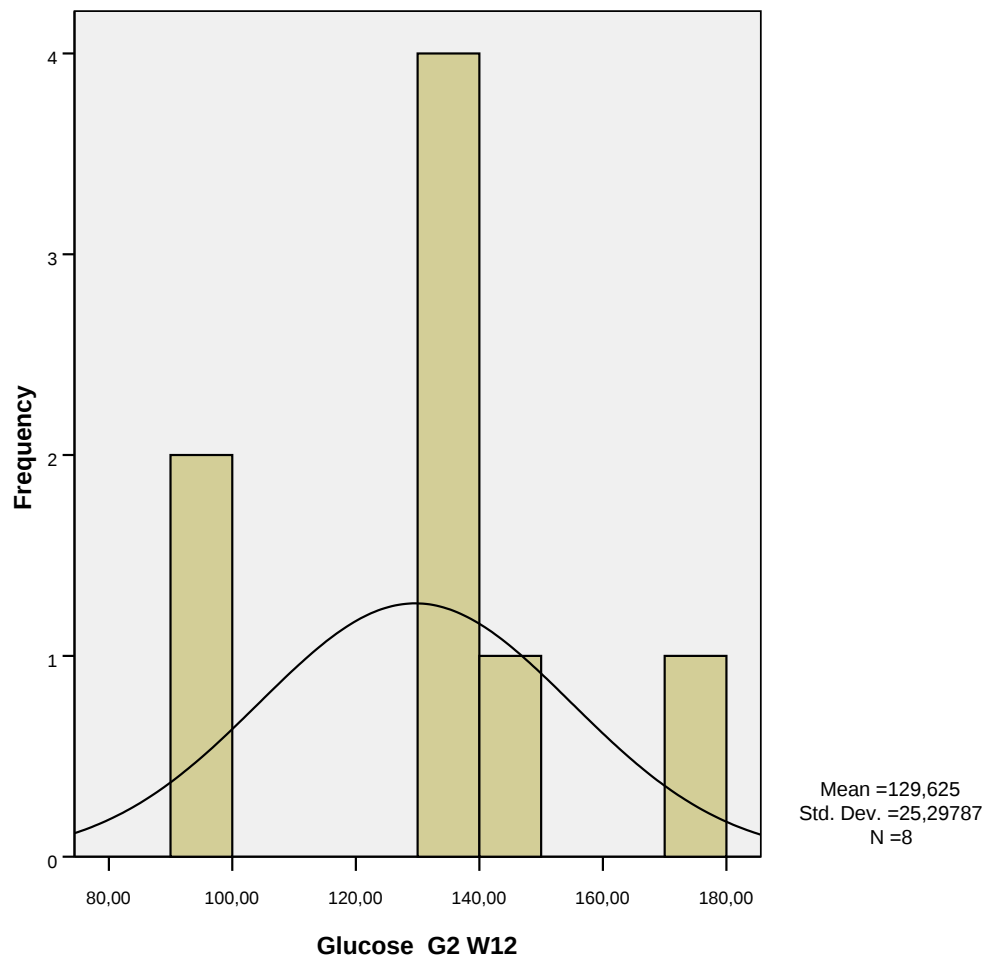
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 2 και Control Group στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Glucose G2 W12	8	129,6250	25,29787	8,94415

One-Sample Test

	Test Value = 236.83					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Glucose G2 W12	-11,986	7	,000	-107,20500	-128,3545	-86,0555



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 2 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της Ομάδας Ελέγχου. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν σημαντικές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 2^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην Ομάδα Ελέγχου. Η δειγματική μέση τιμή Γλυκόζης είναι 129,625 με τυπική απόκλιση 25,29787. Η τιμή αυτή διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 236,83 ($t=-11,986$, $p=0,000$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Γλυκόζης της ομάδας 2 διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 85,83 της Ομάδας Ελέγχου. Η μεταξύ τους απόκλιση ορίζεται σε -13,58.

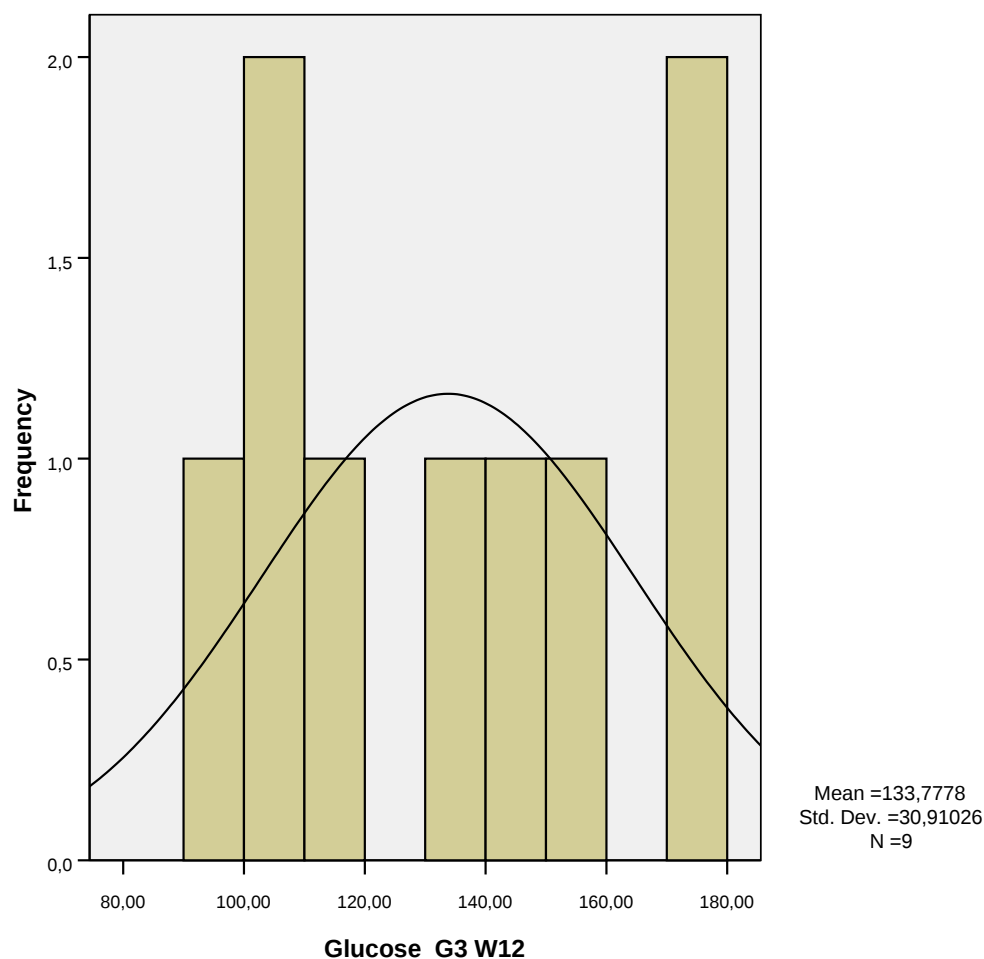
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 3 και 2 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Glucose G3 W12	9	133,7778	30,91026	10,30342

One-Sample Test

	Test Value = 129.63					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Glucose G3 W12	,403	8	,698	4,14778	Lower -19,6120	Upper 27,9075



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της Ομάδας 3 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 2. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 3^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Η δειγματική μέση τιμή Γλυκόζης είναι 133,7778 με τυπική απόκλιση 30,91. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 129,63 ($t = 0,403$, $p = 0,698$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Γλυκόζης της ομάδας 2 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 129,63 της ομάδας 2.

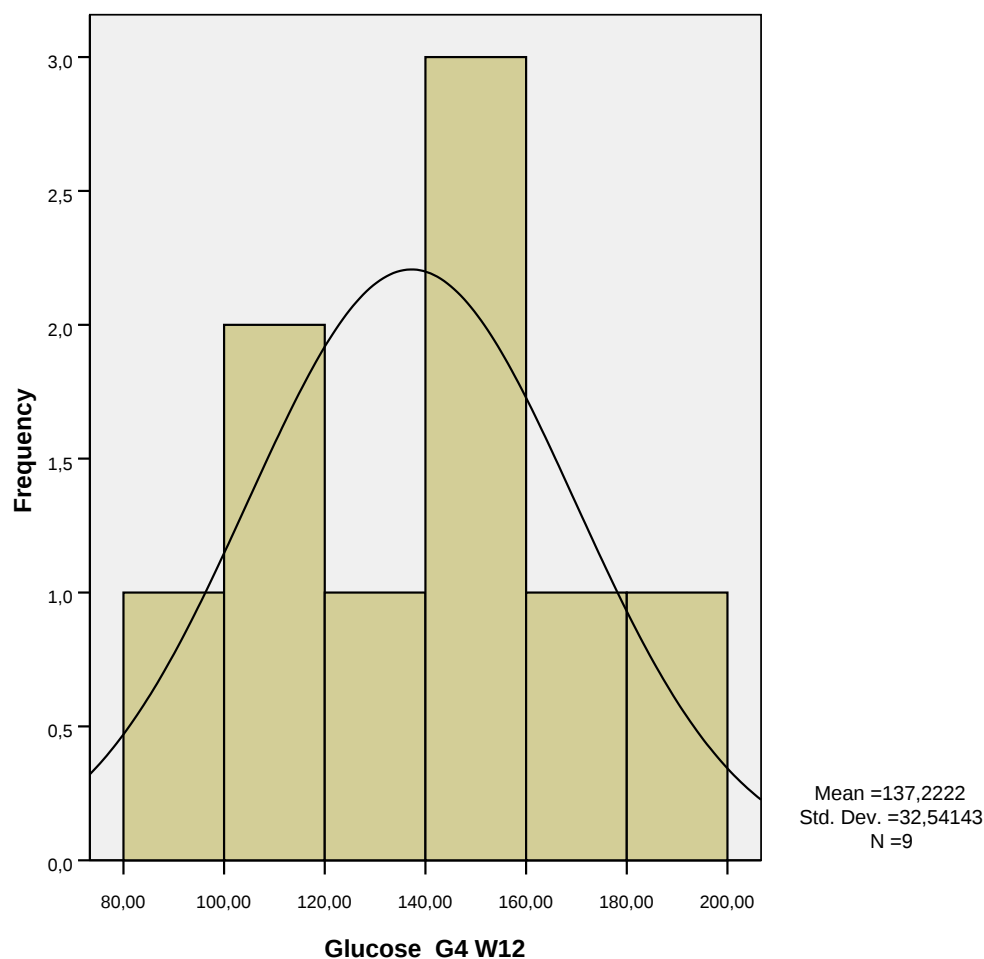
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 4 και 2 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Glucose G4 W12	9	137,2222	32,54143	10,84714

One-Sample Test

	Test Value = 129.63					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Glucose G4 W12	,700	8	,504	7,59222	-17,4213	32,6058



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ομάδας 4 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 2. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν μικρές εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 4^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 2. Η δειγματική μέση τιμή Γλυκόζης είναι 137,22 με τυπική απόκλιση 32,54. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 129,63 ($t = 0,700$, $p = 0,504$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Γλυκόζης της ομάδας 2 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 129,63 της ομάδας 2.

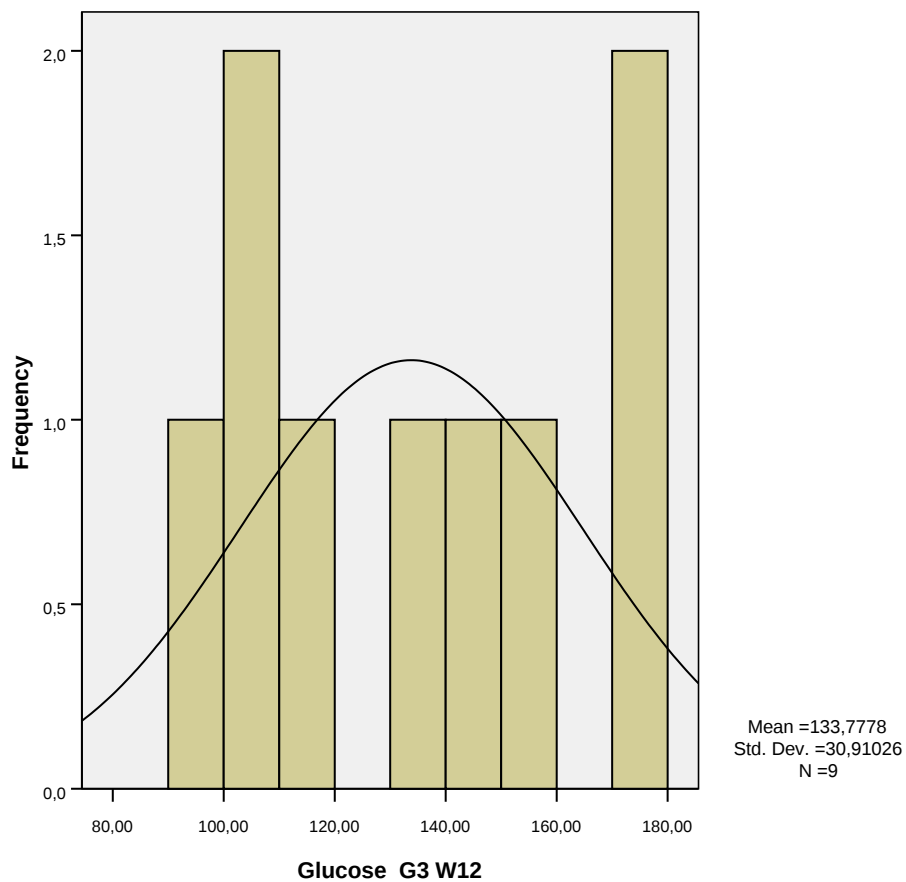
> Διαφοροποιήσεις μεταξύ ομάδας 3 και 4 στην μέτρηση της 12^{ης} εβδομάδας

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Glucose G3 W12	9	133,7778	30,91026	10,30342

One-Sample Test

	Test Value = 137.22					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Glucose G3 W12	-,334	8	,747	-3,44222	Lower -27,2020	Upper 20,3175



Στην παρούσα σύγκριση γίνεται έλεγχος της ομάδας 3 στην 12^η εβδομάδα με την αντίστοιχη της ομάδας 4. Από το ιστόγραμμα της μεταβλητής αυτής φαίνεται ότι υπάρχουν κατ' εξαίρεση εκτροπές σε κάποιες τιμές στην 3^η ομάδα από την κανονικότητα που θεωρούμε ότι ισχύει στην ομάδα 4. Η δειγματική μέση τιμή Γλυκόζης είναι 133,78 με τυπική απόκλιση 30,91. Η τιμή αυτή δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την τιμή 137,22 ($t = -0,334$, $p = 0,747$) και συνεπώς μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η πληθυσμιακή μέση τιμή Γλυκόζης της ομάδας 3 δεν διαφέρει σημαντικά από την φυσιολογική τιμή 137,22 της ομάδας 4.

Στατιστική Συμπερασματολογία

Μέρος Α'

Στο **Α μέρος** της ανάλυσης μας (η οποία εστιάζει στην εβδομάδα 12 του πειράματος) κάνοντας χρήση της διαδικασίας **Frequencies** μας δόθηκαν **μέσες τιμές** και έπειτα κάναμε έλεγχο **κανονικότητας** του δείγματος πρώτα μέσω των **θηκογραμμάτων**. Στην συνέχεια για επιβεβαίωση λόγο του μικρού μεγέθους του δείγματος (λιγότερες από 30 μετρήσεις σε κάθε έλεγχο) κάναμε και χρήση του τέστ **Kolmogorov-Smirnov**. Με τον τρόπο αυτό ολοκληρώσαμε τους ελέγχους για να προχωρήσουμε στον έλεγχο συσχέτισης τιμών που έγινε με την χρήση του συντελεστή συσχέτισης του Pearson για τις περιπτώσεις που ισχύει η κανονικότητα και του συντελεστή συσχέτισης του Spearman για τις περιπτώσεις που δεν ισχύει η κανονικότητα.

Προσπαθώντας να ερευνήσουμε την γραμμική συσχέτιση των τιμών της Visfatin με τις Sirtuin, Adiponectin και Adiponectin HMW τα συμπεράσματα που βγήκαν από τους ελέγχους αυτούς ήταν ότι :

Ομάδα Ελέγχου

Παρόλο που εμφανιζόταν δείκτης είτε του Pearson (-0.100 , 0.426, -0.480) , ο δείκτης σημαντικότητας του ελέγχου ήταν πολύ υψηλότερος του επιτρεπτού ορίου , οπότε ακύρωνε την χρήση των δεικτών αυτών. Επομένως δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ των τιμών αυτών.

