



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

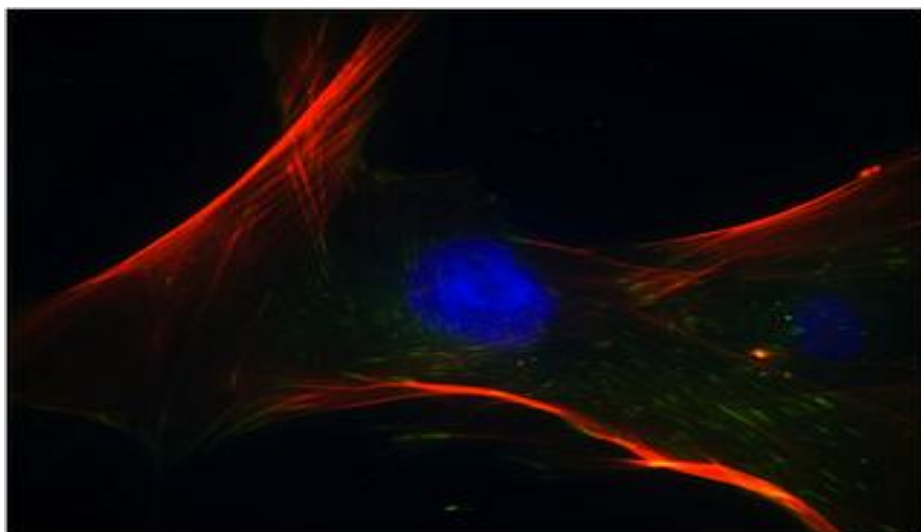
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Ι. ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΛΙΟΛΙΟΥ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

«ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΚΑΙ ΟΣΤΑ»



ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΛΑΜΠΡΙΝΟΥΔΑΚΗ ΕΙΡΗΝΗ –ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Β΄ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΑΘΗΝΑ 2014

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ: ΛΙΟΛΙΟΥ

ΟΝΟΜΑ : ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΗΜΕΡ/ΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ : 23/11/1978

ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ : ΕΛΛΗΝΙΚΗ

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ : ΕΓΓΑΜΟΣ , 2 ΠΑΙΔΙΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ : ΤΖΩΝ ΚΕΝΝΕΝΤΥ 13 ,ΑΓΙΟΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΤΚ 14565

ΤΗΛ. ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ : οικίας 210-6219066

Κινητό 6973790064

e-mail : sandra-lio@hotmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

- ✓ Ιούνιος 1992 : Απόκτηση του first certificate in English
- ✓ Ιούνιος 1994 : Απόκτηση του zertifikat
- ✓ Ιούνιος 1996 : Απόφοιτος γενικού λυκείου
- ✓ Σεπτέμβριος 1997- Ιούνιος 1998 : Φοίτηση στη φαρμακευτική σχολή Αθηνών
- ✓ Νοέμβριος 1998 – Ιούνιος 2005 : Φοίτηση στην ιατρική σχολή Αθηνών
- ✓ Μάιος 2012: Απόκτηση του Proficiency στην Αγγλική γλώσσα
- ✓ 2012-2014 : Μεταπτυχιακό στα Μεταβολικά νοσήματα των οστών ,στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών ,στο τμήμα της ιατρικής σχολής .
- ✓ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ
- ✓ Νοέμβριος 2005 : Απασχολήθηκα ως εφημερεύων ιατρός στην γενική κλινική << Ταξιάρχαι >>
- ✓ 13/02/2006 – 16/05/2006 : Τρίμηνη εκπαίδευση στο γενικό νοσοκομείο Αμφίσσης
- ✓ 17/05/2006 – 09/07/2007 : Εκπλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου στο κέντρο υγείας Λιδωρικίου
- ✓ 15/11/2007 - 15/05/2008 : Ειδικότητα γενικής χειρουργικής στο γενικό Παναρκαδικό νοσοκομείο της Τρίπολης
- ✓ 16/05/2008 - 09/10/2008 : Παραμονή στο Γενικό Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης ως υπεράριθμος ειδικευόμενη στο Β' Ορθοπεδικό τμήμα
- ✓ 13/08/2008 – 24/02/2009 : Ειδικότητα ορθοπεδικής στο Γενικό Νοσοκομείο Καστοριάς
- ✓ 25/02/2009 – 21/01/2015 :Συνέχεια ειδικότητας ορθοπεδικής στο 417 NIMTS

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

- ✓ Μέλος του Ελληνικού ιδρύματος οστεοπόρωσης

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

- ✓ Φεβρουάριος 2007 : Σεμινάριο ATLS
- ✓ Αύγουστος 2012 : Σεμινάριο με πρακτική άσκηση στην ολική αρθροπλαστική ισχίου EEMEA Total Hip Replacement Course
- ✓ Αύγουστος 2012 : Σεμινάριο με πρακτική άσκηση στην ολική αρθροπλαστική γόνατος EEMEA Total Knee Replacement Course
- ✓ Μάρτιος 2013 : AO TRAUMA COURSE : Principles in Operative Fracture Management
- ✓ Νοέμβριος 2013: παρακολούθηση της 41^{ης} εβδομάδας άσκησης στη Μικροχειρουργική
- ✓ Μάρτιος 2014: AO TRAUMA COURSE : Advanced Principles of Fracture Management
- ✓ Μάρτιος 2014 : Advanced Learning on Platelets & Thrombosis International Course
- ✓ Συμμετοχή στα ετήσια σεμινάρια του ελληνικού ιδρύματος οστεοπόρωσης

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

- ✓ Σεπτέμβριος 2008 : 20ο περιφερειακό σεμινάριο συνεχούς επιμόρφωσης ορθοπαιδικών κεντροδυτικής μακεδονίας . Ελεύθερη ανακοίνωση : Αποτελέσματα χρήσης αυτοδιατασσόμενων ενδομυελικών ήλων . Λιόλιου Α., Κουρκουτάς Κ., Κολλίτζας Λ., Δήμας Α., Φόρτης Α.Π.
- ✓ Οκτώβριος 2008 : 4th World Congress on Quality in Medical Practice .α) Postoperative analgesia in a district general hospital .A study of 130 patients .Lioliou A., Georgiou S., Gerogiannis I., Nikitas I., Ionas G. Departments of surgery and internal medicine .General hospital of Tripoli .β) Chemoprevention in orthopaedic surgery. Georgiou S., Lioliou A., Zampeli E., Marinakos P., Gerogiannis I. Departments of surgery and internal medicine .General hospital of Tripoli .
- ✓ Νοέμβριος 2013 : Συμπόσιο τμήματος επανορθωτικής χειρουργικής ισχίου-γόνατος .α) Αρθροπλαστική ισχίου με μηριαίο στυλεό EXETER .Μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα από τα πρώτα 200 περιστατικά στην Ελλάδα . Δαρμανής Σ., Παπαδογούλας Α., Ζάκκας Σ., Λιόλιου Α., Τσιλιμιγκάκης Ν. β)Ολική αρθροπλαστική ισχίου μετά από κάταγμα κοτύλης .Δαρμανής Σ., Παπαδογούλας Α., Ζάκκας Σ., Λιόλιου Α., Τσιλιμιγκάκης Ν.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στη διαμόρφωση του ερειστικού μας συστήματος συμβάλλουν κατά κύριο λόγο , σε άλλοτε άλλο βαθμό και τρόπο ,ο μυϊκός και ο συνδετικός ιστός . Δύο διαφορετικές εκφάνσεις του συνδετικού ιστού , συνιστούν ο λιπώδης ιστός και ο οστίτης ιστός , οι οποίοι βάσει νεότερων επιστημονικών δεδομένων , βρίσκονται σε διαρκή και στενή αλληλεπίδραση. Ο οστίτης ιστός , αποτελεί την στερεότερη μορφή συνδετικού ιστού και χρησιμεύει στην προστασία ευπαθών οργάνων ,με την δημιουργία οστέινων κλωβών ,στην στήριξη και κίνηση του οργανισμού και ως δεξαμενή ιόντων ,όπως είναι το ασβέστιο , το μαγνήσιο, το κάλιο , το νάτριο και ο φώσφορος ,στην εν γένει διατήρηση της ομοιόστασης .Ο λιπώδης ιστός ,ωστόσο, συνιστά έναν ειδικό τύπο χαλαρού συνδετικού ιστού με πολλαπλή λειτουργικότητα και αλληλεπιδράσεις .Ο λιπώδης ιστός , αποτελείται κυρίως από τα λιποκύτταρα , ώριμα και πρόδρομες μορφές αυτών (προλιποκύτταρα), στρωματικά κύτταρα (stromal vascular fraction - SVF), ινοβλάστες , αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και διάφορους άλλους πληθυσμούς κυττάρων του ανοσοποιητικού μας συστήματος , όπως μακροφάγα (adipose tissue macrophages -ATMs). Μάλιστα τα τελευταία χρόνια έχει τεκμηριωθεί η κοινή προέλευση του προ-λιποκυττάρου και του οστεοβλαστικού κυττάρου από το ίδιο αρχέγονο μεσεγχυματικό κύτταρο και η επιλογή του είδους του κυτταρικού πληθυσμού γίνεται μέσω ειδικών παραγόντων σηματοδότησης (π.χ. PPAR-γ).

Στον ανθρώπινο οργανισμό , υπάρχουν δύο τύποι λιπώδους ιστού , ο φαιός και ο λευκός λιπώδης ιστός , με διαφορετική υφή , μορφολογία και λειτουργικότητα .Ο φαιός λιπώδης ιστός ,βρίσκεται κυρίως σε έμβρυα και νεογνά , ενώ σχεδόν απουσιάζει από τους ενήλικες .Συμμετέχει κυρίως στην θερμομόνωση - θερμογένεση μέσω ειδικών πρωτεϊνών όπως είναι η θερμογενίνη .Ο λευκός λιπώδης ιστός ,παρουσιάζει πολλαπλή λειτουργική δράση και εντόπιση .Διακρίνεται κυρίως σε υποδόριο και σπλαχνικό , όπου καλύπτει οπισθοπεριτοναϊκά και ενδοπεριτοναϊκά όργανα ,ενώ συνοδεύει όργανα ,όπως η καρδιά και τα μεγάλα αγγεία, συμμετέχοντας ενεργά στην ομοιόσταση των αγγείων (αγγειακές επασβεστώσεις in vitro) . Παράλληλα συμμετέχει και αυτός με τη σειρά του στην θερμομόνωση και αποτελεί την σημαντικότερη αποθήκη ενέργειας επιδρώντας άμεσα στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης. Αποτελεί σημαντικό συστατικό του μυελού των οστών , περιεκτικότητα του οποίου μεταβάλλεται από παράγοντες όπως είναι η ηλικία και το φύλο , συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στην αιμοποίηση .Τέλος βοηθά στην μηχανική στήριξη του σκελετού , επενδύοντας μύες και συμβάλλει στην μηχανική διευκόλυνση του δέρματος επί των υποκείμενων ιστών (κάτω το οποίο σχεδόν καταργείται στην συστηματική σκληροδερμία).

Πρόσφατα τεκμηριώθηκε μέσα από ένα πλήθος μελετών και κλινικών ερευνών, η πλούσια μεταβολική δραστηριότητα του λιπώδους ιστού και η λειτουργία αυτού ως ενδοκρινές όργανο , το οποίο αλληλεπιδρά με άλλους ιστούς και όργανα ,όπως είναι οι σκελετικοί μύες ,τα οστά ,ο εγκέφαλος , το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και τα επινεφρίδια , με ποικίλους τρόπους . Ο λιπώδης ιστός ασκεί δράση σε πολλά λειτουργικά συστήματα , όπως στην διαχείριση των ενεργειακών αποθεμάτων , μέσω της επίδρασης στον μεταβολισμό των λιπιδίων ,στην

ευαισθησία στην ινσουλίνη και στην ρύθμιση της όρεξης- πρόσληψης τροφής, στην συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση ,στον μηχανισμό πήξης , στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης ,στην αγγειογένεση ,στο αναπαραγωγικό σύστημα, στην οστική ανακατασκευή και τελευταίως θεωρείται ότι διεγείρει την ανάπτυξη των οστών σε νεαρά άτομα . Μεγάλος αριθμός παραγόντων εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό μεταξύ των οποίων ,ορμόνες και εκφράζονται ένζυμα (11β-HSD, P-450 αρωματάση) που συμμετέχουν στον μεταβολισμό των φυλετικών ορμονών , ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFAs) , πρωτείνες του στρώματος, πρωτείνες (RBP-4, αγγειοτενσινογόνο ,AT-1,AT-2,ACE) , παράγοντες πήξης και ινωδολύσης (PAI-1) , παράγοντες της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος (παράγοντες D -adipsin ,C3 ,B ,ASP), παράγοντες φλεγμονής (TNF-α,IL-6 ,MCP-1)και αυξητικοί παράγοντες (VEGF,HGF,TGF-β,NGF) .Τέλος σημαντικά εκκριτικά προϊόντα του λιπώδους ιστού , είναι οι νεοανακαλυφθείσες λιποκυτοκίνες ,όπως είναι η λεπτίνη ,η ρεζιστίνη (FIZZ3), η αδιπονεκτίνη, η βισφατίνη, η απελίνη ,η βασπίνη, η αδρενομεδουλίνη ,η zinc-α2-γλυκοπρωτείνη, η ομεντίνη, η CMKLR1 , η καρτονεκτίνη και η μεταλλοθειονίνη.

Όπως προαναφέρθηκε ο λιπώδης ιστός επηρεάζει ποικιλοτρόπως τον οστικό μεταβολισμό , την οστική ανάπτυξη σε νεαρά άτομα , την διέγερση της φλεγμονώδους αντίδρασης σε παθήσεις όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η οστεοαρθρίτιδα .Επιπλέον από την προαναφερθείσα αλληλεπίδραση προκύπτει συσχέτιση του οστικού μεταβολισμού με παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η οστεοπόρωση , η παχυσαρκία και οι καρδιαγγειακές διαταραχές και με μεταβολικά νοσήματα ,όπως είναι ο ΣΔ 1 και ο ΣΔ 2. Επιπροσθέτως αναδεικνύεται σχέση μεταξύ του ποσοστού του λιπώδους ιστού ,όπως αυτό εκφράζεται από την μάζα σώματος ,και του κινδύνου κατάγματος ,ο οποίος αυξάνεται παραδόξως στην παιδική ηλικία και μειώνεται στην ενήλικη ζωή .Τέλος αξίζει να σημειωθεί η συμμετοχή του λιπώδους ιστού ,ως συστατικό του μυελού των οστών , στην διαφοροποίηση του οστεοβλαστικού κυττάρου , στην δομική ακεραιότητα του οστού και στην οστική μάζα .

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό σημείωμα	II
Περίληψη	III
Περιεχόμενα	IV
Πίνακας Εικόνων	V
Πίνακας Πινάκων	VI
Πρόλογος	VII
Συντμήσεις	VIII
Εισαγωγή	1
Γενικό Μέρος	
Κεφάλαιο 1 : Ορισμός –γενικά χαρακτηριστικά λιπώδους ιστού	
1-1 Ορισμός λιπώδους ιστού	2
1-2 Ταξινόμηση –Είδη	2
1-3 Εντόπιση λιπώδους ιστού	3
1-4 Γενικά χαρακτηριστικά – ιδιότητες	3
1-5 Αγγείωση – Νεύρωση λιπώδους ιστού	5
1-5.1 Αγγείωση λιπώδους ιστού	5
1-5.2 Νεύρωση λιπώδους ιστού	5
Κεφάλαιο 2 : Αδιπογένεση - οστεοβλαστογένεση	
2-1 Ορισμός λιπογένεσης (adipogenesis) – οστεοβλαστογένεση	6
2-2 Διαφοροποίηση αρχέγονου πολυδύναμου μεσεγχυματικού κυττάρου (MSC)	6
2-3 Αδιπογένεση	7
2-4 Οστεοβλαστογένεση	9
2-5 Ισορροπία οστεοβλαστογένεσης – αδιπογένεσης	10
Κεφάλαιο 3 : Λειτουργικότητα του λιπώδους ιστού	
3-1 Λειτουργικός ρόλος του λιπώδους ιστού	11

Κεφάλαιο 4 : Ορμονική αλληλεπίδραση λιπώδους ιστού και οστών	
4-1 Ορμονική αλληλεπίδραση λιπώδους ιστού και οστικού μεταβολισμού	16
4-2 Λιποκίνες	16
4-2.1 Λεπτίνη	16
4-2.2 Αδιπονεκτίνη	21
4-2.3 Ρεζιστίνη	23
4-2.4 Άλλες λιποκίνες	24
4-3 Κυτταροκίνες	27
4-4 Ορμόνες εκκρινόμενες από τα β-παγκρεατικά κύτταρα	28
4-5 Ορμόνες εκκρινόμενες από το γαστρεντερικό σύστημα	32
4-6 Επίδραση των μεταβολικών και ορμονικών διαταραχών του λιπώδους ιστού στον οστικό μεταβολισμό	34
Κεφάλαιο 5 : Επίδραση του λιπώδους ιστού στον μυελό των οστών	
5-1 Λιπώδης ιστός και μυελός των οστών	38
5-2 Ορισμός – Γενικά χαρακτηριστικά μυελού των οστών	38
5-3 Λειτουργία του μυελού των οστών	40
5-4 Η επίδραση του λιπώδους ιστού του μυελού των οστών στο οστό ...	41
5-4.1 Η αδιπογένεση στον μυελό των οστών	42
5-4.2 Λειτουργία του λιπώδους ιστού του μυελού των οστών	44
5-5 Μυελός των οστών και οστεοπόρωση	45
5-6 Επίδραση παθολογικών καταστάσεων στο λιπώδη ιστό του μυελού των οστών	47
Κεφάλαιο 6 : Επίδραση του λιπώδους ιστού και διαταραχές αυτού στα οστά	
6-1 Επίδραση του λιπώδους ιστού στα οστά	50
6-2 Λιπώδης ιστός και καταγματικός κίνδυνος	52

6-3 Επίδραση της παχυσαρκίας στα οστά	53
6-3.1 Παχυσαρκία : Ορισμός – Γενικά χαρακτηριστικά	53
6-3.2 Επίδραση της παχυσαρκίας στο λιπώδη ιστό	54
6-3.3 Παχυσαρκία και φλεγμονώδης αντίδραση	56
6-3.4 Επίδραση της παχυσαρκίας στην οστική ανακατασκευή και στον μεταβολισμό	57
6-3.5 Παχυσαρκία και καταγματικός κίνδυνος	60
6-4 Παχυσαρκία και αναπτυσσόμενος σκελετός	61
6-5 Επίδραση της μειωμένης λιπώδους μάζας στον οστικό μεταβολισμό	63
Κεφάλαιο 7 : Αλληλεπίδραση μυϊκού ιστού ,λιπώδους ιστού και οστών	
7-1 Αλληλεπίδραση λιπώδους ιστού, μυών και οστών	64
7-2 Διαταραχές της ισορροπίας μεταξύ της μυϊκής λειτουργίας και του οστικού μεταβολισμού	67
7-3 Σαρκοπενία και οστικός μεταβολισμός	68
7-4 Σύνθετα γηριατρικά σύνδρομα	70
7-4.1 Σαρκοπενική παχυσαρκία	70
7-4.2 Οστεοσαρκοπενική παχυσαρκία	71
Κεφάλαιο 8 : Επίδραση του λιπώδους ιστού στα οστά σε περιπτώσεις Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1	
8-1 Επίδραση του λιπώδους ιστού σε άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1	71
8-2 Επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 στην δομή και στον μεταβολισμό των οστών	72
8-3 Αλληλεπίδραση του λιπώδους ιστού και των οστών σε άτομα με ΣΔ 1	73
Κεφάλαιο 9 : Συμπεράσματα	

Συμπεράσματα	75
Κεφάλαιο 10 : Βιβλιογραφία	
Βιβλιογραφία	77

Πίνακας Εικόνων

1. ΕΙΚΟΝΑ 1-1 (Εξώφυλλο) : Ανθρώπινα μεσεγγυματικά αρχέγονα κύτταρα επισημασμένα διαφοροποιημένα και μη –αποτελούν κοινό προγονικό κύτταρο για διαφορετικά είδη κυτταρικών πληθυσμών συνδετικού ιστού ,όπως χονδροκύτταρα , οστεοκύτταρα, λιποκύτταρα .Healy M.,φωτογραφία από Sanz C. (2004) “Mesenchymal stem cells :Clinical applications and biological characterization .” Int.J.Biochem.Cell Biol.36(4):568-584
2. ΕΙΚΟΝΑ 1-2 :Σχηματική απεικόνιση λευκού και φαιού λιποκυττάρου ,από την οποία αποδεικνύονται οι διαφορές σε κυτταρικό επίπεδο .Albright, A.L. and Stern, J.S. (1998). Adipose tissue. In: Encyclopedia of Sports Medicine and Science, T.D.Fahey (Editor). Internet Society for Sport Science: <http://sportsci.org>. 30 May 1998.
3. ΕΙΚΟΝΑ 1-3 : Ιστολογική απεικόνιση λευκού και φαιού λιπώδους ιστού .Μικροσκοπική απεικόνιση υποδόριου ΛΙ επίμυ ,από εναπόθεση πρόσθιας επιφάνειας σώματος ,όπου ο WAT και ο BAT γειτνιάζουν. Παρουσιάζονται ευαίσθητα στην πρωτεΐνη UCP-1 λιποκύτταρα (αριστερά) που αντιστοιχούν σε φαιό ΛΙ και αρνητικά για την UCP-1 λιποκύτταρα ,που αντιστοιχούν σε λευκό ΛΙ .Η ανοσοϊστοχημική επεξεργασία έγινε με την μέθοδο ABC από τον Daniel Ricquier (Paris) και η εικόνα προετοιμάστηκε από τον Saverio Cinti (University of Ancona,Italy) .
4. ΕΙΚΟΝΑ 1-4 : Συγκριτική απεικόνιση μπεζ και λευκού λιποκυττάρου .Από Enerback S. (2013) “ Adipose tissue metabolism in 2012 :Adipose tissue plasticity and the new therapeutic targets “Nature Reviews Endocrinology 9:69-70
5. ΕΙΚΟΝΑ 2-1 :Οι μηχανικές ιδιότητες των αδιαφοροποίητων προγονικών κυττάρων καταδεικνύουν και την σειρά στην οποία θα διαφοροποιηθούν .Έτσι τα πιο ανένδοτα ‘σκληρά’ κύτταρα έχουν περισσότερες πιθανότητες να διαφοροποιηθούν προς οστεοκύτταρα και τα πιο ευένδοτα ‘μαλακά ‘ προς λιποκύτταρα. Από Rafael D. Gonzalez – Cruz “ Cellular mechanical properties reflect the differentiation potential of adipose-derived mesenchymal stem cells .” (2013) PNAS 109(24) :9234-9235
6. ΕΙΚΟΝΑ 2-2 : Αδιπογένεση .Διαφοροποίηση των πρόδρομων κυττάρων προς λιποκύτταρα .Από Ya-Hua Tseng ,Aaron M., Cypess C. Kahn R. (2010) “Cellular bioenergetics as a target for obesity therapy .” Nature Reviews Drug Discovery 9:465-482

7. EIKONA 2-3 :Σηματοδοτικά μονοπάτια παραγόντων μεταγραφής .Μόρια όπως οι C/EBP και ο PPARγ ευοδώνουν την αδιπογένεση ,ενώ μόρια ,όπως οι β-κατενίνες και το μονοπάτι του Wnt ευοδώνουν την διαφοροποίηση προς άλλες κυτταρικές σειρές .Από Takada I.,Alexander P.,Kouzmenko ,Shigeaki K. (2009) " Wnt and PPARγ signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis ."Nat.Rev.Rheum. 5:442-447
8. EIKONA 2-4 : Ρύθμιση της διαφοροποίησης των MSCs προς οστεοβλάστες . Κατά την διάρκεια της διαδικασίας της οστεοβλαστογένεσης ο runx-2 ,εμποδίζει την διαφοροποίηση προς λιποκύτταρα .Επίσης εμποδίζει την περαιτέρω ωρίμανση και διαφοροποίηση των οστεοβλαστών προς οστεοκύτταρα .Toshohisa Komori (2008) "Regulation of bone development and maintenance by runx-2 ."Frontiers in Bioscience 13:898-903
9. EIKONA 2-5 : Οστεοβλαστογένεση με αναστολή της έκφρασης του PPAR-γ .Takada I., Kouzmenko AP., Kato S., (2009) " Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis :implications for targeted therapies ." Exp.Opin.their Targ.13(5):593-603
10. EIKONA 2-6 : Εναλλακτικά μονοπάτια σηματοδότησης της οστεοβλαστογένεσης .Takada I.,Alexander P., Kouzmenko AP.(2010) "PPAR-γ signaling :Crosstalk in mesenchymal stem cells ." PPAR Research (2010)
11. EIKONA 3-1 : Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ενεργοποιεί τον σχηματισμό και ενεργοποίησης φαιών λιποκυττάρων ,μέσω της ιριζίνης και νατριουρητικού πεπτιδίου ,τα οποία εκκρίνονται από τους σκελετικούς μύες και τα καρδιακά κύτταρα αντιστοίχως .Το αποτέλεσμα είναι η αυξημένη έκφραση της UCP-1 στα μιτοχόνδρια ,η οποία επάγει την παραγωγή θερμότητας .Kozak LP., Young MP. (2012) "Heat from calcium cycling melts fat ." Nature Medicine 18:1458-1459
12. EIKONA 3-2 :Μετατροπή των ελεύθερων λιπαρών οξέων σε τριγλυκερίδια (λιπογένεση)και υδρόλυση αυτών σε λιπαρά οξέα (λιπόλυση) . Είναι μια διαδικασία ευαίσθητη στις διατροφικές συνήθειες και υπόκειται σε αδρενεργική ρύθμιση .Sethi JK., Vidal-Puig A (2010) " Adipocyte biology.Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation ." www.mokrobik.net
13. EIKONA 3-3 : Αποθήκευση λίπους ως τριγλυκερίδια .Ορμόνες ,όπως η γλυκαγόνη ,η κορτιζόλη ,η αυξητική κ.α ενεργοποιούν την ευαίσθητη λιπάση ,ενώ η ινσουλίνη ασκεί αντίθετη δράση .Στη συνέχεια τα λιπαρά οξέα μπορούν είτε να εισέλθουν στα μιτοχόνδρια προς παραγωγή ενέργειας ,είτε να σχηματίσουν τριγλυκερίδια .ahdc.vet.cornell.edu.org
14. EIKONA 3-4 : Λειτουργία των λιποκινών και επίδραση αυτών σε μεταβολικές διαταραχές .Iozzo P. (2009) " Where does insulin resistance start? The adipose tissue. " Diabetes Care 32(2):168-173
15. EIKONA 4-1 : Α) Οι ορμόνες που απεικονίζονται στο σχεδιάγραμμα επηρεάζουν με άμεσο τρόπο την έκκριση λεπτίνης. Rayner D.N., Trayhurn P.(2001) " Regulation of leptin production : sympathetic nervous interactions." J.Mol.Med. 79:8-20 Β) Η

- επίδραση της λεπτίνης στην έκφραση/έκκριση ορμονικών μορίων. Reidy S.P., Weber J.M. (2000) “ Leptin an essential regulator of lipid metabolism .” *Comp.Biochem.Physiol.A.Mol.Integr.Physiol.* 125 : 285-297
16. EIKONA 4-2 : Επίδραση της λεπτίνης σε ιστούς-όργανα στόχους .Procaccini C., Jirillo E., Matarese G., (2012) “ Leptin as an immunomodulator .” *Molecular aspects of medicine* 33(1):35-45
 17. EIKONA 4-3 : Συσχέτιση λιπώδους ιστού , οστικής μάζας, όρεξης και ενεργειακού ισοζυγίου . Κάθε λειτουργία πραγματοποιείται με ενεργοποίηση διαφορετικών υποθαλαμικών πυρήνων και με την έκκριση διαφορετικών χημικών μεσολαβητών .Ωστόσο κάποια σηματοδοτικά μονοπάτια αλληλοεπηρεάζονται . Fliers J.S. (2002)” Is the brain sympathetic to bone ? “ *Nature* 420:619-622
 18. EIKONA 4-4 : Σηματοδοτικά μονοπάτια της λεπτίνης μέσω ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (υποθαλαμική ρύθμιση). Harada S., Rodan G. ,(2003) “ Control of osteoblast function and regulation of bone mass. “ *Nature* 423:349-355
 19. EIKONA 4-5 : Η αδιπνονεκτίνη ως ρυθμιστής της οστικής μάζας και του ενεργειακού μεταβολισμού ,ανταγωνίζεται τη δράση της λεπτίνης και ασκεί την δράση της μέσω του ηλικιο-εξαρτώμενου PI3 kinase-FOX1 μηχανισμού .
 20. EIKONA 4-6 : Η διέγερση της λειτουργίας και της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών διενεργείται μέσω του συστήματος RANKL/RANK/OPG με την μεσολάβηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών που εκκρίνονται από τον σπλαχνικό κυρίως λιπώδη ιστό .Cao J.J. (2011) “Effects of obesity on bone metabolism .” *J.Orth.Surg.Res.* 6:30
 21. EIKONA 4-7: Η ινσουλίνη ενεργοποιεί την οστική ανακατασκευή ,γεγονός που οδηγεί απελευθέρωση μη –καρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης από την οστική θεμέλια ουσία στην κυκλοφορία .Η εκκρινόμενη οστεοκαλσίνη με τη σειρά της επάγει περαιτέρω την έκκριση ινσουλίνης και αυξάνει την ευαισθησία των λιποκυττάρων στην ινσουλίνη .Από Rosen C.J., Motyl K.J., (2010) “ No bones about it: Insulin modulates skeletal remodeling .” *Cell* 142(2): 198-200
 22. EIKONA 4-8 :Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού με τον οποίο η ανοχή στην ινσουλίνη σχετίζεται με την παχυσαρκία και συμβάλλει τοιούτοτρόπως στην αύξηση της οστικής μάζας .Από Cornish J., Costa T.L., Naot D., Reid I.R. (2009) “ The bone – fat mass relationship :Laboratory studies .” *BoneKEy* 6:311-322
 23. EIKONA 4-9 : Η ghrelin ρυθμίζει την οστική ανακατασκευή μέσω κεντρικού μηχανισμού από τον υποθάλαμο και μέσω παρακρινικής περιφερικής δράσης. Από Wei W., Motoike E., Krzenszinski T.Y., Jin X.,Dechow P.C., Yanagisawa M., Wan Y., (2014) “ Orexin regulates bone remodeling via a dominant positive central action and a subordinate negative peripheral action .” 9(6):927-940
 24. EIKONA 4-10 : Α) Σύνοψη της δράσης των λιποκινών (λεπτίνη και αδιπνονεκτίνη) στον οστικό μεταβολισμό ,στη λιπώδη μάζα και στην οστική πυκνότητα .Β) Οι πεπτιδικές

- ορμόνες που εκκρίνονται από τα παγκρεατικά β-κύτταρα και από τον γαστρεντερικό σωλήνα μεταγευματικά έχουν άμεση και έμμεση επίδραση στον οστικό μεταβολισμό. Από Naot D., Cornish J., (2014) "Cytokines and hormones that contribute to the positive association between fat and bone ." Fron.Endocrinol.5:70
25. ΕΙΚΟΝΑ 4-11 : Η ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης από τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης και της παραγόμενης από τους οστεοβλάστες οστεοκαλσίνης ,επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό .Από Karsenty G. ,(2006) Cell Metabol. 4:341-347
 26. ΕΙΚΟΝΑ 4-12 :Ο ΣΔ 2 προκαλείται από διαταραχή της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-παγκρεατικά κύτταρα και προδιαθέτει στην ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης και την αυξημένη συσσώρευση μακροφάγων .Από Donath MY., (2014) "Targeting inflammation in the treatment of type-2 diabetes :time to start ."13:465-476
 27. ΕΙΚΟΝΑ 4-13 :Απεικόνιση των πιθανών παθοφυσιολογικών μηχανισμών ,με τους οποίους ο ΣΔ 2 επηρεάζει την οστική ομοιόσταση .Από www.journal.hep.com/10.007/s11684-013-0243-9
 28. ΕΙΚΟΝΑ 5-1 : Οστικό παρασκεύασμα μηριαίας κεφαλής στο οποίο φαίνεται μακροσκοπικά ο ερυθρός και ο κίτρινος μυελός των οστών .Από Dr. Gauresh ,www.healthhype.com
 29. ΕΙΚΟΝΑ 5-2 : Εντόπιση του κίτρινου μυελού των οστών στη διάφυση μακρών οστών και συγκεκριμένα στο μηριαίο οστό .Από www.infobarrel.com/media/image/95548
 30. ΕΙΚΟΝΑ 5-3 : Εμφανίζεται η αναλογία ερυθρού και κίτρινου μυελού των οστών σε παιδιά και ενήλικες συγκριτικά .Από Welsch and Partner Tubingen .www.welsch.com
 31. ΕΙΚΟΝΑ 5-4 : Διαφοροποίηση των MSCs του μυελού των οστών προς κύτταρα της αιμοποιητικής σειράς ή προς κύτταρα του συνδετικού ιστού .Από Winslow T., Kibiuk L.,(2001)
 32. ΕΙΚΟΝΑ 5-5 : Η πολύπλοκη ρύθμιση του παράγοντα PPAR-γ στον σκελετό .Από Lecka-Czernik B., (2010) "PPAR-γ,an essential regulator of bone mass: Metabolic and molecular cues." BoneKEy 7:171-181
 33. ΕΙΚΟΝΑ 5-6 : Ιστολογικά παρασκευάσματα μυελού των οστών σε φυσιολογικό και σε οστεοπορωτικό άτομο. Συγκριτικά στο οστεοπορωτικό άτομο (δεξιά εικόνα) ο αριθμός και το πάχος των οστικών δοκίδων φαίνεται μειωμένο ,ενώ η διήθηση από λιποκύτταρα είναι αυξημένη. Από Duque G., (2007) "As a matter of fat: New perspectives on the understanding of age-related bone loss." BoneKEy 4:129-140
 34. ΕΙΚΟΝΑ 5-7 : Επίδραση της οστεοπόρωσης στα μικροαρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά του οστού .Από Dr. Mares SC., "Osteoporosis: Bad to the bone." www.highston.com
 35. ΕΙΚΟΝΑ 6-1 :Τα επίπεδα των ορμονών ,τα προσλαμβανόμενα θρεπτικά στοιχεία ,οι εκκρινόμενες κυτοκίνες και το μηχανικό φορτίο ,συμβάλλουν στην επίδραση της παχυσαρκίας στην οστική μάζα .Από Shapses SA., Sakumar D., (2012) "Bone metabolism in obesity weight loss." Ann.Rev.Nutr. 32:287-309

36. ΕΙΚΟΝΑ 6-2 : Συγκριτικές διαφορές στα λιποκύτταρα σε φυσιολογικά και παχύσαρκα άτομα ,όπου στα δεξιά του σχεδιαγράμματος φαίνεται η αύξηση του μεγέθους ,η μεταβολή στην έκκριση λιποκινών και η συσσώρευση μακροφάγων .Από Torres-Leal FL.,et.al., (2012) "Adipose tissue inflammation and insulin resistance."
DOI:10.5772/53974
37. ΕΙΚΟΝΑ 6-3: Επίδραση της παχυσαρκίας στα λιποκύτταρα και η παρατηρούμενη ισορροπία μεταξύ της υπερτροφίας και της υπερπλασίας αυτών .Από Samad F., Ruf W., (2013) "Inflammation, obesity, and thrombosis." Blood 122:20
38. ΕΙΚΟΝΑ 6-4 : Επίδραση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και των αντι-φλεγμονωδών παραγόντων του ΛΙ στην ομοιόσταση της ενέργειας –γλυκόζης σε περιφερικούς ιστούς. Η παχυσαρκία αυξάνει τις προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες και σε αρχικά στάδια αυξάνεται και η έκκριση των αντι-φλεγμονωδών προς αντιρρόπηση της δράσης των παραπάνω .Από Ye J., McGuinness OP., (2013) "Inflammation during obesity is not all bad :evidence from animal and human studies ."
Am.J.Physiol.Endocr.Metabol. 304(5):E466-E477
39. ΕΙΚΟΝΑ 6-5 : Η παχυσαρκία ενεργοποιεί τη συσσώρευση και ενεργοποίηση μακροφάγων και άλλων κυτταρικών πολεμιστών του ανοσοποιητικού συστήματος .Σχηματίζονται δομές δίκην 'στέμματος' από μακροφάγα ,τα οποία περιβάλλουν τα λιποκύτταρα και διαταρράσουν την λειτουργία τους .Δεδομένης της αύξησης του λιπώδους ιστού ,παρουσιάζεται και μείωση της αγγείωσης του ΛΙ . Από Dalmas E., Clement K., Guerre-Milo M., (2011) "Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue." Trends in immunology 32(7):307-314
40. ΕΙΚΟΝΑ 6-6 : Επίδραση της παχυσαρκίας στα επίπεδα των λιποκινών λεπτίνης και αδιπονεκτίνης .Από Wasowski M., (2013) Postepy Nauk Medycznych 316-325
41. ΕΙΚΟΝΑ 7-1 : Αλληλεπίδραση λιπώδους ιστού ,μυϊκής λειτουργίας και οστικής πυκνότητας. Από Ormsbee MJ., (2014) "Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health." J.Cah.Sarc.Musc.5(2)
42. ΕΙΚΟΝΑ 7-2 : Η μυϊκή συστολή προκαλεί έκκριση μυοκινών και κυτοκινών ,οι οποίες αλληλεπιδρούν με τις αδιποκίνες. Από Pedersen BK., Febbraio M., (2012) "Muscles, exercise, and obesity: skeletal muscle as a secretory organ." Nat.Rev.Endocr. 8:457-465
43. ΕΙΚΟΝΑ 7-3 : Ρύθμιση του ΛΙ ,μέσω της επαγόμενης από τους μύες έκκρισης της IL-15 , η οποία φαίνεται ότι επιδρά στην ανάπτυξη και επιβίωση των φυσικών φονέων κυττάρων –NK.Η έκκριση της IL-15 είναι ηλικιο-εξαρτώμενη. Από Lutz CT., Quinn LS., "Sarcopenia, obesity and natural killer cell immune senescence in aging: Altered cytokine levels as a common mechanism." Aging 4(8):535-546
44. ΕΙΚΟΝΑ 7-4: Οι συνέπειες της σαρκοπενίας στην οστική ομοιόσταση και στη λειτουργική ικανότητα. Από Dr. Kvell K., et.al., (2011) Molecular and clinical basics in gerontology.