Ομάδα 2

Εντοπίστηκε ισχυρή γραμμική συσχέτιση ανάμεσα σε Visafatin με την Adiponectin (+0,714) με επιτρεπτό όριο δείκτη σημαντικότητας (0,047) και σε Visafatin με την Adiponectin HMW (+0,833) με επιτρεπτό όριο δείκτη σημαντικότητας (0.010)

Ομάδα 3

Ενώ φαίνεται να υπάρχουν δείκτες του Pearson (-0,025 , -0,437) και του Spearman (-0,24) πάρα ταύτα ο δείκτης σημαντικότητας (0.952 , 0.279 , 0.955) είναι πολύ υψηλότερος του ορίου, οπότε ακύρωνε την χρήση των δεικτών αυτών. Επομένως δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ των τιμών αυτών.

Ομάδα 4

Ενώ φαίνεται να υπάρχουν αρνητικοί δείκτες του Pearson (-0,025 , -0,437) και του Spearman (-0,24) πάρα ταύτα ο δείκτης σημαντικότητας (0.952 , 0.279 , 0.955) είναι πολύ υψηλότερος του ορίου, οπότε ακύρωνε την χρήση των δεικτών αυτών. Επομένως δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ των τιμών αυτών.

Έπειτα εφαρμόσαμε το One Sample T-test για να ελέγξουμε την διαφοροποίηση των τιμών της εκάστοτε ουσίας σε σχέση με αντίστοιχη **μέση τιμή**, είτε εντός της ομάδας χρονικά , είτε μεταξύ των ομάδων.

- Στον έλεγχο από την διαφοράς της **Ομάδας 2(Group 2)** από την ομάδα ελέγχου παρατηρούμε αποκλίσεις

Visfatin +10,62250 (20,23%) , Sirtuin +0,99475 (67,01%) , Adiponectin +28195,22 (84,69%) ,
Adiponectin HMW +4318,36 (31,18%)

Δηλαδή οι παραπάνω αποκλίσεις έχουν προέλθει από την προσθήκη της λιπιδαιμική διατροφής στα πειραματόζωα , σε σχέση με τις τιμές που υπήρχαν στις μέσες τιμές της ομάδας ελέγχου.

Ως στατιστικά σημαντικές τιμές εμφανίστηκαν οι
Adiponectin(t= 3,371 , p=0,012)
Adiponectin HMW (t= 6,081 , p=0,001)

- Στον έλεγχο από την διαφοράς της **Ομάδας 3(Group 3)** από την ομάδα 2 παρατηρούμε αποκλίσεις

Visfatin -15,41625 (29,37%) , Sirtuin -0,13875 (9,31%) , Adiponectin -27234,12 (81,80%) ,
Adiponectin HMW -4409,87375 (31,84%)

Ως στατιστικά σημαντικές τιμές εμφανίστηκαν οι
Visfatin (t= - 4,7 , p=0,002),
Adiponectin(t= - 13,597 , p=0,000)
Adiponectin HMW (t= - 124,385 , p=0,000)

Δηλαδή οι παραπάνω αποκλίσεις έχουν προέλθει από την προσθήκη της άσκησης στα πειραματόζωα , σε σχέση με τις τιμές που υπήρχαν στις μέσες τιμές της ομάδας 2 που της παρείχαμε ήδη λιπιδαιμική διατροφή.

- Στον έλεγχο από την διαφοράς της **Ομάδας 4(Group 4)** από την ομάδα 2 παρατηρούμε αποκλίσεις

Visfatin -11,77 (22,43%) , Sirtuin -1,20733 (81%) , Adiponectin -30069,9 (90,32%) , Adiponectin
HMW -4475,86333 (32,32%)

Ως στατιστικά σημαντικές τιμές εμφανίστηκαν οι
Visfatin (t= - 4,585 , p=0,002),
Sirtuin (t= - 110,010 , p=0,000),
Adiponectin (t= - 44,052 , p=0,000),
Adiponectin HMW (t= - 85,574 , p=0,000)

Δηλαδή οι παραπάνω αποκλίσεις έχουν προέλθει από την προσθήκη άσκησης και στατίνης στα πειραματόζωα , σε σχέση με τις τιμές που υπήρχαν στις μέσες τιμές της ομάδας 2 που της παρείχαμε ήδη λιπιδαιμική διατροφή.

- Στον έλεγχο από την διαφοράς της **Ομάδας 4(Group 4)** από την ομάδα 3 παρατηρούμε αποκλίσεις

Visfatin +3,64556 (8,96%) , Sirtuin -1,06733(79,04%) , Adiponectin -2835,76667 (46,80%), Adiponectin HMW -65,99333 (0,70%)

Ως στατιστικά σημαντικές τιμές εμφανίστηκαν οι

Sirtuin ($t = -97,254$, $p = 0,000$)

Adiponectin ($t = -4,154$, $p = 0,003$)

Δηλαδή οι παραπάνω αποκλίσεις έχουν προέλθει από τον έλεγχο προσθήκης της στατίνης στα πειραματόζωα , σε σχέση με τις τιμές που υπήρχαν στις μέσες τιμές της ομάδας 3 που της παρείχαμε ήδη λιπιδαιμική διατροφή και άσκηση.

Μέρος Β'

Στο **Β μέρος** της ανάλυσης μας (η οποία εστιάζει στην σύγκριση τιμών από 1 σε 12 εβδομάδα αλλά και σε συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων) ακλουθήσαμε (όπως και στο Α μέρος) πρώτα την διαδικασίας **Frequencies** μας δόθηκαν **μέσες τιμές** και έπειτα κάναμε έλεγχο **κανονικότητας** του δείγματος πρώτα μέσω των **θηκογραμμάτων** . Στην συνέχεια για επιβεβαίωση λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος (λιγότερες από 30 μετρήσεις σε κάθε έλεγχο) κάναμε και χρήση του τεστ **Kolmogorov-Smirnov**. Με τον τρόπο αυτό ολοκληρώσαμε τους ελέγχους για να προχωρήσουμε στην εφαρμογή του One Sample T-test. Σε αυτό το κομμάτι η ανάλυση θα γίνει βάση στοιχείου και όχι βάση Ομάδας όπως έγινε στην Α' μέρος επειδή τα στοιχεία είναι περισσότερα και θα είναι πιο εύκολη η παρατήρηση τους με αυτό τον τρόπο. Υπενθυμίζουμε ότι οι αγωγές ήταν

- στην πρώτη ομάδα (Ομάδα Ελέγχου) να μην δοθεί καμία αγωγή
- στην 2^η Ομάδα να ακολουθηθεί λιπιδαιμική διατροφή
- στην 3^η Ομάδα να ακολουθηθεί λιπιδαιμική διατροφή και άσκηση
- στην 4^η Ομάδα να ακολουθηθεί λιπιδαιμική διατροφή και άσκηση και στατίνη

Βάρος

- α) απόκλιση 12^{ης} από 1^η εβδομάδα εντός της Ομάδας2: -2,28
- β) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 2 από Control Group: -2,5
- γ) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 3 από Ομάδα 2: -3,5
- δ) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 4 από Ομάδα 2: -5,27778

ε) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 4 από Ομάδα 3: -1,77778

Στατιστικά σημαντικές τιμές:

δ) (t= -5,152, p=0,001)

από τις μέσες τιμές μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι κατά την 12 εβδομάδα

- α) στην λιπιδαιμική ομάδα ότι υπάρχει μια μείωση 2,28 στην μέση τιμή του βάρους εν συγκρίσει με την 1^η εβδομάδα του πειράματος. (7,66%)
- β) χαμηλότερο φαίνεται επίσης το βάρος της λιπιδαιμικής ομάδας από την ομάδα ελέγχου κατά 2,5. (8,33 %)
- γ) χαμηλότερο το βάρος της ομάδας 3 κατά 3,5 από τη ομάδα 2 (12,73 %)
- δ) χαμηλότερο το βάρος της ομάδας 4 κατά 5,28 από την ομάδα 2 (19,2%)
- ε) χαμηλότερο το βάρος της 4^{ης} ομάδας από το αντίστοιχο της 3^{ης} κατά 1,78 (7,42 %)

LDL

- α) απόκλιση 12^{ης} από 1^η εβδομάδα εντός της Ομάδας 2: +355,85
- β) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 2 από Control Group: +351,48
- γ) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 3 από Ομάδα 2: +102,42778
- δ) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 4 από Ομάδα 2: -136,71667
- ε) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 4 από Ομάδα 3: -239,14778
- στ) απόκλιση 12^{ης} από 1^η εβδομάδα εντός της Ομάδας3: +463,16

ζ) απόκλιση 12^{ης} από 1^η εβδομάδα εντός της Ομάδας4: +199,63

Στατιστικά σημαντικές τιμές:

α) (t= 4,293, p=0,004),

β) (t= 4,241, p=0,004),

δ) (t= -4,955, p=0,001)

ε) (t= -2,514 , p=0,036)

στ) (t= 4.87 , p=0.01)

ζ)(t=7.235 , p=0.000)

- από τις μέσες τιμές μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι η LDL κατά την 12 εβδομάδα είναι

α) αυξημένη στην ομάδα 2 κατά 355,85 εν συγκρίσει με την 1^η εβδομάδα (90,84%)

β) αυξημένη στην ομάδα 2 κατά 351,48 εν συγκρίσει με την Ομάδα ελέγχου (89,72%)

γ) αυξημένη στην ομάδα 3 κατά 102,42 εν συγκρίσει με την ομάδα 2 (20,73%)

δ) μειωμένη στην ομάδα 4 κατά 136,72 εν συγκρίσει με την ομάδα 2 (34,90%)

ε) μειωμένη στην ομάδα 4 κατά 239,15 εν συγκρίσει με την ομάδα 3 (48,39 %)

στ) αυξημένη για την ομάδα 3 στην εβδομάδα 12 κατά 463,16 εν συγκρίσει με την εβδομάδα 1 (93,72 %)

ζ) αυξημένη για την ομάδα 4 στην εβδομάδα 12 κατά 199,63 εν συγκρίσει με την εβδομάδα 1 (78,28 %)

HDL

α) απόκλιση 12^{ης} από 1^η εβδομάδα εντός της Ομάδας2: -17,39

β) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 2 από Control Group: -16,5

γ) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 3 από Ομάδα 2: +8,83333

δ) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 4 από Ομάδα 2: +11,389

ε) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 4 από Ομάδα 3: +2,55667

στ) απόκλιση 12^{ης} από 1^η εβδομάδα εντός της Ομάδας3: +462,08

ζ) απόκλιση 12^{ης} από 1^η εβδομάδα εντός της Ομάδας4: -0,81

Στατιστικά σημαντικές τιμές:

α) (t= -6,081, p=0,001)

β) (t= -5,770, p=0,001)

γ) (t= 4,685, p=0,002)

δ) (t= 3,522, p=0, 008)

στ) (t= 4.858 , p=0.001)

- από τις μέσες τιμές μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι η HDL κατά την 12 εβδομάδα είναι

α) μειωμένη στην ομάδα 2 κατά 17,39 εν συγκρίσει με την 1^η εβδομάδα (47,14%)

β) μειωμένη στην ομάδα 2 κατά 16,5 εν συγκρίσει με την Ομάδα ελέγχου (45,83%)

γ) αυξημένη στην ομάδα 3 κατά 8,83 εν συγκρίσει με την ομάδα 2 (31,17%)

δ) αυξημένη στην ομάδα 4 κατά 11,39 εν συγκρίσει με την ομάδα 2 (36,87%)

ε) αυξημένη στην ομάδα 4 κατά 2,56 εν συγκρίσει με την ομάδα 3 (8,29%)

στ) αυξημένη για την ομάδα 3 στην εβδομάδα 12 κατά 462,08 εν συγκρίσει με την εβδομάδα 1 (93,50 %)

ζ) μειωμένη για την ομάδα 4 στην εβδομάδα 12 κατά 0,81 εν συγκρίσει με την εβδομάδα 1 (2,56 %)

Cholesterol

- α) απόκλιση 12^{ης} από 1^η εβδομάδα εντός της Ομάδας2: +336,485
- β) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 2 από Control Group: +330,545
- γ) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 3 από Ομάδα 2: +126,84222
- δ) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 4 από Ομάδα 2: -121,38000
- ε) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 4 από Ομάδα 3: +248,22
- στ) απόκλιση 12^{ης} από 1^η εβδομάδα εντός της Ομάδας3: +466,22
- ζ) απόκλιση 12^{ης} από 1^η εβδομάδα εντός της Ομάδας4: +196,6

Στατιστικά σημαντικές τιμές:

- α) (t= 4,090, p=0,005)
- β) (t= 4,018, p=0,005)
- δ) (t= -4,160, p=0, 003)
- ε) (t= 2,569, p=0,033)
- στ) (t= 4,826 , p=0.001)
- ζ)(t=6,738 , p=0.000)

- από τις μέσες τιμές μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι η Χοληστερόλη κατά την 12 εβδομάδα είναι

- α) αυξημένη στην ομάδα 2 κατά 336,48 εν συγκρίσει με την 1^η εβδομάδα
- β) αυξημένη στην ομάδα 2 κατά 330,55 εν συγκρίσει με την Ομάδα ελέγχου
- γ) αυξημένη στην ομάδα 3 κατά 126,84 εν συγκρίσει με την ομάδα 2
- δ) μειωμένη στην ομάδα 4 κατά 121,38 εν συγκρίσει με την ομάδα 2
- ε) αυξημένη στην ομάδα 4 κατά 248,22 εν συγκρίσει με την ομάδα 3
- στ) αυξημένη για την ομάδα 3 στην εβδομάδα 12 κατά 466,22 εν συγκρίσει με την εβδομάδα 1 (85,83 %)
- ζ) αυξημένη για την ομάδα 4 στην εβδομάδα 12 κατά 196,6 εν συγκρίσει με την εβδομάδα 1 (66,64 %)

Tg (Τριγλυκερίδια)

- α) απόκλιση 12^{ης} από 1^η εβδομάδα εντός της Ομάδας2: +1,30556
- β) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 2 από Control Group: -13,58
- γ) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 3 από Ομάδα 2: +69,30556
- δ) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 4 από Ομάδα 2: +11,19444
- ε) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 4 από Ομάδα 3: -58,11556
- στ) απόκλιση 12^{ης} από 1^η εβδομάδα εντός της Ομάδας3: +34,16
- ζ) απόκλιση 12^{ης} από 1^η εβδομάδα εντός της Ομάδας4: -11,056

Στατιστικά σημαντικές τιμές:

- β) (t=-4,281, p=0,004)

-από τις μέσες τιμές μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι τα Τριγλυκερίδια κατά την 12 εβδομάδα είναι

- α) αυξημένα στην ομάδα 2 κατά 1,306 εν συγκρίσει με την 1^η εβδομάδα (3,68%)
- β) μειωμένα στην ομάδα 2 κατά 13,58 εν συγκρίσει με την Ομάδα ελέγχου (28,39%)
- γ) αυξημένα στην ομάδα 3 κατά 69,31 εν συγκρίσει με την ομάδα 2 (66,93%)
- δ) αυξημένα στην ομάδα 4 κατά 11,19 εν συγκρίσει με την ομάδα 2 (24,63%)
- ε) μειωμένα στην ομάδα 4 κατά 58,12 εν συγκρίσει με την ομάδα 3 (56,12%)

- στ) αυξημένα για την ομάδα 3 στην εβδομάδα 12 κατά 34,16 εν συγκρίσει με την εβδομάδα 1 (32,99 %)
- ζ) μειωμένα για την ομάδα 4 στην εβδομάδα 12 κατά 11,056 εν συγκρίσει με την εβδομάδα 1 (19,57 %)

Glu (Γλυκόζη)

- α) απόκλιση 12^{ης} από 1^η εβδομάδα εντός της Ομάδας2: -6,705
- β) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 2 από Control Group: +107,205
- γ) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 3 από Ομάδα 2: +4,14778
- δ) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 4 από Ομάδα 2: +7,59
- ε) (εβδομαδα12) απόκλιση ομάδας 4 από Ομάδα 3: +3,44222
- Στατιστικά σημαντικές τιμές:
- β) ($t=-11,986$, $p=0,000$)

- από τις μέσες τιμές μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι η γλυκόζη κατά την 12 εβδομάδα είναι

- α) μειωμένη στην ομάδα 2 κατά 6,705 εν συγκρίσει με την 1^η εβδομάδα (4,9%)
- β) αυξημένη στην ομάδα 2 κατά 107,21 εν συγκρίσει με την Ομάδα ελέγχου (45,27%)
- γ) αυξημένη στην ομάδα 3 κατά 4,15 εν συγκρίσει με την ομάδα 2 (3,10%)
- δ) αυξημένη στην ομάδα 4 κατά 7,59 εν συγκρίσει με την ομάδα 2 (5,53%)
- ε) αυξημένη στην ομάδα 4 κατά 3,44 εν συγκρίσει με την ομάδα 3 (2,5%)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αθηρωμάτωση είναι μια σύνθετη, χρόνια, πολυπαραγοντική διαταραχή που αρχίζει από την παιδική ηλικία και καταλήγει σε μια σειρά από παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος που αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου και αναπηρίας στις αναπτυγμένες κοινωνίες παγκοσμίως. Στις καρδιαγγειακές παθήσεις περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων η στεφανιαία νόσος, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και η περιφερική αγγειοπάθεια που αποτελούν σοβαρές παθήσεις των παραγωγικών ηλικιών [446].

Ο ρόλος του σπλαγχνικού λίπους στην παθογένεση των μεταβολικών και καρδιαγγειακών παθήσεων αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι ο λιπώδης ιστός δεν αποτελεί απλά μία αποθήκη λίπους, αλλά ότι είναι ένα σημαντικό ενδοκρινές όργανο που κατέχει κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης, εκκρίνοντας μία σειρά από βιολογικά δραστικές πρωτεΐνες, οι οποίες συνολικά ονομάζονται λιποκίνες (ή αδιποκίνες). Οι λιποκίνες συμμετέχουν στην παθογένεση διαφόρων επιπλοκών της παχυσαρκίας, όπως στην υπερλιπιδαιμία, το αυξημένο φλεγμονώδες φορτίο, το διαβήτη και την αθηροσκλήρωση [176].

Οι λιποκίνες αποτελούν πρωτεϊνικά προϊόντα με αυτοκρινείς, παρακρινείς και ενδοκρινείς δράσεις, και εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα και από άλλα κύτταρα που είναι παρόντα στον λιπώδη ιστό. Η ανακάλυψη της λεπτίνης το 1994 εγκαινίασε ένα νέο πεδίο μελέτης, και σήμερα έχει αναγνωριστεί ένα πλήθος από λιποκίνες που εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα, όπως η αδιπονεκτίνη (adiponectin), η ρεζιστίνη (resistin), η βισφατίνη (visfatin), η απελίνη (apelin), η ομεντίνη (omentin) και η χεμερίνη (chemerin), καθώς και άλλες κυτταροκίνες που παράγονται από τα ανοσοποιητικά κύτταρα του λιπώδους ιστού, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ο αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1), η χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων (MCP-1) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) [192].

Η βισφατίνη είναι μια πρόσφατα αναγνωρισμένη λιποκίνη που εκκρίνεται κυρίως από το σπλαγχνικό λίπος. Η βισφατίνη βρέθηκε σε πειραματικές μελέτες να μιμείται την δράση της ινσουλίνης συνδεδεμένη με τον υποδοχέα της ινσουλίνης αν και αυτό τελευταία έχει αμφισβητηθεί. Το πρωτεϊνικό αυτό μόριο

είχε παλαιότερα περιγραφεί ως παράγοντας ανάπτυξης για τα πρόιμα Β κύτταρα (PBEF, pre-B cell colony-enhancing factor), και εντοπίστηκε στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος, αλλά και σε άλλους ιστούς όπως στο ήπαρ, στο μυελό των οστών και στους σκελετικούς μύες [326]. Η πρωτεΐνη αυτή είναι επίσης γνωστή σαν νικοτινάμιδο φωσφορυβοσυλ-τρανσφεράση (Nampt), που μετατρέπει το νικοτινάμιδο σε μονονουκλεοτίδιο νικοτινάμιδίου (NMN) και προάγει τη σύνθεση του NAD [327]. Τα επίπεδα της βισφατίνης στην κυκλοφορία έχουν ανευρεθεί αυξημένα σε μεταβολικές παθήσεις, όπως στην παχυσαρκία και στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, σχετίζονται με δείκτες συστηματικής φλεγμονής. Η βισφατίνη αρχικά είχε προταθεί ως ένα κλινικός δείκτης αθηρωμάτωσης, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αγγειακής βλάβης, με πιθανή προγνωστική αξία. Εκτός αυτού, η βισφατίνη φαίνεται ότι είναι ένας ενεργός παράγοντας που προωθεί την αγγειακή φλεγμονή και την αθηρωμάτωση. Από την άλλη μεριά, έχουν αναφερθεί και προστατευτικές δράσεις της βισφατίνης, αφού η χορήγηση της έχει δείξει ευεργετικά αποτελέσματα σε καταστάσεις που σχετίζονται με ισχαιμία, όπως στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στην περιφερική ισχαιμία των άκρων και στη μυοκαρδιακή ισχαιμία-επαναιμάτωση.

Οι σιρτουΐνες, είναι μια ομάδα πρωτεϊνών που δρουν ως αποακετυλάσες, καταλύοντας ακετυλομάδες από ακετυλ-λυσίνη κατάλοιπα σε διάφορες ιστόνες και μη-ιστόνες πρωτεΐνες, και η δράση τους αυτή εξαρτάται από το NAD. Η δράση αυτή είναι παρόμοια με την NAD-εξαρτώμενη δράση των ADP-ριβοσυλτρανσφερασών και των ADP-κυκλασών. Στα θηλαστικά και στον άνθρωπο, οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην λειτουργία της σιρτουΐνης 1, αποκαλύπτοντας τον σημαίνοντα ρόλο της στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων. Η επαγόμενη από την Nampt/βισφατίνη βιοσύνθεση του NAD φαίνεται ότι είναι σημαντικός ρυθμιστής της δραστηριότητας της σιρτουΐνης 1 σε διάφορους τύπους κυττάρων, και εμπλέκεται σε πολλές βιολογικές διεργασίες, όπως στην κυτταρική διαφοροποίηση, στην απάντηση στο στρες και στον μεταβολισμό [335].

Με την παρούσα μελέτη, ο στόχος μας ήταν να συσχετίσουμε τη βισφατίνη με τη σιρτουΐνη 1 και την αδιπονεκτίνη σε πειραματικό μοντέλο

υπερλιπιδαιμίας-αθηρωμάτωσης, προκειμένου να προκύψουν πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του σπλαγχνικού λίπους στην δημιουργία και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Παράλληλα, εκτιμήθηκε η επίδραση της ροσουβαστατίνης και της άσκησης στους παραπάνω παράγοντες.

Για την δημιουργία μοντέλων υπερλιπιδαιμίας-αθηρωμάτωσης έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες δίαιτες υψηλών λιπαρών και χοληστερίνης σε άγριου τύπου ή διαγονιδιακά ποντίκια (apoE-/- , LDLR-/-, κ.α.), και το κάθε μοντέλο έχει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του. Εμείς χρησιμοποιήσαμε τα ποντίκια C57BL/6 τα οποία είναι τα πιο ευαίσθητα στην αθηρωμάτωση, και χορηγήσαμε σε αυτά ειδική λιπιδαιμική-αθηρογόνο τροφή (15% λιπαρά, 1,25% χοληστερόλη και 0,5% χολικό οξύ), η οποία όταν χορηγηθεί για 12-14 εβδομάδες προκαλεί υπερλιπιδαιμία και αθηρωμάτωση (λιποειδείς γραμμώσεις) στην ρίζα της αορτής [76].

Η χορήγηση της αθηρογόνου δίαιτας προκάλεσε σημαντική αύξηση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης (89,72%) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, και επίσης μείωσε σημαντικά την HDL-χοληστερόλη (45,83%). Τα τριγλυκερίδια μειώθηκαν κατά 28,39%, και παρατηρήθηκε μια μικρή (8,3%) μη στατιστικά σημαντική μείωση του βάρους τους. Επίσης, η γλυκόζη νηστείας αυξήθηκε (45,27%). Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με τα αντίστοιχα άλλων μελετών. Το χολικό οξύ που περιέχεται στην δίαιτα αναστέλλει την δράση της 7α-υδροξυλάσης της χοληστερόλης, και πιθανόν ευθύνεται για την μείωση των τριγλυκεριδίων [447].

Η άσκηση στα ποντίκια που έλαβαν αθηρογόνο δίαιτα προκάλεσε μη στατιστικά σημαντικές αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης, της LDL (20,73%), και των τριγλυκεριδίων (66,93%). Αντίθετα, προκάλεσε σημαντική αύξηση της HDL-χοληστερόλης (31,17%), και μικρή μείωση του βάρους (12,73%).

Η άσκηση σε συνδυασμό με ροσουβαστατίνη στα ποντίκια που έλαβαν αθηρογόνο δίαιτα προκάλεσε σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης (34,9%) και του βάρους (19,2%), και σημαντική αύξηση της HDL-χοληστερόλης (36,87%).

Όταν συγκρίθηκε η άσκηση και η χορήγηση ροσουβαστατίνης με την άσκηση μόνο, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της LDL-χοληστερόλης (48,39%) και των τριγλυκεριδίων (56,12%).

Τα αποτελέσματα αυτά, φανερώνουν την ευεργετική επίδραση της φυσικής άσκησης στην αύξηση της HDL, ενώ η χορήγηση στατίνης σε συνδυασμό με φυσική άσκηση οδήγησε σε σημαντική βελτίωση όλου του λιπιδαιμικού προφίλ.

Στα ποντίκια που έλαβαν αθηρογόνο δίαιτα, παρατηρήθηκε αύξηση και των 4 παραγόντων (βισφατίνη, σιρτουΐνη 1, ολική αδιπονεκτίνη, αδιπονεκτίνη HMW) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ωστόσο, στατιστικά σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε για την ολική αδιπονεκτίνη (84,69%) και την αδιπονεκτίνη HMW (31,18%).

Η φυσική άσκηση στα ποντίκια που έλαβαν αθηρογόνο δίαιτα, προκάλεσε μείωση και των 4 παραγόντων, ωστόσο, στατιστικά σημαντική μείωση παρατηρήθηκε για τη βισφατίνη (29,37%), την ολική αδιπονεκτίνη (81,80%) και την αδιπονεκτίνη HMW (31,84%).

Η φυσική άσκηση σε συνδυασμό με ροσουβαστατίνη στα ποντίκια που έλαβαν αθηρογόνο δίαιτα, προκάλεσε στατιστικά σημαντική μείωση και των 4 παραγόντων, βισφατίνη (22,43%), σιρτουΐνη 1 (81%), ολική αδιπονεκτίνη (90,32%) και αδιπονεκτίνη HMW (32,32%).

Όταν συγκρίθηκε η άσκηση και η χορήγηση ροσουβαστατίνης με την άσκηση μόνο, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της σιρτουΐνης (79,04%) και της ολικής αδιπονεκτίνης (46,8%).

Στην παρούσα μελέτη, η αθηρογόνος δίαιτα προκάλεσε τάση αύξησης της βισφατίνης. Η άσκηση προκάλεσε μείωση της βισφατίνης στα ποντίκια που λάμβαναν αθηρογόνο τροφή. Η επίδραση της άσκησης στην βισφατίνη δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Σε μια πρόσφατη μελέτη η άσκηση μείωσε την βισφατίνη σε παχύσαρκους αρουραίους [448]. Επίσης, έχει παρατηρηθεί μείωση της βισφατίνης μετά από άσκηση σε διαβητικούς ασθενείς [449] [450], και σε παχύσαρκες γυναίκες που έχασαν βάρος με άσκηση [451]. Ωστόσο, σε μια άλλη

μελέτη, η μακροπρόθεσμη (για 3 μήνες) μέτριας έντασης αεροβική άσκηση, δεν προκάλεσε αλλαγές στην βισφατίνη σε υγιείς αθλήτριες [452]. Δεδομένου ότι η βισφατίνη σε κάποιες μελέτες, έχει ανευρεθεί αυξημένη στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και στην αθηρωμάτωση, πιθανόν η μείωση της βισφατίνης να σχετίζεται με τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης.

Η επίδραση των στατινών στα επίπεδα της βισφατίνης στο αίμα, εμφανίζει ποικιλομορφία, ανάλογα με το υπόβαθρο. Σε μια μελέτη, η σιμβαστατίνη σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς μείωσε την βισφατίνη και αύξησε την αδιπονεκτίνη [453]. Αντίθετα, η σιμβαστατίνη δεν επηρέασε τα επίπεδα της βισφατίνης σε παχύσαρκες γυναίκες [454]. Σε άλλες μελέτες, η ατορβαστατίνη μείωσε τη βισφατίνη σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς [455], και η ροσουβαστατίνη μείωσε την βισφατίνη σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία [456]. Αντίθετα, η σιμβαστατίνη δεν επηρέασε την βισφατίνη σε μη διαβητικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο [457]. Στην παρούσα μελέτη, ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης και φυσικής άσκησης μείωσε τα επίπεδα της βισφατίνης στα ποντίκια που λάμβαναν αθηρογόνο δίαιτα. Οι στατίνες εκτός της δράσης τους ως υπολιπιδαιμικά φάρμακα, εμφανίζουν πληθώρα πλειοτροπικών ευεργετικών δράσεων που πιθανόν να μεσολαβούνται από τροποποίηση φλεγμονωδών παραγόντων. Συνεπώς, η ροσουβαστατίνη μπορεί να ασκεί αντιαθηρογόνο δράση και μέσω της μείωσης της βισφατίνης.

Ο ρόλος της σιρτουΐνης στην φλεγμονή δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος. Σε μια μελέτη με διαγονιδιακά ποντίκια με μερική διαγραφή του γονιδίου της σιρτουΐνης 1, φάνηκε ότι η σιρτουΐνη 1 προστατεύει από την αθηρωμάτωση μειώνοντας την δημιουργία των αφρωδών κυττάρων [458]. Επίσης η υπερέκφραση από το ενδοθήλιο της σιρτουΐνης 1 έχει αναφερθεί ότι μειώνει την αθηροσκλήρωση σε ποντίκια με έλλειψη της απολιποπρωτεΐνης E, βελτιώνοντας την ενδοθηλιακή λειτουργία [459]. Ωστόσο, η σιρτουΐνη 1, πέρα από τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις της, φαίνεται ότι μπορεί και να επάγει την φλεγμονή μέσω πολλών μηχανισμών. Για παράδειγμα, η σιρτουΐνη 1 αναστέλλει την δραστηριότητα των υποδοχέων PPAR-γ στα δενδριτικά κύτταρα, και με τον τρόπο αυτό ενισχύει τις Th2 ιδιότητες τους [460]. Η επαγόμενη από την Nampt/βισφατίνη βιοσύνθεση του NAD φαίνεται ότι είναι σημαντικός

ρυθμιστής της δραστηριότητας της σιρτουΐνης 1 σε διάφορους τύπους κυττάρων, και εμπλέκεται σε πολλές βιολογικές διεργασίες, όπως στην κυτταρική διαφοροποίηση, στην απάντηση στο στρες και στον μεταβολισμό. Στην παρούσα μελέτη η άσκηση και ο συνδυασμός της άσκησης σε ποντίκια που ελάμβαναν αθηρογόνο διατροφή, μείωσε τα επίπεδα της βισφατίνης και της σιρτουΐνης 1, και πιθανόν η προστατευτική δράση των στατινών και της άσκησης στην αθηρωμάτωση να μεσολαβείται, εκτός των άλλων, και από αυτές τις δυο ουσίες.