45. ΕΙΚΟΝΑ 7-5 : Σύνθετα γηριατρικά σύνδρομα ,που εξηγούν την αλληλοκάλυψη διαταραχών ,όπως είναι η παχυσαρκία, η σαρκοπενία και η οστεοπόρωση και την πιθανή συνύπαρξη αυτών σε ένα άτομο. Από Ilich JJ., (2014) "Triad of conditions involving muscle, bone, weight receives new name." Age and Aging doi:10.1016
46. ΕΙΚΟΝΑ 7-6 : Συνδυασμός σαρκοπενίας και παχυσαρκίας ,λόγω κοινών παθογενετικών μηχανισμών . Από Batsis JA., et.al., (2011) "Sarcopenia, sarcopenic obesity and insulin resistance." Endocr.Metab.
47. ΕΙΚΟΝΑ 8-1 :Πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην μείωση της οστικής μάζας και στον αυξημένο καταγματικό κίνδυνο στο ΣΔ .Επισημαίνονται οι διαφορές μεταξύ ΣΔ 1 και ΣΔ 2. Από Brandi ML., Karsenty G., (2010) "Bone health and diabetes." Medicographia 32:364-369
48. ΕΙΚΟΝΑ 8-2 : Η φυσιολογική παραγωγή και δράση της οστεοκαλσίνης διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας ,ενώ στην δεξιά εικόνα στο ΣΔ1 ,μειώνεται η έκκριση της ινσουλίνης επακολούθως μειώνεται το ΒΣ και η έκκριση λεπτίνης με συνέπεια να καταργείται η αναβολική δράση της ινσουλίνης . Από Schett G., David JP., (2010) "The multiple faces of auto-immune mediated bone loss." Nat.Rev.End. 6:698-706

Πίνακας Πινάκων

1.ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Αίτια δευτεροπαθούς σαρκοπενίας

2.ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Σταδιοποίηση της σαρκοπενίας ανάλογα με την σοβαρότητα

...αντί προλόγου,

θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια κυρία Λαμπρινουδάκη για την συνεχή και άμεση βοήθεια και καθοδήγηση που έλαβα κατά τη διάρκεια της συγγραφής αυτής της διπλωματικής εργασίας .Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο καθηγητή κύριο Λυρίτη του μεταπτυχιακού προγράμματος «Μεταβολικά νοσήματα των οστών» ,στο πλαίσιο του οποίου εκπονήθηκε η παρούσα εργασία , για την καθοδήγηση κατά την διάρκεια του προγράμματος .

...αφιερώνεται ,

στους γονείς μου, στην Αδαμαντία ,στον Γιώργο και στον Γιάννη για την στήριξη και την υπομονή που έδειξαν κατά την διάρκεια αυτής της προσπάθειας .

Συντμήσεις

AI : λιπώδης ιστός	BMPs: bone morphogenetic proteins
SVF : stromal vascular fraction	TGFβ:transforming growth factor β
VEC : vascular endothelial cells	IGF-1:insulin-like growth factor 1
ATMs : adipose tissue macrophages	IL-17:interleukin 17
WAT : white adipose tissue	FGF1 :fibroblast growth factor 1
BAT : brown adipose tissue	FGF2 : fibroblast growth factor 2
d WAT : deposit WAT	PPARγ:peroxisome proliferator activated receptor γ
s WAT : structural WAT	Runx2 : runt- related transcription factor 2
f WAT : fibrous WAT	UPR :uncoupled protein response
MSC : mesenchymal stem cell	TNF-α :tumor necrosis factor alpha
ADSC :adipose derived stem cell	VEGF :vascular endothelial growth factor
PTH :παραθορμόνη	UCP-1: uncoupled protein 1
PTHrP : PTH related peptide	GLUT4 : glucose transporter 4
ΣΝΣ : συμπαθητικό νευρικό σύστημα	RANK : receptor activator of nuclear factor κB
ΚΝΣ :κεντρικό νευρικό σύστημα	RANKL: RANK - ligand
LH: luteinizing hormone	OPG : οστεοπροτογερίνη
FSH : follicle-stimulating hormone	ICV: intracerebroventricular
BMD :bone mineral density	COX-2: κυκλο-οξυγενάση 2
NTx : Αμινοτελικό πεπτιδίο κολλαγόνου	M-CSF : macrophage colony-stimulating factor
ΣΔ : σακχαρώδης διαβήτης	MCP-1 : monocyte chemoattractant protein 1
BMI : body mass index	GIP: gastric inhibitory polypeptide
GLP1/2: glucagon-like peptide	SHBG: sex hormones binding globulin
TZD : thiazolidinediones	AMPK : AMP-activated protein kinase
GH : αυξητική ορμόνη	LIF : leukemia inhibitory factor
ΒΣ : Βάρος Σώματος	CSF : colony stimulating factor
TRAP :tartrate-resistant acid phosphatase	CRP : C-reactive protein
HIV: human immunodeficiency virus	PAI-1 : plasminogen activator inhibitor 1
PGC-1b: PPAR-γ coactivator 1b	FOXc2 : forkhead box protein c2
DEXA :dual energy X-ray absorptiometry	BDNF : brain-derived neurotrophic factor
Pref-1 : preadipocyte factor 1	LDL : low density lipoprotein
GFR : ρυθμός νεφρικής κάθαρσης	HDL : high density lipoprotein

EGF :epidermal growth factor

CTx : collagen type1 telopeptide

BDNF : brain-derived neurotrophic factor

HR-pQCT: υψηλής ευκρίνειας περιφερική
ποσοτική αξονική τομογραφία

NGF : nerve growth factor

AGEs : τελικά προϊόντα προχωρημένης
γλυκοζυλίωσης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία και τις εν εξελίξει μελέτες, ο σκελετός δεν λογίζεται ως ένα απομονωμένο όργανο που ρυθμίζει την δομή και λειτουργία του ,ανεξάρτητα από άλλες μεταβολικές διεργασίες. Είναι πια επιστημονικά τεκμηριωμένο, ότι το οστό αποτελεί έναν ιδιαίτερα ενεργό μεταβολικό ιστό , ο οποίος αλληλεπιδρά μέσω ενδοκρινικών, παρακρινικών και αυτοκρινικών μηχανισμών με ένα πλήθος ιστών και οργάνων. Ένας από τους κυριότερους ιστούς , με τον οποίο το οστό συνδέεται μεταβολικά και όχι μόνο, είναι ο λιπώδης ιστός. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί , που αναδεικνύουν αυτή την αλληλεπίδραση μεταξύ των οποίων είναι η συμβολή του λιπώδους ιστού στην απόσβεση των μηχανικών φορτίων του σκελετού, η συσχέτιση της λιπώδους μάζας, με την έκκριση βιολογικά ενεργών ορμονών που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό, είτε από τα β κύτταρα του παγκρέατος, είτε απευθείας από τα λιποκύτταρα. Η αλληλεπίδραση του λιπώδους ιστού με τα οστά ,μεταφέρεται και σε κλινικό επίπεδο, συσχετίζοντας νοσολογικές οντότητες, όπως είναι η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο σακχαρώδης διαβήτη και οι καρδιαγγειακές διαταραχές με την οστική ανακατασκευή, την οστεοπόρωση και τον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος .

1.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : Ορισμός – γενικά χαρακτηριστικά λιπώδους ιστού

1-1 Ορισμός λιπώδους ιστού

Ο λιπώδης ιστός (ΛΙ) αποτελεί ένα είδος χαλαρού συνδετικού ιστού , κύρια λειτουργία του οποίου είναι η διατήρηση της ενεργειακής μας ομοιόστασης , μέσω της αποθήκευσης και του μεταβολισμού των λιπιδίων . Τα λιποκύτταρα είναι ο χαρακτηριστικός και πιο πολυπληθής κυτταρικός πληθυσμός του λιπώδους ιστού , ενώ ανευρίσκονται και άλλα είδη , όπως στρωματικά κύτταρα (SVF) , ινοβλάστες , ενδοθηλιακά κύτταρα και μια πληθώρα κυττάρων ανοσολογικής φύσεως (μακροφάγα – ATMs).[1]

1-2 Ταξινόμηση – Είδη

Η ταξινόμηση του λιπώδους ιστού γίνεται με ιστολογικά , μορφολογικά και λειτουργικά κριτήρια . Σύμφωνα με τις σύγχρονες θεωρήσεις , ο λιπώδης ιστός ταξινομείται σε τέσσερα είδη ανάλογα με την ιστολογική του απεικόνιση και σε δύο κύρια είδη ανάλογα με την εντόπισή του . Έτσι λοιπόν , ανάλογα με το είδος των λιποκυττάρων και την ιστολογική τους απεικόνιση διακρίνουμε τα παρακάτω είδη [2] :

- α) λευκός λιπώδης ιστός (WAT)
- β) καφέ ή φαιός λιπώδης ιστός (BAT)
- γ) μπεζ λιπώδης ιστός (beige/brite AT)
- δ) ροζ λιπώδης ιστός (pink AT)

Ο λευκός λιπώδης ιστός , ωστόσο ταξινομείται περαιτέρω σε τρία είδη ανάλογα με την λειτουργικότητα και την εντόπισή του : i) WAT εναπόθεσης – dWAT (περιλαμβάνει τις μεγάλες σπλαχνικές εναποθέσεις π.χ. κοιλιακή χώρα) , ii) δομικός WAT – sWAT (ανευρίσκεται σε περιοχές π.χ. ισχία , κάτω άκρα και συμβάλλουν στη στήριξη του σκέλους) και τέλος iii) ινώδης WAT – f WAT (ανευρίσκεται σε περιοχές αυξημένης φόρτισης) . Τέλος ο λιπώδης ιστός διακρίνεται σε υποδόριο και σπλαχνικό ανάλογα με την εντόπισή του .

1-3 Εντόπιση λιπώδους ιστού

Ο λιπώδης ιστός δεν αποτελεί ομοιογενές όργανο , συνίσταται από εναποθέσεις σε ποικίλα σημεία του σώματος και συνήθως σε θέσεις ύπαρξης χαλαρού συνδετικού ιστού. Η σύνθεση , η ποσότητα και η εντόπιση μεταβάλλονται με την ηλικία (συνήθως αυξάνεται με το γήρας) , το φύλο (υψηλότερη περιεκτικότητα σε υποδόριο λιπώδη ιστό στο γυναικείο φύλο) , το είδος (διαφορετική εντόπιση φαιού λιπώδους ιστού μεταξύ τρωκτικών και θηλαστικών) , την εκάστοτε μεταβολική κατάσταση και τις ενεργειακές απαιτήσεις . Τέλος πρέπει να σημειωθεί ότι η υπέρμετρη συσσώρευση ΛΙ , σχετίζεται με παθολογικές καταστάσεις , όπως καρδιαγγειακές νόσοι , σακχαρώδης διαβήτης , μεταβολικό σύνδρομο , παχυσαρκία , διαταραχές του οστικού μεταβολισμού κ.α.[1]

Όπως προαναφέρθηκε ,ο ΛΙ διακρίνεται σε υποδόριο και σπλαχνικό .Ο υποδόριος ΛΙ ,διαχωρίζεται σε επιπολής και εν τω βάθει ,και αποτελεί μαζί με το δέρμα μέρος του καλυπτήριου συστήματος ,προσφέροντας στήριξη και προστασία έναντι των εκάστοτε συνθηκών του περιβάλλοντος . Ο σπλαχνικός ΛΙ αποτελεί μια ετερογενή ομάδα εναποθέσεων, κυρίως ανευρίσκεται στην κοιλιακή χώρα ,επενδύοντας ενδοπεριτοναϊκά ,αλλά και εξωπεριτοναϊκά όργανα (μεσεντέριο ,περινεφρικό λίπος ,στομάχι ,ήπαρ ,επιδιδυμίδα). Άλλες συνήθεις εντοπίσεις αποτελούν οι οφθαλμικοί κόγχχοι , μεγάλα αγγεία (π.χ. αορτή),[3] νεύρα (π.χ. ισχιακό) ,μύες (ενδομυϊκά) και ευπαθή όργανα ,όπως είναι η καρδιά (επικάρδιο) .

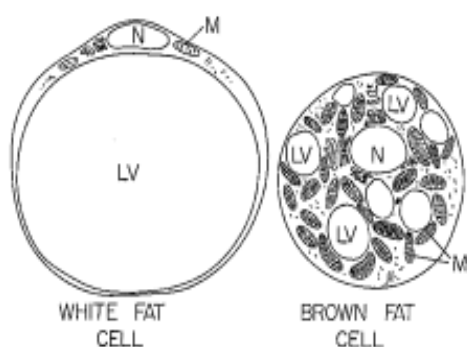
Ιδιαίτερες εναποθέσεις λιπώδους ιστού θεωρούνται ,ο μαστός ,ειδικά κατά την περίοδο της κύησης και της γαλουχίας , ο μυελός των οστών και οι εναποθέσεις φαιού ΛΙ στον τράχηλο και στα μεγάλα αγγεία του θώρακα [4].Τέλος αναφέρονται και «έκτοπες» εναποθέσεις κυρίως τριγλυκεριδίων ,μικρής περιεκτικότητας σε λιποκύτταρα ,που αφορούν όργανα ,όπως είναι το ήπαρ, η καρδιά ,οι σκελετικοί μύες και το πάγκρεας και εμπλέκονται στον μηχανισμό ανάπτυξης ανοχής στην γλυκόζη (σακχαρώδης διαβήτης τύπου II).[5]

1-4 Γενικά χαρακτηριστικά – ιδιότητες

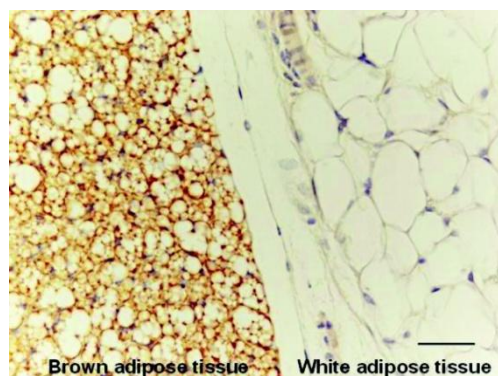
Ο λιπώδης ιστός ,όπως προαναφέρθηκε αποτελείται από διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς , κυρίως όμως από λιποκύτταρα . Τα λιποκύτταρα διακρίνονται σε ώριμα και προλιποκύτταρα ,τα οποία αποτελούν και το μεγαλύτερο ποσοστό κυττάρων , ανάλογα με την διαφοροποίησή τους . Σε γενικές γραμμές αποτελούν μονοπύρρηνα κύτταρα , με άλλοτε άλλο αριθμό μιτοχονδρίων και ενδοπλασματικό δίκτυο και χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη ενός ιδιαίτερου κυτταρικού οργανιδίου ,της λιπιδικής σταγόνας ή λιποσταγόνας [4,5]. Ο ΛΙ παρουσιάζει ιδιαίτερη πλαστικότητα και ως εκ τούτου τα ιστολογικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά κάθε λιποκυττάρου μεταβάλλονται ,αναλόγως της εντόπισης και της εκάστοτε ενεργειακής και μεταβολικής κατάστασης του οργανισμού [6,7].Έτσι οι μορφολογικές και ιστολογικές διαφορές των λιποκυττάρων αντικατοπτρίζουν την διαφορετική λειτουργικότητα κάθε είδους λιπώδους ιστού .Εν συνεχεία αναφέρονται επιγραμματικά ,τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά – ιδιότητες των διάφορων ειδών λιποκυττάρων .

Ο λευκός λιπώδης ιστός (WAT) , εμφανίζει χαρακτηριστικό υποκίτρινο –λευκό χρώμα και αποτελείται από σφαιρικά ,μεγάλα σχετικά κύτταρα (διάμετρος 30 – 70μm) , με αποπλατυσμένο και απωθημένο στην περιφέρεια πυρήνα . Περιλαμβάνει συνήθως μία μεγάλη κεντρική λιποσταγόνα ,μικρότερο αριθμό μιτοχονδρίων σε σχέση με το φαιό ΛΙ , αναπτυγμένο ενδοπλασματικό δίκτυο και ελεύθερα ριβοσωμάτια[5] .Αναλόγως της εντόπισής του παρουσιάζει ιδιαίτερες ιδιότητες ,συγκεκριμένα ο σπλαχνικός WAT εμφανίζει αυξημένη λιπογενετική και λιπολυτική ικανότητα και παράγει περισσότερες φλεγμονώδεις κυτοκίνες ,σε αντίθεση με τον υποδόριο WAT που αποτελεί την κύρια πηγή παραγωγής λιποκινών ,όπως είναι η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη [8].

Ο φαιός (καφέ) λιπώδης ιστός ,οφείλει το χρώμα του στην πλούσια αγγειοβρίθειά του και τον σημαντικά μεγάλο αριθμό μιτοχονδρίων .Αυτού του είδους τα λιποκύτταρα αποτελούν πολύχρωμα κύτταρα , με περισσότερες από μία λιποσταγόνες και μικρότερο αναλογικά μέγεθος (μέση διάμετρος 20-40μm). Ειδικότερα ,σύμφωνα με κάποιους μελετητές ,διακρίνονται έξι διαφορετικοί τύποι φαιών λιποκυττάρων ,ανάλογα με τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των λιποσταγόνων που περιέχουν , αντανακλώντας διαφορετικό λειτουργικό επίπεδο[9].

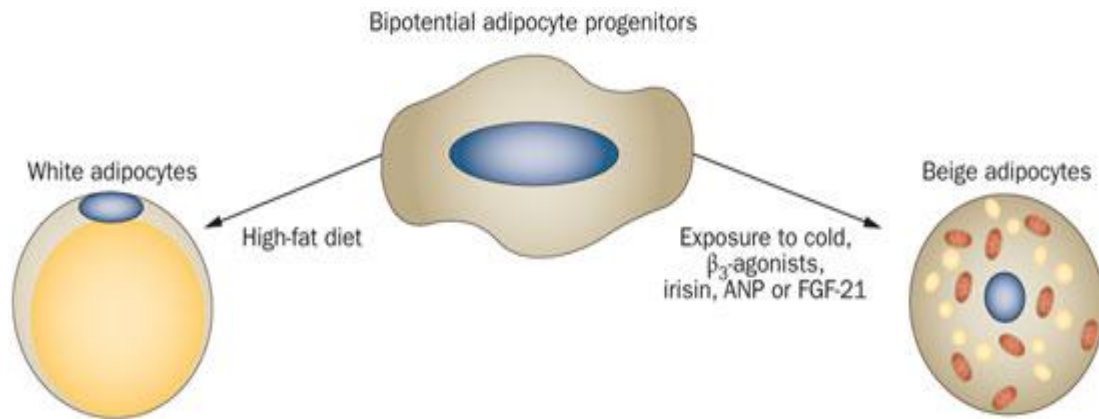


εικ1-2:LV:Λιποσταγόνα N:πυρήνας, M:μιτοχόνδρια. Σχηματική απεικόνιση λευκού (αριστερά) και φαιού (δεξιά) λιποκυττάρου.



εικ.1-3:Ιστολογική απεικόνιση φαιού (αριστερά) και λευκού (δεξιά) λιπώδους ιστού

Πρόσφατα ,εντοπίστηκε ένα νέο ξεχωριστό είδος λιποκυττάρου ,με ενδιάμεσους χαρακτήρες μεταξύ λευκού και φαιού ,με ικανότητα θερμογένεσης [10] . Αυτά τα κύτταρα ,ονομάστηκαν μπεζ (beige ή brite από την σύμπτυξη **brown –white**) ,θεωρήθηκε αρχικά ότι αποτελούν κλασσικά λευκά λιποκύτταρα ,τα οποία υπό συγκεκριμένα ερεθίσματα ,αλλάζουν μορφολογία και προσομοιάζουν με καφέ λιποκύτταρα [11,12].Σήμερα όμως ,θεωρείται ότι αποτελούν ξεχωριστό κυτταρικό τύπο ,με διαφορετικό γενετικό αποτύπωμα (είναι Myf-5 αρνητικά κύτταρα σε αντίθεση με τα κλασσικά καφέ λιποκύτταρα) και εκφράζουν ποσότητες θερμογενίνης (UCP-1) υπό την επίδραση ειδικών ενεργοποιητών για αυτά ,όπως είναι η πρωτεΐνη irisin ,η οποία εκκρίνεται από μυοκύτταρα[13,14] . Τέλος αναφέρεται ένα ακόμα είδος στη σύγχρονη βιβλιογραφία ,ο ροζ λιπώδης ιστός , ο οποίος εντοπίζεται στο μαστό θηλαστικών κατά την περίοδο της κύησης και της γαλουχίας και εμπλέκεται στην παραγωγή γάλακτος[15] .Τα ροζ λιποκύτταρα προσομοιάζουν αρκετά με τα λευκά ,με την διαφορά ότι είναι σαφώς πιο αναπτυγμένο το δίκτυο ινοβλαστών και συνδετικού ιστού και πιθανώς υπάρχει μία αύξηση στον αριθμό των ηωσινόφιλων κυττάρων που περιέχονται [16].



Εικ. 1-4 : Διαφοροποίηση πολυδύναμου προ-λιποκύτταρου προς λευκό (αριστερά) ή μπεζ (δεξιά) λιποκύτταρο. Σχηματική απεικόνιση των διαφορών τους σε κυτταρικό επίπεδο.

1-5 Αγγείωση –Νεύρωση λιπώδους ιστού

1-5.1 Αγγείωση λιπώδους ιστού

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί εξαιρετικά αγγειοβριθή ιστό, με τριχοειδική πυκνότητα που προσομοιάζει αυτή των σκελετικών μυών. Ειδικότερα ο φαιός ΛΙ, παρουσιάζει εκτεταμένο δίκτυο τριχοειδών, σε σημείο που κάθε λιποκύτταρο ξεχωριστά έρχεται σε επαφή με περισσότερα των 2 τριχοειδών, σε αντίθεση με τα λευκά λιποκύτταρα, όπου αντιστοιχεί ένα τριχοειδές για κάθε λιποκύτταρο. Αυτή η αγγειοβρίθεια εξασφαλίζει την υποστήριξη του ενεργειακού μεταβολισμού, η οποία λαμβάνει χώρα στο κυτταρόπλασμα που περιβάλλει την λιπιδική σταγόνα. Η αγγείωση του ΛΙ, μεταβάλλεται αναλόγως της εντόπισης, του θρεπτικού μικροπεριβάλλοντος, του σωματικού βάρους και της ενεργειακής κατάστασης[17]. Όσον αφορά τον υποδόριο ΛΙ, παρατηρήθηκε ότι τα λιποκύτταρα που βρίσκονται πιο κοντά στην επιφάνεια του δέρματος εμφανίζουν πιο πλούσια αγγείωση σε σχέση με αυτή του εν τω βάθει υποδόριου ΛΙ. Τέλος πρέπει να αναφερθεί ότι η αιματική ροή αυξάνεται σε συνθήκες άσκησης, στέρησης τροφής (κινητοποίηση λίπους και λιπόλυση), όπως επίσης και κατά την υπέρμετρη πρόσληψη τροφής (πρόσληψη γλυκόζης)[18].

1-5.2 Νεύρωση λιπώδους ιστού

Ο λιπώδης ιστός δέχεται νεύρωση από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και πρόσφατα προέκυψαν αντικρουόμενα αποτελέσματα για την συμμετοχή του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος[19]. Συγκεκριμένα οι νορ-αδρενεργικές συμπαθητικές ίνες φαίνεται ότι ευοδώνουν την λιπόλυση, οδηγώντας σε απελευθέρωση γλυκερόλης και ελεύθερων λιπαρών οξέων[20]. Οι εν λόγω ίνες βρίσκονται σε επαφή με τα τριχοειδή που αρδεύουν τα λιποκύτταρα και έτσι εξασφαλίζουν πλούσια νεύρωση στο ΛΙ, ειδικότερα στο φαιό, όπου παρατηρούνται και ελεύθερες συνάψεις μεταξύ των συμπαθητικών ινών και της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Αντιθέτως η παρασυμπαθητική νεύρωση του

ΛΙ αμφισβητείται σε κάποιες μελέτες [21], ενώ φαίνεται να σχετίζεται με αναβολικές διεργασίες σύμφωνα με έρευνες που αφορούν πειραματόζωα [22].

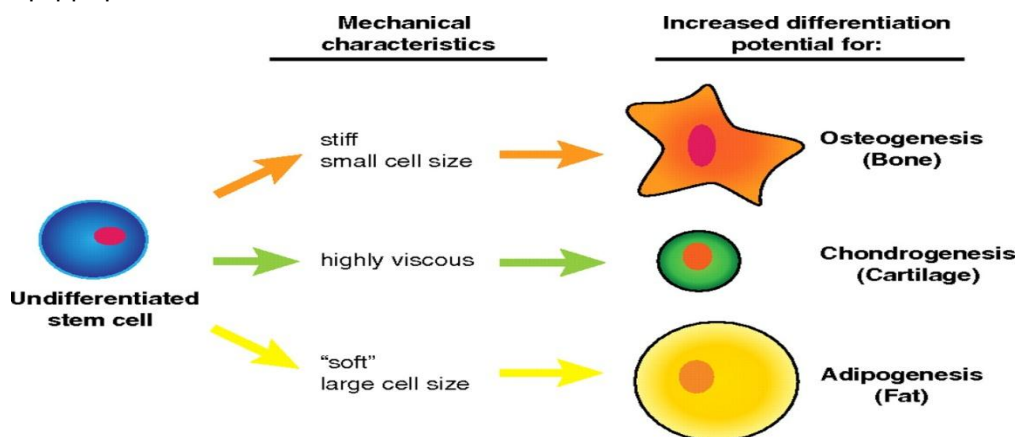
2.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : Αδιπογένεση – οστεοβλαστογένεση

2-1 Ορισμός λιπογένεσης (adipogenesis) – οστεοβλαστογένεσης

Η αδιπογένεση (adipogenesis) αποτελεί εκείνη την πολύπλοκη διαδικασία κατά την οποία αρχέγονα πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα διαφοροποιούνται προς πρόδρομα κύτταρα (προ-λιποκύτταρα) και εν συνεχεία σε ώριμα πλήρως διαφοροποιημένα λιποκύτταρα. Θα πρέπει να γίνεται σαφής η διάκριση από τον όρο λιπογένεση, ο οποίος χρησιμοποιείται για να περιγράψει, είτε την ενδογενή σύνθεση λιπαρών οξέων (de novo λιπογένεση), είτε από την μετατροπή ακέτυλο-coA και κατ'επέκταση τριγλυκεριδίων. Αντιστοίχως οστεοβλαστογένεση καλείται η διαφοροποίηση του MSC σε πρόδρομο κύτταρο της οστεοβλαστικής σειράς (προ-οστεοβλάστης).

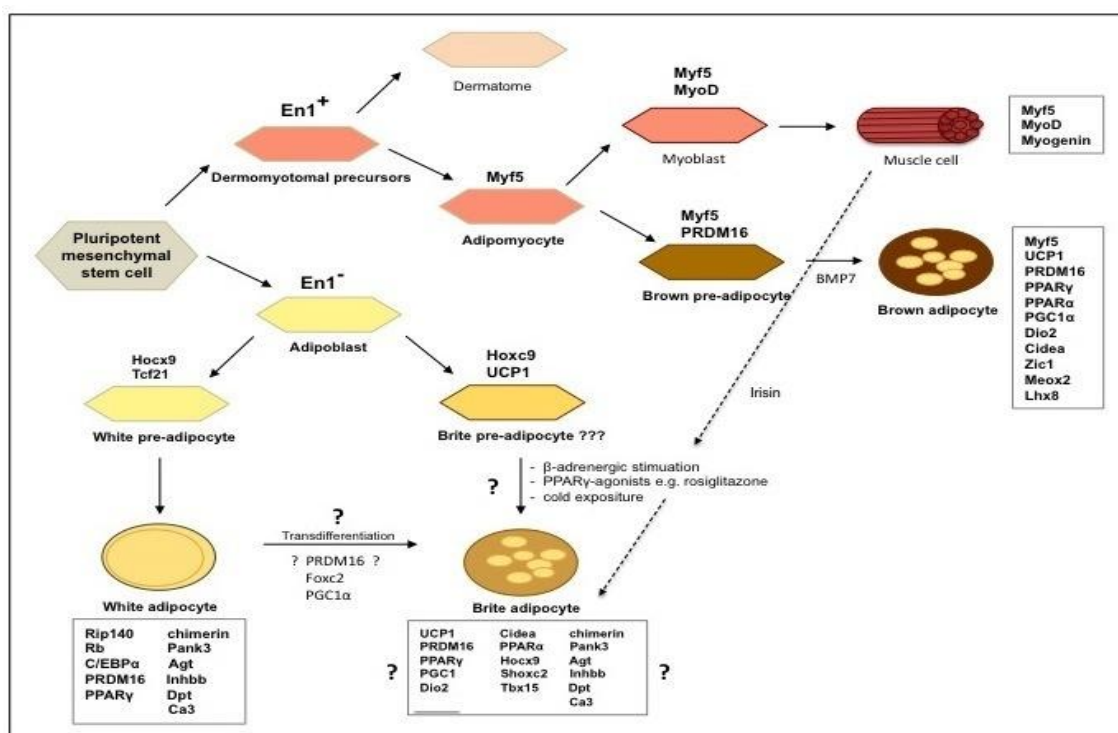
2-2 Διαφοροποίηση αρχέγονου πολυδύναμου μεσεγχυματικού κυττάρου (MSC)

Τα αρχέγονα πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα (MSCs) είναι κύτταρα με ιδιαίτερες ιδιότητες :α) είναι πλήρως αδιαφοροποίητα, με μερική ικανότητα αναγέννησης και β) υπό το κατάλληλο ερέθισμα είναι ικανά προς διαφοροποίηση προς κάθε ξεχωριστό κυτταρικό είδος. Υπάρχουν τέσσερις τύποι MSCs :α) τα εμβρυονικά, τα οποία εμφανίζονται την 4^η-5^η ημέρα της εμβρυικής ανάπτυξης και δεν υπάρχουν στους ενήλικες, β) τα βλαστικά, γ) τα σωματικά, τα οποία ανευρίσκονται σε παιδιά και ενήλικες και δ) αυτά που εμφανίζονται σε εμβρυοκαρκινώματα. Τα MSCs εντοπίζονται κυρίως στον μυελό των οστών, στον λιπώδη ιστό και στο περιφερικό αίμα, καλύτερη εξ' αυτών πηγή για συλλογή και επεξεργασία θεωρείται ο ΛΙ λόγω της εύκολης πρόσβασης και της πληθώρας των MSCs. Συμπερασματικά διάφορες κυτταρικές σειρές (οστεοκύτταρο, λιποκύτταρο, μυοκύτταρο) έχουν κοινή προγονική προέλευση, γεγονός που εξηγεί και την αλληλεπίδραση αυτών των πληθυσμών μεταξύ τους [23]. Τα MSCs που προέρχονται από τον ΛΙ αποτελούν πόλο έλξης για την βιο-τεχνολογία (μηχανική κατασκευή ιστών), λόγω των πολλά υποσχόμενων κλινικών εφαρμογών.