Στην πλειονότητα των μελετών η αδιπονεκτίνη φαίνεται να έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιαθηρωματικές ιδιότητες, και τα επίπεδα της στην κυκλοφορία είναι μειωμένα στην παχυσαρκία, στον σακχαρώδη διαβήτη και στην αθηρωμάτωση [461]. Ωστόσο, στη μελέτη μας διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα ολικής και ΗΜV αδιπονεκτίνης στα ποντίκια που έλαβαν αθηρογόνο δίαιτα, ενώ η φυσική άσκηση και η ρουσουβαστατίνη προκάλεσαν την μείωση τους. Παρόλο που η αδιπονεκτίνη παράγεται κυρίως από το λιπώδη ιστό, τα επίπεδα της μειώνονται στην παχυσαρκία, και η τρέχουσα υπόθεση είναι ότι οι χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η αθηρωμάτωση, αναστέλλουν την παραγωγή της αδιπονεκτίνης, πιθανότατα μέσω των αυξημένων επιπέδων των προφλεγμονωδών κυττοκινών, με αποτέλεσμα την διαιώνιση της φλεγμονής. Ωστόσο, εκτός του πλαισίου των ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία, μια φλεγμονώδης κατάσταση δεν είναι απαραίτητο να συσχετίζεται με χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης. Στην πραγματικότητα, οι φλεγμονώδεις νόσοι που δεν σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, προκαλούν αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης [462]. Στο πείραμα μας, τα ποντίκια που έλαβαν αθηρογόνο δίαιτα παρουσίασαν τάση μείωσης του βάρους τους, και πιθανόν στο πλαίσιο αυτό να παρουσίασαν αυξημένη αδιπονεκτίνη.

Συμπεράσματα

Η βισφατίνη είναι μια λιποκίνη που εμπλέκεται στον μεταβολισμό, στην φλεγμονή, στην αθηρωμάτωση και στις υπόλοιπες καρδιαγγειακές παθήσεις, και πιθανόν στην έκκριση της ινσουλίνης. Παρά το γεγονός ότι έχουν μελετηθεί οι λειτουργίες της, ο πραγματικός μηχανισμός της δράσης της δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, και έτσι ο ρόλος της στον διαβήτη και στα καρδιαγγειακά νοσήματα παραμένει ανεξιχνίαστος.

Στην παρούσα μελέτη, η άσκηση και ο συνδυασμός άσκησης και ροσουβαστατίνης βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ σε πειραματικό μοντέλο υπερλιπιδαιμίας-αθηρωμάτωσης, και μείωσε τα επίπεδα της βισφατίνης και της σιρτουΐνης 1 στο αίμα. Παρόλο που ο ρόλος της βισφατίνης και της σιρτουΐνης στα φλεγμονώδη νοσήματα του μεταβολισμού, όπως η αθηρωμάτωση και ο σακχαρώδης διαβήτης, δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, η βισφατίνη φαίνεται ότι είναι ένας προφλεγμονώδης παράγοντας που ρυθμίζει την δράση της σιρτουΐνης 1, και προάγει την αθηρωμάτωση. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, υποδεικνύουν ότι η προστατευτική δράση των στατινών και της άσκησης στην αθηρωμάτωση θα μπορούσε να μεσολαβείται και από την μείωση της βισφατίνης, και την ρύθμιση της δράσης της σιρτουΐνης 1 από την βισφατίνη.

Αναμφίβολα, είναι απαραίτητη η διενέργεια νέων μελετών, που πιθανόν θα συνεισφέρουν στην κατανόηση του ρόλου της βισφατίνης στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, στην αγγειακή λειτουργία και στην αθηρωματική βλάβη. Για παράδειγμα, είναι γενικά αποδεκτό ότι η βισφατίνη είναι ένα προφλεγμονώδης παράγοντας που πιθανά προάγει την αθηρωμάτωση, και έτσι η αναστολή της θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο για την πρόληψη και την θεραπεία της αθηρωματικής νόσου. Ωστόσο, η βισφατίνη δεν είναι μόνο μια φλεγμονώδης κυτταροκίνη που προκαλεί ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κύτταρων, πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και μετανάστευση των μακροφάγων, αλλά προστατεύει κιόλας τα κύτταρα αυτά από διάφορες στρεσογόνες διεργασίες. Έτσι είναι δύσκολο να προβλεφθεί το κατά πόσο η αναστολή της βισφατίνης μπορεί να οδηγήσει σε επιθυμητά αποτελέσματα ή

όχι. Επίσης, ο προστατευτικός ρόλος της βισφατίνης στα μυοκαρδιακά και στα νευρικά κύτταρα, κάνει ακόμα πιο δύσκολη την επιλογή της αναστολής ή της ενεργοποίησης της σε νόσους όπως η ισχαιμική καρδιακή νόσος και το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επομένως, μελλοντικές πειραματικές και κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες, προκειμένου να διαλευκανθεί η κλινική της σημασία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί την κύρια αιτία θνησιμότητας και μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας στις αναπτυγμένες κοινωνίες παγκοσμίως. Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει μια σειρά από ενεργά βιολογικά μόρια (λιποκίνες) που εμπλέκονται στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης. Η βισφατίνη είναι μια πρόσφατα αναγνωρισμένη αδιποκίνη που εκκρίνεται κυρίως από το σπλαγχνικό λίπος και φαίνεται να σχετίζεται με σημαντικούς μηχανισμούς της αθηροσκλήρωσης, χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί ο ρόλος της. Το πρωτεϊνικό αυτό μόριο είχε παλαιότερα περιγραφεί ως PBEF, και εντοπίστηκε στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος, αλλά και σε άλλους ιστούς όπως στο ήπαρ, στο μυελό των οστών και στους σκελετικούς μύες. Η πρωτεΐνη αυτή είναι επίσης γνωστή σαν Nampt που μετατρέπει το νικοτιναμίδιο σε NMN και προάγει τη σύνθεση του NAD. Η επαγόμενη από την Nampt/βισφατίνη βιοσύνθεση του NAD φαίνεται ότι είναι σημαντικός ρυθμιστής της δραστηριότητας της σιρτουΐνης 1 σε διάφορους τύπους κυττάρων, και εμπλέκεται σε πολλές βιολογικές διεργασίες, όπως στην κυτταρική διαφοροποίηση, στην απάντηση στο στρες και στον μεταβολισμό. Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση της ροσουβαστατίνης και της άσκησης στην συγκέντρωση στον ορό της βισφατίνης, της σιρτουΐνης 1, της ολικής και της HMW αδιπονεκτίνης σε πειραματικό μοντέλο υπερλιπιδαιμίας-αθηρωμάτωσης.

Στο πείραμα χρησιμοποιήθηκαν 35 ποντίκια C57bl/6 που χωρίστηκαν τυχαία στις παρακάτω 4 ομάδες: Ομάδα 1 (n=6): ομάδα ελέγχου (control group), Ομάδα 2 (n=9): στην οποία χορηγήθηκε αθηρογόνος-λιπιδαιμική τροφή (15.8% λιπαρά, 1.25% χοληστερόλη και 0.5% χολικό οξύ), Ομάδα 3 (n=10): στην οποία χορηγήθηκε αθηρογόνος-λιπιδαιμική τροφή όπως και στην ομάδα 2, και επιπλέον τα ζώα υποβλήθηκαν σε σωματική άσκηση σε κυκλόμενο τάπητα, ώστε σταδιακά να ασκούνται 30 λεπτά την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα, σε ταχύτητα 15 μέτρα/λεπτό, Ομάδα 4 (n=10): στην οποία χορηγήθηκε αθηρογόνος-λιπιδαιμική τροφή και τα ζώα υποβλήθηκαν σε σωματική άσκηση όπως και στην ομάδα 3, και επιπλέον χορηγήθηκε ροσουβαστατίνη σε δόση 0.3 mg/kg διαλυμένη στο πόσιμο νερό. Η διάρκεια του πειράματος ήταν 12 εβδομάδες. Στην αρχή, στις 8 και στις 12 εβδομάδες έγιναν αιμοληψίες.

Η φυσική άσκηση προκάλεσε αύξηση της HDL, ενώ η χορήγηση στατίνης σε συνδυασμό με φυσική άσκηση οδήγησε σε σημαντική βελτίωση όλου του λιπιδαιμικού προφίλ. Η φυσική άσκηση μείωσε την βισφατίνη, και την ολική και HMW αδιπονεκτίνη. Ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης και άσκησης μείωσε την βισφατίνη, την σιρτουΐνη 1, και την ολική και HMV αδιπονεκτίνη. Η μείωση της βισφατίνης και της σιρτουΐνης 1 από τον συνδυασμό στατίνης και άσκησης, θα μπορούσε να αποτελεί μια πιθανή πρόσθετη αντιαθηρωματική δράση. Ο ρόλος των παραγόντων αυτών δεν είναι εξακριβωμένος στην παθογένεση των φλεγμονωδων νοσημάτων, και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

SUMMARY

Atherosclerosis is the principal cause of death and one of the main causes of morbidity in developed countries worldwide. Adipose tissue releases a number of active molecules (adipokines) that are involved in the pathogenesis of atherosclerosis. Visfatin, is a recent identified adipokine secreted largely by the visceral fat and related with important mechanisms of atherosclerosis, however the role of visfatin remains unclear. Visfatin has previously been described as PBEF, and has been detected in peripheral blood lymphocytes and also in other tissues such as the liver, the bone marrow, and skeletal muscles. This protein that is also known as Nampt converts nicotinamide to NMN and promotes the synthesis of NAD. The Nampt/visfatin induced NAD biosynthesis appears to be a major regulator of sirtuin 1 activity in various cell types, which has been involved in many biological processes such as cell differentiation, response to stress, metabolism, etc. The purpose of this study is to evaluate the influence of rosuvastatin treatment and physical exercise on serum concentrations of visfatin, sirtuin 1, total and HMW adiponectin, in a hyperlipidemia-atherosclerosis animal model.

Thirty five C57bl/6 mice were randomly divided into the following four groups: Group 1 (n=6): standard chow, control group, Group 2 (n=9): atherogenic diet containing 15.8% fat, 1.25% cholesterol and 0.5% cholic acid, Group 3 (n=10): Atherogenic diet as in Group 2, training on a treadmill, gradually for 30 min per day (at 15m/min), five days per week, Group 4 (n=10): atherogenic diet and training as in Group 3, rosuvastatin administration at a dose of 0.3mg/kg/day added to drinking water. The experiment duration was 12 weeks. Blood samples were collected from each mouse at the following times: 0, 8 weeks of treatment, and at the end of the treatment period (12 weeks).

Training has increased HDL-cholesterol levels, although statin in combination with training led to significant improvement of the lipid profile. Training has also reduced visfatin, total adiponectin and HMW adiponectin levels. The rosuvastatin and training combination has reduced visfatin, sirtuin 1, total adiponectin and HMW adiponectin levels. The reduction of visfatin and sirtuin 1 levels by the combination of training-statin, may represent a potential antiatherogenic effect. The role of these factors in pathogenesis of inflammatory diseases remains unclear, and further studies are needed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mozaffarian, D., et al., *Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2015. 131(4): p. e29-322.
2. Mathieu, P., P. Pibarot, and J.P. Despres, *Metabolic syndrome: the danger signal in atherosclerosis*. Vasc Health Risk Manag, 2006. 2(3): p. 285-302.
3. Dahl, T.B., et al., *Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization*. Circulation, 2007. 115(8): p. 972-80.
4. Scott, J., *The pathogenesis of atherosclerosis and new opportunities for treatment and prevention*. J Neural Transm Suppl, 2002(63): p. 1-17.
5. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis*. Nature, 2002. 420(6917): p. 868-74.
6. Libby, P., *Lipid-lowering therapy stabilizes plaque, reduces events by limiting inflammation*. Am J Manag Care, 2002. Suppl: p. 1, 4.
7. Naghavi, M., et al., *From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I*. Circulation, 2003. 108(14): p. 1664-72.
8. Libby, P., et al., *Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice*. Circ J, 2010. 74(2): p. 213-20.
9. Kwon, G.P., et al., *Contribution of macromolecular structure to the retention of low-density lipoprotein at arterial branch points*. Circulation, 2008. 117(22): p. 2919-27.
10. Salvayre, R., et al., *Oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis*. Biochim Biophys Acta, 2002. 1585(2-3): p. 213-21.
11. Liu, J., et al., *Reduced macrophage apoptosis is associated with accelerated atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-null mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. 25(1): p. 174-9.
12. Davies, M.J., et al., *Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries*. Br Heart J, 1988. 60(6): p. 459-64.
13. Glass, C.K. and J.L. Witztum, *Atherosclerosis. the road ahead*. Cell, 2001. 104(4): p. 503-16.
14. Medicine, B.s.H.D.A.T.o.C., 8th Edition.
15. Hansson, G.K., *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. N Engl J Med, 2005. 352(16): p. 1685-95.
16. Willerson, J.T. and D.J. Kereiakes, *Endothelial dysfunction*. Circulation, 2003. 108(17): p. 2060-1.
17. Houtkamp, M.A., et al., *Adventitial infiltrates associated with advanced atherosclerotic plaques: structural organization suggests generation of local humoral immune responses*. J Pathol, 2001. 193(2): p. 263-9.
18. Kaartinen, M., et al., *Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture*. J Am Coll Cardiol, 1998. 32(3): p. 606-12.
19. Naruko, T., et al., *Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes*. Circulation, 2002. 106(23): p. 2894-900.
20. Nilsson, J., G.K. Hansson, and P.K. Shah, *Immunomodulation of atherosclerosis: implications for vaccine development*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. 25(1): p. 18-28.
21. Schwartz, S.M., R. Virmani, and M.E. Rosenfeld, *The good smooth muscle cells in atherosclerosis*. Curr Atheroscler Rep, 2000. 2(5): p. 422-9.
22. Falk, E., *Pathogenesis of atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 2006. 47(8 Suppl): p. C7-12.

23. Guyton, J.R., *Phospholipid hydrolytic enzymes in a 'cesspool' of arterial intimal lipoproteins: a mechanism for atherogenic lipid accumulation*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. 21(6): p. 884-6.
24. Hoffmann, U., T.J. Brady, and J. Muller, *Cardiology patient page. Use of new imaging techniques to screen for coronary artery disease*. *Circulation*, 2003. 108(8): p. e50-3.
25. Ehara, S., et al., *Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study*. *Circulation*, 2004. 110(22): p. 3424-9.
26. Barger, A.C., et al., *Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis*. *N Engl J Med*, 1984. 310(3): p. 175-7.
27. Virmani, R., et al., *Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. 25(10): p. 2054-61.
28. Kolodgie, F.D., et al., *Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma*. *N Engl J Med*, 2003. 349(24): p. 2316-25.
29. Vink, A., et al., *Plaque burden, arterial remodeling and plaque vulnerability: determined by systemic factors?* *J Am Coll Cardiol*, 2001. 38(3): p. 718-23.
30. Ino, Y., et al., *Difference of culprit lesion morphologies between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011. 4(1): p. 76-82.
31. Hong, Y.J., et al., *Differences in intravascular ultrasound findings in culprit lesions in infarct-related arteries between ST segment elevation myocardial infarction and non-ST segment elevation myocardial infarction*. *J Cardiol*, 2010. 56(1): p. 15-22.
32. Kolodgie, F.D., et al., *Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: insights into plaque erosion*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002. 22(10): p. 1642-8.
33. Task Force, M., et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2013. 34(38): p. 2949-3003.
34. Ghattas, A., et al., *Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now?* *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(17): p. 1541-51.
35. Ridker, P.M., et al., *Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men*. *Circulation*, 2000. 101(15): p. 1767-72.
36. Duchatelle, V., E.A. Kritikou, and J.C. Tardif, *Clinical value of drugs targeting inflammation for the management of coronary artery disease*. *Can J Cardiol*, 2012. 28(6): p. 678-86.
37. Greenwood, J., L. Steinman, and S.S. Zamvil, *Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation*. *Nat Rev Immunol*, 2006. 6(5): p. 358-70.
38. Waiczies, S., I. Bendix, and F. Zipp, *Geranylgeranylation but not GTP-loading of Rho GTPases determines T cell function*. *Sci Signal*, 2008. 1(12): p. pt3.
39. Albert, M.A., et al., *Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study*. *JAMA*, 2001. 286(1): p. 64-70.
40. Rosenson, R.S., C.C. Tangney, and L.C. Casey, *Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin*. *Lancet*, 1999. 353(9157): p. 983-4.

41. Chu, A.Y., et al., *Pharmacogenetic determinants of statin-induced reductions in C-reactive protein*. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012. 5(1): p. 58-65.
42. Ridker, P.M., et al., *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*. *N Engl J Med*, 2008. 359(21): p. 2195-207.
43. Ridker, P.M., et al., *Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)*. *Am J Cardiol*, 2010. 106(2): p. 204-9.
44. Ridker, P.M., et al., *Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial*. *Lancet*, 2009. 373(9670): p. 1175-82.
45. Braunwald, E., *Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/TexCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials*. *Eur Heart J*, 2012. 33(4): p. 430-2.
46. Tawakol, A., et al., *Intensification of statin therapy results in a rapid reduction in atherosclerotic inflammation: results of a multicenter fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography feasibility study*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(10): p. 909-17.
47. Bu, D.X., G. Griffin, and A.H. Lichtman, *Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins*. *Curr Opin Lipidol*, 2011. 22(3): p. 165-70.
48. Sen-Banerjee, S., et al., *Kruppel-like factor 2 as a novel mediator of statin effects in endothelial cells*. *Circulation*, 2005. 112(5): p. 720-6.
49. Beckman, J.A. and M.A. Creager, *The nonlipid effects of statins on endothelial function*. *Trends Cardiovasc Med*, 2006. 16(5): p. 156-62.
50. Koch, C.G., *Statin therapy*. *Curr Pharm Des*, 2012. 18(38): p. 6284-90.
51. Adam, O. and U. Laufs, *Antioxidative effects of statins*. *Arch Toxicol*, 2008. 82(12): p. 885-92.
52. Ignatowski, A.C., *Influence of animal food on the organism of rabbits*. *S Peterb Izviest Imp Voyenno-Med. Akad*, 1908. 16: p. 154-173.
53. Xiangdong, L., et al., *Animal models for the atherosclerosis research: a review*. *Protein Cell*, 2011. 2(3): p. 189-201.
54. Moghadasian, M.H., J.J. Frohlich, and B.M. McManus, *Advances in experimental dyslipidemia and atherosclerosis*. *Lab Invest*, 2001. 81(9): p. 1173-83.
55. Chapman, M.J., *Animal lipoproteins: chemistry, structure, and comparative aspects*. *J Lipid Res*, 1980. 21(7): p. 789-853.
56. Greeve, J., et al., *Apolipoprotein B mRNA editing in 12 different mammalian species: hepatic expression is reflected in low concentrations of apoB-containing plasma lipoproteins*. *J Lipid Res*, 1993. 34(8): p. 1367-83.
57. Nagashima, M., J.W. McLean, and R.M. Lawn, *Cloning and mRNA tissue distribution of rabbit cholesteryl ester transfer protein*. *J Lipid Res*, 1988. 29(12): p. 1643-9.
58. Kamimura, R., et al., *Development of atherosclerotic lesions in cholesterol-loaded rabbits*. *Exp Anim*, 1999. 48(1): p. 1-7.
59. Kolodgie, F.D., et al., *Hypercholesterolemia in the rabbit induced by feeding graded amounts of low-level cholesterol. Methodological considerations regarding individual variability in response to dietary cholesterol and development of lesion type*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996. 16(12): p. 1454-64.
60. Richardson, M., E.M. Kurowska, and K.K. Carroll, *Early lesion development in the aortas of rabbits fed low-fat, cholesterol-free, semipurified casein diet*. *Atherosclerosis*, 1994. 107(2): p. 165-78.

61. Moghadasian, M.H., *Experimental atherosclerosis: a historical overview*. Life Sci, 2002. 70(8): p. 855-65.
62. Watanabe, Y., *Serial inbreeding of rabbits with hereditary hyperlipidemia (WHHL-rabbit): incidence and development of atherosclerosis and xanthoma*. Atherosclerosis, 1990. 36: p. 261-268.
63. Shiomi, M., et al., *Suppression of established atherosclerosis and xanthomas in mature WHHL rabbits by keeping their serum cholesterol levels extremely low. Effect of pravastatin sodium in combination with cholestyramine*. Atherosclerosis, 1990. 83(1): p. 69-80.
64. Aikawa, M., et al., *Lipid lowering reduces oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma*. Circulation, 2002. 106(11): p. 1390-6.
65. Royo, T., et al., *Effect of gemfibrozil on peripheral atherosclerosis and platelet activation in a pig model of hyperlipidemia*. Eur J Clin Invest, 2000. 30(10): p. 843-52.
66. Palazon, C.P., et al., *Effects of reducing LDL and increasing HDL with gemfibrozil in experimental coronary lesion development and thrombotic risk*. Atherosclerosis, 1998. 136(2): p. 333-45.
67. Jokinen, M.P., T.B. Clarkson, and R.W. Prichard, *Animal models in atherosclerosis research*. Exp Mol Pathol, 1985. 42(1): p. 1-28.
68. Russell, J.C. and S.D. Proctor, *Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis*. Cardiovasc Pathol, 2006. 15(6): p. 318-30.
69. Fuster, V., et al., *The porcine model for the understanding of thrombogenesis and atherogenesis*. Mayo Clin Proc, 1991. 66(8): p. 818-31.
70. Casani, L., et al., *Pravastatin reduces thrombogenicity by mechanisms beyond plasma cholesterol lowering*. Thromb Haemost, 2005. 94(5): p. 1035-41.
71. Jorgensen, L., *The role of platelets in the initial stages of atherosclerosis*. J Thromb Haemost, 2006. 4(7): p. 1443-9.
72. Jeremy, J.Y. and A.C. Thomas, *Animal models for studying neointima formation*. Curr Vasc Pharmacol, 2010. 8(2): p. 198-219.
73. Suzuki, Y., A.C. Yeung, and F. Ikeno, *The pre-clinical animal model in the translational research of interventional cardiology*. JACC Cardiovasc Interv, 2009. 2(5): p. 373-83.
74. Daugherty, A., *Mouse models of atherosclerosis*. Am J Med Sci, 2002. 323(1): p. 3-10.
75. Zadelaar, S., et al., *Mouse models for atherosclerosis and pharmaceutical modifiers*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. 27(8): p. 1706-21.
76. Getz, G.S. and C.A. Reardon, *Diet and murine atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. 26(2): p. 242-9.
77. Paigen, B., et al., *Quantitative assessment of atherosclerotic lesions in mice*. Atherosclerosis, 1987. 68(3): p. 231-40.
78. Zaragoza, C., et al., *Animal models of cardiovascular diseases*. J Biomed Biotechnol, 2011. 2011: p. 497841.
79. Plump, A.S., et al., *Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells*. Cell, 1992. 71(2): p. 343-53.
80. Reddick, R.L., S.H. Zhang, and N. Maeda, *Atherosclerosis in mice lacking apo E. Evaluation of lesional development and progression*. Arterioscler Thromb, 1994. 14(1): p. 141-7.

81. Nakashima, Y., et al., *ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree*. *Arterioscler Thromb*, 1994. 14(1): p. 133-40.
82. Rosenfeld, M.E., et al., *Advanced atherosclerotic lesions in the innominate artery of the ApoE knockout mouse*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. 20(12): p. 2587-92.
83. Ishibashi, S., et al., *Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery*. *J Clin Invest*, 1993. 92(2): p. 883-93.
84. Ishibashi, S., et al., *The two-receptor model of lipoprotein clearance: tests of the hypothesis in "knockout" mice lacking the low density lipoprotein receptor, apolipoprotein E, or both proteins*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(10): p. 4431-5.
85. Tangirala, R.K., E.M. Rubin, and W. Palinski, *Quantitation of atherosclerosis in murine models: correlation between lesions in the aortic origin and in the entire aorta, and differences in the extent of lesions between sexes in LDL receptor-deficient and apolipoprotein E-deficient mice*. *J Lipid Res*, 1995. 36(11): p. 2320-8.
86. Roselaar, S.E., P.X. Kakkanathu, and A. Daugherty, *Lymphocyte populations in atherosclerotic lesions of apoE ^{-/-} and LDL receptor ^{-/-} mice. Decreasing density with disease progression*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996. 16(8): p. 1013-8.
87. Whitman, S.C., *A practical approach to using mice in atherosclerosis research*. *Clin Biochem Rev*, 2004. 25(1): p. 81-93.
88. Lemonnier, D., *Effect of age, sex, and sites on the cellularity of the adipose tissue in mice and rats rendered obese by a high-fat diet*. *J Clin Invest*, 1972. 51(11): p. 2907-15.
89. Gesta, S., Y.H. Tseng, and C.R. Kahn, *Developmental origin of fat: tracking obesity to its source*. *Cell*, 2007. 131(2): p. 242-56.
90. Trujillo, M.E. and P.E. Scherer, *Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease*. *Endocr Rev*, 2006. 27(7): p. 762-78.
91. Fonseca-Alaniz, M.H., et al., *Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice*. *J Pediatr (Rio J)*, 2007. 83(5 Suppl): p. S192-203.
92. Ahima, R.S., *Adipose tissue as an endocrine organ*. *Obesity (Silver Spring)*, 2006. 14 Suppl 5: p. 242S-249S.
93. Sebokova, E. and I. Klimes, *Molecular and cellular determinants of triglyceride availability*. *Ann N Y Acad Sci*, 1997. 827: p. 200-14.
94. Zechner, R., et al., *The role of lipoprotein lipase in adipose tissue development and metabolism*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000. 24 Suppl 4: p. S53-6.
95. Galic, S., J.S. Oakhill, and G.R. Steinberg, *Adipose tissue as an endocrine organ*. *Mol Cell Endocrinol*, 2010. 316(2): p. 129-39.
96. Drubach, L.A., et al., *Pediatric brown adipose tissue: detection, epidemiology, and differences from adults*. *J Pediatr*, 2011. 159(6): p. 939-44.
97. Stephens, M., M. Ludgate, and D.A. Rees, *Brown fat and obesity: the next big thing?* *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011. 74(6): p. 661-70.
98. Cinti, S., *Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009. 297(5): p. E977-86.
99. Mattson, M.P., *Perspective: Does brown fat protect against diseases of aging?* *Ageing Res Rev*, 2010. 9(1): p. 69-76.
100. Cannon, B. and J. Nedergaard, *Brown adipose tissue: function and physiological significance*. *Physiol Rev*, 2004. 84(1): p. 277-359.

101. An, P., et al., *Major gene effect on subcutaneous fat distribution in a sedentary population and its response to exercise training: The HERITAGE Family Study*. Am J Hum Biol, 2000. 12(5): p. 600-609.
102. Wu, C.H., et al., *Sex differences of body fat distribution and cardiovascular dysmetabolic factors in old age*. Age Ageing, 2001. 30(4): p. 331-6.
103. Evans, E.M., et al., *Effects of HRT and exercise training on insulin action, glucose tolerance, and body composition in older women*. J Appl Physiol, 2001. 90(6): p. 2033-40.
104. Kanaley, J.A., et al., *Abdominal fat distribution in pre- and postmenopausal women: The impact of physical activity, age, and menopausal status*. Metabolism, 2001. 50(8): p. 976-82.
105. Arner, P., *Regional adiposity in man*. J Endocrinol, 1997. 155(2): p. 191-2.
106. Wajchenberg, B.L., *Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome*. Endocr Rev, 2000. 21(6): p. 697-738.
107. Anghel, S.I. and W. Wahli, *Fat poetry: a kingdom for PPAR gamma*. Cell Res, 2007. 17(6): p. 486-511.
108. Iozzo, P., *Myocardial, perivascular, and epicardial fat*. Diabetes Care, 2011. 34 Suppl 2: p. S371-9.
109. Lebovitz, H.E. and M.A. Banerji, *Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance*. Diabetes Care, 2005. 28(9): p. 2322-5.
110. Sims, E.A., *Are there persons who are obese, but metabolically healthy?* Metabolism, 2001. 50(12): p. 1499-504.
111. Karelis, A.D., et al., *Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know?* J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(6): p. 2569-75.
112. Raz, I., et al., *Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage*. Diabetes Metab Res Rev, 2005. 21(1): p. 3-14.
113. Arner, P., *Regional differences in protein production by human adipose tissue*. Biochem Soc Trans, 2001. 29(Pt 2): p. 72-5.
114. Bays, H., L. Blonde, and R. Rosenson, *Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients?* Expert Rev Cardiovasc Ther, 2006. 4(6): p. 871-95.
115. McCarty, M.F., *A paradox resolved: the postprandial model of insulin resistance explains why gynoid adiposity appears to be protective*. Med Hypotheses, 2003. 61(2): p. 173-6.
116. Heilbronn, L., S.R. Smith, and E. Ravussin, *Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. 28 Suppl 4: p. S12-21.
117. Ravussin, E. and S.R. Smith, *Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus*. Ann N Y Acad Sci, 2002. 967: p. 363-78.
118. Bergman, R.N., et al., *Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome*. Obesity (Silver Spring), 2006. 14 Suppl 1: p. 16S-19S.
119. Tchkonja, T., et al., *Identification of depot-specific human fat cell progenitors through distinct expression profiles and developmental gene patterns*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007. 292(1): p. E298-307.
120. Lebovitz, H.E., *The relationship of obesity to the metabolic syndrome*. Int J Clin Pract Suppl, 2003(134): p. 18-27.
121. Wang, Y., et al., *Perilipin expression in human adipose tissues: effects of severe obesity, gender, and depot*. Obes Res, 2003. 11(8): p. 930-6.

122. Goodpaster, B.H., et al., *Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women*. Arch Intern Med, 2005. 165(7): p. 777-83.
123. Rexrode, K.M., J.E. Buring, and J.E. Manson, *Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. 25(7): p. 1047-56.
124. Rexrode, K.M., et al., *Abdominal adiposity and coronary heart disease in women*. JAMA, 1998. 280(21): p. 1843-8.
125. Vague, J., [Not Available]. Presse Med, 1947. 55(30): p. 339.
126. Kershaw, E.E. and J.S. Flier, *Adipose tissue as an endocrine organ*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(6): p. 2548-56.
127. Tan, G.D., et al., *Upper and lower body adipose tissue function: a direct comparison of fat mobilization in humans*. Obes Res, 2004. 12(1): p. 114-8.
128. Abate, N., et al., *Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM*. Diabetes, 1996. 45(12): p. 1684-93.
129. Misra, A., et al., *Relationship of anterior and posterior subcutaneous abdominal fat to insulin sensitivity in nondiabetic men*. Obes Res, 1997. 5(2): p. 93-9.
130. Goodpaster, B.H., et al., *Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat*. Diabetes, 1997. 46(10): p. 1579-85.
131. Smith, S.R., et al., *Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity*. Metabolism, 2001. 50(4): p. 425-35.
132. Imbeault, P., et al., *Relationship of visceral adipose tissue to metabolic risk factors for coronary heart disease: is there a contribution of subcutaneous fat cell hypertrophy?* Metabolism, 1999. 48(3): p. 355-62.
133. Bray, G.A., *Medical consequences of obesity*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(6): p. 2583-9.
134. Kushner, R.F. and J.L. Roth, *Assessment of the obese patient*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2003. 32(4): p. 915-33.
135. Weyer, C., et al., *Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance*. Diabetologia, 2000. 43(12): p. 1498-506.
136. Auwerx, J. and B. Staels, *Leptin*. Lancet, 1998. 351(9104): p. 737-42.
137. Brennan, A.M. and C.S. Mantzoros, *Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology--emerging clinical applications*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2006. 2(6): p. 318-27.
138. Jequier, E., *Leptin signaling, adiposity, and energy balance*. Ann N Y Acad Sci, 2002. 967: p. 379-88.
139. Van Harmelen, V., et al., *Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women*. Diabetes, 1998. 47(6): p. 913-7.
140. Couillard, C., et al., *Hyperleptinemia is more closely associated with adipose cell hypertrophy than with adipose tissue hyperplasia*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. 24(6): p. 782-8.
141. Jensen, M.D., *Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model*. Obesity (Silver Spring), 2006. 14 Suppl 1: p. 20S-24S.
142. Johnson, J.A., et al., *Impaired insulin action in subcutaneous adipocytes from women with visceral obesity*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001. 280(1): p. E40-9.
143. Bays, H., Ballantyne, C., *Adiposopathy: why do adiposity and obesity cause metabolic disease?* Future Lipidol, 2006. 1(4): p. 389-420.