ΕΙΚ.2-1 : Μηχανικά χαρακτηριστικά αρχέγονων αδιαφοροποίητων κυττάρων, υποδεικνύουν την τάση διαφοροποίησής τους

Τα MSCs ενεργοποιούνται προς διαφοροποίηση, όταν λαμβάνουν ειδικά σήματα, κυρίως επιδιόρθωσης. Ο πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση προς οιοδήποτε κυτταρικό είδος βρίσκεται υπό τον πολύπλοκο έλεγχο πολλών πρωτεϊνικών μορίων και περιβαλλοντικών συνθηκών σε κυτταρικό επίπεδο. Συγκεκριμένα τα λιπώδη MSCs (ADSCs –adipose derived stem cells) εκτός από ικανότητες επιδιόρθωσης, εμφανίζουν και αντιοξειδωτικές δράσεις στο δέρμα, μέσω παραγόντων ανάπτυξης και ενεργοποίησης δερματικών ινοβλαστών[24]. Στην εικόνα 2-2 που ακολουθεί αναδεικνύεται η διαδικασία της διαφοροποίησης των ADSCs προς τα διάφορα είδη λιποκυττάρων και αναφέρονται τα κυρίως υπεύθυνα σηματοδοτικά μόρια. Αξίζει να σημειωθεί η κοινή προέλευση των φαιών λιποκυττάρων με τα μυοκύτταρα και η αμφιλεγόμενη προέλευση των brite λιποκυττάρων [25].



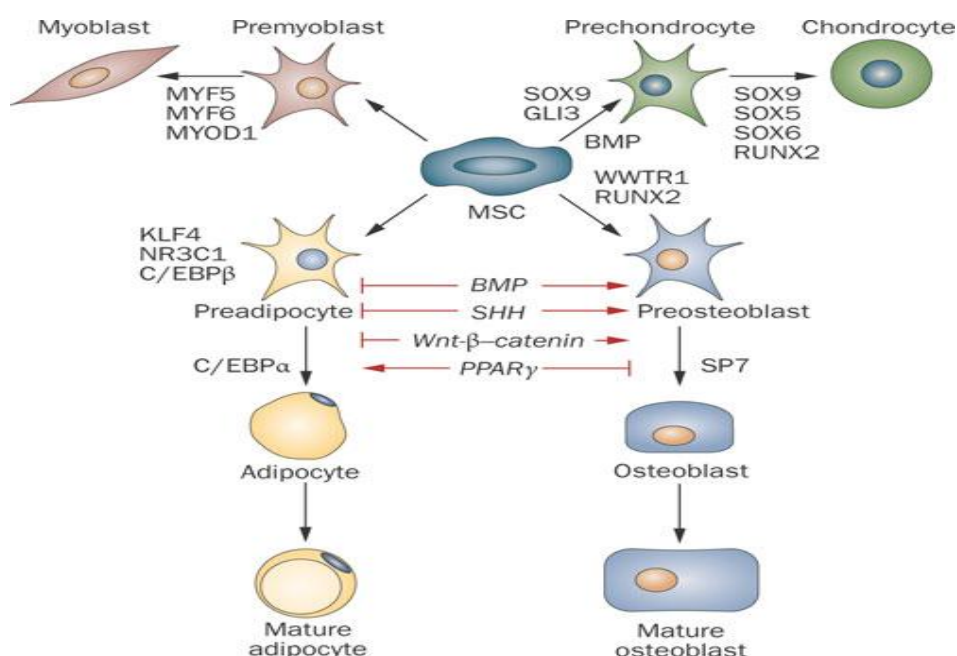
ΕΙΚ.2-2 : Διαφοροποίηση των ADSCs προς τα διάφορα είδη λιποκυττάρων .

2-3 Αδιπογένεση

Η αδιπογένεση είναι η πολυσταδιακή διαδικασία κατά την οποία αρχέγονα κύτταρα διαφοροποιούνται και αναπτύσσονται σε ώριμα λιποκύτταρα. Πολυάριθμα μόρια επηρεάζουν την διαφοροποίηση των πρόδρομων αυτών κυττάρων σε προλιποκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων εξωκυττάρων παραγόντων, όπως είναι οι BMPs [31], ο TGF-β, οι IGF-1, IL17, FGF1, FGF2 και η πρωτεΐνη activin [26]. Η σύγχρονη βιβλιογραφία υποστηρίζει την σπουδαιότητα του Wnt μονοπατιού στην αδιπογένεση (in vitro και in vivo), όπου η καταστολή του οποίου θεωρείται απαραίτητη για την πραγμάτωσή της [27]. Το ίδιο ισχύει

και το σηματοδοτικό μονοπάτι hedgehog αν και δεν υπάρχουν τόσο σαφή βιβλιογραφικά δεδομένα. Επιπροσθέτως συνεχώς έρχονται στην επικαιρότητα μελέτες που αφορούν την εμπλοκή ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μορίων, όπως είναι η γλουταθειόνη, τα μονοπάτια JAK-STAT3, SMAD, S6K1, AKT κ.α.. Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι εκτός από τα προαναφερθέντα μόρια και άλλοι παράγοντες, όπως το κυτταρικό σχήμα και αλλαγές στην εξωκυττάρια διαμόρφωση επηρεάζει την εξέλιξη της αδιπογένεσης [28].

Μεταξύ των πολυάριθμων σηματοδοτικών μορίων (περισσότερα από 100), ιδιαίτερο ρόλο στην αδιπογένεση διαδραματίζουν η οικογένεια πρωτεϊνών των CAAT/enhancer-binding (C/EBPs- C/EBPβ, C/EBPδ) και ο PPAR-γ (peroxisome proliferator activated receptor γ) η έκφραση των οποίων ευοδώνει την λιπογένεση και η δράση τους φαίνεται επιγραμματικά στο διάγραμμα που ακολουθεί.



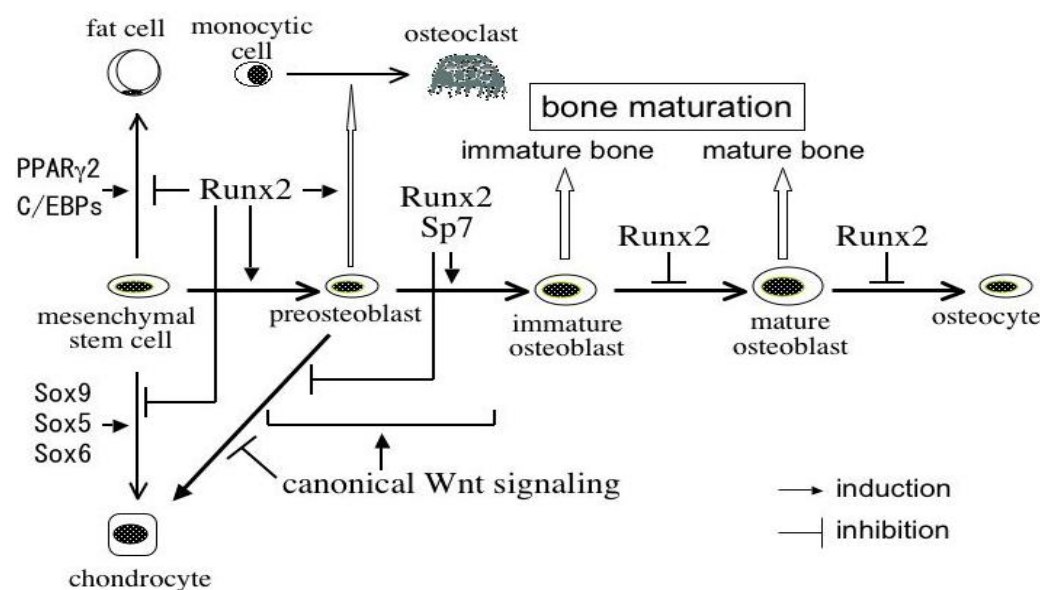
ΕΙΚ.2-3 : Σηματοδοτικά μονοπάτια παραγόντων μεταγραφής των MSCs Abbreviations: BMP, bone morphogenetic protein; C/EBP, CCAAT/enhancer binding protein; GLI, GLI family zinc finger; KLF, Kruppel-like factor; MSC, mesenchymal stem cell; MYF, myogenic factor; MyoD, myogenic differentiation 1; NR3C1, nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1; PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor γ ; RUNX2, runt-related transcription factor 2; SOX, sex determining region Y-box; SHH, sonic hedgehog homolog; SP7, Sp7 transcription factor (formerly known as osterix); TGF- β , transforming growth factor β ; WWTR1, WW domain containing transcription regulator 1 (formerly known as TAZ).

Άλλοι παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν την αδιπογένεση είναι η στρατολόγηση και τροποποίηση ιστονών από τον PPARγ, η συνεργική δράση microRNAs (mir-130, mir-27, mir-378) στην έκφραση γονιδίων που έχουν στόχο την ανάπτυξη και λειτουργία των λιποκυττάρων και η τροποποίηση πρωτεϊνών από ένζυμα, όπως είναι η ubiquitin. Πρόσφατα ανακαλύφθηκε η επίδραση στην ανάπτυξη των λιποκυττάρων, των μη αναδιπλωμένων πρωτεϊνών (UPR –unfolded protein response), οι οποίες συσσωρεύονται και ενεργοποιούνται στο ενδοπλασματικό δίκτυο ως αντίδραση στο στρες [29,30]. Συγκεκριμένα είναι απαραίτητη η ύπαρξη ήπιου στρες του ενδοπλασματικού δικτύου για

την φυσιολογική λειτουργία των λιποκυττάρων ,ενώ το υπέρμετρο στρες είναι υπεύθυνο για την ανάπτυξη χρόνιων μεταβολικών νόσων. Παρόμοια δράση ασκεί το οξειδωτικό στρες ,όπου οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) αναστέλλουν την έκφραση του PPAR γ .Τέλος η αδιπογένεση επηρεάζεται από τις διατροφικές συνήθειες ,την ηλικία ,το φύλο ,το σιρκαδιανό ρυθμό και ιδιοσυγκρασιακές γενετικές καταβολές [27].

2-4 Οστεοβλαστογένεση

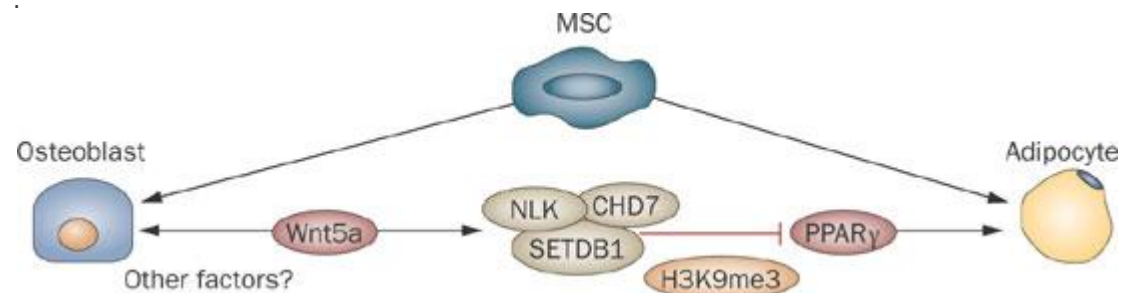
Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα αρχέγονα πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα εκφράζουν μεταγραφικούς παράγοντες ,τόσο για τη κυτταρική σειρά των λιποκυττάρων ,όσο και για την σειρά των οστεοβλαστών ,σε συγκεκριμένα επίπεδα και αναλογίες .Με την επίδραση παραγόντων όπως είναι οι TGF- β , BMPs ,TNF- α , IL-1 ,της παραθορμόνης (PTH) και του σχετικού με την παραθορμόνη πεπτιδίου (PTHrP) [32],καθώς και υπό την ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών ,όπως είναι η αλληλεπίδραση της λεπτίνης – σεροτονίνης με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ,τα μονοπάτια Wnt και Notch ,εκτρέπεται η διαφοροποίηση των MSCs προς προ-οστεοβλάστες[33] .Παρόλο που ο μεταγραφικός καταρράκτης της οστεοβλαστογένεσης δεν έχει πλήρως αναλυθεί ,σε σύγκριση με αυτόν της αδιπογένεσης ,κύριος μεταγραφικός παράγοντας της ρύθμισης της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης ,όπως φαίνεται στα παρακάτω διαγράμματα ,είναι ο runx-2 και κύριο σηματοδοτικό μονοπάτι (κανονικό) αυτό του Wnt με την παρουσία των β -κατενινών [34].



ΕΙΚ.2-4 : Ρύθμιση της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης διά των μεταγραφικών παραγόντων Runx-2 και Sp7 και του κανονικού Wnt μονοπατιού

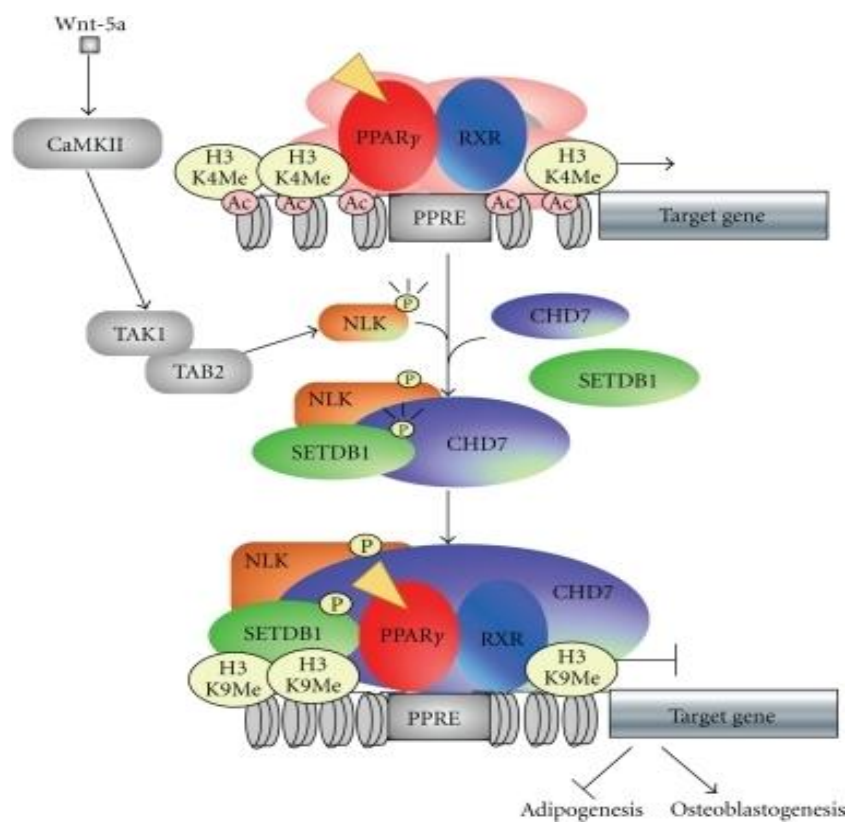
Οι πρωτείνες Wnt αποτελούν μία μεγάλη οικογένεια αυξητικών παραγόντων που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε διαδικασίες όπως είναι η εμβρυογένεση , η ογκογένεση και η οργανογένεση .Η πρόσδεση αυτών των μορίων σε ένα σύμπλοκο αποτελούμενο από μία frizzled πρωτεΐνη και από μια λιποπρωτεΐνη LRP (low – density lipoprotein receptor related protein), αποτελεί το εναρκτήριο σήμα ενός ενδοκυττάριου καταρράκτη ,που περιλαμβάνει το κανονικό μονοπάτι των β -κατενινών και άλλα εναλλακτικά [35].Αυτά τα

εναλλακτικά μονοπάτια είναι υπεύθυνα για την εκτροπή της διαφοροποίησης των MSCs από λιποκύτταρα προς οστεοβλάστες και ενεργοποιούνται από την καταστολή έκφρασης του παράγοντα PPAR-γ .



ΕΙΚ.2-5 : Σηματοδότηση της αδιπογένεσης και της οστεοβλαστογένεσης .

Στο σχεδιάγραμμα που ακολουθεί αναδεικνύονται δύο εναλλακτικά μονοπάτια σηματοδότησης .Παράγοντες όπως είναι ο TNF-α και η IL-1 επάγουν την έναρξη ενός καταρράκτη ,διαμέσου των σηματοδοτικών μορίων TAK1/TAB2/NLK τα οποία είναι υπεύθυνα για την μειωμένη έκφραση του PPAR-γ .Παρόμοια διαδικασία παρατηρείται και με το εναλλακτικό Wnt μονοπάτι δια των CAMK11/TAK1/TAB2 –NLK και ενός συμπλόκου ιστόνης μέθυλο-τρανσφεράσης [36].



ΕΙΚ.2-5 : Εναλλακτικά μονοπάτια σηματοδότησης οστεοβλαστογένεσης .

2-5 Ισορροπία οστεοβλαστογένεσης – αδιπογένεσης

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα το αρχέγονο πολυδύναμο μεσεγχυματικό κύτταρο αποτελεί κοινή προγονική προέλευση για τα λιποκύτταρα και τους οστεοβλάστες και η διαφοροποίησή του εξαρτάται από ένα πλήθος μεταγραφικών παραγόντων και μονοπατιών σηματοδότησης .[36] Ο έλεγχος της ισορροπίας των υπεύθυνων διαδικασιών που αφορούν την διαφοροποίηση των MSCs είναι απαραίτητος για την ομοιόσταση των οστών .Η διαταραχή αυτής της ισορροπίας ,μεταξύ αδιπογένεσης και οστεοβλαστογένεσης οδηγεί σε διαταραχές της ομοιόστασης των οστών ,όπως είναι η οστεοπόρωση [37].

Το εξωκυττάριο μικροπεριβάλλον και ειδικότερα η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διαφοροποίηση των MSCs προς οιαδήποτε κατεύθυνση .Έτσι λοιπόν η οστεοβλαστογένεση ευοδώνεται από υποστρώματα με υπερέκφραση runx-2 και υποέκφραση PPAR-γ και η αδιπογένεση υπό τις αντίθετες συνθήκες . Άλλοι υπεύθυνοι παράγοντες θεωρούνται ο VEGF (υπερέκφραση του οποίου συνεπάγεται αύξηση της οστεοβλαστογένεσης,[38] μέσω άμεσης επίδρασης στους παράγοντες runx-2 και PPAR-γ),η ηλικία και το οξειδωτικό στρες. Συγκεκριμένα με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται διαταραχή της ισορροπίας προς όφελος της αδιπογένεσης ενώ το οξειδωτικό στρες είναι υπεύθυνο για την έκφραση micro-RNAs που σχετίζονται με αυτό και επηρεάζουν την διαφοροποίηση των MSCs στοχεύοντας απευθείας στους παράγοντες runx-2 και PPAR-γ.[39]

3.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : Λειτουργικότητα του λιπώδους ιστού

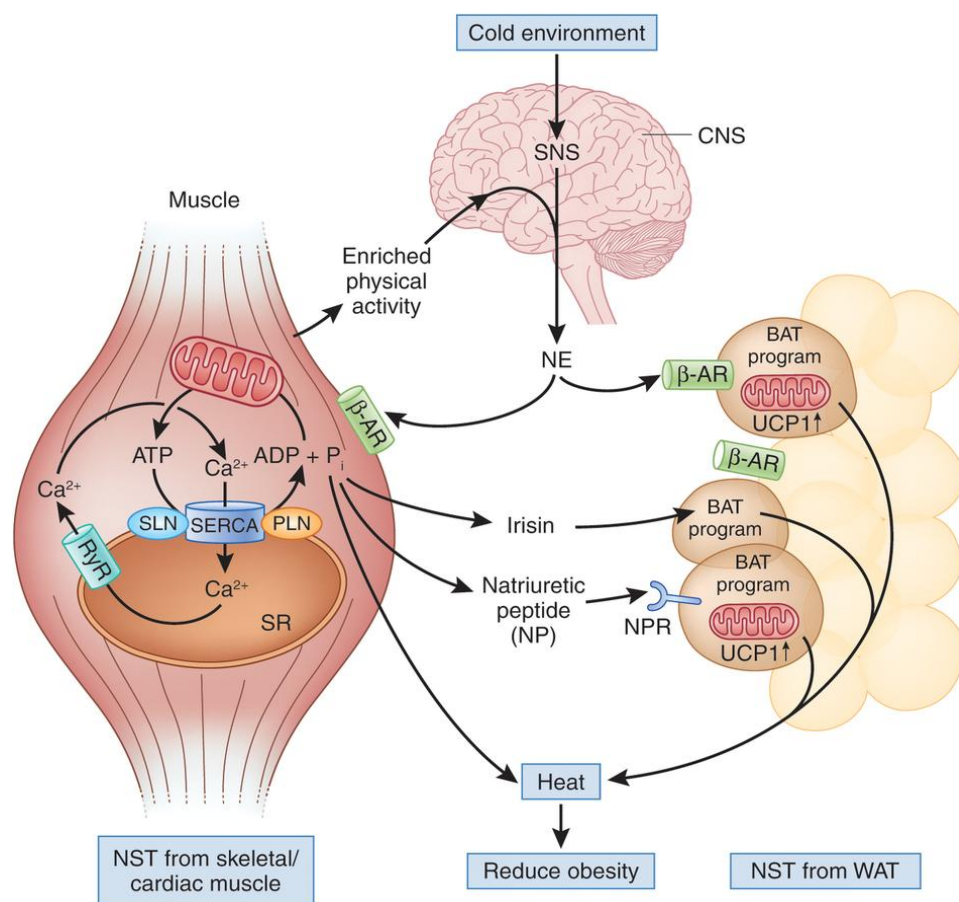
3-1 Λειτουργικός ρόλος του λιπώδους ιστού

Σύμφωνα με τις σύγχρονες θεωρήσεις ο ΛΙ αποτελεί ξεχωριστό όργανο ,ευρείας κατανομής και πολλαπλής λειτουργικότητας .Μία από τις κύριες λειτουργίες του ΛΙ είναι η θερμογένεση ,δηλαδή η μετατροπή της προσληφθείσας τροφής σε ενέργεια με τη μορφή θερμότητας [40].Με αυτή την διαδικασία ,η οποία ελέγχεται κεντρικώς από σηματοδοτικά μονοπάτια του υποθαλάμου ,ρυθμίζεται η θερμική ομοιόσταση του οργανισμού .Η θερμογένεση συνιστά ιδιαίτερη ικανότητα του φαιού ΛΙ και εν μέρει του beige/brite [41]. Αυτά του είδους τα λιποκύτταρα εκφράζουν ειδικές πρωτείνες π.χ. την UCP-1 (θερμογενίνη),υπεύθυνες για την πραγμάτωση της θερμογένεσης .

Η θερμογένεση διακρίνεται σε αυτόματη, διά βίου συνεχής και απαραίτητη για τη ζωή και στην κατ' επίκληση ,η οποία ενεργοποιείται υπό κατάλληλες συνθήκες . Η δράση της UCP-1 πυροδοτείται από αδρενεργική διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος(υποθάλαμος)[42].Συγκεκριμένα το εναρκτήριο σήμα δίδεται από μόρια νορ-αδρεναλίνης (χημικοί μεσολαβητές) που απελευθερώνονται από νευρικές απολήξεις παρακείμενες σε λιποκύτταρα και τα οποία με τη σειρά τους διεγείρουν α και β υποδοχείς πυροδοτώντας την έναρξη πολλών κυτταρικών λειτουργιών ,όπως είναι η λιπόλυση ,ο πολλαπλασιασμός των μιτοχονδρίων και η αύξηση της έκφρασης και της ενεργοποίησης της UCP-1 .Η έκφραση της

UCP-1 είναι αυξημένη στα θηλαστικά που πέφτουν σε χειμερία νάρκη κατά την επάνοδό τους, στον άνθρωπο σε περιόδους αυξημένων απαιτήσεων π.χ. κατά την νεογνική περίοδο [43], κατά την άσκηση, κατά την απότομη έκθεση στο ψύχος (συχνά συνοδεύεται από τρόμο) και σε καταστάσεις εμπύρετου.

Σε πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν ανευρεθεί 4 ισομορφές της UCP-1 (UCP-2,3,4) που συμμετέχουν και αυτές στην θερμορύθμιση και τον έλεγχο του σωματικού βάρους (μέσω μειωμένης απόδοσης του μεταβολισμού) [44]. Η παραγωγή θερμότητας διά της UCP-1 πραγματοποιείται μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης που υφίσταται με μηχανισμό που περιγράφεται στο σχεδιάγραμμα που ακολουθεί.



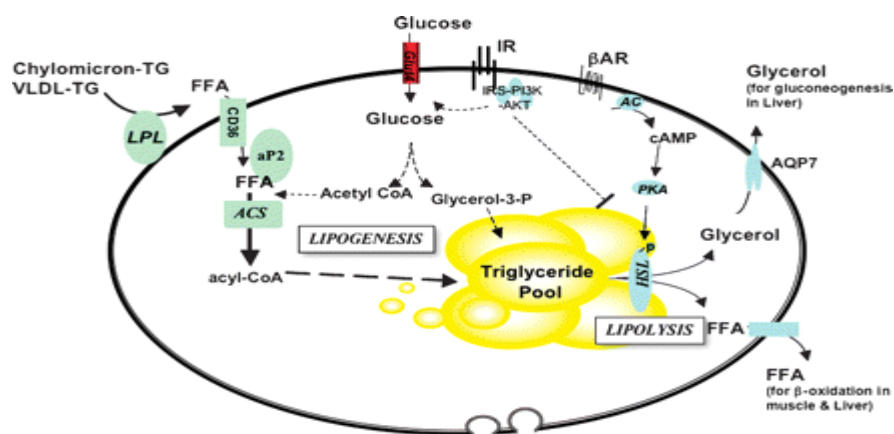
ΕΙΚ. 3-1 : Θερμογένεση χωρίς την παρουσία τρόμου (NST) από τους σκελετικούς μύες και από το φαιό λι (BAT). Το κρύο περιβάλλον ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS)

Ωστόσο δεν θα πρέπει να παραβλέπεται ο στηρικτικός- προστατευτικός ρόλος του λιπώδους ιστού. Ο Λι προσφέρει μόνωση έναντι των μεταβολών της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος και παράλληλα περιβάλλει ευπαθή όργανα και δομές στηρίζοντάς τα και προστατεύοντάς τα από δυνητικές κακώσεις. Επενδύει όργανα έξω-, αλλά και ενδοπεριτοναϊκά π.χ. στομάχι, ήπαρ, πάγκρεας, μεσεντέριο, νεφροί, συνοδεύει μεγάλα αγγεία π.χ. κοιλιακή αορτή, νεύρα π.χ. ισχιακό, την καρδιά (εναπόθεση Λι στο επικάρδιο

), ενώ συμμετέχει στην στήριξη και διατήρηση του σχήματος της οφθαλμικής κόγχης. Τέλος περιβάλλει συμβάλλοντας στην αγγείωση παρακείμενων δομών και στην σταθερότητα αρθρώσεων π.χ ο ΛΙ που επενδύει την επιγονατίδα θεωρείται ότι συμμετέχει στην αγγείωση των χιαστών συνδέσμων, ενώ προστατεύει την επιγονατιδομηριαία άρθρωση από την τριβή.

Η ποσότητα του ΛΙ που επενδύει τα ευαίσθητα όργανα-στόχους δύναται να μεταβληθεί σημαντικά, γεγονός που μπορεί να τροποποιήσει την λειτουργικότητα του συγκεκριμένου οργάνου, είτε διά της φυσικής συμπίεσης, είτε γιατί τα εν λόγω λιποκύτταρα εκκρίνουν τοπικώς δρούσες ουσίες. Θα πρέπει να σημειωθεί η συσσώρευση λίπους σε άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς, εκτός των λιποκυττάρων, οδηγώντας στην δυσλειτουργία και ενδεχομένως στον κυτταρικό θάνατο (λιποτοξικότητα). Ενδοκυτάρια συγκέντρωση λίπους έχει περιγραφεί σε ήπαρ, πάγκρεας, σκελετικούς μύες και θεωρείται ότι συμμετέχει στην παθογένεια παθολογικής έκκρισης και ανοχής στην ινσουλίνη. Τέλος υπέρμετρη συσσώρευση περινεφρικού και επικαρδιακού ΛΙ, έχει συσχετιστεί με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων [44].

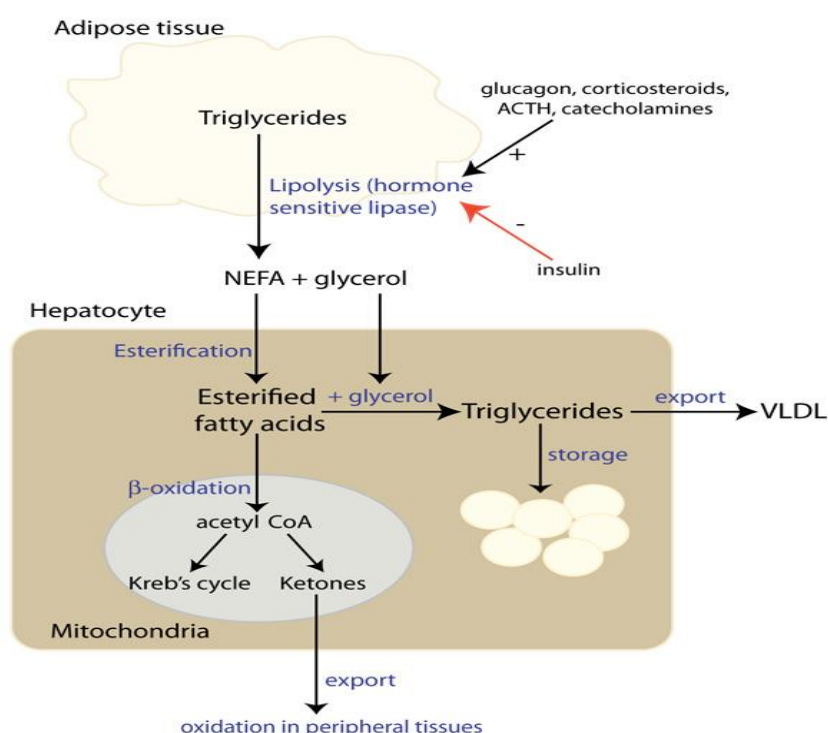
Χαρακτηριστική λειτουργία του ΛΙ είναι η ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης, μέσω του μεταβολισμού των λιπιδίων [45]. Την πρόσληψη τροφής ακολουθεί η εναπόθεση λίπους – ενέργειας με την μορφή των τριγλυκεριδίων. Τα τριγλυκερίδια, όντας μόρια υψηλής θερμιδικής αξίας υδρολύονται προς γλυκερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα μέσω οξειδωσης, παράγοντας ενέργεια ως ATP καλύπτοντας έτσι τις ανάγκες του οργανισμού σε περιόδους νηστείας [46]. Η ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων γίνεται από τρεις ξεχωριστές κυτταρικές λειτουργίες: α) από την πρόσληψη λιπαρών οξέων (διαιτητικές συνήθειες), β) από την λιπογένεση, δηλαδή την *de novo* σύνθεση λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων, και γ) την λιπόλυση, δηλαδή την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα [47]. Η τελευταία επηρεάζεται σαφώς από εξωκυτάρια ορμονικά και μη ερεθίσματα, όπως είναι τα επίπεδα της ινσουλίνης, της κορτιζόλης, των εκκρινόμενων εκ των λιποκυττάρων κυτταροκινών, των λιπαρών οξέων, των κατεχολαμινών, της αυξητικής ορμόνης και της τεστοστερόνης.



ΕΙΚ.3-2 : Μεταβολισμός των λιπιδίων στο λιποκύτταρο και η ισορροπία μεταξύ λιπογένεσης και λιπόλυσης .

Σε συνθήκες αυξημένης προσφοράς λιπαρών οξέων (υπέρμετρη πρόσληψη τροφής),ενεργοποιείται η αποθήκευση λίπους με την μορφή των τριγλυκεριδίων (λιπογένεση) . Εν αντιθέσει σε συνθήκες αυξημένων ενεργειακών απαιτήσεων (περίοδοι νηστείας ,άσκηση) υδρολύονται τα τριγλυκερίδια προς λιπαρά οξέα .Ο μεταβολισμός των λιπιδίων παρουσιάζει γενετική ποικιλομορφία ,ετερογένεια και εξαρτάται από παράγοντες ,όπως είναι το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας , η ηλικία , το φύλο ,οι διατροφικές συνήθειες [48].