144. Shen, W., et al., *Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification*. *Obes Res*, 2003. 11(1): p. 5-16.
145. Bonora, E., et al., *Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements?* *Metabolism*, 1995. 44(12): p. 1617-25.
146. Zhu, S., et al., *Race-ethnicity-specific waist circumference cutoffs for identifying cardiovascular disease risk factors*. *Am J Clin Nutr*, 2005. 81(2): p. 409-15.
147. Janssen, I., P.T. Katzmarzyk, and R. Ross, *Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk*. *Am J Clin Nutr*, 2004. 79(3): p. 379-84.
148. Brown, C.D., et al., *Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia*. *Obes Res*, 2000. 8(9): p. 605-19.
149. Farin, H.M., F. Abbasi, and G.M. Reaven, *Comparison of body mass index versus waist circumference with the metabolic changes that increase the risk of cardiovascular disease in insulin-resistant individuals*. *Am J Cardiol*, 2006. 98(8): p. 1053-6.
150. Abate, N. and A. Garg, *Heterogeneity in adipose tissue metabolism: causes, implications and management of regional adiposity*. *Prog Lipid Res*, 1995. 34(1): p. 53-70.
151. Rockall, A.G., et al., *Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome*. *Eur J Endocrinol*, 2003. 149(6): p. 561-7.
152. Torriani, M. and S. Grinspoon, *Racial differences in fat distribution: the importance of intermuscular fat*. *Am J Clin Nutr*, 2005. 81(4): p. 731-2.
153. Monziols, M., et al., *Quantification of muscle, subcutaneous fat and intermuscular fat in pig carcasses and cuts by magnetic resonance imaging*. *Meat Sci*, 2006. 72(1): p. 146-54.
154. Vlachos, I.S., et al., *Sonographic assessment of regional adiposity*. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 189(6): p. 1545-53.
155. Ritchie, S.A. and J.M. Connell, *The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2007. 17(4): p. 319-26.
156. Fox, C.S., et al., *Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2007. 116(1): p. 39-48.
157. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *The metabolic syndrome--a new worldwide definition*. *Lancet*, 2005. 366(9491): p. 1059-62.
158. Einhorn, D., et al., *American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome*. *Endocr Pract*, 2003. 9(3): p. 237-52.
159. Isomaa, B., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. *Diabetes Care*, 2001. 24(4): p. 683-9.
160. Onat, A., et al., *Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation*. *Atherosclerosis*, 2002. 165(2): p. 285-92.
161. Wilson, P.W., et al., *Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus*. *Circulation*, 2005. 112(20): p. 3066-72.
162. Ford, E.S., A.H. Mokdad, and W.H. Giles, *Trends in waist circumference among U.S. adults*. *Obes Res*, 2003. 11(10): p. 1223-31.
163. Zimmet, P.Z., *Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care*. *Diabetologia*, 1999. 42(5): p. 499-518.

164. Margolis, J.R., et al., *Community surveillance for coronary heart disease: the Framingham Cardiovascular Disease Survey. Methods and preliminary results.* Am J Epidemiol, 1974. 100(6): p. 425-36.
165. Collins, R., et al., *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial.* Lancet, 2003. 361(9374): p. 2005-16.
166. Sattar, N., et al., *Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study.* Circulation, 2003. 108(4): p. 414-9.
167. Despres, J.P., *Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?* Ann Med, 2006. 38(1): p. 52-63.
168. Karlsson, C., et al., *Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II.* J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83(11): p. 3925-9.
169. Sharma, A.M., S. Engeli, and T. Pischon, *New developments in mechanisms of obesity-induced hypertension: role of adipose tissue.* Curr Hypertens Rep, 2001. 3(2): p. 152-6.
170. Mathieu, P., et al., *Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease.* Hypertension, 2009. 53(4): p. 577-84.
171. Dobbela, C.J., et al., *A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors. The Canadian Heart Health Surveys.* Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. 25(5): p. 652-61.
172. Tanko, L.B., et al., *Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women.* Circulation, 2005. 111(15): p. 1883-90.
173. Lemieux, I., et al., *Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men?* Circulation, 2000. 102(2): p. 179-84.
174. Harris, M.M., et al., *Associations of fat distribution and obesity with hypertension in a bi-ethnic population: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study.* Obes Res, 2000. 8(7): p. 516-24.
175. Mauriege, P., et al., *Abdominal and femoral adipose tissue lipolysis and cardiovascular disease risk factors in men.* Eur J Clin Invest, 1993. 23(11): p. 729-40.
176. Despres, J.P. and I. Lemieux, *Abdominal obesity and metabolic syndrome.* Nature, 2006. 444(7121): p. 881-7.
177. Arsenault, B.J., et al., *Cholesterol levels in small LDL particles predict the risk of coronary heart disease in the EPIC-Norfolk prospective population study.* Eur Heart J, 2007. 28(22): p. 2770-7.
178. Lamarche, B., et al., *Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease.* JAMA, 1998. 279(24): p. 1955-61.
179. Mathieu, P., et al., *Visceral obesity and the heart.* Int J Biochem Cell Biol, 2008. 40(5): p. 821-36.
180. Despres, J.P., et al., *HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Quebec cardiovascular study.* Atherosclerosis, 2000. 153(2): p. 263-72.
181. Navab, M., G.M. Anantharamaiah, and A.M. Fogelman, *The role of high-density lipoprotein in inflammation.* Trends Cardiovasc Med, 2005. 15(4): p. 158-61.
182. Pascot, A., et al., *Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity.* J Lipid Res, 2001. 42(12): p. 2007-14.

183. Trayhurn, P. and I.S. Wood, *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue*. Br J Nutr, 2004. 92(3): p. 347-55.
184. Nawrocki, A.R. and P.E. Scherer, *The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation*. Curr Opin Pharmacol, 2004. 4(3): p. 281-9.
185. Greenberg, A.S. and M.S. Obin, *Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism*. Am J Clin Nutr, 2006. 83(2): p. 461S-465S.
186. Lyon, C.J., R.E. Law, and W.A. Hsueh, *Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis*. Endocrinology, 2003. 144(6): p. 2195-200.
187. Rajala, M.W. and P.E. Scherer, *Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis*. Endocrinology, 2003. 144(9): p. 3765-73.
188. Ridker, P.M., et al., *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*. N Engl J Med, 2008. 359(21): p. 2195-207.
189. Despres, J.P., *Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat*. Crit Pathw Cardiol, 2007. 6(2): p. 51-9.
190. Maahs, D.M., et al., *Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification*. Circulation, 2005. 111(6): p. 747-53.
191. Schnabel, R., et al., *Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study*. Eur Heart J, 2008. 29(5): p. 649-57.
192. Lago, F., et al., *The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses*. Cytokine Growth Factor Rev, 2007. 18(3-4): p. 313-25.
193. Skurk, T., et al., *Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(3): p. 1023-33.
194. Kim, J.A., et al., *Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms*. Circulation, 2006. 113(15): p. 1888-904.
195. Lau, D.C., et al., *Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. 288(5): p. H2031-41.
196. Rutkowski, J.M., K.E. Davis, and P.E. Scherer, *Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue*. FEBS J, 2009. 276(20): p. 5738-46.
197. Zhang, H., J. Cui, and C. Zhang, *Emerging role of adipokines as mediators in atherosclerosis*. World J Cardiol, 2010. 2(11): p. 370-6.
198. Ouchi, N., et al., *Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin*. Circulation, 1999. 100(25): p. 2473-6.
199. Slentz, C.A., J.A. Houmard, and W.E. Kraus, *Exercise, abdominal obesity, skeletal muscle, and metabolic risk: evidence for a dose response*. Obesity (Silver Spring), 2009. 17 Suppl 3: p. S27-33.
200. Enevoldsen, L.H., et al., *Effect of exercise training on in vivo lipolysis in intra-abdominal adipose tissue in rats*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000. 279(3): p. E585-92.
201. Izawa, T., et al., *Ca²⁺ potentiates corticotropin-induced, but not isoproterenol-induced, [3H]guanosine diphosphate release in rat adipocyte membranes*. Metabolism, 1992. 41(5): p. 462-4.
202. Sakurai, T., et al., *Effects of exercise training on adipogenesis of stromal-vascular fraction cells in rat epididymal white adipose tissue*. Acta Physiol (Oxf), 2010. 200(4): p. 325-38.
203. Oscai, L.B., et al., *Exercise and the cAMP system in rat adipose tissue. I. Lipid mobilization*. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1981. 50(2): p. 250-4.

204. Smas, C.M. and H.S. Sul, *Pref-1, a protein containing EGF-like repeats, inhibits adipocyte differentiation*. Cell, 1993. 73(4): p. 725-34.
205. Rosen, E.D. and B.M. Spiegelman, *Molecular regulation of adipogenesis*. Annu Rev Cell Dev Biol, 2000. 16: p. 145-71.
206. Sakurai, T., et al., *Exercise training decreases expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue*. Biochem Biophys Res Commun, 2009. 379(2): p. 605-9.
207. Lira, F.S., et al., *Endurance training induces depot-specific changes in IL-10/TNF-alpha ratio in rat adipose tissue*. Cytokine, 2009. 45(2): p. 80-5.
208. Bruun, J.M., et al., *Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006. 290(5): p. E961-7.
209. Christiansen, T., et al., *Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010. 298(4): p. E824-31.
210. Vieira, V.J., et al., *Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009. 296(5): p. E1164-71.
211. Polak, J., et al., *Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women*. Metabolism, 2006. 55(10): p. 1375-81.
212. Okamura, H., et al., *Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells*. Nature, 1995. 378(6552): p. 88-91.
213. Dinarello, C.A., *Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases*. Semin Nephrol, 2007. 27(1): p. 98-114.
214. Fain, J.N., D.S. Tichansky, and A.K. Madan, *Most of the interleukin 1 receptor antagonist, cathepsin S, macrophage migration inhibitory factor, nerve growth factor, and interleukin 18 release by explants of human adipose tissue is by the non-fat cells, not by the adipocytes*. Metabolism, 2006. 55(8): p. 1113-21.
215. Nakanishi, K., et al., *Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu*. Cytokine Growth Factor Rev, 2001. 12(1): p. 53-72.
216. Sirard, J.C., et al., *Nod-like receptors: cytosolic watchdogs for immunity against pathogens*. PLoS Pathog, 2007. 3(12): p. e152.
217. Novick, D., et al., *Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the Th1 cytokine response*. Immunity, 1999. 10(1): p. 127-36.
218. Kato, Z., et al., *The structure and binding mode of interleukin-18*. Nat Struct Biol, 2003. 10(11): p. 966-71.
219. Gracie, J.A., S.E. Robertson, and I.B. McInnes, *Interleukin-18*. J Leukoc Biol, 2003. 73(2): p. 213-24.
220. Trosæid, M., I. Seljeflot, and H. Arnesen, *The role of interleukin-18 in the metabolic syndrome*. Cardiovasc Diabetol, 2010. 9: p. 11.
221. Bruun, J.M., et al., *Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss*. Eur J Endocrinol, 2007. 157(4): p. 465-71.
222. Fischer, C.P., et al., *Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans*. Clin Immunol, 2005. 117(2): p. 152-60.
223. Rabkin, S.W., *The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2009. 6(3): p. 192-9.

224. Evans, J., et al., *The association of interleukin-18 genotype and serum levels with metabolic risk factors for cardiovascular disease*. Eur J Endocrinol, 2007. 157(5): p. 633-40.
225. Zirlik, A., et al., *Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. 27(9): p. 2043-9.
226. Hung, J., et al., *Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. 25(6): p. 1268-73.
227. He, M., et al., *Genome-wide association study identifies variants at the IL18-BCO2 locus associated with interleukin-18 levels*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010. 30(4): p. 885-90.
228. Presta, I., et al., *IL-18 gene polymorphism and metabolic syndrome*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009. 19(2): p. e5-6.
229. Esposito, K., et al., *Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2003. 26(5): p. 1647.
230. Fujita, T., et al., *Interleukin-18 contributes more closely to the progression of diabetic nephropathy than other diabetic complications*. Acta Diabetol, 2012. 49(2): p. 111-7.
231. Hivert, M.F., et al., *Circulating IL-18 and the risk of type 2 diabetes in women*. Diabetologia, 2009. 52(10): p. 2101-8.
232. Thorand, B., et al., *Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Study, 1984-2002*. Diabetes, 2005. 54(10): p. 2932-8.
233. Yamagami, H., et al., *Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. 25(7): p. 1458-62.
234. Chapman, C.M., et al., *Interleukin-18 levels are not associated with subclinical carotid atherosclerosis in a community population. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS)*. Atherosclerosis, 2006. 189(2): p. 414-9.
235. Nakamura, A., et al., *Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2005. 28(12): p. 2890-5.
236. Troseid, M., et al., *Arterial stiffness is independently associated with interleukin-18 and components of the metabolic syndrome*. Atherosclerosis, 2010. 209(2): p. 337-9.
237. Blankenberg, S., et al., *Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina*. Circulation, 2002. 106(1): p. 24-30.
238. Tiret, L., et al., *Genetic analysis of the interleukin-18 system highlights the role of the interleukin-18 gene in cardiovascular disease*. Circulation, 2005. 112(5): p. 643-50.
239. Blankenberg, S., et al., *Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME)*. Circulation, 2003. 108(20): p. 2453-9.
240. Everett, B.M., et al., *Interleukin-18 and the risk of future cardiovascular disease among initially healthy women*. Atherosclerosis, 2009. 202(1): p. 282-8.
241. Koenig, W., et al., *Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. 26(12): p. 2745-51.

242. Espinola-Klein, C., et al., *Impact of inflammatory markers on cardiovascular mortality in patients with metabolic syndrome*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008. 15(3): p. 278-84.
243. Trosheid, M., et al., *Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular events in elderly men with the metabolic syndrome: synergistic effect of inflammation and hyperglycemia*. Diabetes Care, 2009. 32(3): p. 486-92.
244. Skurk, T., et al., *The proatherogenic cytokine interleukin-18 is secreted by human adipocytes*. Eur J Endocrinol, 2005. 152(6): p. 863-8.
245. Sun, J., et al., *Intermittent high glucose stimulate MCP-I, IL-18, and PAI-1, but inhibit adiponectin expression and secretion in adipocytes dependent of ROS*. Cell Biochem Biophys, 2009. 55(3): p. 173-80.
246. Weisberg, S.P., et al., *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*. J Clin Invest, 2003. 112(12): p. 1796-808.
247. Xu, H., et al., *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance*. J Clin Invest, 2003. 112(12): p. 1821-30.
248. Kintscher, U., et al., *T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. 28(7): p. 1304-10.
249. Winer, S., et al., *Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy*. Nat Med, 2009. 15(8): p. 921-9.
250. Wegner, M., et al., *IL-12 serum levels in patients with type 2 diabetes treated with sulphonylureas*. Cytokine, 2008. 42(3): p. 312-6.
251. Wen, Y., et al., *Elevated glucose and diabetes promote interleukin-12 cytokine gene expression in mouse macrophages*. Endocrinology, 2006. 147(5): p. 2518-25.
252. Mallat, Z., et al., *Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability*. Circulation, 2001. 104(14): p. 1598-603.
253. Robertson, A.K. and G.K. Hansson, *T cells in atherogenesis: for better or for worse?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. 26(11): p. 2421-32.
254. Leon, M.L. and S.H. Zuckerman, *Gamma interferon: a central mediator in atherosclerosis*. Inflamm Res, 2005. 54(10): p. 395-411.
255. Gerdes, N., et al., *Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis*. J Exp Med, 2002. 195(2): p. 245-57.
256. de Nooijer, R., et al., *Overexpression of IL-18 decreases intimal collagen content and promotes a vulnerable plaque phenotype in apolipoprotein-E-deficient mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. 24(12): p. 2313-9.
257. Woldbaek, P.R., et al., *Increased cardiac IL-18 mRNA, pro-IL-18 and plasma IL-18 after myocardial infarction in the mouse; a potential role in cardiac dysfunction*. Cardiovasc Res, 2003. 59(1): p. 122-31.
258. Tan, H.W., et al., *IL-18 overexpression promotes vascular inflammation and remodeling in a rat model of metabolic syndrome*. Atherosclerosis, 2010. 208(2): p. 350-7.
259. Kadoglou, N.P., et al., *The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2007. 14(6): p. 837-43.
260. Kadoglou, N.P., et al., *Exercise training ameliorates the effects of rosiglitazone on traditional and novel cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus*. Metabolism, 2010. 59(4): p. 599-607.
261. Kohut, M.L., et al., *Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults*. Brain Behav Immun, 2006. 20(3): p. 201-9.

262. Lindegaard, B., et al., *The effect of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(10): p. 3860-9.
263. Leick, L., et al., *Adipose tissue interleukin-18 mRNA and plasma interleukin-18: effect of obesity and exercise*. Obesity (Silver Spring), 2007. 15(2): p. 356-63.
264. Trosheid, M., et al., *The effect of exercise on serum levels of interleukin-18 and components of the metabolic syndrome*. Metab Syndr Relat Disord, 2009. 7(6): p. 579-84.
265. Leu, H.B., et al., *Effects of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on serum levels of interleukin-18 and matrix metalloproteinase-9 in patients with hypercholesterolemia*. Clin Cardiol, 2005. 28(9): p. 423-8.
266. Yamagami, H., et al., *Statin therapy increases carotid plaque echogenicity in hypercholesterolemic patients*. Ultrasound Med Biol, 2008. 34(9): p. 1353-9.
267. Baldassarre, D., et al., *Markers of inflammation, thrombosis and endothelial activation correlate with carotid IMT regression in stable coronary disease after atorvastatin treatment*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009. 19(7): p. 481-90.
268. Coward, W.R., et al., *Statin-induced proinflammatory response in mitogen-activated peripheral blood mononuclear cells through the activation of caspase-1 and IL-18 secretion in monocytes*. J Immunol, 2006. 176(9): p. 5284-92.
269. Montero, M.T., et al., *Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition stimulates caspase-1 activity and Th1-cytokine release in peripheral blood mononuclear cells*. Atherosclerosis, 2000. 153(2): p. 303-13.
270. Takahashi, H.K., et al., *Simvastatin induces interleukin-18 production in human peripheral blood mononuclear cells*. Clin Immunol, 2005. 116(3): p. 211-6.
271. Deshmane, S.L., et al., *Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview*. J Interferon Cytokine Res, 2009. 29(6): p. 313-26.
272. Proost, P., A. Wuyts, and J. Van Damme, *Human monocyte chemotactic proteins-2 and -3: structural and functional comparison with MCP-1*. J Leukoc Biol, 1996. 59(1): p. 67-74.
273. O'Hayre, M., et al., *Chemokines and cancer: migration, intracellular signalling and intercellular communication in the microenvironment*. Biochem J, 2008. 409(3): p. 635-49.
274. Conti, P. and M. DiGioacchino, *MCP-1 and RANTES are mediators of acute and chronic inflammation*. Allergy Asthma Proc, 2001. 22(3): p. 133-7.
275. Shin, W.S., A. Szuba, and S.G. Rockson, *The role of chemokines in human cardiovascular pathology: enhanced biological insights*. Atherosclerosis, 2002. 160(1): p. 91-102.
276. Taylor, P.C., et al., *Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2000. 43(1): p. 38-47.
277. Handel, T.M. and P.J. Domaille, *Heteronuclear (1H, 13C, 15N) NMR assignments and solution structure of the monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) dimer*. Biochemistry, 1996. 35(21): p. 6569-84.
278. Gerszten, R.E., et al., *MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions*. Nature, 1999. 398(6729): p. 718-23.
279. Weber, K.S., et al., *Differential immobilization and hierarchical involvement of chemokines in monocyte arrest and transmigration on inflamed endothelium in shear flow*. Eur J Immunol, 1999. 29(2): p. 700-12.
280. Van Coillie, E., J. Van Damme, and G. Opdenakker, *The MCP/eotaxin subfamily of CC chemokines*. Cytokine Growth Factor Rev, 1999. 10(1): p. 61-86.

281. Myers, S.J., L.M. Wong, and I.F. Charo, *Signal transduction and ligand specificity of the human monocyte chemoattractant protein-1 receptor in transfected embryonic kidney cells*. J Biol Chem, 1995. 270(11): p. 5786-92.
282. Loetscher, P., et al., *Interleukin-2 regulates CC chemokine receptor expression and chemotactic responsiveness in T lymphocytes*. J Exp Med, 1996. 184(2): p. 569-77.
283. Sica, A., et al., *Bacterial lipopolysaccharide rapidly inhibits expression of C-C chemokine receptors in human monocytes*. J Exp Med, 1997. 185(5): p. 969-74.
284. Kumar, S.N. and J.M. Boss, *Site A of the MCP-1 distal regulatory region functions as a transcriptional modulator through the transcription factor NF1*. Mol Immunol, 2000. 37(11): p. 623-32.
285. Sung, F.L., et al., *Enhanced MCP-1 expression during ischemia/reperfusion injury is mediated by oxidative stress and NF-kappaB*. Kidney Int, 2002. 62(4): p. 1160-70.
286. Ruiz-Ortega, M., O. Lorenzo, and J. Egido, *Angiotensin III increases MCP-1 and activates NF-kappaB and AP-1 in cultured mesangial and mononuclear cells*. Kidney Int, 2000. 57(6): p. 2285-98.
287. Nelken, N.A., et al., *Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques*. J Clin Invest, 1991. 88(4): p. 1121-7.
288. Faggiotto, A., R. Ross, and L. Harker, *Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation*. Arteriosclerosis, 1984. 4(4): p. 323-40.
289. Cushing, S.D., et al., *Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. 87(13): p. 5134-8.
290. Yla-Herttuala, S., et al., *Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. 88(12): p. 5252-6.
291. Sung, F.L., et al., *Homocysteine stimulates the expression of monocyte chemoattractant protein-1 in endothelial cells leading to enhanced monocyte chemotaxis*. Mol Cell Biochem, 2001. 216(1-2): p. 121-8.
292. Niu, J., et al., *Monocyte chemotactic protein (MCP)-1 promotes angiogenesis via a novel transcription factor, MCP-1-induced protein (MCPIP)*. J Biol Chem, 2008. 283(21): p. 14542-51.
293. Maeda, K., et al., *cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1)*. Biochem Biophys Res Commun, 1996. 221(2): p. 286-9.
294. Zhu, W., et al., *Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention*. Clin Sci (Lond), 2008. 114(5): p. 361-74.
295. Kadowaki, T. and T. Yamauchi, *Adiponectin and adiponectin receptors*. Endocr Rev, 2005. 26(3): p. 439-51.
296. Matsushita, K., et al., *Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. 26(4): p. 871-6.
297. Komatsu, J., et al., *Study on the usefulness of high-molecular-weight (HMW)-Adiponectin level check of Japanese general population upon health check: comparison of carotid ultrasonography measurement*. Clin Biochem, 2012. 45(1-2): p. 72-6.
298. Hoffstedt, J., et al., *Adipose tissue adiponectin production and adiponectin serum concentration in human obesity and insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(3): p. 1391-6.

299. Hara, K., et al., *Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome*. Diabetes Care, 2006. 29(6): p. 1357-62.
300. Tian, L., et al., *Adiponectin-AdipoR1/2-APPL1 signaling axis suppresses human foam cell formation: differential ability of AdipoR1 and AdipoR2 to regulate inflammatory cytokine responses*. Atherosclerosis, 2012. 221(1): p. 66-75.
301. Stumvoll, M., et al., *Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes*. Diabetes, 2002. 51(1): p. 37-41.
302. Wang, Y., et al., *Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications*. Biochem J, 2008. 409(3): p. 623-33.
303. Waki, H., et al., *Generation of globular fragment of adiponectin by leukocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1*. Endocrinology, 2005. 146(2): p. 790-6.
304. Magkos, F. and L.S. Sidossis, *Recent advances in the measurement of adiponectin isoform distribution*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007. 10(5): p. 571-5.
305. Tsao, T.S., et al., *Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways*. J Biol Chem, 2003. 278(50): p. 50810-7.
306. Wang, Z.V., et al., *Secretion of the adipocyte-specific secretory protein adiponectin critically depends on thiol-mediated protein retention*. Mol Cell Biol, 2007. 27(10): p. 3716-31.
307. Qiang, L., H. Wang, and S.R. Farmer, *Adiponectin secretion is regulated by SIRT1 and the endoplasmic reticulum oxidoreductase Ero1-L alpha*. Mol Cell Biol, 2007. 27(13): p. 4698-707.
308. Liu, M., et al., *A disulfide-bond A oxidoreductase-like protein (DsbA-L) regulates adiponectin multimerization*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. 105(47): p. 18302-7.
309. Kobayashi, H., et al., *Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin*. Circ Res, 2004. 94(4): p. e27-31.
310. Yamauchi, T., et al., *Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions*. Nat Med, 2007. 13(3): p. 332-9.
311. Hui, X., et al., *Adiponectin and cardiovascular health: an update*. Br J Pharmacol, 2012. 165(3): p. 574-90.
312. Ouedraogo, R., et al., *Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo*. J Clin Invest, 2007. 117(6): p. 1718-26.
313. Arita, Y., et al., *Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell*. Circulation, 2002. 105(24): p. 2893-8.
314. Cai, X.J., et al., *Adiponectin inhibits lipopolysaccharide-induced adventitial fibroblast migration and transition to myofibroblasts via AdipoR1-AMPK-iNOS pathway*. Mol Endocrinol, 2010. 24(1): p. 218-28.
315. Ouchi, N., et al., *Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages*. Circulation, 2001. 103(8): p. 1057-63.
316. Tian, L., et al., *Adiponectin reduces lipid accumulation in macrophage foam cells*. Atherosclerosis, 2009. 202(1): p. 152-61.
317. Okamoto, Y., et al., *Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. Circulation, 2002. 106(22): p. 2767-70.

318. Kato, H., et al., *Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. 26(1): p. 224-30.
319. Hall, J.E., *The kidney, hypertension, and obesity*. *Hypertension*, 2003. 41(3 Pt 2): p. 625-33.
320. Kim, D.H., et al., *Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis*. *Hypertension*, 2013. 62(1): p. 27-32.
321. Shibata, R., et al., *Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart*. *Nat Med*, 2004. 10(12): p. 1384-9.
322. Karmazyn, M., et al., *Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart*. *Cardiovasc Res*, 2008. 79(2): p. 279-86.
323. Ouchi, N., R. Shibata, and K. Walsh, *Cardioprotection by adiponectin*. *Trends Cardiovasc Med*, 2006. 16(5): p. 141-6.
324. Shibata, R., et al., *Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms*. *Nat Med*, 2005. 11(10): p. 1096-103.
325. Fukuhara, A., et al., *Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin*. *Science*, 2005. 307(5708): p. 426-30.
326. Samal, B., et al., *Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor*. *Mol Cell Biol*, 1994. 14(2): p. 1431-7.
327. Rongvaux, A., et al., *Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis*. *Eur J Immunol*, 2002. 32(11): p. 3225-34.
328. Berndt, J., et al., *Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans*. *Diabetes*, 2005. 54(10): p. 2911-6.
329. Fukuhara, A., et al., *Retraction*. *Science*, 2007. 318(5850): p. 565.
330. Garten, A., et al., *Nampt and its potential role in inflammation and type 2 diabetes*. *Handb Exp Pharmacol*, 2011(203): p. 147-64.
331. Ognjanovic, S., et al., *Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes*. *J Mol Endocrinol*, 2001. 26(2): p. 107-17.
332. Wang, T., et al., *Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD⁺ biosynthetic enzyme*. *Nat Struct Mol Biol*, 2006. 13(7): p. 661-2.
333. Kim, M.K., et al., *Crystal structure of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor 1/nicotinamide phosphoribosyltransferase, free and in complex with the anti-cancer agent FK-866*. *J Mol Biol*, 2006. 362(1): p. 66-77.
334. Sommer, G., et al., *Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine*. *Clin Sci (Lond)*, 2008. 115(1): p. 13-23.
335. Imai, S., *Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt): a link between NAD biology, metabolism, and diseases*. *Curr Pharm Des*, 2009. 15(1): p. 20-8.
336. Revollo, J.R., et al., *Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme*. *Cell Metab*, 2007. 6(5): p. 363-75.
337. Hasmann, M. and I. Schemainda, *FK866, a highly specific noncompetitive inhibitor of nicotinamide phosphoribosyltransferase, represents a novel mechanism for induction of tumor cell apoptosis*. *Cancer Res*, 2003. 63(21): p. 7436-42.
338. Bailey, S.D., et al., *Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population*. *Diabetes*, 2006. 55(10): p. 2896-902.
339. Shore, D., M. Squire, and K.A. Nasmyth, *Characterization of two genes required for the position-effect control of yeast mating-type genes*. *EMBO J*, 1984. 3(12): p. 2817-23.

340. North, B.J. and E. Verdin, *Sirtuins: Sir2-related NAD-dependent protein deacetylases*. *Genome Biol*, 2004. 5(5): p. 224.
341. Taylor, D.M., et al., *Biological and potential therapeutic roles of sirtuin deacetylases*. *Cell Mol Life Sci*, 2008. 65(24): p. 4000-18.
342. Koch-Nolte, F., et al., *Mammalian ADP-ribosyltransferases and ADP-ribosylhydrolases*. *Front Biosci*, 2008. 13: p. 6716-29.
343. Potter, B.V. and T.F. Walseth, *Medicinal chemistry and pharmacology of cyclic ADP-ribose*. *Curr Mol Med*, 2004. 4(3): p. 303-11.
344. Lee, S., L. Tong, and J.M. Denu, *Quantification of endogenous sirtuin metabolite O-acetyl-ADP-ribose*. *Anal Biochem*, 2008. 383(2): p. 174-9.
345. Yang, H., S. Lavu, and D.A. Sinclair, *Nampt/PBEF/Visfatin: a regulator of mammalian health and longevity?* *Exp Gerontol*, 2006. 41(8): p. 718-26.
346. Revollo, J.R., A.A. Grimm, and S. Imai, *The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells*. *J Biol Chem*, 2004. 279(49): p. 50754-63.
347. van der Veer, E., et al., *Pre-B-cell colony-enhancing factor regulates NAD⁺-dependent protein deacetylase activity and promotes vascular smooth muscle cell maturation*. *Circ Res*, 2005. 97(1): p. 25-34.
348. Pillai, J.B., et al., *Poly(ADP-ribose) polymerase-1-dependent cardiac myocyte cell death during heart failure is mediated by NAD⁺ depletion and reduced Sir2alpha deacetylase activity*. *J Biol Chem*, 2005. 280(52): p. 43121-30.
349. Fulco, M., et al., *Glucose restriction inhibits skeletal myoblast differentiation by activating SIRT1 through AMPK-mediated regulation of Nampt*. *Dev Cell*, 2008. 14(5): p. 661-73.
350. Imai, S. and W. Kiess, *Therapeutic potential of SIRT1 and NAMPT-mediated NAD biosynthesis in type 2 diabetes*. *Front Biosci*, 2009. 14: p. 2983-95.
351. Moynihan, K.A., et al., *Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice*. *Cell Metab*, 2005. 2(2): p. 105-17.
352. Ramsey, K.M., et al., *Age-associated loss of Sirt1-mediated enhancement of glucose-stimulated insulin secretion in beta cell-specific Sirt1-overexpressing (BESTO) mice*. *Aging Cell*, 2008. 7(1): p. 78-88.
353. Xie, H., et al., *Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts*. *Calcif Tissue Int*, 2007. 80(3): p. 201-10.
354. Moschen, A.R., et al., *Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties*. *J Immunol*, 2007. 178(3): p. 1748-58.
355. Jia, S.H., et al., *Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis*. *J Clin Invest*, 2004. 113(9): p. 1318-27.
356. Koczan, D., et al., *Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear leukocytes from psoriasis patients identifies new immune regulatory molecules*. *Eur J Dermatol*, 2005. 15(4): p. 251-7.
357. Bajwa, E.K., et al., *Pre-B-cell colony-enhancing factor gene polymorphisms and risk of acute respiratory distress syndrome*. *Crit Care Med*, 2007. 35(5): p. 1290-5.
358. Nowell, M.A., et al., *Regulation of pre-B cell colony-enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin-6 trans-signaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2006. 54(7): p. 2084-95.
359. Oki, K., et al., *Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007. 67(5): p. 796-800.