Ο λιπώδης ιστός παίζει σημαντικό ρόλο και στον μεταβολισμό της γλυκόζης .Ως γνωστό τα λιποκύτταρα και τα κύτταρα των σκελετικών μυών και του καρδιακού μυός εκφράζουν τον ινσουλινοεξαρτώμενο μεταφορέα γλυκόζης GLUT4 . Η γλυκόζη μεταγευματικά αυξάνεται στο περιφερικό αίμα .Με την βοήθεια της ινσουλίνης ,που είναι ο κύριος μεσολαβητής που επιτρέπει στην γλυκόζη να εισέλθει στα λιποκύτταρα και σε άλλους ιστούς ,απομακρύνεται γλυκόζη από το αίμα ,καθιστώντας την έτοιμη είτε για περαιτέρω χρήση ,είτε για αποθήκευση .Η ινσουλίνη διευκολύνει την είσοδο της γλυκόζης στο λιποκύτταρο και ταυτόχρονα αποτρέπει τον ΛΙ να προβεί σε περαιτέρω λιπόλυση ,γεγονός που οδηγεί στον de novo σχηματισμό τριγλυκεριδίων και στην συσσώρευση λίπους ενδοκυττάρια . Η πρόσληψη γλυκόζης ενεργοποιείται από την επίδραση της ινσουλίνης στην έκφραση και διαφοροποίηση της λειτουργίας του GLUT4 ,ο οποίος με την σειρά του ρυθμίζει την συστηματική ευαισθησία του οργανισμού στην ινσουλίνη [49].

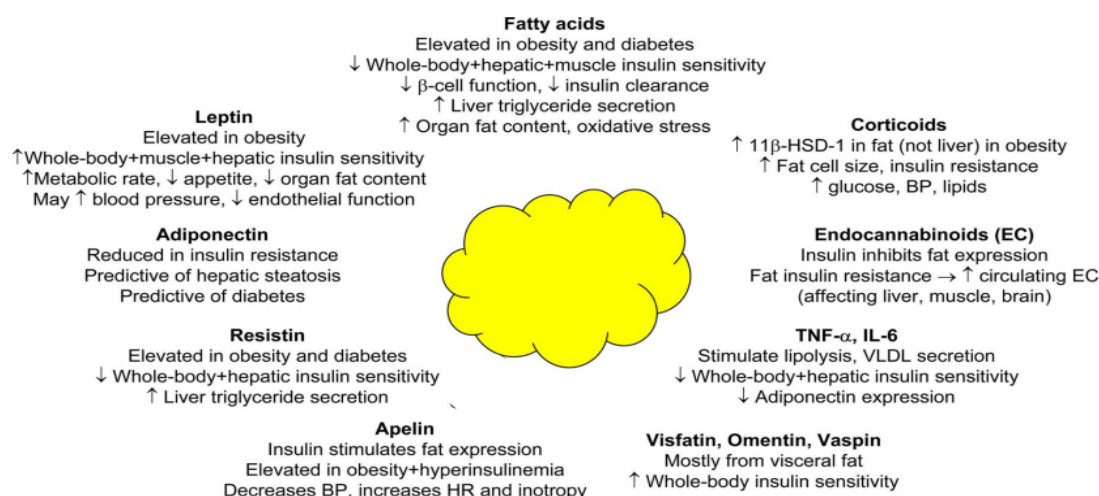


ΕΙΚ. 3-3 ; Μεταβολισμός της γλυκόζης στο λιποκύτταρο. Σύνθεση τριγλυκεριδίων και παραγωγή ενέργειας με τη μορφή ATP.

Η λιπόλυση και συνεπώς ο μεταβολισμός της γλυκόζης ελέγχεται από σημαντικό αριθμό παραγόντων και ενζύμων . Η τριγλυκεριδική λιπάση αποτελεί κύριο ένζυμο ρύθμισης της λιπόλυσης , ενώ θα πρέπει να αναφερθεί και η πρωτεΐνη carbohydrate –responsive –element binding protein (ChREBP ή MLXIPL) ,που αποτελεί μεταγραφικό ρυθμιστή έκφρασης λιπολυτικών και γλυκολυτικών γονιδίων , της σύνθεσης λιπαρών οξέων στο ΛΙ και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη .Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα ,μέσω β-οξειδωσης , χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ενέργειας με την μορφή ATP [50].

Η μεταβολική κατάσταση των λιποκυττάρων επηρεάζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και σε άλλα όργανα –στόχους ,γεγονός που βρίσκει κλινική εφαρμογή σε παθήσεις ,όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2. Σε αυτή την περίπτωση ,η υπερέκκριση ινσουλίνης και η μειωμένη έκφραση του GLUT4 οδηγούν σε αυξημένη συγκέντρωση λιπαρών οξέων ,με συνέπεια την μειωμένη ηπατική απομάκρυνση της ινσουλίνης ,την αύξηση της ηπατικής γλυκονογένεσης και την αυξημένη αντίσταση των σκελετικών μυών στην ινσουλίνη που οδηγούν στην παρατεταμένη περιφερική υπεργλυκαιμία [51].

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί ένα ενιαίο ενδοκρινές όργανο, το οποίο εκκρίνει ένα πλήθος ετερογενών μορίων με τα οποία εμπλέκεται σε πολλές βιολογικές λειτουργίες [52]. Λόγω της εκτεταμένης αγγειοβρίθειας και της ευρείας κατανομής του ΛΙ ,επιτρέπεται στα διάφορα εκκριτικά προϊόντα να δρουν με τρόπο αυτοκρινικό ,παρακρινικό και ενδοκρινικό .Με αυτόν τον τρόπο έρχεται σε επικοινωνία με άλλα όργανα και ιστούς , όπως είναι οι σκελετικοί μύες ,ο εγκέφαλος , το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ,τα επινεφρίδια , τα οστά κ.α.[53]. Όπως προαναφέρθηκε τα λιποκύτταρα εκκρίνουν ετερογενή πρωτεϊνικά μόρια ,όπως είναι κλασσικές κυταροκίνες π.χ. TNF-α ,IL-6,MCP-1 ,παράγοντες της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος π.χ. B,C3, παράγοντες ινωδολύσης (PAI-1), παράγοντες του συστήματος ρενίνης –αγγειοτενσίνης, πρωτεΐνες που εμπλέκονται στον οστικό μεταβολισμό και στο ενεργειακό ισοζύγιο π.χ. λεπτίνη ,ρεζιστίνη , αδιπονεκτίνη [54].



ΕΙΚ. 3-4 : Σχηματική απεικόνιση της λειτουργίας των εκκρινόμενων λιποκινών.

4.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Ορμονική αλληλεπίδραση λιπώδους ιστού και οστών

4.1 Ορμονική αλληλεπίδραση λιπώδους ιστού και οστικού μεταβολισμού

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα ,ο ΛΙ αποτελεί ένα ενδοκρινές όργανο και κάθε λιποκύτταρο εκκρίνει απειροελάχιστες ποσότητες βιολογικά δραστικών πεπτιδίων . Αναλογιζόμενοι όμως την ευρύτατη κατανομή και τον τεράστιο αριθμό λιποκυττάρων ,η βιολογική δραστηριότητα του ΛΙ κρίνεται σημαντική . Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναδείξουμε τις πολύπλοκες ορμονικές αλληλεπιδράσεις του ΛΙ με τον οστικό μεταβολισμό .Είναι αξιοσημείωτη η κοινή προγονική προέλευση του λιποκυττάρου και του οστεοβλάστη και ότι η αδιπογένεση και η οστεοβλαστογένεση αποτελούν δύο διαδικασίες ανταγωνιστικές μεταξύ τους ,αφού η ευόδωση της μιας λειτουργεί ως ανασταλτικό σήμα για την έναρξη της άλλης [55].Παράγοντες ,όπως είναι η ηλικία επηρεάζουν την ισορροπία αυτών των διαδικασιών και στην συγκεκριμένη περίπτωση παρατηρείται αύξηση του ΛΙ του μυελού των οστών εις βάρος της οστικής μάζας ,η οποία μειώνεται [56].

Από το 1994 ,όπου απομονώθηκε και μελετήθηκε για πρώτη φορά η λεπτίνη ,ένα σημαντικό εκκριτικό προϊόν –λιποκίνη του ΛΙ ,έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στη σύγχρονη βιβλιογραφία στην επίδραση αυτών των βιολογικά δραστικών μορίων .Η ορμονική αλληλεπίδραση επισυμβαίνει σε συστηματικό επίπεδο (ρύθμιση μέσω ΣΝΣ) και σε τοπικό επίπεδο (λιποκύτταρα και οστεοβλάστες σε συνάφεια στο μυελό των οστών) .Συγκεκριμένα αυτές οι κυτταροκίνες επηρεάζουν την οστική ανακατασκευή με τρεις μηχανισμούς : α) με ενδοκρινική δράση κυτοκινών ,όπως είναι ο TNF-α και η IL-6 ,τόσο στους οστεοβλάστες ,όσο και στους οστεοκλάστες ,β) με κεντρική δράση των λιποκινών , μέσω ενεργοποίησης συμπαθητικού νευρικού συστήματος και γ) με παρακρινική δράση του ΛΙ σε παρακείμενα οστικά κύτταρα .Στη συνέχεια θα αναλυθεί η επίδραση των σημαντικότερων εκκριτικών προϊόντων του ΛΙ στον οστικό μεταβολισμό και οι διαταραχές της οστικής ανακατασκευής εξαιτίας σχετικών με το ΛΙ μεταβολικών νοσημάτων[57] .

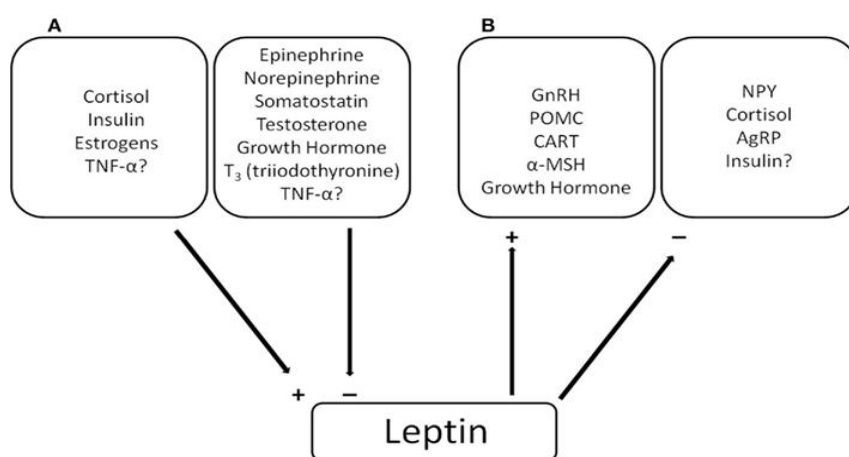
4-2 Λιποκίνες

Με βάση κλινικά και βιολογικά δεδομένα αποδεικνύεται η στενή συσχέτιση των λιποκινών (λεπτίνη ,αδιπονεκτίνη , ρεζιστίνη κ.α.) με βιολογικές διαδικασίες . όπως είναι η πρόσληψη τροφής και η ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου ,η λειτουργικότητα των σκελετικών μυών [55].

4-2.1 Λεπτίνη

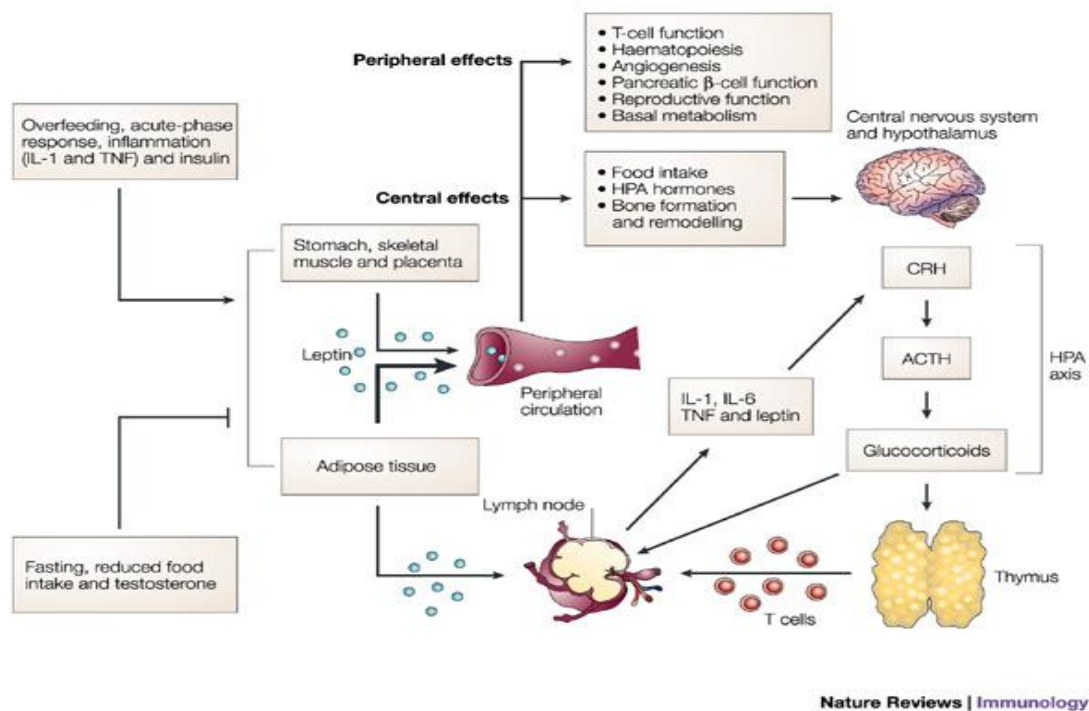
Η λεπτίνη αποτελεί ένα μικρό πρωτεϊνικό μόριο (167 αμινοξέα / 16kDa) που προσομοιάζει με κυτοκίνη και εμπεριέχει μία αλληλουχία αμινοτελικού εκκριτικού σήματος 21 αμινοξέων .Αυτή η λειτουργική αλληλουχία οφείλεται για την μεταφορά της λεπτίνης στα μικροσώματα και η οποία στη συνέχεια αποκόπτεται με αποτέλεσμα το δραστικό μόριο της

λεπτίνης να αποτελείται από 146 αμινοξέα. Κωδικοποιείται από το γονίδιο ob και εκφράζεται σε διάφορους ιστούς της περιφέρειας με κύρια εντόπιση στο λιπώδη ιστό. Άλλες θέσεις γονιδιακής έκφρασης αποτελούν το ήπαρ, η υπόφυση, το στομάχι, οι σκελετικοί μύες, οι ωοθήκες και ο πλακούντας [58]. Τέλος έχουν απομονωθεί 4 ισομορφές του υποδοχέα της λεπτίνης (1 μακριά και 3 βραχείες), όπου η μακριά ισομορφή εκφράζεται σε κύτταρα του υποθαλάμου, σε μονοκύτταρα, σε λεμφοκύτταρα, σε β-κύτταρα του παγκρέατος, σε επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, σε ενδοθηλιακά, σε λεία μυϊκά κ.α., ενώ οι υπόλοιπες ισομορφές σε κύτταρα του χοριοειδούς πλέγματος. Σε γενικές γραμμές τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνονται ανάλογα με την μάζα του ΛΙ, ενώ παράγοντες, όπως είναι τα οιστρογόνα, τα γλυκοκορτικοειδή, η οξεία φλεγμονή και κατά συνέπεια οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες αυξάνουν την έκκρισή της. Αντιθέτως παράγοντες, όπως είναι η τεστοστερόνη, η έκθεση στο κρύο, η νηστεία, το κάπνισμα και η αυξητική ορμόνη, οι θυρεοειδικές ορμόνες, η μελατονίνη οι θιαζολιδινοδιόνες και η αδρενεργική διέγερση αναστέλλουν την έκκρισή της [59].



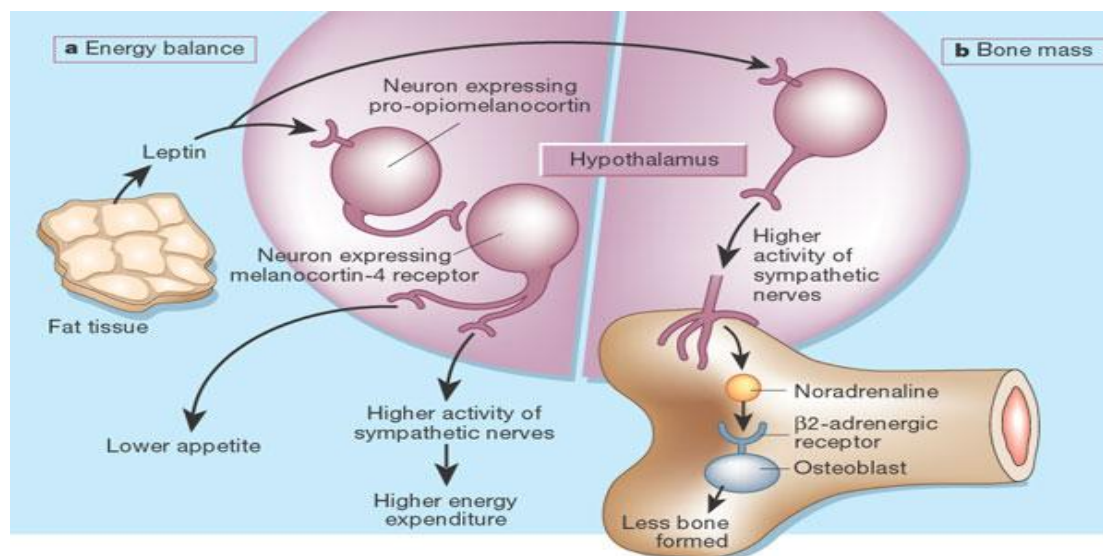
ΕΙΚ. 4-1 : Α. Παράγοντες που επηρεάζουν την έκφραση της έκκρισης της λεπτίνης. Β. Η επίδραση της λεπτίνης στην έκφραση /έκκριση πεπτιδίων /ορμονών

Ποικίλες οι δράσεις της λεπτίνης, οι οποίες αναφέρονται επιγραμματικά στο σχεδιάγραμμα που ακολουθεί και αφορούν την ανοσολογική και φλεγμονώδη απόκριση, την αιμοποίηση, την αγγειογένεση, την έναρξη της ήβης, την επούλωση τραυμάτων, την ρύθμιση του σωματικού βάρους και του ενεργειακού ισοζυγίου (μέσω αναστολής της πρόσληψης τροφής –ανορεξιογόνος δράση), βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη του παγκρέατος, ρυθμίζει την αναπαραγωγή ελέγχοντας τα επίπεδα ορμονών, όπως είναι η LH, FSH και τα ανδρογόνα [60]. Τέλος ασκεί δράση στον οστικό μεταβολισμό δρώντας, είτε μέσω ΚΝΣ, είτε τοπικά (περιφερικής έκκρισης λεπτίνης).



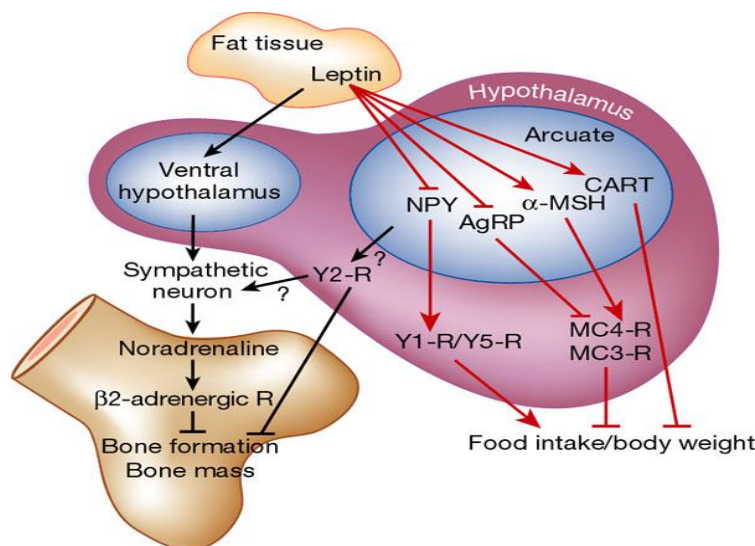
ΕΙΚ. 4-2 : Επίδραση της λεπτίνης στους διάφορους ιστούς-όργανα στόχους .

Η δράση της λεπτίνης στον οστικό μεταβολισμό είναι διττή και διακρίνεται σε άμεση ,μέσω περιφερικής έκφρασης (αναβολική δράση) και έμμεση ,μέσω υποθαλαμικής διέγερσης (καταβολική δράση).Υποδοχείς της λεπτίνης έχουν απομονωθεί σε διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς του οστικού μεταβολισμού π.χ. στα MSCs , στα λιποκύτταρα, σε οστεοβλάστες και σε οστεοκλάστες ,επηρεάζοντας τοιουτοτρόπως την λειτουργικότητά τους .Σε γενικές γραμμές η λεπτίνη σχετίζεται με αύξηση της οστικής μάζας ,αφού η εκκρινόμενη ποσότητα λεπτίνης στην περιφέρεια υπερτερεί της υποθαλαμικής έκκρισης[61].



ΕΙΚ. 4-3 : Μοριακή συσχέτιση λιπώδους ιστού ,οστικής μάζας ,όρεξης και ενεργειακού ισοζυγίου .

Όπως προαναφέρθηκε η ποσότητα της εκκρινόμενης λεπτίνης είναι ανάλογη της ποσότητας του λίπους, μεταφέρεται μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας και συνδέεται με συγκεκριμένους υποδοχείς του υποθαλάμου. Αυτοί οι υποθαλαμικοί πυρήνες είναι ξεχωριστοί για την ρύθμιση της όρεξης – πρόσληψης τροφής και για την ρύθμιση της οστικής μάζας, ενεργοποιούνται ξεχωριστά σηματοδοτικά μονοπάτια, στα οποία χρησιμοποιούνται διαφορετικά νευροπεπτίδια και χημικοί διαμεσολαβητές[62]. Το μονοπάτι που αφορά την ρύθμιση της οστικής μάζας ενεργοποιείται κυρίως μέσω διέγερσης συμπαθητικών νευρικών ινών, οι οποίες με τη σειρά τους διεγείρουν την έκκριση νορ-αδρεναλίνης. Ακολουθεί πρόσδεση αυτού του μεσολαβητή στους αντίστοιχους νορ-αδρενεργικούς υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια των οστεοβλαστών με απώτερο αποτέλεσμα την αναστολή της δραστηριότητάς τους (μείωση οστικού σχηματισμού)[63]. Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα θεωρείται ότι νευροπεπτίδια, όπως είναι το ορεξιογόνο NPY και τα ανορεξιογόνα CART και τα σχετικά με την μελανοκορτίνη πεπτίδια, αναστέλλουν τον οστικό σχηματισμό πιθανόν άμεσα, αλλά και εμμέσως μέσω νορ-αδρενεργικής συμπαθητικής διέγερσης. Αντιθέτως αναβολική εμφανίζεται η περιφερική δράση της λεπτίνης[64]. Συγκεκριμένα η έκκρισή της διεγείρει την διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό οστεοβλαστών και χονδροκυττάρων, μέσω ενεργοποίησης του συστήματος οστεοπροτογερίνης (OPG/RANK) και αυξάνεται ο ρυθμός και η ποσότητα επιμετάλλωσης. Ταυτόχρονα αναστέλλεται το σύστημα RANKL/RANK, αναστέλλεται η λειτουργικότητα των οστεοκλαστών και αυξάνεται ο ρυθμός απόπτωσής τους.



ΕΙΚ. 4.4 : Σηματοδοτικά μονοπάτια επίδρασης της λεπτίνης στην οστική μάζα και στην ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου

Η μελέτη της ορμονικής αλληλεπίδρασης της λεπτίνης με τον οστικό μεταβολισμό αναδεικνύεται μέσα από πολυάριθμες πειραματικές και κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες πειραματικές μελέτες αναφέρονται σε συγκεκριμένα ζωικά πρότυπα, κυρίως επίμυες με γονιδιακή ανεπάρκεια είτε λεπτίνης, είτε του υποδοχέα της [65]. Λίγες είναι οι μελέτες που αφορούν ανθρώπους και ακόμα λιγότερες αυτές που περιλαμβάνουν εξωγενή χορήγηση λεπτίνης σε αυτούς[57]. Τα συμπεράσματα αυτών των πειραμάτων αφορούν την ανάδειξη

σχέσεων μεταξύ της οστικής μάζας και άλλων παραμέτρων οστικού μεταβολισμού (ιστομορφολογικές μελέτες σπογγώδους και φλοιώδους οστού) και των επιπέδων λεπτίνης στον ορό ,σε διάφορες καταστάσεις π.χ. άσκηση ,ανάπτυξη ,μετακαταγματικά ,μετά από χορήγηση λεπτίνης επί ανεπάρκειας αυτής κ.α. Την τελευταία πενταετία έχουν εκπονηθεί πάνω από 30 σχετικές μελέτες αναφορικά με την συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης με την οστική πυκνότητα ,με ασαφή κάποιες φορές και αντικρουόμενα συμπεράσματα ,γεγονός που οφείλεται στις διαφορετικές παραμέτρους που ελήφθησαν υπόψη και στις διαφορετικές οστικές θέσεις στις οποίες έγιναν οι συγκριτικές αναλύσεις[59].

Σε μελέτη που αφορά τα επίπεδα της λεπτίνης στην μετακαταγματική περίοδο ,επισημάνθηκε η αύξηση της συγκέντρωσής της στον ορό ,υποδεικνύοντας την εμπλοκή αυτής στην μετατραυματική οστική ανακατασκευή[66] .Ωστόσο σε μελέτες που αφορούσαν την συσχέτιση των επιπέδων της λεπτίνης με τον καταγματικό κίνδυνο δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ανεξαρτήτως λοιπών παραμέτρων[67]. Σε πειραματικά ζωικά μοντέλα με ανεπάρκεια λεπτίνης ο αριθμός των οστεοκλαστών στο περιφερικό αίμα αυξάνεται σε σχέση με το φλοιώδες οστό ,όπου φαίνεται ελαττωμένος με έναν ηλικιο-εξαρτώμενο τρόπο οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η λεπτίνη συντελεί στην αύξηση του οστικού σχηματισμού και την ελάττωση της οστικής απορρόφησης με αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής μάζας [68] .Επίσης η οστεοκλαστική δραστηριότητα αναστέλλεται υπό την επίδραση της λεπτίνης και κατά την εμβρυϊκή περίοδο ανάπτυξης ,αφού υπάρχει αρνητική συσχέτιση της συγκέντρωσης λεπτίνης και δεικτών οστικής απορρόφησης (CTX)[69]. Μελέτες πειραματόζων ανέδειξαν ότι η ανεπάρκεια λεπτίνης σχετίζεται με μειωμένη κατά μήκος ανάπτυξη των οστών, μειωμένη μάζα φλοιώδους οστού αυξημένη ωστόσο στο σπογγώδες της ΣΣ ,ελάττωση του σπογγώδους του μηριαίου και μεγάλα σε μέγεθος λιποκύτταρα να καταλαμβάνουν τον μυελό.

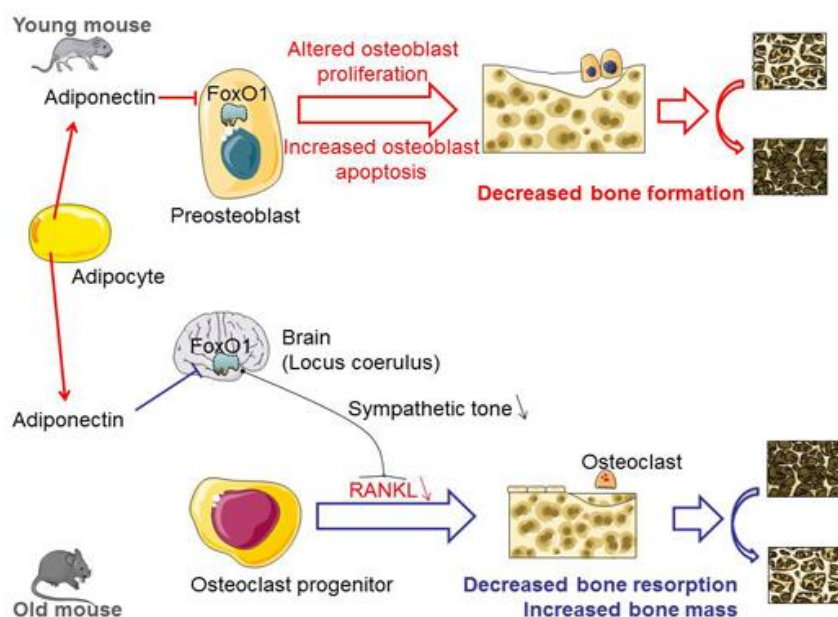
Η διπλή δράση της λεπτίνης μελετήθηκε εκτενώς χρησιμοποιώντας ζωικά πρότυπα ανεπάρκειας και χορηγώντας λεπτίνη με διαφορετικές οδούς χορήγησης υποδορίως κεντρικώς ,δηλαδή χορήγηση σε εγκεφαλικές κοιλίες (ICV –intracerebroventricular) και πρόσφατα παρεντερικώς [70]. Σε υποδόρια χορήγηση αναδεικνύεται η θετική επίδραση της λεπτίνης στον οστικό σχηματισμό. Συγκεκριμένα χορηγήθηκε λεπτίνη σε επίμυες σε αρχικό στάδιο κύησης και παρατηρήθηκε ότι τα έμβρυα εμφάνιζαν ταχύτερη εμφάνιση και ανάπτυξη κέντρων οστεοποίησης ,αυξημένη διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό τόσο των οστεοβλαστών , όσο και των χονδροκυττάρων .Επιπροσθέτως αύξηση του ρυθμού και της ποσότητας επιμετάλλωσης και ότι σε πειραματόζωα με έλλειψη του υποδοχέα λεπτίνης παρατηρήθηκε μία τάση αύξησης οστικού σχηματισμού και ένας ταχύτερος ρυθμός ανάπτυξης. Στον αντίποδα η ενδοκοιλιακή χορήγηση δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί .Υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν αύξηση του οστικού σχηματισμού με ταυτόχρονη μείωση της οστεοκλαστογένεσης [71] και άλλες που υποστηρίζουν το ακριβώς αντίθετο και κάνουν λόγο για αναστολή του οστικού σχηματισμού [72] . Οι κύριες διαφορές έγκειται στην οδό χορήγησης της λεπτίνης εκτός μίας μόνο [71] που ισχυρίζεται ότι ανεξαρτήτως της οδού

χορήγησης η λεπτίνη ελαττώνει το σωματικό βάρος, την πρόσληψη τροφής, την ποσότητα ΛΙ και αυξάνει την οστική μάζα. Συστηματική χορήγηση σε πειραματόζωα συνήθως έχει ως συνέπεια βελτίωση παραμέτρων οστικού σχηματισμού, οστικής μάζας και αντοχής, αυξάνεται η επιμετάλλωση. Σε υψηλές δόσεις χορήγησης παρεντερικώς τα αποτελέσματα είναι αντίθετα και παρόμοια με αυτά της ICV [73]. Μεμονωμένα είναι τα περιστατικά χορήγησης λεπτίνης σε ανθρώπους, σε μια μελέτη χορηγήθηκε σε ένα κορίτσι 9- ετών με έλλειψη λεπτίνης και στο οποίο παρατηρήθηκε απώλεια βάρους με συνοδό αύξηση οστικής μάζας. Σε άλλη μελέτη χορηγήθηκε λεπτίνη σε 8 γυναίκες πάσχουσες από υποθαλαμικής αιτιολογίας αμηνόρροια για χρονική περίοδο τριών μηνών, στην οποία παρατηρήθηκε αύξηση οιστρογόνων και θυρεοειδικών ορμονών, αύξηση IGF-1, IGF-3, οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης και οστεοκαλσίνης, αναδεικνύοντας έμμεσους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης των ορμονών με τον οστικό μεταβολισμό [59]. Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι αναπτύσσεται ανοχή στην δράση της λεπτίνης η οποία μάλιστα αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, και ότι τα αποτελέσματα της εξωγενούς χορήγησης της αναστρέφονται μετά την διακοπή χορήγησης, η οποία μάλιστα αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Η ανοχή περιορίζει τις θεραπευτικές δυνατότητες της λεπτίνης σε καταστάσεις ανεπάρκειας λεπτίνης (αμηνόρροια υποθαλαμικής αιτιολογίας) και σε καταστάσεις ενεργειακής ανεπάρκειας (λόγω άσκησης, νευρική ανορεξία) [74].

4-2.2 Αδипονεκτίνη

Η αδипονεκτίνη αποτελεί μία πρόσφατη σχετικά ανακαλυφθείσα πρωτεΐνη, η οποία προσομοιάζει δομικά με τον παράγοντα C1b του συμπληρώματος και με το κολλαγόνο τύπου VIII και X. Εμφανίζεται με διάφορες μορφές (πλήρους μήκους ή ως προϊόν κλασματικής διάσπασης) και σχετίζεται με τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό και τον δείκτη μάζας σώματος (BMI). Συντίθεται κυρίως από τα διαφοροποιημένα λιποκύτταρα σε μεγάλες σχετικά ποσότητες (επίπεδου ng σε σχέση με τις λοιπές λιποκίνες που εκκρίνονται σε επίπεδα ng), αλλά και από κύτταρα των σκελετικών μυών και του μυοκαρδίου [75]. Έχουν αναγνωριστεί δύο υποδοχείς της αδипονεκτίνης ο ADIPOR1 και ο ADIPOR2, ο πρώτος συνδέεται με την πλήρη μορφή της και ο δεύτερος με την σφαιρική μορφή. Συνδεόμενη με τους υποδοχείς της ενεργοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες, όπως είναι ο PPAR- γ , η AMPK και η $p38$ MAPK [76]. Οι σχετικές μελέτες που αναφέρονται στην επίδραση της αδипονεκτίνης στον οστικό μεταβολισμό είναι λίγες και με αμφιλεγόμενα συμπεράσματα, ενώ υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των εργαστηριακών – πειραματικών μελετών και των κλινικών μελετών [77]. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών συχνά δεν επικυρώνουν αυτά των εργαστηριακών, έτσι ενώ στις κλινικές μελέτες συνήθως φαίνεται να υπάρχει αρνητική συσχέτιση της αδипονεκτίνης με την BMD [78], στα αποτελέσματα των εργαστηριακών μελετών φαίνεται το ακριβώς αντίθετο. Σημαντική αιτία για αυτό το γεγονός είναι ότι τα επίπεδα της συγκέντρωσης της αδипονεκτίνης στον ορό επηρεάζονται από παράγοντες, όπως είναι το φύλο [79], η ηλικία [80,81] και οι διατροφικές συνήθειες, τα επίπεδα της γλυκόζης, το ορμονικό προφίλ, η φυλή

[82], το κάπνισμα κ.α. και ότι εμφανίζουν μεγάλες διακυμάνσεις[83].