360. Pagano, C., et al., *Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(8): p. 3165-70.
361. Barth, S., et al., *Expression of neuropeptide Y, omentin and visfatin in visceral and subcutaneous adipose tissues in humans: relation to endocrine and clinical parameters*. Obes Facts, 2010. 3(4): p. 245-51.
362. Jian, W.X., et al., *The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population*. Diabet Med, 2006. 23(9): p. 967-73.
363. Varma, V., et al., *Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(2): p. 666-72.
364. Filippatos, T.D., et al., *Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome*. J Endocrinol Invest, 2007. 30(4): p. 323-6.
365. Kolsgaard, M.L., et al., *Elevated visfatin levels in overweight and obese children and adolescents with metabolic syndrome*. Scand J Clin Lab Invest, 2009. 69(8): p. 858-64.
366. Curat, C.A., et al., *Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin*. Diabetologia, 2006. 49(4): p. 744-7.
367. Chang, Y.C., et al., *The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids*. Metabolism, 2010. 59(1): p. 93-9.
368. Skop, V., et al., *Autocrine effects of visfatin on hepatocyte sensitivity to insulin action*. Physiol Res, 2010. 59(4): p. 615-8.
369. Lopez-Bermejo, A., et al., *Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration*. Diabetes, 2006. 55(10): p. 2871-5.
370. Haider, D.G., et al., *The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin*. Diabetologia, 2006. 49(8): p. 1909-14.
371. Brown, J.E., et al., *Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic beta-cells*. J Mol Endocrinol, 2010. 44(3): p. 171-8.
372. Chen, M.P., et al., *Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(1): p. 295-9.
373. Dogru, T., et al., *Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance*. Diabetes Res Clin Pract, 2007. 76(1): p. 24-9.
374. Takebayashi, K., et al., *Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus*. Metabolism, 2007. 56(4): p. 451-8.
375. Toruner, F., et al., *Plasma visfatin concentrations in subjects with type 1 diabetes mellitus*. Horm Res, 2009. 72(1): p. 33-7.
376. Hammarstedt, A., et al., *Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(3): p. 1181-4.
377. Haider, D.G., et al., *Free fatty acids normalize a rosiglitazone-induced visfatin release*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006. 291(5): p. E885-90.
378. Cheng, K.H., et al., *Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease*. Int J Obes (Lond), 2008. 32(2): p. 268-74.

379. Malavazos, A.E., et al., *Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2008. 18(8): p. 523-30.
380. Choi, K.M., et al., *Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease*. *Eur J Endocrinol*, 2008. 158(2): p. 203-7.
381. Mukherjee, S., et al., *Expression of the longevity proteins by both red and white wines and their cardioprotective components, resveratrol, tyrosol, and hydroxytyrosol*. *Free Radic Biol Med*, 2009. 46(5): p. 573-8.
382. Lim, S.Y., et al., *The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects*. *J Cell Mol Med*, 2008. 12(4): p. 1395-403.
383. Hsu, C.P., et al., *Nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates cell survival through NAD⁺ synthesis in cardiac myocytes*. *Circ Res*, 2009. 105(5): p. 481-91.
384. Nadtochiy, S.M., et al., *Lysine deacetylation in ischaemic preconditioning: the role of SIRT1*. *Cardiovasc Res*, 2011. 89(3): p. 643-9.
385. McGlothlin, J.R., et al., *Molecular cloning and characterization of canine pre-B-cell colony-enhancing factor*. *Biochem Genet*, 2005. 43(3-4): p. 127-41.
386. Kim, S.R., et al., *Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007. 357(1): p. 150-6.
387. Adya, R., et al., *Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis*. *Cardiovasc Res*, 2008. 78(2): p. 356-65.
388. Adya, R., et al., *Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: role in visfatin-induced angiogenesis*. *Atherosclerosis*, 2009. 205(1): p. 113-9.
389. Lovren, F., et al., *Visfatin activates eNOS via Akt and MAP kinases and improves endothelial cell function and angiogenesis in vitro and in vivo: translational implications for atherosclerosis*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009. 296(6): p. E1440-9.
390. Borradaile, N.M. and J.G. Pickering, *Polyploidy impairs human aortic endothelial cell function and is prevented by nicotinamide phosphoribosyltransferase*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010. 298(1): p. C66-74.
391. Borradaile, N.M. and J.G. Pickering, *Nicotinamide phosphoribosyltransferase imparts human endothelial cells with extended replicative lifespan and enhanced angiogenic capacity in a high glucose environment*. *Aging Cell*, 2009. 8(2): p. 100-12.
392. Bae, Y.H., et al., *Notch1 mediates visfatin-induced FGF-2 up-regulation and endothelial angiogenesis*. *Cardiovasc Res*, 2011. 89(2): p. 436-45.
393. Adya, R., et al., *Nuclear factor-kappaB induction by visfatin in human vascular endothelial cells: its role in MMP-2/9 production and activation*. *Diabetes Care*, 2008. 31(4): p. 758-60.
394. Iwen, K.A., et al., *Melanocortin crosstalk with adipose functions: ACTH directly induces insulin resistance, promotes a pro-inflammatory adipokine profile and stimulates UCP-1 in adipocytes*. *J Endocrinol*, 2008. 196(3): p. 465-72.
395. Kim, S.R., et al., *Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells*. *Biochim Biophys Acta*, 2008. 1783(5): p. 886-95.
396. Liu, S.W., et al., *Visfatin stimulates production of monocyte chemotactic protein-1 and interleukin-6 in human vein umbilical endothelial cells*. *Horm Metab Res*, 2009. 41(4): p. 281-6.

397. Xia, M., et al., *Membrane raft-lysosome redox signalling platforms in coronary endothelial dysfunction induced by adipokine visfatin*. Cardiovasc Res, 2011. 89(2): p. 401-9.
398. Nusken, K.D., et al., *Active visfatin is elevated in serum of maintenance haemodialysis patients and correlates inversely with circulating HDL cholesterol*. Nephrol Dial Transplant, 2009. 24(9): p. 2832-8.
399. Yilmaz, M.I., et al., *Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage?* Clin Transplant, 2009. 23(2): p. 241-8.
400. Carrero, J.J., et al., *Visfatin is increased in chronic kidney disease patients with poor appetite and correlates negatively with fasting serum amino acids and triglyceride levels*. Nephrol Dial Transplant, 2010. 25(3): p. 901-6.
401. Song, H.K., et al., *Visfatin: a new player in mesangial cell physiology and diabetic nephropathy*. Am J Physiol Renal Physiol, 2008. 295(5): p. F1485-94.
402. Owens, G.K., M.S. Kumar, and B.R. Wamhoff, *Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease*. Physiol Rev, 2004. 84(3): p. 767-801.
403. Imai, S. and L. Guarente, *Ten years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases: implications for metabolic diseases*. Trends Pharmacol Sci, 2010. 31(5): p. 212-20.
404. Ho, C., et al., *SIRT1 markedly extends replicative lifespan if the NAD⁺ salvage pathway is enhanced*. FEBS Lett, 2009. 583(18): p. 3081-5.
405. Wang, P., et al., *Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide*. Cardiovasc Res, 2009. 81(2): p. 370-80.
406. Romacho, T., et al., *Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity*. Diabetologia, 2009. 52(11): p. 2455-63.
407. Lohn, M., et al., *Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor*. FASEB J, 2002. 16(9): p. 1057-63.
408. Barandier, C., J.P. Montani, and Z. Yang, *Mature adipocytes and perivascular adipose tissue stimulate vascular smooth muscle cell proliferation: effects of aging and obesity*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. 289(5): p. H1807-13.
409. Rajsheker, S., et al., *Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels*. Curr Opin Pharmacol, 2010. 10(2): p. 191-6.
410. Gao, Y.J., *Dual modulation of vascular function by perivascular adipose tissue and its potential correlation with adiposity/lipoatrophy-related vascular dysfunction*. Curr Pharm Des, 2007. 13(21): p. 2185-92.
411. Yamawaki, H., et al., *Visfatin causes endothelium-dependent relaxation in isolated blood vessels*. Biochem Biophys Res Commun, 2009. 383(4): p. 503-8.
412. Rahmouni, K., et al., *Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms*. Hypertension, 2005. 45(1): p. 9-14.
413. Wang, P., et al., *Visfatin is associated with lipid metabolic abnormalities in Lyon hypertensive rats*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010. 37(9): p. 894-9.
414. Wang, P., et al., *Circulating and local visfatin/Nampt/PBEF levels in spontaneously hypertensive rats, stroke-prone spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats*. J Physiol Sci, 2010. 60(5): p. 317-24.
415. Dogru, T., et al., *Plasma visfatin levels in young male patients with uncomplicated and newly diagnosed hypertension*. J Hum Hypertens, 2007. 21(2): p. 173-5.
416. Guzik, T.J., D. Mangalat, and R. Korbut, *Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function?* J Physiol Pharmacol, 2006. 57(4): p. 505-28.

417. Beltowski, J., *Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity?* Med Sci Monit, 2006. 12(6): p. RA112-9.
418. Zhong, M., et al., *Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis.* Clin Endocrinol (Oxf), 2008. 69(6): p. 878-84.
419. Kadoglou, N.P., et al., *Visfatin (nampt) and ghrelin as novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes.* Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010. 118(2): p. 75-80.
420. Mu, J., et al., *Visfatin is related to lipid dysregulation, endothelial dysfunction and atherosclerosis in patients with chronic kidney disease.* J Nephrol, 2011. 24(2): p. 177-84.
421. Kato, A., et al., *Relationship between serum pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin and atherosclerotic parameters in chronic hemodialysis patients.* Am J Nephrol, 2009. 29(1): p. 31-5.
422. Rho, Y.H., et al., *Adipocytokines, insulin resistance, and coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 2010. 62(5): p. 1259-64.
423. van der Veer, E., et al., *Extension of human cell lifespan by nicotinamide phosphoribosyltransferase.* J Biol Chem, 2007. 282(15): p. 10841-5.
424. Li, Y., et al., *Extracellular Nampt promotes macrophage survival via a nonenzymatic interleukin-6/STAT3 signaling mechanism.* J Biol Chem, 2008. 283(50): p. 34833-43.
425. Fu, H., et al., *[Detection of visfatin level of plasma in patients with coronary artery diseases].* Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2009. 40(2): p. 322-4.
426. Liu, S.W., et al., *Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans.* Clin Endocrinol (Oxf), 2009. 71(2): p. 202-7.
427. Kadoglou, N.P., et al., *Serum levels of vaspin and visfatin in patients with coronary artery disease-Kozani study.* Clin Chim Acta, 2011. 412(1-2): p. 48-52.
428. Donnan, G.A., et al., *Stroke.* Lancet, 2008. 371(9624): p. 1612-23.
429. Vilela, P. and A. Goulao, *Ischemic stroke: carotid and vertebral artery disease.* Eur Radiol, 2005. 15(3): p. 427-33.
430. Qureshi, A.I., et al., *Intracranial atherosclerotic disease: an update.* Ann Neurol, 2009. 66(6): p. 730-8.
431. Cline, M.A., et al., *Central visfatin causes orexigenic effects in chicks.* Behav Brain Res, 2008. 186(2): p. 293-7.
432. Reddy, P.S., et al., *PBEF1/NAmPRTase/Visfatin: a potential malignant astrocytoma/glioblastoma serum marker with prognostic value.* Cancer Biol Ther, 2008. 7(5): p. 663-8.
433. Lu, L.F., et al., *Elevated visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor plasma concentration in ischemic stroke.* J Stroke Cerebrovasc Dis, 2009. 18(5): p. 354-9.
434. Wang, P., et al., *Nicotinamide phosphoribosyltransferase protects against ischemic stroke through SIRT1-dependent adenosine monophosphate-activated kinase pathway.* Ann Neurol, 2011. 69(2): p. 360-74.
435. Zhang, W., et al., *Neuronal protective role of PBEF in a mouse model of cerebral ischemia.* J Cereb Blood Flow Metab, 2010. 30(12): p. 1962-71.
436. Zhang, W., et al., *Pressor and non-pressor effects of sodium loading on stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats.* Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008. 35(1): p. 83-8.
437. Romacho, T., C.F. Sanchez-Ferrer, and C. Peiro, *Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact.* Mediators Inflamm, 2013. 2013: p. 946427.
438. Kleemann, R., et al., *Rosuvastatin reduces atherosclerosis development beyond and independent of its plasma cholesterol-lowering effect in APOE*3-Leiden*

- transgenic mice: evidence for antiinflammatory effects of rosuvastatin*. *Circulation*, 2003. 108(11): p. 1368-74.
439. Verreth, W., et al., *Rosuvastatin restores superoxide dismutase expression and inhibits accumulation of oxidized LDL in the aortic arch of obese dyslipidemic mice*. *Br J Pharmacol*, 2007. 151(3): p. 347-55.
 440. Otto, A., et al., *Rosuvastatin treatment protects against nitrate-induced oxidative stress in eNOS knockout mice: implication of the NAD(P)H oxidase pathway*. *Br J Pharmacol*, 2006. 148(4): p. 544-52.
 441. Schroeter, M.R., et al., *Rosuvastatin reduces atherosclerotic lesions and promotes progenitor cell mobilisation and recruitment in apolipoprotein E knockout mice*. *Atherosclerosis*, 2009. 205(1): p. 63-73.
 442. Monetti, M., et al., *Rosuvastatin displays anti-atherothrombotic and anti-inflammatory properties in apoE-deficient mice*. *Pharmacol Res*, 2007. 55(5): p. 441-9.
 443. Palmer, G., et al., *Assessment of the efficacy of different statins in murine collagen-induced arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(12): p. 4051-9.
 444. Sennott, J., et al., *Treadmill exercise training fails to reverse defects in glucose, insulin and muscle GLUT4 content in the db/db mouse model of diabetes*. *Pathophysiology*, 2008. 15(3): p. 173-9.
 445. Lucas, R.L., K.D. Lentz, and A.S. Hale, *Collection and preparation of blood products*. *Clin Tech Small Anim Pract*, 2004. 19(2): p. 55-62.
 446. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. *N Engl J Med*, 1999. 340(2): p. 115-26.
 447. Li, Y., et al., *Effect of aging on fatty streak formation in a diet-induced mouse model of atherosclerosis*. *J Vasc Res*, 2008. 45(3): p. 205-10.
 448. Gao, Y., et al., *Impact of metformin treatment and swimming exercise on visfatin levels in high-fat-induced obesity rats*. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014. 58(1): p. 42-7.
 449. Brema, I., et al., *Plasma visfatin is reduced after aerobic exercise in early onset type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes Obes Metab*, 2008. 10(7): p. 600-2.
 450. Kadoglou, N.P., et al., *The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes*. *Diabet Med*, 2013. 30(2): p. e41-50.
 451. Choi, K.M., et al., *Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels*. *Eur J Endocrinol*, 2007. 157(4): p. 437-42.
 452. Plinta, R., et al., *The effect of three-month pre-season preparatory period and short-term exercise on plasma leptin, adiponectin, visfatin, and ghrelin levels in young female handball and basketball players*. *J Endocrinol Invest*, 2012. 35(6): p. 595-601.
 453. Krysiak, R., et al., *Comparison of the effects of short-term hypolipidaemic treatment on plasma adipokine levels in men and women with isolated hypercholesterolaemia*. *Endokrynol Pol*, 2015. 66(2): p. 114-20.
 454. Petreanu, M., et al., *Effect of simvastatin treatment on plasma visfatin levels in obese women*. *Gynecol Endocrinol*, 2014. 30(8): p. 577-80.
 455. Kadoglou, N.P., et al., *Effects of atorvastatin on apelin, visfatin (nampt), ghrelin and early carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes*. *Acta Diabetol*, 2012. 49(4): p. 269-76.
 456. Kostapanos, M.S., et al., *Effect of rosuvastatin treatment on plasma visfatin levels in patients with primary hyperlipidemia*. *Eur J Pharmacol*, 2008. 578(2-3): p. 249-52.

- 457. Pfutzner, A., et al., *Visfatin: a putative biomarker for metabolic syndrome is not influenced by pioglitazone or simvastatin treatment in nondiabetic patients at cardiovascular risk -- results from the PIOSTAT study*. Horm Metab Res, 2007. 39(10): p. 764-8.
- 458. Stein, S., et al., *SIRT1 decreases Lox-1-mediated foam cell formation in atherogenesis*. Eur Heart J, 2010. 31(18): p. 2301-9.
- 459. Zhang, Q.J., et al., *Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. Cardiovasc Res, 2008. 80(2): p. 191-9.
- 460. Legutko, A., et al., *Sirtuin 1 promotes Th2 responses and airway allergy by repressing peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity in dendritic cells*. J Immunol, 2011. 187(9): p. 4517-29.
- 461. Lara-Castro, C., et al., *Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease*. Curr Opin Lipidol, 2007. 18(3): p. 263-70.
- 462. Fantuzzi, G., *Adiponectin and inflammation: consensus and controversy*. J Allergy Clin Immunol, 2008. 121(2): p. 326-30.