ΕΙΚ. 4-5 : Ηλικιο- εξαρτώμενη δράση της αδιπονεκτίνης μέσω της PI3-kinase-FOX-1

Η αδιπονεκτίνη εμπλέκεται στην ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων, συμμετέχει σε σηματοδοτικά μονοπάτια υπεύθυνα για την εκδήλωση αντιφλεγμονώδους δράσης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τέλος υπάρχουν δεδομένα για την επίδρασή της στον οστικό μεταβολισμό, με αντίθετη μάλιστα δράση σε σχέση με αυτή της προαναφερθείσας λεπτίνης. Αρκετές μελέτες αποδεικνύουν ότι η αδιπονεκτίνη διεγείρει την οστεογένεση και ταυτόχρονα αναστέλλει την αδιπογένεση [84]. Αυτή η διαδικασία διεκπεραιώνεται με την μεσολάβηση της κυκλο-οξυγενάσης 2, με αποτέλεσμα να διεγείρεται η διαφοροποίηση των MSCs προς οστεοβλάστες (άμεση επίδραση) και ταυτόχρονα να αναστέλλεται η παραγωγή προ-λιποκυττάρων και η διαφοροποίηση αυτών προς ώριμα λιποκύτταρα (έμμεση επίδραση)[85]. Είναι, ωστόσο γεγονός ότι η αύξηση του αριθμού των οστεοβλαστών συνεπάγεται την εν γένει μείωση των λιποκυττάρων αφού υπάρχει ανταγωνιστική σχέση μεταξύ των δύο κυτταρικών πληθυσμών [86]. Επιπροσθέτως διεγείρεται ο πολλαπλασιασμός, η ωρίμανση και η επιμετάλλωση των οστεοβλαστών [87]. Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι η αδιπονεκτίνη επάγει την έκφραση της BMP-2 στους οστεοβλάστες μέσω του μεταγραφικού παράγοντα p38 [88,89]. Όπως προαναφέρθηκε εκτός από την θετική επίδραση στους οστεοβλάστες, η αδιπονεκτίνη παρουσιάζει αρνητική επίδραση στους οστεοκλάστες, αναστέλλοντας την οστεοκλαστική διαφοροποίηση που επάγεται από τους M-CSF και RANKL. Σε μία από τις *in vivo* μελέτες, επισημαίνεται η αύξηση της έκφρασης της αδιπονεκτίνης, υπό την επίδραση ενός αδενοϊού, με συνέπεια την αύξηση του σπογγώδους οστού, ελάττωση των οστεοκλαστών και του βιοχημικού δείκτη οστικής απορρόφησης NTx [90].

Στον αντίποδα αρκετές μελέτες καταλήγουν στο ότι τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στον ορό δε σχετίζονται με την οστική πυκνότητα (BMD) σε προεμμηνοπαυσιακές και μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση αυτής με οστεοπορωτικά και μη κατάγματα [91,92]. Σε μια άλλη ,αντιθέτως μελέτη που αφορά ενήλικες άνδρες διαπιστώθηκε ότι η υπερέκφραση αδιπονεκτίνης αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση σπονδυλικών καταγμάτων[93]. Ωστόσο οι περισσότερες μελέτες αποδεικνύουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ αδιπονεκτίνης και BMD ενώ σε μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 59 μελέτες [78] τεκμηριώνεται ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων αδιπονεκτίνης και της BMD ,ανεξαρτήτως φύλου και ορμονικού προφίλ [91,94].

Όλες οι παραπάνω βιβλιογραφικές αναφορές αναφέρονται στην μέτρηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης στον ορό του περιφερικού αίματος .Νεότερα δεδομένα δίνουν έμφαση στην άμεση επίδραση των λιποκινών και λοιπών ορμονών, του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών ,στα MSCs και ότι κρίνεται σκόπιμη η μέτρηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα του μυελού [95] .Ο υπολογισμός της συγκέντρωσής της στο πλάσμα του μυελού αντικατοπτρίζει την παρακρινική δράση της αδιπονεκτίνης ,ενώ δεν είναι δόκιμο να θεωρείται αυτή η μέτρηση συγκρίσιμη με αυτή στο περιφερικό αίμα .Σε μία μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα στον μυελό είναι σαφώς μεγαλύτερα από αυτά του αίματος και ότι αυτή η διαφορά αμβλύνεται με την πάροδο της ηλικίας [96,97,98] ,ενώ στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και μια έρευνα που αναφέρεται σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [99].

Σε μελέτες , κατά τις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ζωικά μοντέλα με έλλειψη αδιπονεκτίνης διαπιστώθηκε ότι η επίδραση της αδιπονεκτίνης στον οστικό μεταβολισμό είναι ηλικιο – εξαρτώμενη, αφού σε νεαρά άτομα δεν παρατηρείται καμία σημαντική οστική μεταβολή ,ενώ σε μεγάλης ηλικίας άτομα παρατηρείται αύξηση του όγκου και της ποσότητας του σπογγώδους ιστού ,ίσως λόγω της έμμεσης επίδρασής της [100]. Αντιθέτως σε άλλες συμπεραίνεται ,ότι σε νεαρά άτομα η δράση της αδιπονεκτίνης είναι καταβολική και σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα φαίνεται να είναι αναβολική .Τέλος σε πειραματόζωα που εμφανίζουν υπερέκφραση αδιπονεκτίνης δεν εμφανίζεται καμία μεταβολή.[101]

Συμπερασματικά επιβεβαιώνεται η πιθανή επίδραση της αδιπονεκτίνης μέσω τριών μηχανισμών : α) θετική επίδραση μέσω αυτοκρινικής και παρακρινικής δράσης της τοπικά παραγόμενης αδιπονεκτίνης [102],β) αρνητική επίδραση μέσω απευθείας δράσης της συστηματικής αδιπονεκτίνης (κεντρική δράση) και γ) θετική επίδραση μέσω έμμεσων μηχανισμών της συστηματικής αδιπονεκτίνης (ενεργοποίηση του εξαρτώμενου από την ινσουλίνη σηματοδοτικού μονοπατιού) [103].

4-2.3 Ρεζιστίνη

Η ρεζιστίνη αποτελεί πρωτεϊνικό μόριο πλούσιο σε κυστεΐνη και ονομάστηκε έτσι από την ικανότητά του να επάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη .Εκφράζεται σε αρκετά είδη κυττάρων ,όπως σε μυοκύτταρα ,ηπατοκύτταρα ,λιποκύτταρα ,MSCs ,προ-οστεοκλάστες και στους

οστεοβλάστες[104]. Η μεγαλύτερη συγκέντρωση ρεζιστίνης φαίνεται, ότι παράγεται από τον μυελό των οστών, γεγονός που δικαιολογεί και την επίδραση αυτής στον οστικό μεταβολισμό. Σε πρόσφατες μελέτες, φαίνεται ότι η ρεζιστίνη εκφράζεται σε προ-οστεοβλάστες και σε προ-οστεοκλάστες επιμύων, σε ανθρώπινα MSCs του μυελού των οστών και σε ώριμους οστεοβλάστες. Η έκφραση του σχετικού με την ρεζιστίνη mRNA σε ειδικά καλλιεργημένα κύτταρα RAW264.7 αυξάνεται κατά την διαδικασία της διαφοροποίησης και φαίνεται να ρυθμίζεται από τον PKC-PKA μηχανισμό[105]. Η χρήση ανασυνδυασμένης ρεζιστίνης αυξάνει τον αριθμό των οστεοκλαστών και διεγείρει την δραστηριότητα του υποκινητή NF-κΒ, ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην οστεοκλαστογένεση. Έτσι τελικώς φαίνεται ότι σχετίζεται αρνητικά με την οστική πυκνότητα σε όλο τον σκελετό σε μελέτες που έγιναν σε Κινέζους άνδρες και μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και στην BMD [106] της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε ενήλικες άνδρες[107].

Άλλες πειραματικές μελέτες καταλήγουν στο ότι παρατηρείται ήπια αύξηση της έκφρασης του mRNA του κολλαγόνου Ι και καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην αλκαλική φωσφατάση, στην οστεοκαλσίνη και στους παράγοντες Runx-2 και osterix. Σε άλλες εργαστηριακές μελέτες επιβεβαιώνεται η ήπια αύξηση του πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών και πιθανώς μια αύξηση στον σχηματισμό και στην λειτουργικότητά τους, χωρίς όμως να είναι σαφές αν επηρεάζεται η οστική πυκνότητα [59]. Συμπερασματικά οι περισσότερες σχετικές μελέτες δεν καταλήγουν σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της ρεζιστίνης με την οστική πυκνότητα ή την οστική μάζα [108].

4-2.4 Άλλες λιποκίνες

Η visfatin (ή αλλιώς pre-B cell colony-enhancing factor PBEF) αποτελεί μια λιποκίνη που απομονώθηκε στον λιπώδη ιστό και κυρίως στον σπλαχνικό λιπώδη ιστό ανθρώπων και επιμύων. Επίσης ανευρίσκεται σε μικρότερες συγκεντρώσεις σε κύτταρα σκελετικών μυών, στο ήπαρ, στον μυελό των οστών, ακόμα και σε λεμφοκύτταρα. Η δράση της μιμείται αυτή της ινσουλίνης και εμπλέκεται με αυτό τον τρόπο στον μεταβολισμό της γλυκόζης και στην οστεοβλαστική δραστηριότητα. Το μόριο της visfatin προσδένεται σε υποδοχείς ινσουλίνης στην επιφάνεια των οστεοβλαστών και ενεργοποιεί το μονοπάτι PI3K/Akt, μιμούμενη την δράση αυτής. Έτσι η visfatin μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της γλυκόζης, χωρίς να επηρεάσει την συγκέντρωση της ινσουλίνης [109]. Υπερεκφράζεται σε μεταβολικές νόσους, όπως είναι η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.

Σε εργαστηριακή μελέτη ανθρώπινων οστεοβλαστών διαπιστώθηκε ότι η visfatin συντελεί στη ρύθμιση της πρόσληψης γλυκόζης, στον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών, στην παραγωγή κολλαγόνου Ι [110], στην αυξημένη επιμετάλλαξη της θεμέλιας ουσίας, αλλά δεν φαίνεται να έχει καμία επίδραση στο οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης και αναστέλλει την έκκριση οστεοκαλσίνης. Πολλές μελέτες, ωστόσο δεν αποδεικνύουν σχέση μεταξύ των επιπέδων της visfatin με την οστική μάζα ή την BMD [111] ακόμα και σε ασθενείς με ακρομεγαλία (διαταραχή υπόφυσης) [112], ενώ λίγες αποδεικνύουν αρνητική σχέση με την

BMD ,λόγω διέγερσης της διαδικασίας της οστεοκλαστογένεσης (χρόνια φλεγμονή),ειδικά στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης[113] .Τέλος σε μια μελέτη αναφέρεται ,ότι χαμηλή συγκέντρωση της visfatin σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης οξείας απόκρισης κατά την χορήγηση ζολενδρονικού οξέος ,αποδεικνύοντας τις πιθανές κλινικές εφαρμογές της [114].

Η omentin-1 (ή intelectin-1) ,αποτελεί μια λιποκίνη μεγέθους 34kDa ,η οποία εκφράζεται εκλεκτικά από τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό .Φαίνεται ότι συμμετέχει στην επαγόμενη από τον παράγοντα TNF-α φλεγμονώδη αντίδραση , στην ρύθμιση της ευαισθησίας της γλυκόζης και στο καρδιαγγειακό σύστημα αποτελεί παράγοντα αγγειοδιαστολής και ασκεί προστατευτικό ρόλο απέναντι στην αγγειακή επασβέσωση [115]. Έχει αποδειχθεί συσχέτιση αυτής με την ύπαρξη παχυσαρκίας και σακχαρώδη διαβήτη .Επίσης διαπιστώθηκε σε εργαστηριακές μελέτες ότι αναστέλλει την οστεοβλαστική διαφοροποίηση ,ενώ δεν έχει καμία επίδραση στην οστεοκλαστική λειτουργικότητα .Τα αποτελέσματα των in vivo ερευνών είναι για το αντίστοιχο θέμα είναι αμφισβητήσιμα [116,117].Σε μελέτες που έγιναν σε γενετικά τροποποιημένα πειραματόζωα η omentin-1 φαίνεται ότι συμβάλλει στην ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών [118],ενώ σε εργαστηριακή μελέτη σε ανθρώπινους οστεοβλάστες υπό χρώση Western blot παρατηρήθηκε ότι η omentin επιδρά με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο στην οστεοβλαστική διαφοροποίηση με ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού PI3-k/Akt [119].

Σε μελέτη που περιλάμβανε 382 μεταεμμηνοπαυσιακές Ιρανές γυναίκες [115] ,καταδεικνύεται μάλλον αρνητική συσχέτιση των επιπέδων της omentin -1 με την οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης . Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και μια μελέτη σε κορίτσια πάσχοντα από νευρική ανορεξία ,όπου αποδείχθηκε αναστολή του οστικού σχηματισμού και επακόλουθη μείωση της οστικής πυκνότητας [120]. Επιπροσθέτως μελέτη που αφορά Κινέζες γυναίκες προεμμηνοπαυσιακές καταλήγει στο ότι η omentin-1 αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για την οστική πυκνότητα ,σχετίζεται αρνητικά με βιοχημικούς δείκτες του οστικού σχηματισμού και πιθανώς και με την οστική μάζα μέσω αναστολής του οστικού σχηματισμού [121]. Τέλος υπάρχουν μερικές μελέτες που καταλήγουν στο ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της omentin-1 και της BMD [122].

Μία άλλη λιποκίνη που σχετίζεται με την ρύθμιση της ισορροπίας μεταξύ οστεογένεσης και αδιπογένεσης είναι η πρωτεΐνη chemerin (ή retinoic acid receptor responder 2 RARREJ2).Η δράση της ασκείται μέσω της σύνδεσης αυτής σε πυρηνικό υποδοχέα ,ο οποίος εμφανίζει κοινά χαρακτηριστικά με τους υποδοχείς των θυρεοειδικών και στεροειδών ορμονών[123].Η chemerin ,είναι μια πρωτεΐνη βάρους 14kDa , η οποία εκκρίνεται αρχικά ως pro-chemerin και οι υποδοχείς της ανευρίσκονται σε κύτταρα του λιπώδους ιστού και του ανοσοποιητικού[124]. Εμφανίζει χημειοτακτική δράση στα δένδριτικά κύτταρα και στα μακροφάγα του ανοσοποιητικού συστήματος στα σημεία φλεγμονής ,ενώ ασκεί παρακρινική και αυτοκρινική δράση στα λιποκύτταρα επάγοντας την διαφοροποίησή τους και ευοδώνοντας την λιπόλυση [125].Η έκφραση και έκκριση της chemerin αυξάνεται σημαντικά κατά την διάρκεια της

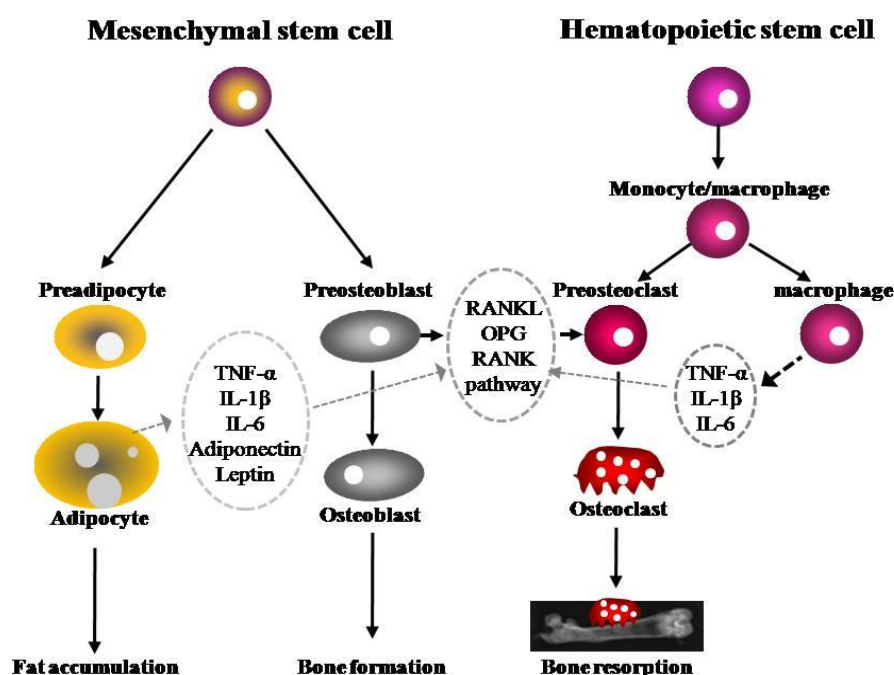
διαφοροποίησης των MSCs σε λιποκύτταρα και σε πειραματόζωα με έλλειψη chemerin ή του υποδοχέα της αναστέλλεται αυτή η δράση και αυξάνεται αντιστρόφως η έκφραση των υπεύθυνων γονιδίων για την οστεοβλαστογένεση[126,127]. Σε εργαστηριακή μελέτη επιβεβαιώνονται τα παραπάνω ,αφού αποδεικνύεται ότι το υπεύθυνο γονίδιο για την έκφραση της chemerin αποτελεί στόχο του παράγοντα PPAR-γ διεγείροντας έτσι την αδιπογένεση ,εις βάρος της οστεογένεσης[128] .Έτσι η chemerin μάλλον παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με την οστική μάζα , ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για την σχέση αυτής με την BMD .

Η λιποκίνη apelin αποτελεί πεπτιδίο που συνδέεται με τον υποδοχέα APJ (orphan G-protein –coupled receptor) και εκφράζεται από κύτταρα του λιπώδους ιστού και από τους οστεοβλάστες ,γεγονός που δικαιολογεί κάποια επίδραση στον οστικό μεταβολισμό .Συγκεκριμένα ενεργοποιώντας το σύστημα PI3-k/Akt αναστέλλει την απόπτωση των οστεοβλαστών και ασκεί προστατευτική δράση ακόμα και από την επαγόμενη από κορτικοειδή αυξημένη οστεοβλαστική απόπτωση [129].Σε εργαστηριακή μελέτη ερευνήθηκε αυτή η επίδραση της apelin στους ανθρώπινους οστεοβλάστες και κατέληξαν στο ότι επιδρά στον πολλαπλασιασμό τους ,όχι όμως και στην διαφοροποίηση αυτών και επίσης δεν μεταβάλλεται η συγκέντρωση της αλκαλικής φωσφατάσης , της οστεοκαλσίνης και του κολλαγόνου I[130].Σε εργαστηριακή μελέτη πειραματόζωων διαπιστώθηκε ο προστατευτικός ρόλος της apelin για την επιβίωση των οστικών αρχέγονων κυττάρων και λόγω της αντι-αποπτωτικής της δράσης επισημάνθηκε η πιθανή σημασία της σε θεραπευτικές και κλινικές εφαρμογές[131]. Ωστόσο είναι αδιευκρίνιστη η επίδραση της apelin στον οστικό μεταβολισμό σε in vivo μελέτες ,όπως και η συσχέτιση αυτής με την οστική πυκνότητα [106],αν και σε in vitro μελέτες φαίνεται ότι επί απουσίας της apelin προκύπτει αύξηση φλοιώδους και σπογγώδους οστού ,ως συνδυασμός της άμεσης και παρακρινικής /ενδοκρινικής της δράσης [132] .

Τέλος θα αναφερθούμε στην vaspin (visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor) μια πρόσφατα ανακαλυφθείσα λιποκίνη [133] .Αρχικά απομονώθηκε σε κύτταρα RAW246.7 πειραματικών ζωικών μοντέλων πάσχοντα από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η δράση της έγκειται στην ρύθμιση της ευαισθησίας στην γλυκόζη ,ενώ πιθανολογείται ότι παίζει προστατευτικό ρόλο σε πολλά μεταβολικά νοσήματα ,όπως είναι η αθηροσκλήρυνση και ο σακχαρώδης διαβήτης[134] .Σε εργαστηριακές μελέτες ,όπου χρησιμοποιήθηκαν MSCs και RAW246.7 κύτταρα ,ερευνήθηκε η πιθανή επίδραση της vaspin στον οστικό μεταβολισμό .Πρόεκυψε ότι η vaspin μειώνει την έκφραση αποπτωτικών παραγόντων ,όπως είναι ο NFATc1 [135] και αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση που επάγεται από τον παράγοντα RANKL ,επίσης αναστέλλει την απόπτωση των οστεοβλαστών(μέσω των παραγόντων MAPK/ERK) ,ενώ δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για την δράση της vaspin σε in vivo μελέτες ή αν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την οστική πυκνότητα[136].

4-3 Κυτταροκίνες

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα ,ανάμεσα στα εκκριτικά προϊόντα του λιπώδους ιστού περιλαμβάνονται και κάποιες κυτοκίνες ,όπως είναι η IL-1,IL-6 ,MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1) και ο TNF- α . Ο TNF- α αποτελεί κυτοκίνη με ανοσολογικές ιδιότητες που συντίθεται και εκκρίνεται στα λιποκύτταρα και από τα μακροφάγα που συγκεντρώνονται στο ΛΙ και σχετίζονται με την παχυσαρκία και την αντοχή στην ινσουλίνη και αυξάνει την λιπόλυση [137]. Επηρεάζει την έκκριση και άλλων λιποκινών ,αφού η αύξηση της έκκρισής του συνεπάγεται αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης και της IL-6 και μείωση της αδιπονεκτίνης [138].Η IL-6 αποτελεί εξίσου μια κυτοκίνη του ανοσοποιητικού συστήματος που εκκρίνεται από τον σπλαχνικό ΛΙ κυρίως και αναστέλλει την έκκριση της ινσουλίνης ,συνεισφέρει στην χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση και μέσω κεντρικής ρύθμισης συμμετέχει στην ρύθμιση της όρεξης και επακόλουθα του σωματικού βάρους . Τέλος η MCP-1 αποτελεί χημειοτακτικό παράγοντα ,η έκκριση του οποίου συνεπάγεται την αύξηση της συγκέντρωσης μακροφάγων στο ΛΙ [139].



ΕΙΚ. 4-6 : IL, interleukin; OPG, osteoprotegerin; RANK, receptor activator of nuclear transcription factor κ B; RANKL, receptor activator of nuclear transcription factor κ B ligand; TNF- α , tumor necrosis factor alpha; Οι κυτοκίνες που εκκρίνονται από τον ΛΙ , επηρεάζουν την λειτουργία των οστεοκλαστών μέσω του συστήματος RANKL/RANK/OPG

Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει κυτοκίνες ,τόσο από τα λιποκύτταρα ,όσο και από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων που εμπεριέχονται σε αυτόν. Οι κυτοκίνες είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη φλεγμονώδους αντίδρασης συστηματικής και μη και ως γνωστόν η αυξημένη φλεγμονώδης αντίδραση σχετίζεται με οστική απώλεια. Οι φλεγμονώδεις αυτοί παράγοντες διεγείρουν την λειτουργία των οστεοκλαστών δρώντας συνεργικά με την αδιπονεκτίνη και με το σύστημα RANKL/RANK [140].Σε αρκετές μελέτες η αύξηση της έκφρασης και της έκκρισης των κυτοκινών αποτελεί αιτία για την ανάπτυξη πρωτοπαθούς

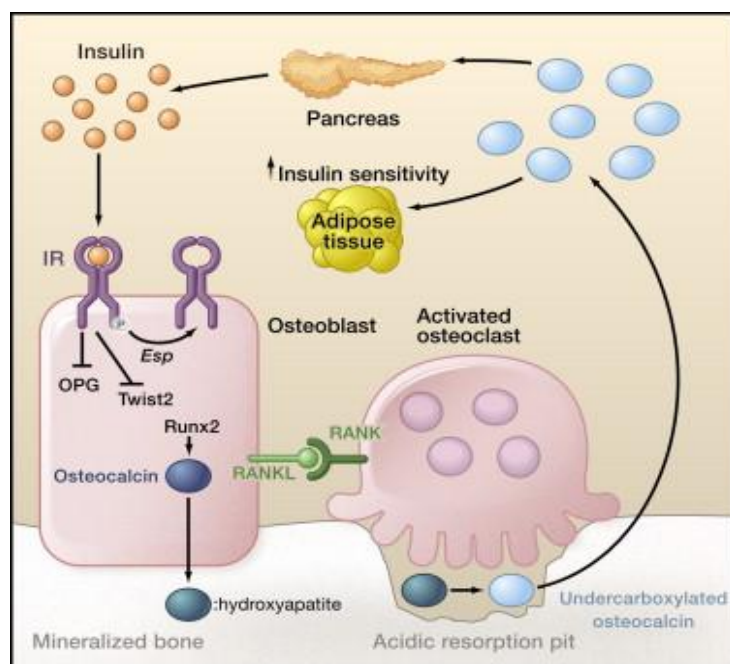
οστεοπενίας και οστεοπόρωσης .Οι κυτοκίνες λειτουργούν ως χημικοί μεσολαβητές για την ενεργοποίηση μονοπατιών ,όπως είναι τα p38/MAPK και των NF-kB και την επακόλουθη ενεργοποίηση της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών και της οστικής απορρόφησης .Σε ασθενείς πάσχοντες από συστηματικές φλεγμονώδεις νόσους ,όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα , η παγκρεατίτιδα ,οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου κ.α. ,συνυπάρχει αυξημένη οστική απώλεια και μειωμένη οστική πυκνότητα .Τέλος σε εργαστηριακές μελέτες ,κατά τις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ζωικά πρότυπα με έλλειψη κυτοκινών ή των υπεύθυνων γονιδίων ,επιβεβαιώθηκαν οι παραπάνω ισχυρισμοί , αφού μετά την ωοθυκεκτομή (συνθήκες ορμονικής ανεπάρκειας και παράγοντας εμφάνισης ταχείας οστικής απώλειας) ,δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην οστική μάζα .Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και μελέτη του ρυθμού οστικής απώλειας σε ωοθυκεκτομημένα ποντίκια ,όπου γίνεται εκλεκτική σύνδεση του υποδοχέα της IL-1 με ανταγωνιστή ή με αναστολή της έκφρασης του TNF-α μέσω σύνδεσης αυτού με συγκεκριμένα πρωτεϊνικά μόρια [141] .

4-4 Ορμόνες εκκρινόμενες από τα β-παγκρεατικά κύτταρα

Στην προσπάθεια να αποδειχθεί η σχέση του λιπώδους ιστού με τα οστά και συγκεκριμένα με την οστική πυκνότητα, διαπιστώθηκε η ενδοκρινική δράση ορμονών που εκκρίνονται από άλλους ιστούς ,όπως είναι το πάγκρεας . Η αύξηση του σωματικού βάρους ,σε συνάρτηση με την επακόλουθη αύξηση του λιπώδους ιστού (αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης) ,οδηγούν σε αυξημένη έκκριση ορμονών ,όπως είναι η ινσουλίνη, η αμυλίνη και η πρεπτίνη από τα β-κύτταρα του παγκρέατος .Η ινσουλίνη είναι ένας καθοριστικός παράγοντας για την ρύθμιση της λειτουργίας των λιποκυττάρων διεγείροντας την πρόσληψη γλυκόζης και αναστέλλοντας την διαδικασία της λιπόλυσης. Θεωρείται ότι υπάρχει σύζευξη του οστικού μεταβολισμού ,της ενεργειακής ομοιόστασης και του μεταβολισμού της γλυκόζης .Επίσης ευοδώνει τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και καθορίζει την έκταση του ΛΙ ανάλογα με τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού και την θερμιδική προσφορά μέσω της διατροφής .Έτσι διαταραχές της έκκρισης και της ανάπτυξης ανοχής στην ινσουλίνη (ΣΔ τύπου 1 και ΣΔ τύπου 2) ,έχουν συσχετιστεί με λειτουργικές και δομικές αλλαγές των λιποκυττάρων .Με τους όρους ευαισθησία /ανοχή στην γλυκόζη αναφερόμαστε στην υπογλυκαιμική δράση της ινσουλίνης .Θα πρέπει ,επίσης να επισημανθεί η παρουσία υποδοχέων ινσουλίνης στην επιφάνεια οστεοβλαστικών κυττάρων και η επακόλουθη δράση αυτής στην οστική ανάπτυξη και στην in vitro διαφοροποίηση τους [61]. Έχουν εκπονηθεί πολλές κλινικές μελέτες με αντικείμενο την ανεύρεση συσχέτισης της επίδρασης της ινσουλίνης σε παραμέτρους του οστικού μεταβολισμού σε άνδρες και γυναίκες διάφορων ορμονικών προφίλ[142,143,144].

Η ινσουλίνη in vitro διεγείρει άμεσα την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και όταν χορηγείται τοπικά σε ενήλικα αρσενικά ποντίκια, παρατηρήθηκε ότι οι ιστομορφολογικές παράμετροι οστικού σχηματισμού παρουσίασαν 2-3 φορές αύξηση [145].Σε πειραματικές μελέτες κατά τις οποίες χρησιμοποιήθηκαν τρωκτικά διαπιστώθηκε ότι η ινσουλίνη επάγει την έκφραση της οστεοκαλσίνης στους οστεοβλάστες και αναστέλλει την έκφραση της OPG

,συνεπώς διεγείρει την δραστηριότητα των οστεοκλαστών .Συγκεκριμένα η οστική απορρόφηση που πραγματοποιείται μέσω των οστεοκλαστών οδηγεί στην απελευθέρωση μη καρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης ,η οποία με τη σειρά της επάγει την παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης .Έτσι η έκκριση της ινσουλίνης και η ευαισθησία των περιφερικών ιστών σε αυτήν φαίνεται να ρυθμίζεται από τα επίπεδα της μη-καρβοξυλιωμένης OC , γεγονός που δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί σε κλινικές μελέτες ανθρώπων [146,147].Θεωρητικά η χρήση αντιοστεοκλαστικών παραγόντων (μείωση επιπέδων οστεοκαλσίνης) για την θεραπεία της οστεοπόρωσης θα έπρεπε να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη και ανοχής στην γλυκόζη, κάτι το οποίο δεν παρατηρείται σε πολυκεντρικές και πολυπληθείς τυχαιοποιημένες μελέτες[148].



ΕΙΚ.4-7 : Η ινσουλίνη ρυθμίζει την οστική ανακατασκευή μέσω του άξονα της οστεοκαλσίνης .

Εκτός από την άμεση δράση της στα οστικά κύτταρα ,η ινσουλίνη έμμεσα επηρεάζει την BMD μέσω της αύξησης ορμονών του φύλου και των κεκορεσμένων λιπαρών οξέων .Σε μελέτη γυναικών με υπερινσουλιναιμία παρατηρήθηκε αύξηση των ωοθηκικών ορμονών ,αλλά και των συνδεόμενων με σφαιρίνες ορμονών του φύλου από το ήπαρ (SHBG-sex hormone-binding globulin). Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και άλλη μελέτη που αφορά προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες[149] .Η συσχέτιση των επιπέδων της ινσουλίνης με την οστική πυκνότητα αποτελεί αντικείμενο πολλών κλινικών και πειραματικών μελετών. Σε υγιείς μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυτή η σχέση φαίνεται να είναι μερικώς ανεξάρτητη από την αύξηση του ΛΙ ,ενώ σε παρόμοιο συμπέρασμα καταλήγει και μελέτη που έγινε σε άνδρες και γυναίκες ,όπου δεν αποδεικνύεται στατιστικά σημαντική σχέση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης με την BMI [61].Αντίστοιχα αποτελέσματα προέκυψαν σε μελέτες που αφορούσαν

άνδρες ,όπου η ευαισθησία στην ινσουλίνη σχετίζεται με την οστική πυκνότητα ανεξαρτήτως σωματικού βάρους κ ποσότητας AI .

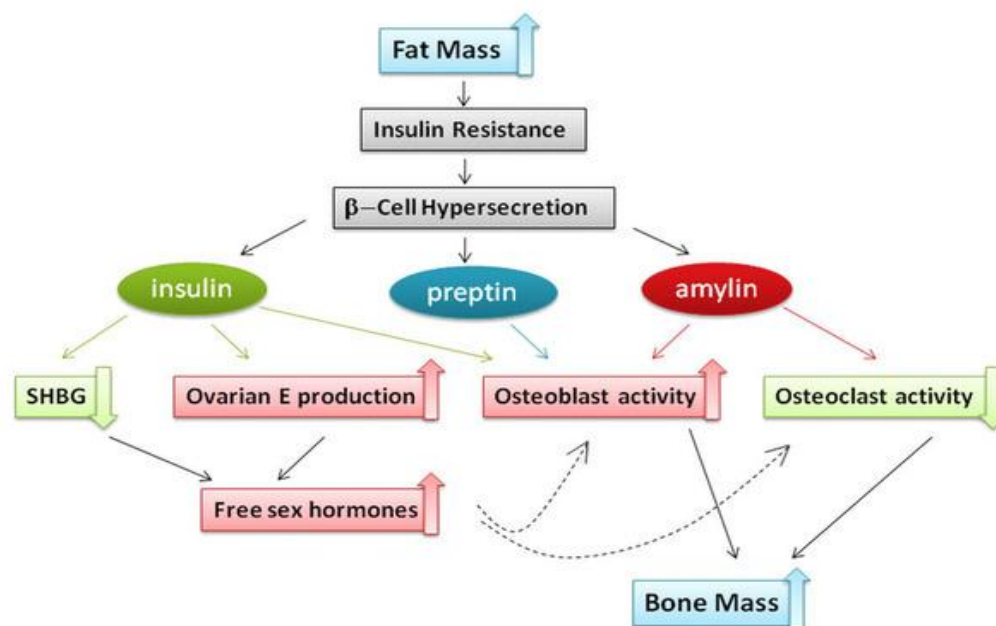
Τέλος αναφέρονται κλινικές και εργαστηριακές δοκιμές που καταδεικνύουν ότι η επίπτωση μη σπονδυλικών καταγμάτων μειώνεται ,αυξανόμενης της ανοχής στην ινσουλίνη .Συμπερασματικά υψηλές τιμές οστικής πυκνότητας σχετίζονται με ένα πλήθος υπερινσουλινικών καταστάσεων ,όπως είναι η παχυσαρκία ,το μεταβολικό σύνδρομο ,το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και η συγγενής λιποδυστροφία . Σε ινσουλινοπενικές καταστάσεις η BMD τείνει να είναι μειωμένη και ο καταγματικός κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά σε περιπτώσεις ΣΔ τύπου 1[61,142].

Η δράση της ινσουλίνης φαίνεται ότι ενισχύεται από την δράση άλλων δύο ορμονών που συνεκκρίνονται από τα β-παγκρεατικά κύτταρα .Μία από αυτές είναι η αμυλίνη (πεπτιδιο 37 αμινοξέων),η οποία εξελικτικά σχετίζεται με το μόριο της ινσουλίνης και ανήκει στην υπερικογενεία της καλσιτονίνης, η δράση της ωστόσο είναι πιο ήπια από αυτή της καλσιτονίνης . Βασιζόμενοι σε εργαστηριακά ερευνητικά δεδομένα η αμυλίνη διεγείρει άμεσα την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και αναστέλλει την διαφοροποίηση και την λειτουργία των οστεοκλαστών. Συστηματική χορήγηση αυξάνει την οστικό όγκο σε ποντικούς και επιμύες σημαντικά [62,150] ,ενώ σε ωοθηκεκτομημένα ποντίκια η έκκριση της αμυλίνης φαίνεται ότι ασκεί προστατευτική δράση έναντι στην οστική απώλεια στην περιοχή της μετάφυσης και του συνολικού μηριαίου [151].Σε μια άλλη μελέτη πειραματόζων με αντικείμενο την οστική επίδραση της αμυλίνης χρησιμοποιήθηκαν τρία διαφορετικά ζωικά πρότυπα ,υγιή ,πάσχοντα από ΣΔ τύπου 2 και με αυξημένη ανοχή στην ινσουλίνη. Χορήγηση αμυλίνης για τρεις ημέρες οδήγησε σε :α) αυξημένο ρυθμό οστικού σχηματισμού και ελαττωμένη επιφάνεια απορροφητικών βοθρίων στον υγιή πληθυσμό ,β) αυξημένο αριθμό οστεοβλαστών και βελτιωμένα χαρακτηριστικά σπογγώδους οστού στα πάσχοντα από ΣΔ τύπου 2 και γ) καμία οστική επίδραση στα ανθεκτικά στην ινσουλίνη άτομα [152].

Σε ενήλικα πειραματόζωα με έλλειψη αμυλίνης παρατηρήθηκε οστεοπορωτικός φαινότυπος ,ανεξάρτητος της πρόσληψης τροφής ,του σωματικού βάρους και του μεταβολισμού της γλυκόζης .Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε μειωμένη BMD ειδικά σε μακρά οστά ,συννοδευόμενη από χαμηλή οστική μάζα και μια σημαντική μείωση του όγκου του σπογγώδους οστού .Ο αριθμός των οστεοβλαστών και ο ρυθμός του οστικού σχηματισμού παραμένουν αμετάβλητα ,ενώ αυξάνεται ο αριθμός των οστεοκλαστών ,με συνοδό σημαντική αύξηση των βιοχημικών δεικτών απορρόφησης .Η αποσύζευξη της οστικής ανακατασκευής υπέρ της οστικής απορρόφησης φαίνεται ότι είναι εξαρτάται από φύλο [153,154].

Οι μελέτες που αναφέρονται σε ανθρώπινα δεδομένα είναι λιγοστές ,αφορούν μικρό αριθμό ατόμων και αναφέρονται συνήθως σε άτομα πάσχοντα από διάφορες μεταβολικές και μη παθήσεις .Έτσι σε μελέτη γυναικών πάσχουσες από νευρική ανορεξία ,τα επίπεδα της αμυλίνης συνδέονται θετικά με την οστική πυκνότητα ,ανεξαρτήτως παραγόντων , όπως είναι το σωματικό βάρος και η λιπώδης μάζα [155].Ενώ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 ,στους οποίους

χορηγήθηκε ένα ανάλογο της αμυλίνης (pramlintide) για ένα έτος δεν παρατηρήθηκε καμιά μεταβολή σε οστικούς βιοχημικούς δείκτες και στην BMD[156].



ΕΙΚ. 4-8 :Τα β- παγκρεατικά κύτταρα εκκρίνουν μία σειρά ορμονών με αναβολική δράση στο οστό ,η οποία διεγείρεται σε άτομα με αυξημένο λιπώδη ιστό .

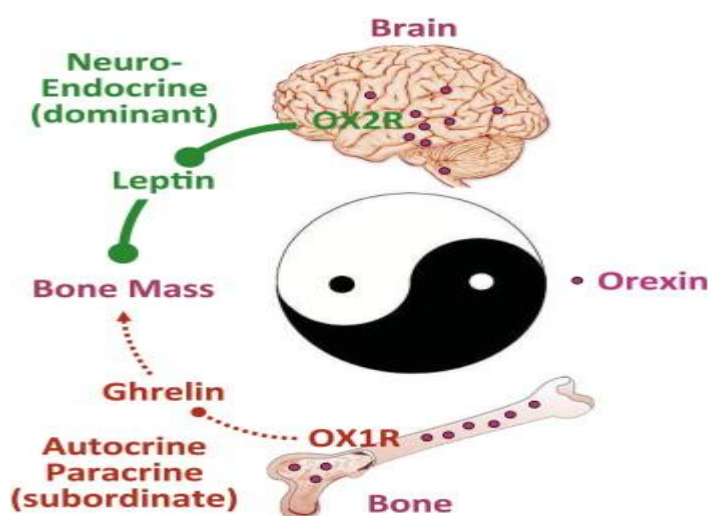
Τέλος τα β-παγκρεατικά κύτταρα εκκρίνουν την πρεπτίνη ,η οποία προσομοιάζει με το πρόδρομο μόριο του ινσουλινο-μιμητικού παράγοντα ανάπτυξης IGF -2 .Τα επίπεδα της πρεπτίνης επηρεάζουν την έκκριση της ινσουλίνης ,αφού σε διαβητικούς ασθενείς εμφανίζονται αυξημένα σε σχέση με υγιή άτομα και με άτομα με διαταραχή στην ευαισθησία/ανοχή στην ινσουλίνη[157] συμμετέχοντας τοιουτοτρόπως στον παθογενετικό μηχανισμό του ΣΔ τύπου 2 .Όπως και οι συνεκρινόμενες παγκρεατικές ορμόνες ασκεί αναβολική δράση στο οστό [158]. Σε μελέτες *in vitro* η πρεπτίνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό της οστεοβλαστικής κυτταρικής σειράς και αναστέλλει αποπτωτικά σήματα και αυτή η δράση της πρεπτίνης επάγεται από το σύστημα των MAP κινασών (p42/p44 MAP kinases) [159]. Το ίδιο σύστημα κινασών είναι υπεύθυνο για την αναβολική δράση της πρεπτίνης και σε ανθρώπινα κύτταρα[160], ενώ σε καλλιέργειες κυττάρων από μυελό των οστών η οστική απορρόφηση παραμένει ανεπηρέαστη. Σε *in vivo* πειράματα ,η τοπική χορήγηση πρεπτίνης οδήγησε σε αύξηση του οστικού σχηματισμού σε ενήλικα αρσενικά ποντίκια [161].

Κλινικές μελέτες επαληθεύουν την αναβολική δράση της πρεπτίνης στον οστικό μεταβολισμό . Σε μελέτη ασθενών πασχόντων από χρόνια ηπατίτιδα C ,η αυξημένη έκκριση πρεπτίνης συνοδεύεται από αυξημένη επίπτωση οστεοσκλήρυνσης [162],ενώ σε μελέτη ενήλικων ανδρών διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της πρεπτίνης παραμένουν χαμηλά ,όταν υπάρχει οστεοπόρωση και συνδέονται θετικά με βιοχημικούς δείκτες οστικού σχηματισμού , ενώ δεν παρατηρείται συσχέτιση με δείκτες οστικής απορρόφησης [163].

4-5 Ορμόνες εκκρινόμενες από το γαστρεντερικό σύστημα

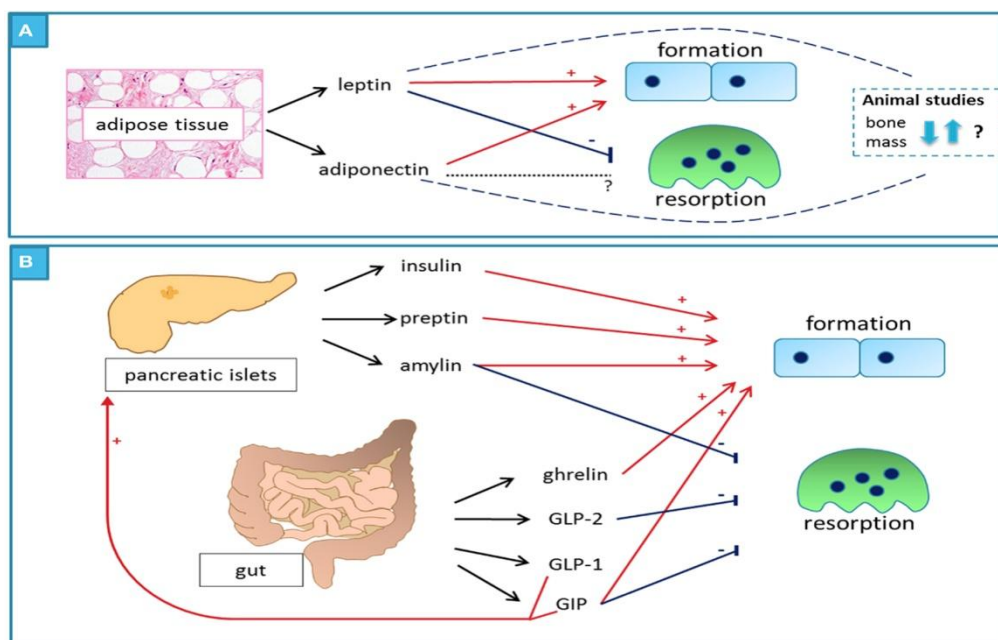
Η πρόσληψη τροφής έχει αποδειχθεί ότι επιδρά στην οστική ανακατασκευή και συγκεκριμένα παρατηρείται μείωση βιοχημικών δεικτών , κυρίως των δεικτών απορρόφησης ,μεταγευματικά .Η σύνθεση του γεύματος (ποσοστό λίπους και πρωτεϊνών) αναδεικνύει και αυτή με τη σειρά της την αλληλεπίδραση του ΛΙ με τον οστικό μεταβολισμό άμεσα ή έμμεσα .Ένα πλήθος πεπτιδίων εκκρινόμενων από το γαστρεντερικό σύστημα αποτελούν τους μεσολαβητές της επίδρασης της διατροφής μας και έμμεσα του ΛΙ με τον οστικό μεταβολισμό [164,165,166,167].

Αρκετές μελέτες με αμφισβητήσιμα αποτελέσματα έχουν εκπονηθεί με αντικείμενο την επίδραση μιας ορμόνης ανάπτυξης ,της ghrelin στον οστικό μεταβολισμό .Η ghrelin παράγεται από κύτταρα του στομάχου και αποτελεί ορεξιογόνο παράγοντα που υπόκειται σε κεντρική υποθαλαμική ρύθμιση. Τα επίπεδά της αυξάνονται από την αίσθηση της πείνας και μειώνονται δραματικά άμεσα μεταγευματικά ,ενώ επάγει την έκκριση αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση. Υποδοχείς της ghrelin ανευρίσκονται σε οστεοβλαστικά κύτταρα ,ενώ υπάρχουν ενδείξεις για έκφραση και έκκριση της ghrelin και από τους ίδιους τους οστεοβλάστες .Οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο ότι δεν υπάρχει συσχέτιση με την οστική πυκνότητα , ενώ άλλες αναφέρονται σε μια ήπια επίδραση στον πολλαπλασιασμό και στην διαφοροποίηση οστεοβλαστικών κυττάρων. Λίγες είναι οι εργαστηριακές μελέτες που αφορούν ζωικά μοντέλα έλλειψης ghrelin και αποδεικνύουν σχέση μεταξύ των επιπέδων της ghrelin με την BMD[168,169] .Τέλος αναφέρεται σε κλινική μελέτη που αφορά κορίτσια πάσχοντα από το σύνδρομο RETT (γενετική νευρολογική διαταραχή που εμφανίζεται μόνο σε θηλυκά άτομα), με βάση μετρήσεις οστικής πυκνότητας ,υπολογισμό υπερηχογραφικών παραμέτρων και υπολογισμό καταγματικού κινδύνου , ότι υπάρχει μείωση της BMD ,αυξημένος καταγματικός κίνδυνος και καμία διαφορά στις υπερηχογραφικές παραμέτρους σε σχέση με τα υγιή άτομα –μάρτυρες[170].



ΕΙΚ.4-9 :Αυτοκρινική και παρακρινική δράση της ghrelin οστό, μέσω ρύθμισης της όρεξης από κέντρα στον υποθάλαμο .

Παρόμοια δράση φαίνεται να έχει και το εξαρτώμενο από την γλυκόζη ινσουλινοτροπικό πεπτιδίο GIP , το οποίο εκκρίνεται κυρίως από κύτταρα του δωδεκαδάκτυλου και του λεπτού εντέρου και επάγει την έκκριση γλυκαγόνου και ινσουλίνης από το πάγκρεας [171].Ο υποδοχέας αυτού του πεπτιδίου εκφράζεται σε οστεοβλάστες ,οστεοκύτταρα και οστεοκλάστες και σε εργαστηριακές αναλύσεις φαίνεται να αυξάνει τον αριθμό και την λειτουργικότητα των οστεοβλαστών ,ενώ παράλληλα αναστέλλει την οστεοκλαστική δραστηριότητα ,υποδεικνύοντας μία άμεση αναβολική επίδραση στο οστό [172].Σε γενετικά τροποποιημένα πειραματόζωα που υπερεκφράζουν το GIP παρατηρήθηκε αυξημένος οστικός σχηματισμός ,μειωμένη οστική απορρόφηση ,αυξημένη οστική μάζα και μακροπρόθεσμα μειωμένη οστική απώλεια με την πάροδο της ηλικίας [173,174].Στα ίδια αποτελέσματα καταλήγουν και μελέτες χορήγησης GIP σε ζωικά πρότυπα με έλλειψη αυτού ή του υποδοχέα του πεπτιδίου .Σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων ,η χορήγηση GIP δεν συνδέεται με αξιολογούμενη μεταβολή σε κανένα σκέλος της οστικής ανακατασκευής [175,176].



ΕΙΚ.4-10 : Α) Οι λιποκίνες ασκούν άμεση αναβολική δράση ,ενώ Β) ορμονικά πεπτιδία που εκκρίνονται από το πάγκρεας και το γαστρεντερικό σύστημα ασκούν αναβολική δράση στον οστικό μεταβολισμό με άμεσο και έμμεσο τρόπο .

Τέλος αναφέρονται τα ομοιάζοντα με γλυκαγόνο πεπτιδία GLP1 και GLP2 , τα οποία εκκρίνονται από εντερικά κύτταρα και τα επίπεδά τους αυξάνονται άμεσα μεταγευματικά .Η δράση τους σχετίζεται με την έκκριση ινσουλίνης και με την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών , ενώ ανάλογα του GLP1 βρίσκουν θεραπευτικές εφαρμογές στον ΣΔ τύπου 2 .Υποδοχείς του GLP1 παρατηρήθηκαν σε στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών και σε πρόδρομες μορφές οστεοβλαστών . Η απουσία έκφρασης του GLP1 σε ώριμους οστεοβλάστες συνηγoreί στο ότι δεν υφίσταται άμεση επίδραση αυτών στον οστικό μεταβολισμό [177,178].Έμμεσα ,μέσω της έκφρασης των υποδοχέων του GLP1 σε θυρεοειδικά κύτταρα και της επαγόμενης απελευθέρωσης καλσιτονίνης , αναστέλλεται η

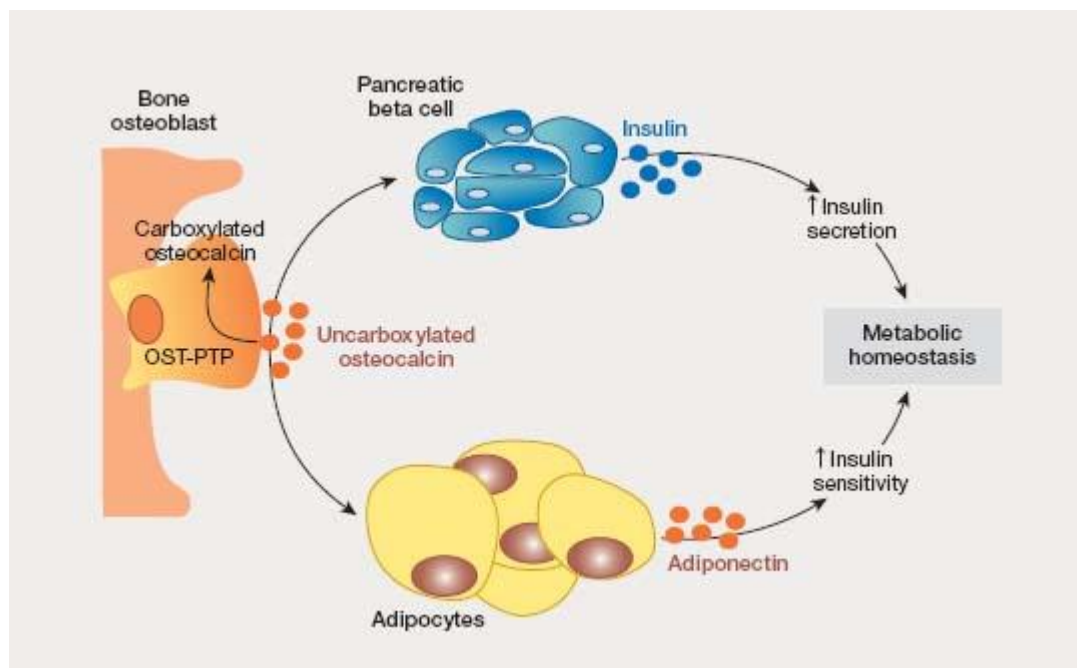
οστική απορρόφηση σε in vitro πειράματα. Επιμύες με έλλειψη GLP1 παρουσίασαν οστεοπενία ,ειδικά σε φλοιώδη οστά ,αυξημένο αριθμό οστεοκλαστών και ταχύτερη οστική απορρόφηση[179]. Δεν είναι ωστόσο ξεκάθαρο αν η χορήγηση GLP1 ή αναλόγων του ασκεί αντιστεοπορωτική δράση , ενώ φαίνεται να βελτιώνει τα χαρακτηριστικά μικροαρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού και αυξάνει την μηχανική αντοχή του. Ωστόσο η χορήγηση αναλόγου GLP-1 (expendin-4) σε ωθηκεκτομημένα ηλικιωμένα ποντίκια φαίνεται να προστατεύουν από την εμφάνιση οστεοπενίας ,επάγοντας τον οστικό σχηματισμό και αναστέλλοντας την οστική απορρόφηση[180]. Εν αντιθέσει υποδοχείς του GLP2 εκφράζονται μόνο στην οστεοκλαστική σειρά με αποτέλεσμα την in vitro μειωμένη οστική απορρόφηση[181]. Ωστόσο σε ανθρώπινες μελέτες ,η εξωγενής χορήγηση GLP2 φάνηκε να επηρεάζει αρνητικά τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών απορρόφησης [182,183]. Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε η αύξηση της έκφρασης του υποδοχέα του GLP-1 κατά την διαφοροποίηση προς οστεοκύτταρα των MSCs που προέρχονται από τον ΛΙ [184].

4-6 Επίδραση των μεταβολικών και ορμονικών διαταραχών του λιπώδους ιστού στον οστικό μεταβολισμό.

Όπως επισημάνθηκε σε προηγούμενες ενότητες ο λιπώδης ιστός και τα οστά βρίσκονται σε μια δυναμική ισορροπία. Διαταραχές του ΛΙ σε ποσοτικό (υπέρμετρη αύξηση ή μείωση λιπώδους μάζας) και ορμονικό επίπεδο (διαταραχή στην έκφραση/έκκριση λιποκινών) συνεπάγονται αντίστοιχες μεταβολές στον οστικό μεταβολισμό και προδιαθέτουν στην εμφάνιση νοσημάτων ,όπως είναι η παχυσαρκία , η σαρκοπενία , ο ΣΔ τύπου1 και 2 ,η αθηροσκλήρυνση ,το μεταβολικό σύνδρομο ,η λιπώδης διήθηση του ήπατος (μη αλκοολικής αιτιολογίας) ,η οστεοπόρωση. Ο λιπώδης ιστός λόγω της πολύπλοκης ενδοκρινικής του δράσης επιδρά άμεσα και έμμεσα σε πολλά και διαφορετικά όργανα και ιστούς στόχους , με αποτέλεσμα η διαταραχή της λειτουργίας του να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση καταγμάτων και μεταβολές της οστικής πυκνότητας , με επιδείνωση της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και αυτοάνοσων νοσημάτων ,όπως είναι η ρευματοειδής και η ψωριασική αρθρίτιδα κ.α.

Από τις προαναφερθείσες ενδοκρινικές διαταραχές ,ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί στην επίδραση του ΣΔ 2 στον οστικό μεταβολισμό ,είτε ως ανεξάρτητο παράγοντα ,είτε στο πλαίσιο της αυξανόμενης επίπτωσης της παχυσαρκίας .Ο ΣΔ 2 χαρακτηρίζεται από την υπεργλυκαιμία σε συνδυασμό με ινσουλινοπενία και ανοχή στην δράση της γλυκόζης . Η επίπτωση του ΣΔ 2 αυξάνεται ,αυξανόμενης της ηλικίας και λόγω της εκθετικής αύξησης της παχυσαρκίας στη σύγχρονη εποχή .Ο ΣΔ 2 σχετίζεται με φυσιολογικές ή και αυξημένες τιμές οστικής πυκνότητας και θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας εκτίμησης κινδύνου κατάγματος ,σε σημείο που τείνει να συμπεριληφθεί στα διάφορα συστήματα αξιολόγησης καταγματικού κινδύνου (σύστημα FRAX) [185]. Συγκεκριμένα τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης οδηγούν στην αύξηση των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) στην θεμέλια ουσία , ειδικά μέσω της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (αντίδραση Maillard) . Σε αντίθεση με την κλασσική γλυκοζυλίωση ,η οποία πραγματοποιείται με την βοήθεια ενζύμων

και προσδίδει αντοχή στο οστό ,τα προϊόντα AGEs θεωρούνται υπεύθυνα για για την δημιουργία εύθραυστων οστών με μειωμένη αντοχή και μειωμένο όριο θραύσης [186].



ΕΙΚ.4-11: Ρύθμιση της έκκρισης ινσουλίνης και της αλληλεπίδρασης αυτής με τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης και της εκκρινόμενης από τους οστεοβλάστες οστεοκαλσίνης στον οστικό μεταβολισμό.

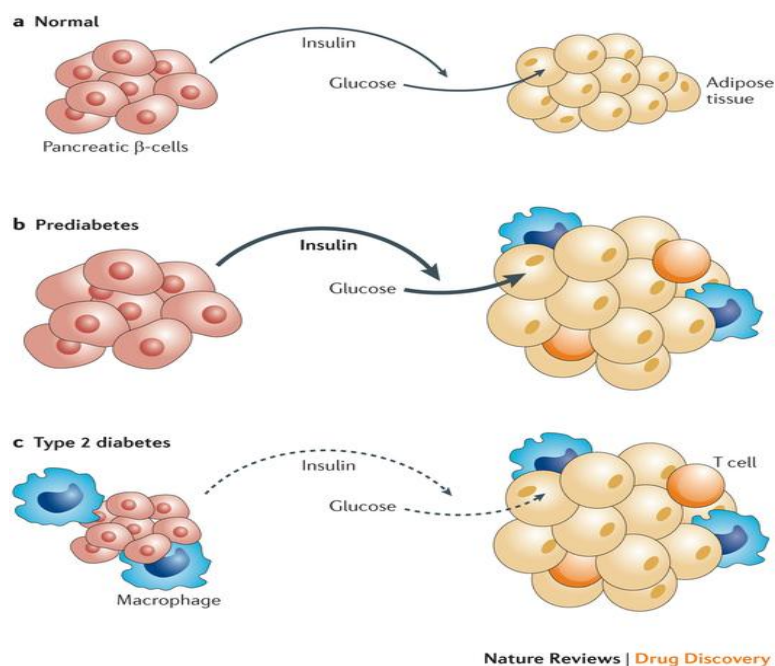
Ο ΣΔ 2 ,όπως προαναφέρθηκε ,συνυπάρχει συχνά με οστεοπόρωση και παχυσαρκία και σχετίζεται με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο παρόλο που παρατηρείται παράδοξη αύξηση της οστικής πυκνότητας .Ο μηχανισμός επίδρασης του ΣΔ 2 στο οστό ,περιλαμβάνει μεταβολές σε χαρακτηριστικά δομικά ,μικροαρχιτεκτονικής και μορφολογικά. Αυξημένα γλυκοζυλιωμένα παράγωγα σχετίζονται με χαμηλό ρυθμό οστικής ανακατασκευής και διαταραχές στις εμβιομηχανικές ιδιότητες του φλοιώδους κυρίως οστού. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες διαπιστώθηκε η επίδραση των AGEs στην ανάπτυξη και στην λειτουργία των οστεοβλαστών ,στην ικανότητα πρόσδεσης στην θεμέλια ουσία ,γεγονός που αντικατοπτρίζεται από τα μειωμένα επίπεδα βιοχημικών δεικτών οστικού σχηματισμού. Σύμφωνα με άλλη πειραματική μελέτη ,η περαιτέρω και εκσεσημασμένη αύξηση των AGEs συνδέεται με αντίθετη δράση (όπως ακριβώς συμβαίνει με τη χορήγηση υψηλών δόσεων δισφωσφονικών).

Περιορισμένα είναι τα πειραματικά δεδομένα και οι μελέτες που στηρίζονται σε ιστομορφολογικά δεδομένα .Συγκεκριμένα σε μία μόνο μελέτη που αναφέρεται σε μικρό δείγμα ατόμων ,διαπιστώθηκε μείωση της οστικής πυκνότητας και ταυτόχρονα δυσανάλογη μείωση του οστικού σχηματισμού και διαταραχές των μηχανικών ιδιοτήτων[187] .Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα η σκληροστίνη , μια ουσία που εκκρίνεται αποκλειστικά από τα οστεοκύτταρα ,και η οποία αναστέλλει το Wnt μονοπάτι εμφανίζεται αυξημένη σε ασθενείς πάσχοντες από ΣΔ 2 αν και δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση [188].

Σε άλλες κλινικές δοκιμές ,στις οποίες μελετήθηκαν τα επίπεδα της ουσίας pentosidine ,η οποία αποτελεί το πιο καλά μελετημένο τελικό προϊόν γλυκοζυλίωσης ,σε ασθενείς με ΣΔ 2

διαπιστώθηκαν τα ακόλουθα : α) τα επίπεδα του pentosidine στα ούρα βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς που εμφάνισαν κατάγματα ,β) τα επίπεδα αυτής στο περιφερικό αίμα παρουσιάζονται αυξημένα σε ασθενείς με σπονδυλικά κατάγματα και γ) τα οστικά επίπεδα εμφανίζονται αυξημένα σε κατάγματα ισχίου και αποτελούν προγνωστικό δείκτη εκτίμησης του κινδύνου κατάγματος ανεξαρτήτως της BMD [189,190,191,192]. Συμπερασματικά στο ΣΔ 2 ,η οστική μάζα και η δομή του σπογγώδους οστού παρραμένει άθικτη ή /και αυξημένη ,ενώ φαίνεται ότι παραβλάπτεται το φλοιώδες οστόν .Θα πρέπει να έχουμε υπόψη μας ότι το 80% του σκελετού μας αποτελείται από φλοιώδες οστό και ότι τα κατάγματα σε ασθενείς με ΣΔ 2 εμφανίζονται σε φλοιώδεις περιοχές (μη σπονδυλικά κατάγματα) [193,194].

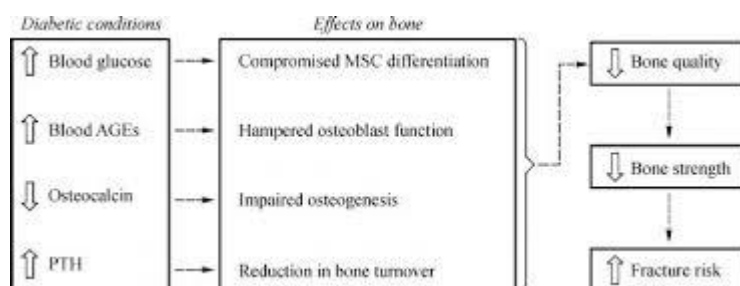
Σε μελέτη ,όπου μετρήθηκε η ενδοφλοιώδης ποσόστωση του όγκου των οστικών δοκίδων στην κερκίδα γυναικών με ΣΔ 2 και κάταγμα με την μέθοδο υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ανάλυσης (HR-pQCT) ,βρέθηκε αυξημένη πορωτικότητα του φλοιού της κερκίδας σε τέτοιο βαθμό που ενδοοστικά φλοιώδη υπολλείματα μπορούν να παρερμηνευτούν ως σπογγώδες οστό.Με την ίδια μέθοδο σε ηλικιωμένους άνδρες ασθενείς με ΣΔ 2 παρατηρήθηκε μειωμένη περιοστική εναπόθεση σε απόκριση σε αυξημένα μηχανικά φορτία .Σε μετα-ανάλυση 12 μελετών με αντικείμενο την επιδημιολογία της επίπτωσης κατάγματος ισχίου σε ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ 2 ,διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση κατάγματος σε άνδρες και γυναίκες ανεξαρτήτως φυλετικής προέλευσης , ενώ στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και μελέτη που αφορά μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ,στην οποία δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην πρόληψη και αποφυγή των αυξημένων πτώσεων και στην βέλτιστη αντιμετώπιση των επιπλοκών του ΣΔ 2 [195] .



ΕΙΚ.4-12 : Ο ΣΔ 2 συνδέεται με την ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης και ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου και τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης ,παρτηρείται αυξημένη συσσώρευση μακροφάγων.

Ως γνωστόν ο ΣΔ 2 συνδέεται με αυξημένο ποσοστό πτώσεων ,λόγω των επιπλοκών της νόσου σε μακροαγγειακό και μικροαγγειακό επίπεδο (περιφερική νευροπάθεια , διαταραχές όρασης , νεφροπάθεια , μειωμένη μυική ισχύς).Όλα τα παραπάνω ,προδιαθέτουν σε αυξημένο ποσοστό πτώσεων , με επακόλουθη αύξηση του καταγματικού κινδύνου .Η μικροαγγειοπάθεια των οστών (διαβητική οστεοπάθεια) ,είναι η κύρια αιτία για την οστεοπενία που παρατηρείται και η διαταραχή των επιπέδων ινσουλίνης και των παραγόντων IGF-1 και IGF-2 ,καθώς και άλλων συμμετεχόντων ορμονών -λιποκινών οδηγούν σε μεταβολές του οστικού μεταβολισμού[185,196] .

Τέλος υπάρχουν και μελέτες που αναφέρονται στην επίδραση άλλων παραμέτρων που σχετίζονται με τον ΣΔ 2 ,τον οστικό μεταβολισμό και τον κίνδυνο κατάγματος .Η χορήγηση thiazolidinedione (TZD) σχετίζεται με αυξημένη οστική απώλεια και αυξημένη επίπτωση καταγμάτων ειδικά σε γυναίκες ,δράση η οποία ασκείται μέσω επίδρασης στη διαφοροποίηση των MSCs και στην οστεοβλαστογένεση.Συγκεκριμένα η χορήγηση αυτής της κατηγορίας αντιδιαβητικών σκευασμάτων ,αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος δύο φορές και αποσυνδέει την οστική ανακατασκευή προς όφελος της οστικής απορρόφησης ,αφού αυξάνει παράγοντες όπως είναι ο PPAR-γ. Παρατηρούνται επίσης ,μεταβολές στην συστηματική φλεγμονή ,αυξημένη γλυκόλυση και αυξημένη παραγωγή AGEs [197]. Την ίδια επίδραση φαίνεται να ασκεί και η χορήγηση ινσουλίνης ,πιθανόν όμως λόγω της μεγάλης σοβαρότητας του ΣΔ .



ΕΙΚ.4-13 : Απεικόνιση των πιθανών παθοφυσιολογικών μηχανισμών με τους οποίους ο ΣΔ 2 επηρεάζει την οστική ομοιόσταση .

Η παρατεταμένη χρονική διάρκεια της νόσου σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Σύμφωνα με την μελέτη Rotterdam [198],η οποία αναφέρεται στην επίδραση του ΣΔ 2 στην οστική πυκνότητα και στον κίνδυνο κατάγματος σε άνδρες και γυναίκες ,λαμβάνοντας υπόψη την σοβαρότητα της νόσου. Το δείγμα των ασθενών χωρίζεται σε διάφορες κατηγορίες διαβάθμισης (ασθενείς υπό αγωγή, πρόσφατα διαγνωσθέντες ,με διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη , με φυσιολογική ανοχή στην γλυκόζη).Τα συμπεράσματα αυτής της μελέτης καταλήγουν στην αυξημένη οστική πυκνότητα σε συνδυασμό με αυξημένη επίπτωση μη σπονδυλικών καταγμάτων . Σε άλλη μελέτη (ACCORD) ,μελετάται αν ο γλυκαιμικός έλεγχος επηρεάζει την οστική πυκνότητα ή τον καταγματικό κίνδυνο .Τα συμπεράσματα που προέκυψαν δεν ήταν σαφή ,πιθανώς να αυξάνεται ο καταγματικός κίνδυνος σε ασθενείς που υπόκεινται σε εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο [185].Σε επόμενα κεφάλαια αναλύονται κάποιες από τις κύριες διαταραχές του λιπώδους ιστού και η επίδραση αυτών στα οστά .

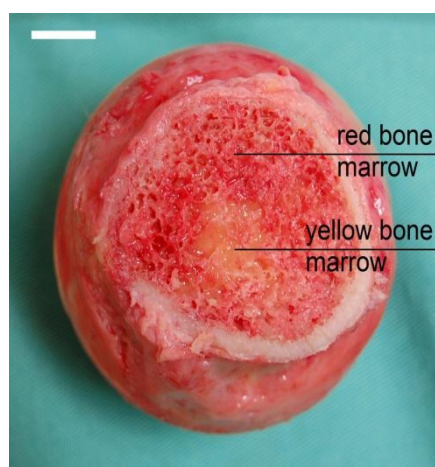
5.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : Επίδραση του λιπώδους ιστού στον μυελό των οστών

5.1 Λιπώδης ιστός και μυελός των οστών

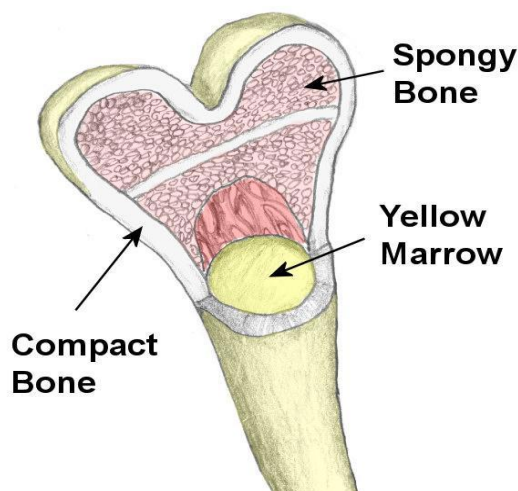
Ο λιπώδης ιστός που περιέχεται στον μυελό των οστών ,παλαιότερα θεωρείτο ως ανενεργό υλικό κάλυψης των κενών ενδοοστικών χώρων . Σήμερα όμως αντιμετωπίζεται ως ιδιαίτερη εναπόθεση λιπώδους ιστού με σημαντικό μεταβολικό ρόλο .Στο μικροπεριβάλλον της θεμέλιας ουσίας του μυελού των οστών ανευρίσκονται υποδοχείς ορμονών ,κυτοκινών και παραγόντων ανάπτυξης ,γεγονός που υποδεικνύει την πολλαπλή λειτουργικότητα και προσαρμοστική ικανότητά του .Τα λιποκύτταρα του μυελού των οστών προερχόμενα ,όπως οι οστεοβλάστες από αρχέγονα πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα (MSCs) του μυελού παρουσιάζουν εκκριτική και μεταβολική δραστηριότητα. Λιποκίνες ,όπως είναι η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη ,παρατηρείται ότι έχουν αντίθετη δράση σε λειτουργίες ,όπως είναι η αιμοποίηση ,η συστηματική φλεγμονή ,η ανοσοποίηση και η οστική ανακατασκευή .Συνεπώς τηρείται μια ισορροπία μεταξύ αδιπογένεσης και ερυθροποίησης και μεταξύ αδιπογένεσης και οστικού σχηματισμού [199].

5.2 Ορισμός - γενικά χαρακτηριστικά μυελού των οστών

Ο μυελός των οστών , είναι ένα είδος χαλαρού και ταυτόχρονα ελαστικού συνδετικού ιστού ,που εντοπίζεται στο εσωτερικό των οστών και καταλαμβάνει το χώρο μεταξύ των οστικών δοκίδων ,ενώ αποτελεί το 4% του ανθρώπινου σωματικού βάρους .Αναφέρονται δύο είδη μυελού των οστών ,ο κίτρινος και ο ερυθρός με ξεχωριστές μορφολογικές ,λειτουργικές και ιστολογικές ιδιότητες .Διαφορετική ταξινόμηση χωρίζει τον μυελό σε δύο περιοχές την αγγειακή (αγγειακές δομές και τροφοδοσία) και την μη αγγειακή περιοχή που αφορά σημεία στα οποία λαμβάνει χώρα η αιμοποίηση .Στον μυελό των οστών ανευρίσκονται διάφοροι κυτταρικοί πληθυσμοί ,όπως αιμοποιητικά κύτταρα ,λιποκύτταρα ,αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα ,στηρικτικά κύτταρα της θεμέλιας ουσίας ,λεμφοκύτταρα κ.α..



ΕΙΚ.5-1:Οστικό παρασκεύασμα στο οποίο αναγνωρίζεται η μακροσκοπική μορφή του ερυθρού και του κίτρινου μυελού των οστών



ΕΙΚ.5-2 : Εντόπιση του κίτρινου μυελού των οστών στην διάφυση των μακρών οστών .

Ο κίτρινος μυελός ,οφείλει την χροιά του στον μεγάλο αριθμό λιποκυττάρων και η λειτουργία του αφορά την στήριξη , την παραγωγή λιποκινών ,πιθανώς την διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης [200].Ο μυελός των οστών αποτελεί εξαιρετικά αγγειοβριθή ιστό ,κάνοντας χρήση του εκτεταμένου αγγειακού δικτύου του οστού .Δέχεται νεύρωση από εμμύελες και αμύελες νευρικές ίνες που συνοδεύουν το αγγειακό δίκτυο και δεν παρατηρείται λεμφική αποχέτευση [201].

Ο ερυθρός μυελός αποτελεί κύριο αιμοποιητικό όργανο και καταλαμβάνει το 100% του νεογνού .Με την πάροδο της ηλικίας ,ο ερυθρός μυελός μετατρέπεται σε κίτρινο ,αυξανόμενης της λιπώδους διήθησης αυτού.Συγκεκριμένα στον ενήλικα το ποσοστό ερυθρού/κίτρινο μυελό είναι 50/50 ,ενώ σε υπέργρηρα άτομα το ποσοστό των λιποκυττάρων ανέρχεται στο 70% .Ερυθρός μυελός στον ενήλικα ,ανευρίσκεται σε πλατιά οστά ,όπως είναι η λεκάνη , το στέρνο ,το κρανίο ,οι πλευρές , οι σπόνδυλοι η κλείδα και στις επιφύσεις μακρών οστών ,όπως είναι το μηριαίο και το βραχιόνιο οστό .Αντίστοιχα κίτρινος μυελός ανευρίσκεται στην διάφυση μακρών οστών .Σε παθολογικές καταστάσεις π.χ. αιμορραγία ,υποξυγοναιμία ,αιμόλυση , ο κίτρινος μυελός των οστών διατηρεί το αιμοποιητικό δυναμικό του και μετατρέπεται εκ νέου σε ερυθρό ,προκειμένου να ανταποκριθεί στις αυξημένες ανάγκες αιμοποίησης .



ΕΙΚ.5-3 :Η αναλογία ερυθρού/κίτρινο μυελό στο παιδί και στον ενήλικα

Σημαντικό ρόλο παίζει το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών ,στο οποίο ανευρίσκονται αιμοποιητικές κυτταροκίνες ,αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες π.χ. διεγερτικοί παράγοντες αποικιών (CSF) ,ερυθροποιητίνη ,θρομβοποιητίνη ,ιντερλευκίνες .Η θεμέλια ουσία του μυελού των οστών ,αποτελεί κύριο συστατικό του κίτρινου μυελού και ενώ δεν εμπλέκεται άμεσα στην αιμοποίηση ,έμμεσα όμως επηρεάζει αφού εξασφαλίζει την αρτιότητα του μικροπεριβάλλοντος .Στην θεμέλια ουσία ανευρίσκονται διάφοροι κυτταρικοί πληθυσμοί ,όπως ινοβλάστες, μακροφάγα, λιποκύτταρα, οστεοβλάστες, οστεοκλάστες ,ενδοθηλιακά και στρωματικά κύτταρα ,μεσεγχυματικά κύτταρα κ.α. Θα πρέπει να σημειωθεί

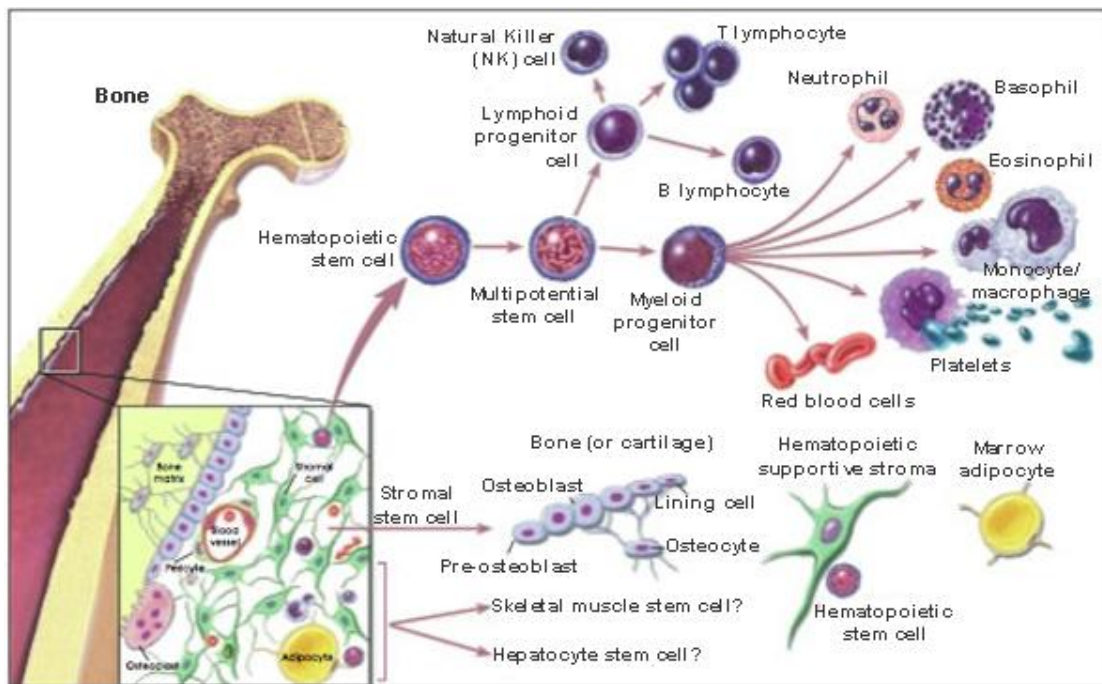
ότι νησίδια με στρωματικά κύτταρα ανευρίσκονται και στον ερυθρό μυελό με στηρικτικό κυρίως ρόλο .

Τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα είναι πολυδύναμα και δύνανται να διαφοροποιηθούν προς οστεοβλάστες ,μυοκύτταρα ,χονδροκύτταρα ,λιποκύτταρα ,β- παγκρεατικά κύτταρα ακόμα και αιμοποιητικά κύτταρα in vivo και in vitro. Ανάλογα με εσωτερικά και εξωτερικά ερεθίσματα ρυθμίζεται η ισορροπία μεταξύ των διάφορων κυτταρικών πληθυσμών, αναλόγως με τις λειτουργικές ανάγκες. Τα πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα δύνανται να διαφοροποιηθούν προς κύτταρα και των τριών κυτταρικών σειρών (λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα,αιμοπετάλια). Τέλος τα στρωματικά ή στηρικτικά κύτταρα δημιουργούν κυτταροπλασματικές αποφυάδες αποτελώντας το εξωτερικό τοίχωμα των κολλοειδών και πλέγμα στήριξης για τον αιμοποιητικό ιστό. Συσσωρεύουν λιπίδια ,συνθέτουν κολλαγόνες ίνες ,στοιχεία εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ινονεκτίνη ,λαμινίνη) και μια ουσία κυτταρικής προσκόλλησης την αιμονεκτίνη.

5.3 Λειτουργία του μυελού των οστών

Ο μυελός των οστών , όπως προαναφέρθηκε αποτελεί στηρικτικό μέσο για τον αιμοποιητικό ιστό ,αλλά και καλύπτει τα κενά που απομένουν μετά από οστική απώλεια. Στον μυελό λαμβάνει χώρα η αιμοποίηση και με αυτό τον όρο αναφερόμαστε στην αρχική διαφοροποίηση ,στον πολλαπλασιασμό ,στην ωρίμανση των ερυθροκυττάρων (τα υπόλοιπα κύτταρα της αιμοποιητικής σειράς ωριμάζουν εξωμυελικά ,σε ήπαρ , σπλήνα , λεμφαδένες).Η αιμοποιητική διαδικασία επισυμβαίνει σε διακριτές περιοχές (διαμερισματοποίηση) και κάθε κυτταρική σειρά παράγεται σε διαφορετικό σημείο του οστικού μυελού. Συγκεκριμένα τα ερυθροκύτταρα παράγονται σε διακριτά σημεία ,που καλούνται αιμοποιητικά νησίδια ή κατά άλλους αιμοποιητικές χορδές ,πλησίον των αιμοφόρων αγγείων ,τα λευκοκύτταρα σε λιγότερο διακριτές περιοχές και τα μεγακαρυοκύτταρα σε περιοχές παρακείμενες των ενδοθηλιακών κυττάρων .

Η αιμοποίηση αποτελεί διαδικασία που πραγματοποιείται σχεδόν αποκλειστικά στον μυελό των οστών και μόνο σε παθολογικές καταστάσεις αυτού παρατηρείται εξωμυελική αιμοποίηση στο ήπαρ , στον σπλήνα και σε μερικούς λεμφαδένες κατ'εξαίρεση .Στην επίφυση κυρίως των μακρών οστών ,με μια διαδικασία που καλείται αιμοποίηση παράγονται ερυθρά αιμοσφαίρια (περισσότερα από 500 δισεκατομμύρια ημερησίως),τα οποία διά του αγγειακού οστικού δικτύου εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία. Στο μυελό των οστών επίσης παράγονται και άλλα αιμοποιητικά κύτταρα π.χ. αιμοπετάλια ,λευκοκύτταρα καθώς και κύτταρα του ανοσοποιητικού μας συστήματος π.χ. β-λεμφοκύτταρα. Το οστό αποτελεί ένα είδος διαχωριστικού φραγμού ,από τον οποίο μόνο τα ώριμα ερυθροκύτταρα ,τα οποία εκφράζουν στην επιφάνειά τους συγκεκριμένες πρωτεΐνες σύνδεσης με τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν να διέλθουν. Ωστόσο ένα πολύ μικρό ποσοστό αδιαφοροποίητων ερυθροκυττάρων δύνανται να διέλθει το φραγμό ,ποσοστό το οποίο αυξάνεται σε παθολογικές καταστάσεις .



ΕΙΚ.5-4 :Διαφοροποίηση των MSCs του μυελού των οστών προς κύτταρα της αιμοποιητικής σειράς ,είτε προς κύτταρα του συνδετικού ιστού .

Η παραγωγή , η διαφοροποίηση ,η ωρίμανση των αιμοποιητικών κυττάρων ρυθμίζεται από πολλαπλούς παράγοντες του μικροπεριβάλλοντος .Κάποιοι από αυτούς επιδρούν στην αρχική φάση παραγωγής ,όπως είναι η ερυθροποιητίνη που παράγεται από τους νεφρούς και άλλοι παράγοντες ,όπως είναι οι CSF και IL-1 σε μεταγενέστερα στάδια αιμοποίησης .Η εκάστοτε ορμονική κατάσταση του οργανισμού ,δηλαδή τα επίπεδα ορμονών ,όπως είναι οι ορμόνες της υπόφυσης , του φύλου , οι θυρεοειδικές ορμόνες ,επηρεάζουν την αιμοποίηση τροποποιώντας τα εκκρινόμενα επίπεδα ερυθροποιητίνης .Συγκεκριμένα τα ανδρογόνα ,η θυροξίνη ,η αυξητική ορμόνη αυξάνουν την παραγωγή ερυθροποιητίνης ,ενώ τα οιστρογόνα την καταστέλλουν. Ο αιμοποιητικός ιστός είναι ευαίσθητος σε εξωτερικές επιδράσεις και μάλιστα καταστέλλεται η λειτουργία του σε συνθήκες μειωμένης θερμιδικής πρόσληψης ,διαταραχής θρέψης ,σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής και σε νεοπλασίες .Τέλος ο οστικός μυελός εμπλέκεται στην λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος με την παραγωγή κυρίως Β-λεμφοκυττάρων και με την παραγωγή κυτοκινών φλεγμονής από τα μυελικά λιποκύτταρα[202] .

5.4 Η επίδραση του λιπώδους ιστού του μυελού των οστών στο οστό

Έχουν εκπονηθεί πολλές προσπάθειες για να καθοριστεί η ακριβής επίδραση του μυελικού λιπώδους ιστού στον οστικό μεταβολισμό ,δίχως όμως να προκύψουν σαφή συμπεράσματα .Προφανώς τα λιποκύτταρα του μυελού αποτελούν σημαντικά στοιχεία του μικροπεριβάλλοντος ,επηρεάζοντας την λειτουργία των παρακείμενων κυττάρων ,αιμοποιητικών και οστεοβλαστών .Στις σύγχρονες πειραματικές μελέτες κάνοντας χρήση διάφορων τεχνικών ,όπως είναι η μαγνητική τομογραφία με ή χωρίς τη χρήση σπεκτροσκοπίας ,η μικρο-αξονική τομογραφία και οι ιστολογικές αναλύσεις ,μελετήθηκε και

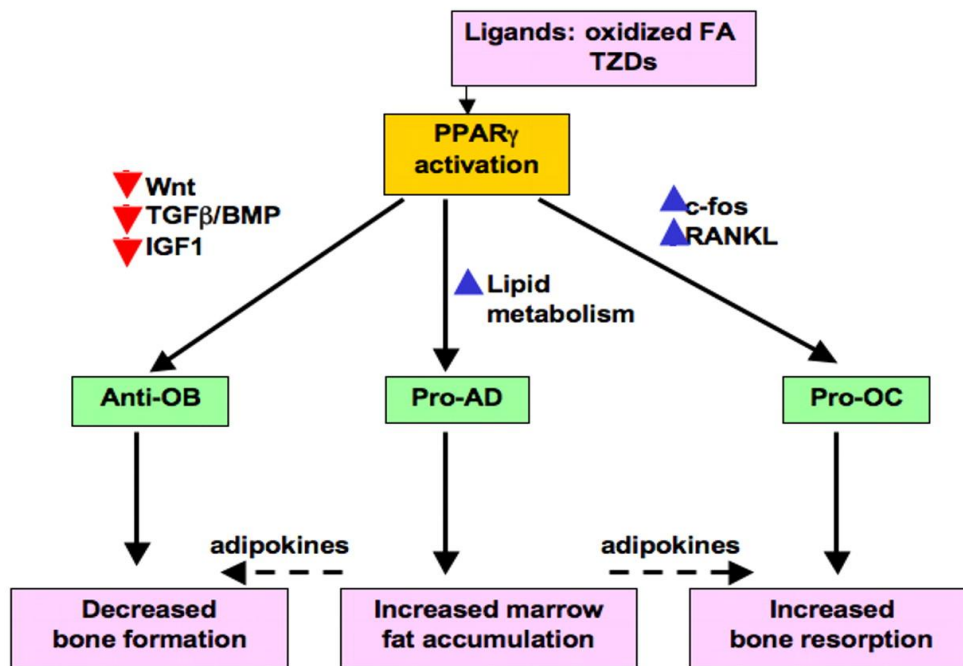
υπολογίστηκε το ποσοστό του λιπώδους ιστού του μυελού των οστών ,αλλά δεν προέκυψαν δεδομένα για το είδος των λιποκυττάρων ή οποιαδήποτε μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά τους .Ωστόσο από διάφορες πειραματικές μελέτες προκύπτει ότι τα μυελικά λιποκύτταρα δεν έχουν σαφή χαρακτηριστικά ,τροποποιούν την μορφολογία και την λειτουργικότητά τους ανάλογα με τις επκρατούσες συνθήκες του μικροπεριβάλλοντος ,με αποτέλεσμα να εμφανίζουν ενδιάμεσους χαρακτήρες φαιού και λευκού λιπώδους ιστού.

Ο λιπώδης ιστός του μυελού των οστών φαίνεται ότι ασκεί διπλή δράση στον σκελετό και εξαρτάται κυρίως από την ηλικία .Έτσι λοιπόν η οστική μάζα και ο λιπώδης ιστός αυξάνονται ταυτόχρονα στην εφηβεία ,ενώ σε ηλικιωμένα άτομα η οστική μάζα μειώνεται με ταυτόχρονη αύξηση του μυελικού λιπώδους ιστού .Όπως προαναφέρθηκε τα λιποκύτταρα εμφανίζουν και χαρακτήρες φαιού ΛΙ και ως εκ τούτου θεωρείται ότι αυτά τα κύτταρα δημιουργούν το κατάλληλο μικροπεριβάλλον για την διαδικασία της οστεογένεσης ,λειτουργώντας ως πηγή ενέργειας ή ως θερμορυθμιστές .Ανεξαρτήτως του μηχανισμού δράσης ,τα λιποκύτταρα του μυελού των οστών συμβάλλουν στην διασφάλιση της σκελετικής ακεραιότητας και γι'αυτό και έχουν στραφεί πολλά πειραματικά πρωτόκολα προς αυτή την κατεύθυνση[56] .

5.4.1 Η αδιπογένεση στον μυελό των οστών

Η αδιπογένεση που λαμβάνει χώρα στον μυελό των οστών ,θεωρούμε ότι πραγματοποιείται μέσω των ίδιων μηχανισμών που αφορούν την αδιπογένεση του λευκού λιπώδους ιστού. Έτσι λοιπόν η διαφοροποίηση προς λιποκύτταρα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μονοπάτι του PPAR-γ.Σε πειραματικές μελέτες πειραματόζων ,παρατηρήθηκε αθρόα ανάπτυξη ΛΙ σε άτομα ,τα οποία υπεβλήθησαν σε ακτινοβολία και σε άτομα στα οποία χορηγήθηκαν PPAR- γ αγωνιστές .Τέλος ανταγωνιστές του PPAR-γ (BADGE -bisphenol A diglycidyl ether) φαίνεται να καταστέλλουν την αδιπογένεση του μυελού [203].

Όπως περιγράφηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο ,η αδιπογένεση και η οστεοβλαστογένεση βρίσκονται σε μια ισορροπία ,δεδομένης της κοινής προγονικής προέλευσης των λιποκυττάρων και των οστεοβλαστών .Η διαφοροποίηση των MSCs προς οιαδήποτε κατεύθυνση ρυθμίζεται από την εύρυθμη λειτουργία διάφορων μεταγραφικών παραγόντων (runx-2, osterix για τους οστεοβλάστες και PPAR-γ για τα λιποκύτταρα)[204] .Δεδομένου ότι η έκφραση του PPAR-γ στον μυελό των οστών αυξάνεται,αυξανόμενης της ηλικίας ,θεωρούμε αυτόν τον παράγοντα υπεύθυνο για την απώλεια οστικής μάζας και για την εκλεκτική διαφοροποίηση των MSCs προς λιποκύτταρα .Επίσης ο παράγων PPAR-γ φαίνεται να ασκεί δράση και στην διαφοροποίηση των οστεοκλαστών ,προάγωντας με αυτό τον τρόπο την οστική απώλεια[205] .Η συμμετοχή του PPAR-γ στην οστική απορρόφηση εξασφαλίζεται και από την συνοδό ενεργοποίηση άλλων απαραίτητων συν-ενεργοποιητών του παράγοντα PPAR-γ ,όπως είναι ο PGC-1beta. Επιπροσθέτως η επίδραση του παράγοντα PPAR-γ στην οστεοκλαστογένεση δικαιολογείται και από την ηλικιοεξαρτώμενη αυξημένη έκφραση του παράγοντα RANKL[206] .



ΕΙΚ.5-5 : Ο παράγοντας PPAR-γ αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του οστικού μεταβολισμού .(Anti-OB: αντι-οστεοβλαστική, Pro-A: προ-λιποκύτταρα, Pro-OC: προ-οστεοκλάστες .)

Η διήθηση του μυελού των οστών από ΛΙ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία και την σύσταση του μικροπεριβάλλοντος .Όπως είναι γνωστό ,ο αριθμός των λιποκυττάρων αυξάνεται ,αυξανόμενη της ηλικίας ,ειδικά στον αξονικό σκελετό ,σε σημείο που σε νεαρούς ενήλικες (>30έτη) το μεγαλύτερο μέρος της οστικής κοιλότητας του μηριαίου οστού καταλαμβάνεται από ΛΙ. Η ηλικιοεξαρτώμενη αύξηση του μυελικού ΛΙ βρίσκεται σε αντιστρόφως ανάλογη σχέση με την παρατηρούμενη οστική απώλεια. Παθολογικές καταστάσεις ,όπως εμμηνόπαυση ,χρήση κορτικοστεροειδών ,στατινών και αντιδιαβητικών φαρμάκων ,κατάχρηση κατανάλωσης αλκοόλ[207], γήρανση και διαταραχές θρέψης δύναται να επιδεινώσουν την λιπώδη διήθηση μυελού [208].Υπό φυσιολογικές συνθήκες η αρχική διήθηση των λιποκυττάρων συμβαίνει περίπου στην ηλικία επίτευξης της κορυφαίας οστικής μάζας ,γεγονός που ενισχύει την υπόθεση ότι τα λιποκύτταρα συμβάλλουν στην δημιουργία των βέλτιστων συνθηκών μικροπεριβάλλοντος για την διεκπεραίωση της οστεοβλαστογένεσης ,ο ρυθμός της οποίας κορυφώνεται κατά την εφηβεία. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο ΛΙ προάγει την οστεοβλαστογένεση και κατ'επέκταση τον οστικό σχηματισμό σε καταστάσεις επούλωσης καταγμάτων (πώρωση) και κατόπι ακτινοβολίας ,λόγω μεταμόσχευσης μυελού (αυξημένη καταστολή) [56] .

Σημαντική θεωρείται η κατάσταση θρέψης του οργανισμού για την ανάπτυξη των λιποκυττάρων. Παρόλο που κατά πολλούς θεωρείται ότι ο μηχανισμός αδιπογένεσης προσομοιάζει αυτόν του λευκού ΛΙ ,εντούτοις το εναρκτήριο σήμα εκκίνησης φαίνεται να είναι διαφορετικό .Αναφέρεται συχνά στην σύγχρονη βιβλιογραφία ο όρος “αναδιανομή” του ΛΙ ,σύμφωνα με τον οποίο φαίνεται ότι η διήθηση του μυελού των οστών από λιποκύτταρα σχετίζεται με την μείωση περιφερικών εναποθέσεων ΛΙ. Αυτή η αναδιανομή παρατηρείται

έντονα σε λιποδυστροφικές καταστάσεις που σχετίζονται με νόσο HIV και με διαταραχές θρέψης που παρατηρούνται σε άτομα που πάσχουν από νευρική ανορεξία .Τα βιβλιογραφικά δεδομένα καταλήγουν σε αντικρούομενα συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση των περιφερικών εναποθέσεων ΛΙ στην ανάπτυξη ΛΙ στον μυελό των οστών .Υπάρχουν μελέτες που καταλήγουν στο ότι η ανάπτυξη του μυελικού ΛΙ δεν εξαρτάται από τον σπλαχνικό ή τον υποδόριο ΛΙ ανεξαρτήτως της θρεπτικής κατάστασης του ατόμου ,ενώ στον αντίποδα υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν θετική συσχέτιση του ΛΙ του μυελού των σπονδύλων με τις εναποθέσεις σπλαχνικού ΛΙ[209] .

5.4.2 Λειτουργία του λιπώδους ιστού του μυελού των οστών

Ο φυσιολογικός ρόλος των λιποκυττάρων του μυελού αρχικά θεωρήθηκε ότι ήταν η κάλυψη των κενών που προκύπτουν κατά την οστική απώλεια σε ηλικιωμένα και οστεοπορωτικά άτομα .Η έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων φαίνεται να οδηγεί τα MSCs του οστικού μυελού να διαφοροποιηθούν αναπόφευκτα προς λιποκύτταρα ,εξαιτίας της ανικανότητάς τους να διαφοροποιηθούν προς πιο πολύπλοκες κυτταρικές σειρές ,όπως είναι οι οστεοβλάστες και τα χονδροκύτταρα[210]. Σήμερα, όμως ο ΛΙ θεωρείται ενδοκρινές όργανο και τα μυελικά λιποκύτταρα θεωρούμε ότι παρουσιάζουν παραπλήσια μεταβολικά χαρακτηριστικά με τα φαιά λιποκύτταρα και ότι είναι απαραίτητα συστατικά του μικροπεριβάλλοντος για την φυσιολογική οστεογένεση.

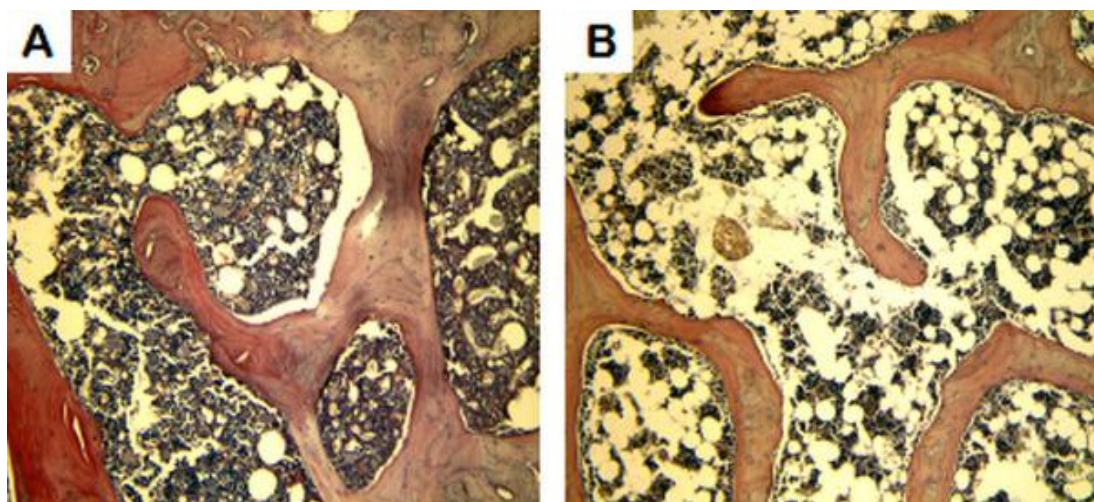
Η δράση αυτή επιτελείται ,όπως προαναφέρθηκε μέσω τις παρακρινικής δράσης εκκρινόμενων λιποκινών , στεροειδών και κυτοκινών σε παρακείμενα κύτταρα .Μάλιστα το είδος και η ποσότητα των λιπαρών οξέων ,αλλά και άλλων σχετικών με το ΛΙ παραγόντων ,φαίνεται να σχετίζεται με τον ενεργειακό μεταβολισμό του μυελού των οστών[211]. Πειραματικά δεδομένα που αφορούν γενετικά τροποποιημένα μοντέλα πειραματόζων καταδεικνύουν την έκφραση σχετικών γονιδίων με την διαδικασία της θερμογένεσης και με τον μεταβολισμό των λιπιδίων ,αποδεικνύοντας έτσι τον μεταβολικό ρόλο αυτών των λιποκυττάρων.Συγκεκριμένα εκφράζονται γενετικοί δείκτες φαιών λιποκυττάρων ,με επακόλουθη παραγωγή πρωτεϊνών όπως είναι οι UCP1, PGI1a και FoxC2 ,αλλά και πρωτείνες λευκών λιποκυττάρων ,όπως είναι η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη .Σύμφωνα με άλλη πειραματική μελέτη η αναλογία κορεσμένων/ακόρεστα λιπαρά οξέα στον μυελό πειραματόζων φαίνεται να είναι ίδια με αυτή του φαιού ΛΙ που ανευρίσκεται στην κλείδα [212].

Στο ίδιο συμπέρασμα ,δηλαδή στο ότι ο ΛΙ του μυελού εμφανίζει χαρακτηριστικά φαιού ΛΙ καταλήγουν και μελέτες που αναφέρονται σε αυξημένη διήθηση από λιποκύτταρα σε μυελό επιμύων ,στους οποίους είχε χορηγηθεί αντιδιαβητική αγωγή (π.χ. rosiglitazone). Αυτά τα ενδιάμεσα φαιά λιποκύτταρα “μπεζ” ή “brite” αποτελούν στόχο των νεότερων ερευνών ,λόγω της πιθανής κλινικής εφαρμογής αυτών στην θεραπεία της παχυσαρκίας .Στον μυελό των οστών ,αυτά τα ενδιάμεσα φαιά λιποκύτταρα θεωρείται ότι ρυθμίζουν την ενεργειακή ομοιόσταση παρακείμενων κυττάρων (π.χ.οστεοβλάστες) και πιθανόν συμβάλλουν στην

διατήρηση της “θερμο-ουδετερότητας” του μυελού ,ειδικά στον περιφερικό σκελετό .Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι η αυξημένη αδιπογένεση τροποποιεί την έκφραση παραγόντων της θεμέλιας ουσίας και κάποιων κυτοκινών στο μυελό των οστών ,επηρεάζοντας και την διαδικασία της αιμοποίησης[213]. Στις επόμενες ενότητες αυτού του κεφαλαίου θα αναφερθεί η επίδραση παθολογικών διαταραχών ,όπως είναι η παχυσαρκία ,η σαρκωπενία , ο σακχαρώδης διαβήτης ,η οστεοπόρωση ,ορμονικών διαταραχών και άλλων παθολογικών καταστάσεων (διαταραχές θρέψης ,κάταγμα) στον ΛΙ του μυελού των οστών.

5.5 Μυελός των οστών και οστεοπόρωση

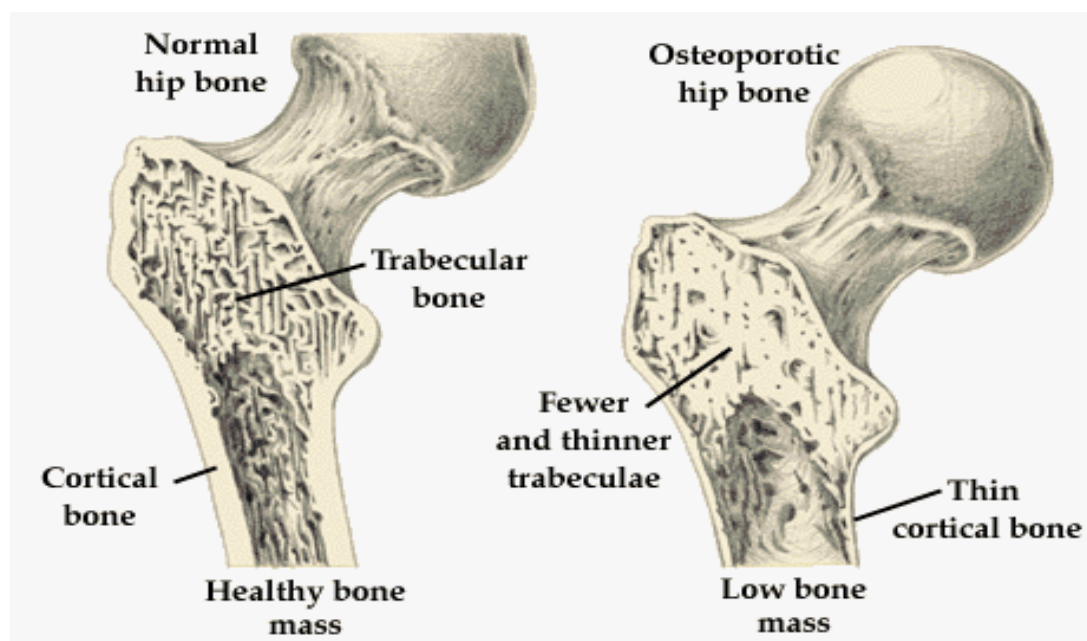
Η ηλικία θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης . Η ηλικιο-εξαρτώμενη οστική απώλεια χαρακτηρίζεται από την αποσύζευξη της οστικής ανακατασκευής ,όπου η οστική απορρόφηση εντείνεται ,ενώ καταστέλλεται ο οστικός σχηματισμός .Δευτεροπαθή αίτια οστεοπόρωσης ,όπως ΣΔ ,κορτικοστεροειδή ,ακινησία συνδέονται με αυξημένη λιπώδη διήθηση του μυελού .Προκύπτει όμως το ερώτημα αν αυτή η διήθηση προκαλεί την οστική απώλεια ,ή αν αποτελεί συνέπεια αυτής[214]. Ο υπεύθυνος μηχανισμός δεν είναι πλήρως ακόμα κατανοητός ,ωστόσο φαίνεται ότι η οστική απώλεια σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη ΛΙ στον μυελό των οστών.Η χαρακτηριστική μείωση του όγκου του σπογγώδους οστού ,που παρατηρείται στην οστεοπόρωση ,συνοδεύεται από μείωση των κυττάρων του μυελού ,αλλά και αύξηση του ΛΙ ,όπως προαναφέρθηκε .



ΕΙΚ.5-6: Α) Αναλογία λιποκυττάρων και αιμοποιητικών κυττάρων σε νεαρό άτομο και συγκριτικά σε οστεοπορωτικό υπέρηχο άτομο στη Β) παρατηρούμε μείωση του αριθμού και του όγκου των οστικών δοκίδων ,υπερπλήρωση των δημιουργούμενων κενών με άφθονα λιποκύτταρα στον οστικό μυελό.

Διάφορες ιστομορφολογικές μελέτες έχουν εκπονηθεί και αφορούν κυρίως βιοψίες λαγόνιων οστών σε άνδρες και γυναίκες προεμμηνοπαυσιακές και μεταεμμηνοπαυσιακές [215]. Σε μελέτη που αφορά βιοψίες από νεκροτομικά παρασκευάσματα λαγόνιων οστών φαίνεται να αυξάνεται ο όγκος του ΛΙ απο 15% σε 60% μεταξύ ηλικιών 20-65 ,ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται μείωση του όγκου σπογγώδους οστού από 26% σε 16% αντίστοιχα

.Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και πιο πρόσφατη έρευνα όπου διαπιστώθηκε αύξηση του ΛΙ του μυελού από 40% στην ηλικία των 30 ετών σε 68% στην ηλικία των 100 ετών ,με ταυτόχρονα αξιοσημείωτη μείωση του οστικού όγκου .Σε παραπλήσια αποτελέσματα καταλήγει μελέτη που αφορά ιστομορφολογικά δεδομένα που προκύπτουν από βιοψία λαγονίων οστών από προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πάσχουσες από ιδιοπαθή οστεοπόρωση (εμφάνιση οστεοπορωτικού κατάγματος ή ιδιοπαθώς μειωμένη οστική πυκνότητα) ,όπου παρατηρείται διαταραχή στην αλληλεπίδραση οστού και ΛΙ ,με αύξηση του μυελικού ΛΙ και αλλοίωση των μικροαρχιτεκτονικών χαρακτηριστικών του σπογγώδους οστού[216].



ΕΙΚ.5-7 : Σχηματική απεικόνιση των διαφορών στα χαρακτηριστικά μικροαρχιτεκτονικής μεταξύ του φυσιολογικού και του οστεοπορωτικού μηριαίου οστού .

Η διαφοροποίηση των MSCs φαίνεται να εξαρτάται από την ηλικία ,αφού παρελθούσης της ηλικίας ,φαίνεται ότι προτιμητέα οδός διαφοροποίησης είναι αυτή της λιποκυτταρικής σειράς .Παρατηρείται αυξημένη έκφραση του PPAR-γ και ταυτόχρονα μειωμένη έκφραση αυξητικών παραγόντων που εμπλέκονται στην οστεογένεση ,όπως είναι ο TGF-β /BMP, Wnt/β-catenin και ο IGF-1 [56]. Τέλος φαινοτυπικές αλλοιώσεις των MSCs ,οι οποίες μπορεί να αφορούν τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση ή να περιλαμβάνουν χρωμοσωμικές αστάθειες μπορούν να σχετίζονται με την ηλικιο-εξαρτώμενη οστική απώλεια [217].

Σε in vitro πειράματα διαπιστώθηκε ότι MSCs που απομονώθηκαν από οστεοπορωτικούς ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη ικανότητα αδιπογένεσης ,είτε κατά την έναρξη αυτής ,είτε κατά τα αρχικά στάδια διαφοροποίησης ,γεγονός που οφείλεται .είτε στην μείωση της ικανότητας κυτταρικού πολλαπλασιασμού των οστεοπορωτικών κυττάρων ,είτε στην διαταραγμένη απόκριση αυτών στον παράγοντα IGF-1[218].

5.6 Επίδραση παθολογικών καταστάσεων στον ΛΙ του μυελού των οστών

Η παχυσαρκία αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας στην σύγχρονη εποχή με τεράστιες κοινωνικές και δημοσιονομικές επιπτώσεις. Η παχυσαρκία σχετίζεται άμεσα με την αύξηση του ΛΙ του σώματος και ειδικά όταν αυτή η αύξηση αφορά τον σπλαχνικό ΛΙ, αυξάνεται ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων, μεταβολικών νόσων, οστεοπόρωσης και πιθανόν και του κινδύνου κατάγματος. Μέχρι πρόσφατα η παχυσαρκία θεωρείτο προστατευτική έναντι της οστεοπόρωσης [214]. Νεότερα δεδομένα έρχονται να αναθεωρήσουν αυτή την παραδοχή, αφού οστεοπορωτικά κατάγματα παρατηρούνται και σε παχύσαρκα άτομα. Συγκεκριμένα αποδεικνύεται σε μια μελέτη ότι ο ΛΙ του μυελού συνδέεται άμεσα με τον σπλαχνικό ΛΙ (ανεξαρτήτως της BMD) και αντιστρόφως ανάλογα με τον όγκο του σπογγώδους ιστού και με τα επίπεδα του παράγοντα IGF-1.

Φυσιολογικά το σύστημα της αυξητικής ορμόνης και του παράγοντα IGF-1 αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή της ομοιόστασης των οστών, αλλά και του ΛΙ. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι σε έλλειψη της GH παρατηρείται διαταραχή της οστικής ανάπτυξης και οστεοπενία. Τα λιποκύτταρα παράγουν τον IGF-1 σε απόκριση στην GH και αποτελεί σημαντικό παράγοντα διαφοροποίησης για τους οστεοβλάστες, διατηρεί την ισορροπία σπογγώδους /φλοιώδους οστού, ενώ παράλληλα αναστέλλει την αδιπογένεση στο μυελό των οστών. Σε περιπτώσεις παχυσαρκίας το σύστημα αυτό αναστέλλεται με αποτέλεσμα την αύξηση του μυελικού ΛΙ [209]. Σε πρόσφατη μελέτη παχύσαρκων προ-εμμηνοπαυσιακών γυναικών παρατηρήθηκε αύξηση του ΛΙ του μυελού σε σπονδυλικά σώματα και μάλιστα αύξηση του ποσοστού των κορεσμένων λιπαρών οξέων, γεγονός που συνδέεται με αντίστοιχη αύξηση του ΛΙ και της εναπόθεσης ΛΙ στο επικάρδιο [219]. Επιπροσθέτως θα πρέπει να αναφερθεί ότι η παχυσαρκία επηρεάζει την μεταβολική λειτουργία του μυελικού ΛΙ, αφού παρατηρείται αυξημένη παραγωγή λιποκινών, φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1, IL-6, TNF-α), γεγονός που προδιαθέτει σε οστεοπόρωση και πιθανώς αυξημένη επίπτωση καταγμάτων [220]. Η παχυσαρκία προκαλεί αύξηση του ΛΙ του μυελού των οστών, η οποία θεωρείται πλέον προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση οστεοπόρωσης και κατάγματος (ειδικά μη σπονδυλικά κατάγματα).

Στον αντίποδα της παχυσαρκίας βρίσκεται η σαρκοπενία, η οποία χαρακτηρίζεται από την έκπτωση των σκελετικών μυών σε συνδυασμό με την μείωση του ΛΙ και του σωματικού βάρους. Η σαρκοπενία, η οποία αφορά την ηλικιοεξαρτώμενη έκπτωση της μυικής ισχύος και ποιότητας αυξάνει το κίνδυνο κατάγματος ή σσωνος ενέργειας και προδιαθέτει στην ανάπτυξη δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης. Η αλληλεπίδραση των μυών με τα οστά δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, έχει αναφερθεί όμως ότι επιτελείται μέσω σηματοδοτικών μεταγραφικών παραγόντων και εκκριτικών προϊόντων του ΛΙ του μυελού (λιποκίνες) και των σκελετικών μυών (μυοκίνες). Οι παράγοντες αυτοί ασκούν την δράση τους σε παρακείμενα κύτταρα ή και σε απομακρυσμένα ιστούς-στόχους [221]. Οι περισσότερες σχετικές μελέτες υποστηρίζουν

την ύπαρξη κοινών παθοφυσιολογικών μηχανισμών στην οστεοπόρωση και στη σαρκοπενία[222].

Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η μυοστατίνη (GDF8), η οποία αποτελεί μέλος της υπερικογένειας των TGF- β . Η μυοστατίνη συμβάλλει στην διατήρηση της ομοιόστασης των μυών (αρνητικός ρυθμιστής), αλλά επηρεάζει παράλληλα τα οστά και τον λιπώδη ιστό. Λίγες είναι οι σχετικές μελέτες, στις οποίες αποδεικνύεται ότι η μυοστατίνη αναστέλλει την μυική λειτουργία, αυξάνει την μάζα του ΛΙ και μειώνει τον οστικό σχηματισμό. Χαρακτηριστικά τα επίπεδα της αυξάνονται σε περιπτώσεις σαρκοπενίας, καχεξίας και ακινητοποίησης [223]. Επίσης η μυοστατίνη, και ειδικότερα η αναστολή της έκφρασής της, φαίνεται να επηρεάζει την ικανότητα των MSCs του μυελού των οστών να διαφοροποιούνται προς οστεοβλάστες *in vitro* και *in vivo*. Ο υποδοχέας της μυοστατίνης εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα μυελικά MSCs και σύμφωνα με μία μελέτη σε ζωικά μοντέλα φαίνεται να εξαρτάται η δράση της από την παρουσία μηχανικών φορτίων. Συγκεκριμένα σε πειραματόζωα με έλλειψη μυοστατίνης, η τάση διαφοροποίησης των MSCs του οστικού μυελού προς οστεοβλάστες είναι αυξημένη. Η μυοστατίνη θεωρείται ότι μπορεί να επηρεάσει την ευαισθησία των MSCs στα φορτία, πιθανώς καταστέλλοντας την έκφραση οστεογενετικών παραγόντων [224].

Σημαντική επίδραση στην αύξηση του ΛΙ του μυελού και στην οστική απώλεια, διαδραματίζουν οι ορμόνες του φύλου και συγκεκριμένα τα επίπεδα των οιστρογόνων. Στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, η επακόλουθη μείωση των οιστρογόνων οδηγεί σε αποσύζευξη της οστικής ανακατασκευής, εις βάρος του οστικού σχηματισμού, και οδηγεί σε αύξηση των λιποκυττάρων του μυελού των οστών. Η μείωση των οιστρογόνων συμβάλλει στην οστική απώλεια άμεσα και έμμεσα. Άμεσα, μέσω επίδρασης αυτών στον καθορισμό της τύχης διαφοροποίησης των MSCs προς οστεοβλάστες ή προς λιποκύτταρα και έμμεσα ρυθμίζοντας την λειτουργία της αρωματάσης, αφού ένα σημαντικό μέρος αυτής παράγεται από τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Επιπλέον θεωρείται πιθανό ότι τα λιποκύτταρα του μυελού παράγουν μικρές ποσότητες ορμονών (οιστρογόνων και ανδρογόνων), οι οποίες με παρακρινική δράση επηρεάζουν την λειτουργία οστεογενετικών κυττάρων [56]. Υποδοχείς οιστρογόνων ανευρίσκονται σε στρωματικά κύτταρα, οστεοβλάστες, οστεοκλάστες καθώς και σε μακροφάγα. Συμπερασματικά η οιστρογονική ανεπάρκεια προάγει την οστική απορρόφηση, αφού μέσω της σύνδεσης με τους οστεοκλαστικούς υποδοχείς, επηρεάζει την επιβίωση, τον σχηματισμό και την λειτουργία των οστεοκλαστών, με συνέπεια την οστική απώλεια. Σε αυτό συμβάλλουν και τα αυξημένα επίπεδα των εκκρινόμενων φλεγμονωδών κυτοκινών στο μικροπεριβάλλον του μυελού [225].

Η περιεκτικότητα του μυελού των οστών σε λιποκύτταρα επηρεάζεται και από τα επίπεδα άλλων ορμονών, όπως είναι οι υποφυσιακές. Σε αρκετές μελέτες γίνεται ιδιαίτερος λόγος για την επίδραση της αυξητικής ορμόνης στον οστικό μεταβολισμό και στον ΛΙ του μυελού. Υποδοχείς της αυξητικής ορμόνης (GH) ανευρίσκονται στους οστεοβλάστες και στα χονδροκύτταρα, επηρεάζοντας την λειτουργία και τον πολλαπλασιασμό τους. Η δράση της GH ολοκληρώνεται από κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες, κυρίως από τον IGF-1. Αποτελεί απαραίτητη ορμόνη για την σκελετική ανάπτυξη και θα πρέπει να σημειωθεί ότι

παρουσιάζεται ηλικιοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων της. Ωστόσο σε περιπτώσεις υποφυσιακής ανεπάρκειας ,παρατηρείται αύξηση του ΛΙ του οστικού μυελού, οστική απώλεια και δευτεροπαθής οστεοπόρωση [226].

Άλλες παθολογικές καταστάσεις ,οι οποίες φαίνεται να επηρεάζουν τον ΛΙ του μυελού των οστών είναι οι διατροφικές διαταραχές ,στις οποίες περιλαμβάνονται παθήσεις ,όπως η νευρική ανορεξία και η παρατεταμένη δίαιτα (περιορισμός θερμιδικής πρόσληψης).Οι προαναφερθείσες καταστάσεις αφορούν συχνά νεαρά άτομα , με αποτέλεσμα να επηρεάζεται ο αναπτυσσόμενος σκελετός και να αυξάνεται η προδιάθεση για εμφάνιση οστεοπόρωσης κατά την ενήλικη ζωή. Η παρατεταμένη υποθρεψία συνδέεται με μείωση του σωματικού βάρους ,της μάζας του ΛΙ ,ωστόσο με αύξηση των λιποκυττάρων του μυελού των οστών .Τέλος παρατηρείται μείωση των επιπέδων σημαντικών ορμονών και αυξητικών παραγόντων ,όπως είναι η λεπτίνη και ο IGF-1.Σε περιπτώσεις νευρικής ανορεξίας έχει παρατηρηθεί διαταραχή της έκφρασης του συστήματος GH-IGF-1 ,παρόλο που τα επίπεδα της GH είναι υψηλά ,αναπτύσσεται ανοχή στην δράση της με επακόλουθη μείωση του IGF-1 και αύξηση της διήθησης του μυελού από λιποκύτταρα[227]. Η επίδραση της αυξημένης αδιπογένεσης του μυελού στον καταγματικό κίνδυνο παραμένει αμφιλεγόμενο ζήτημα.

Σε μελέτη που αφορά νεαρά κορίτσια ,πάσχοντα από νευρική ανορεξία ,παρατηρήθηκε πρόωρη μετατροπή του μυελού των οστών από ερυθρό (αιμοποιητικό) σε κίτρινο (λιπώδη) ,που πιθανώς να οφείλεται στην μεταβολή των επιπέδων ορμονών και λιποκινών[228]. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε μείωση των επιπέδων της λεπτίνης ,του IGF-1 ,των οιστρογόνων (συχνά η νευρική ανορεξία συνυπάρχει με δευτεροπαθή αμηνόρροια) και αυξημένα επίπεδα ενδογενών κορτικοειδών. Η διαφοροποίηση των μυελικών MSCs εκτρέπεται προς την κυτταρική σειρά των λιποκυττάρων με αποτέλεσμα να αλλοιώνονται τα χαρακτηριστικά μικροαρχιτεκτονικής του οστού [229].

Τέλος σε μία πρόσφατη πειραματική μελέτη , αναφέρεται ο πιθανός ρόλος του παράγοντα preadipocyte factor -1(Pref-1) στην διαφοροποίηση των MSCs του μυελού και στην αδιπογένεση σε άτομα πάσχοντα από νευρική ανορεξία .Ο παράγοντας Pref-1 είναι πρωτεΐνη που προσομοιάζει με τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF-like protein) και εκκρίνεται από τα MSCs και από πρόδρομα λιποκύτταρα ,αλλά και από άλλους ιστούς ,όπως είναι το ήπαρ ,γεγονός που καθιστά δύσκολο τον υπολογισμό των επιπέδων του. Αποτελεί αρνητικό ρυθμιστή της διαφοροποίησης των MSC τόσο προς οστεοβλάστες ,όσο και προς λιποκύτταρα ,ωστόσο παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα στα άτομα με νευρική ανορεξία και σχετίζεται με αυξημένη λιπώδη διήθηση του μυελού των οστών [230].

Μεταβολικές παθήσεις ,όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης ,σχετίζονται με αυξημένη λιπώδη διήθηση του οστικού μυελού ,κυρίως διά της αυξημένης έκφρασης του παράγοντα PPAR-γ από τα λιποκύτταρα [231]. Ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους ο ΣΔ οδηγεί σε οστική απώλεια και κατ'επέκταση σε δευτεροπαθή οστεοπόρωση ,είναι η αύξηση του ΛΙ του μυελού των οστών. Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενες ενότητες ,η αύξηση της έκφρασης του PPAR-γ ,η μείωση της ινσουλίνης και του IGF-1 ,οδηγούν σε εκτροπή της διαφοροποίησης των οστικών MSCs προς την λιποκυτταρική σειρά [232].Στον ΣΔ 1

, παρατηρείται αυξημένη γλυκόζη και μεταβολές στοιχείων του οστικού μικροπεριβάλλοντος ,όπως είναι η αύξηση φλεγμονωδών κυτοκινών (TNF-α) ,με αποτέλεσμα την αυξημένη απόπτωση των οστεοβλαστών και την επακόλουθη οστική απώλεια [233,234]. Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί η επίδραση των thiazolidinediones (TZD) στο πλαίσιο της φαρμακευτικής αντιμετώπισης του ΣΔ 2 .Οι TZD αποτελούν αγωνιστές του παράγοντα PPAR-γ ,ο οποίος ως γνωστόν αυξάνει τα επίπεδα της ινσουλίνης , βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο ,ενώ ρυθμίζει την διαφοροποίηση των MSCs υπέρ της αδιπογένεσης .Η αύξηση του ΛΙ του μυελού ,επηρεάζει την οστική πυκνότητα και προδιαθέτει σε αυξημένο καταγματικό κίνδυνο.Σε in vitro μελέτες οι TZD φαίνεται να επηρεάζουν τον ΛΙ του μυελού τόσο σε σπογγώδη ,όσο και σε φλοιώδη οστά ,ενώ σε in vivo μελέτες πιθανολογείται ότι δεν είναι σαφής η επίδραση στον οστικό μυελό και ότι υπάρχει σαφής διαβάθμιση στον βαθμό επίδρασης ανάμεσα στα διάφορα σκευάσματα [235] .

6.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

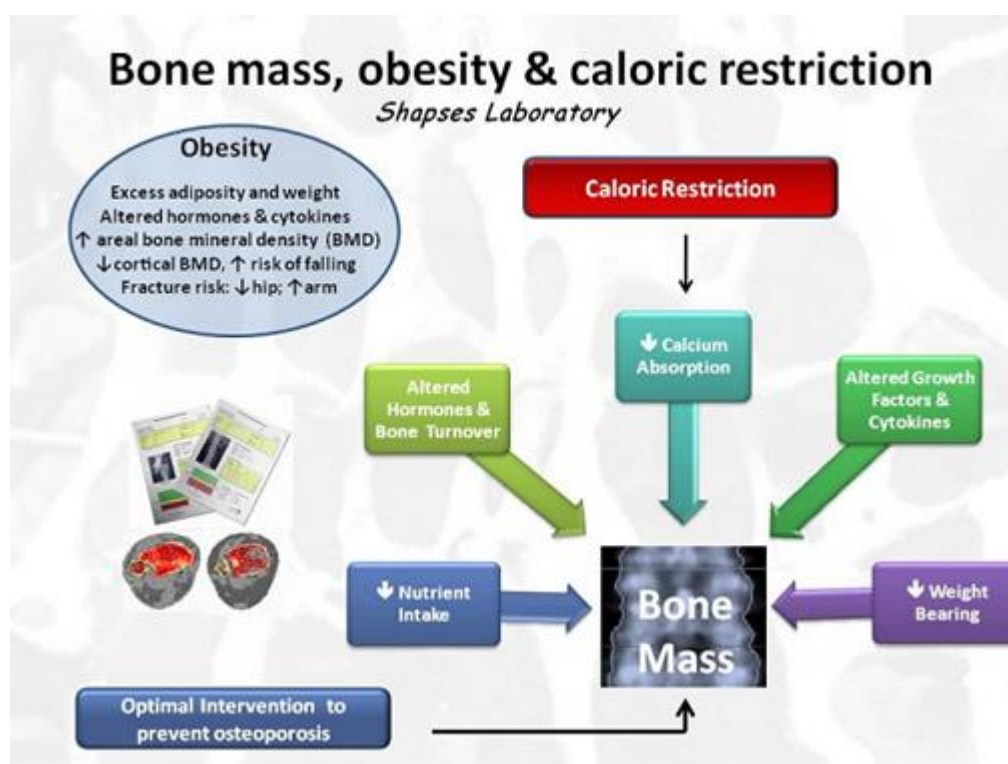
6.1 Επίδραση του λιπώδους ιστού στα οστά

Τα οστά και ο ΛΙ παρουσιάζουν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις ,για τις οποίες τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα ,είτε δεν καταλήγουν σε απόλυτα σαφή συμπεράσματα, είτε βρίσκονται ακόμα υπό διερεύνηση.Σε γενικές γραμμές η αλληλεπίδραση οστού και ΛΙ διακρίνεται σε συστηματική και τοπική .Το οστό υπόκειται σε ορμονική ρύθμιση ,εξαιτίας των λιποκινών που εκκρίνονται από τον ΛΙ ,επιβεβαιώνοντας έτσι τον ενδοκρινικό ρόλο του ΛΙ. Παράλληλα ο ΛΙ αλληλεπιδρά με τα οστά σε τοπικό επίπεδο στον μυελό των οστών .Οι εκκρινόμενες λιποκίνες και κυτοκίνες ασκούν αυτοκρινική και παρακρινική (σε παρακείμενα κύτταρα) δράση ,επηρεάζοντας διαδικασίες ,όπως η αδιπογένεση και η οστεοβλαστογένεση [236].

Σε υγιείς ενήλικες ,το σωματικό βάρος βρίσκεται υπό αυστηρό ρυθμιστικό έλεγχο,παρόλο που υπάρχουν ημερήσιες διακυμάνσεις στην πρόσληψη τροφής και στην κατανάλωση ενέργειας .Παράγοντες περιβαλλοντικοί ,ορμονικοί και διατροφικοί φαίνεται να επηρεάζουν το ΒΣ ,έτσι οι μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρουσιάζουν αύξηση του σωματικού τους βάρους εξαιτίας μείωσης του βασικού μεταβολισμού τους ,ορμονικών μεταβολών και μειωμένης φυσικής δραστηριότητας .Το σωματικό βάρος (ΒΣ) θεωρείται ότι επηρεάζει τόσο την οστική ανακατασκευή , όσο και την οστική πυκνότητα και έτσι έμμεσα αποτελεί ,μαζί με την ηλικία , σημαντικό παράγοντα κινδύνου για κατάγματα ισχίου και σπονδυλικά και για την ανάπτυξη μεταβολικών νόσων ,όπως είναι η οστεοπενία ,η οστεοπόρωση και η σαρκοπενία.

Τα τρία συστατικά του σωματικού βάρους αποτελούν η άλιπος ,η λιπώδης και η οστική μάζα ,με τις δύο πρώτες να αποτελούν το 95% του ΒΣ. Επίσης η άλιπος και η λιπώδης μάζα αποτελούν ξεχωριστούς προγνωστικούς δείκτες της οστικής μάζας. Η λιπώδης μάζα συνήθως εκφράζεται ως ποσοστό επί του συνολικού ΒΣ και οι επιδράσεις που ασκούνται στα οστά μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο αδρές κατηγορίες ,σε επιδράσεις εξαιτίας μηχανικού

φορτίου και σε επιδράσεις μη φόρτισης[237]. Διάφοροι μηχανισμοί επλέκονται στην αλληλεπίδραση του ΒΣ με τα οστά ,όπως είναι η επίδραση του βάρους των μαλακών μορίων στο μηχανικό φορτίο του σκελετού και η έκκριση ορμονών και πεπτιδίων από τα β-παγκρεατικά κύτταρα ,αλλά και από τα λιποκύτταρα. Το ποσοστό της λιπώδους μάζας σχετίζεται και με την οστική πυκνότητα ,αν διανοηθεί κανείς ότι το ποσοστό του ΛΙ παρουσιάζει τέτοιες διακυμάνσεις μεταξύ των ατόμων, όπου η αύξηση του ΛΙ συνεπάγεται προσαρμογή της BMD ,προκειμένου να ανταπεξέλθει ο σκελετός στα αυξημένα φορτία (αυξημένο ΒΣ). Σύμφωνα με παλαιότερη βιβλιογραφία , ο ΛΙ αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για τα περισσότερα οστεοπορωτικά κατάγματα ,διαπίστωση η οποία φαίνεται να αμφισβητείται από τα νεότερα πειραματικά δεδομένα .Η ορμονική αλληλεπίδραση του ΛΙ με τα οστά έχει περιγραφεί σε προηγούμενο κεφάλαιο .



ΕΙΚ.6-1 : Επίδραση της παχυσαρκίας στην οστική μάζα και αντιστρόφως οι επιδράσεις του περιορισμού της θερμιδικής πρόσληψης .Τόσο η παχυσαρκία ,όσο και η μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής επηρεάζει την οστική μάζα ,μέσω μεταβολών στα επίπεδα των ορμονών ,του απορροφήσιμου ασβεστίου και των λοιπών θρεπτικών στοιχείων ,των κυτοκινών και του μηχανικού φορτίου.

Σε μελέτη που αφορά υγιείς μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ,αποδεικνύεται ότι η περιοχική BMD σχετίζεται αναλόγως με το ΒΣ ,την BMI και τη λιπώδη μάζα ,αλλά δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική σχέση με την άλιπο μάζα .Αυτή η επίδραση μελετήθηκε σε μη φορτιζόμενες ,αλλά και σε φορτιζόμενες (οσφυϊκοί σπόνδυλοι ,εγγύς μηριαίο οστό) περιοχές του σκελετού ,έτσι ώστε να εκτιμηθεί και ο παράγοντας του μηχανικού φορτίου.Στην συγκεκριμένη μελέτη ,τα αποτελέσματα στηρίζονται σε μετρήσεις DEXA (απορροφησιομετρία διπλής ενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ) και προέκυψε ότι η λιπώδης μάζα συνδέεται με την BMD ,ως ανεξάρτητος παράγοντας σε κάθε σκελετική θέση ,ότι αυτή η σχέση σχετίζεται με το

φύλο (ισχυρή συσχέτιση στις γυναίκες), με την ορμονική κατάσταση (ισχυρότερη συσχέτιση μεταεμμηνοπαυσιακά) και το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας (ισχυρότερη συσχέτιση σε έλλειψη δραστηριότητας) [238].

Στα ίδια συμπεράσματα καταλήγουν και άλλες μελέτες που στηρίζουν τα συμπεράσματά τους σε μετρήσεις του όγκου του σπογγώδους οστού σε μετακάρπια οστά ,σε αναλύσεις κνήμης και κερκίδας με τη μέθοδο της ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας ,αλλά και με υπερηχογραφικές μετρήσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αναλύσεις που αφορούν μη φορτιζόμενες σκελετικές περιοχές (κερκίδα και μετακάρπια) αποδεικνύουν ότι η συσχέτιση LI και BMD δεν δικαιολογείται μόνο από την αντιδραστική προσαρμογή του σκελετού στο αυξημένο φορτίο .Λιγότερες μελέτες αφορούν τα παιδιά και γενικότερα τον αναπτυσσόμενο σκελετό ,όπου τα συμπεράσματα δεν είναι σαφή και σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να προσαρμόζονται με το ύψος ,πιθανώς το φύλο (τα κορίτσια θεωρούνται ορμονικά πιο ώριμα σε σχέση με τα αγόρια για δεδομένη ηλικία) και την ηλικία. Πιθανολογείται ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της λιπώδους και της οστικής μάζας ,είτε λόγω της επίδρασης της εκκρινόμενης λεπτίνης στην διέγερση της σκελετικής ανάπτυξης ,είτε της αντιδραστικής οστικής ανάπτυξης (αυξημένα φορτία).

6.2 Λιπώδης ιστός και καταγματικός κίνδυνος

Η συσχέτιση του σωματικού βάρους και κατά συνέπεια του ποσοστού του λιπώδους ιστού με τον καταγματικό κίνδυνο,αποτελεί αντικείμενο αρκετών μελετών .Τα αποτελέσματα των περισσότερων συνοψίζονται σε μία μετα-ανάλυση ,όπου αναδεικνύεται σαφώς ότι ο υψηλός BMI είναι προστατευτικός έναντι συνολικών καταγμάτων ,οστεοπορωτικών ,αλλά και καταγμάτων ισχίου ανεξαρτήτως φύλου. Όσον αφορά όλα τα κατάγματα ,εκτός αυτών του ισχίου ,σχετίζονται με την επίδραση του ΒΣ με την οστική πυκνότητα ,ενώ στα κατάγματα ισχίου η επίδραση αυτή είναι ανεξάρτητη της BMD [239]. Παρόμοια αποτελέσματα επίδρασης του BMI σε σπονδυλικά κατάγματα εξάγονται σε μελέτη που αφορά ευρωπαϊκούς πληθυσμούς ,όπου η επίπτωση της σπονδυλικής παραμόρφωσης σε δεδομένη χώρα σχετίζεται άμεσα με τον μέσο BMI. Αντίστοιχα η μελέτη των οστεοπορωτικών καταγμάτων απέδειξε ότι σε ελλιποβαρή άτομα αυξάνεται ο κίνδυνος κατάγματος ισχίου δύο φορές και ότι η άλιπος και λιπώδης μάζα συνεισφέρουν σε αυτό το αποτέλεσμα με το ίδιο ποσοστό.

Αντιφατικά συμπεράσματα προκύπτουν σε μελέτες που αφορούν γυναίκες στην Γαλλία και αντίστοιχα άνδρες στην Κίνα .Σύμφωνα με μετρήσεις DEXA υπονοείται η άλιπος και η λιπώδης μάζα ,όπου μόνο η λιπώδης μάζα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τα κατάγματα ισχίου .Τα κατάγματα αντιβραχίου δεν φαίνεται να σχετίζονται με το σωματικό βάρος ,ενώ αποτελούν μη φορτιζόμενες περιοχές του σώματος και το αυξημένο σωματικό βάρος αποτελεί αιτία του κατάγματος ,λόγω αυξημένου φορτίου την στιγμή της πτώσης .Τέλος στα παιδιά και γενικότερα στον αναπτυσσόμενο σκελετό το σωματικό βάρος αποτελεί παράγοντα καταγματικού κινδύνου ,αφού η εναπόθεση λιπώδους ιστού δεν συμβαδίζει με αντίστοιχη οστική ανάπτυξη [60].

6.3 Επίδραση της παχυσαρκίας στα οστά

Το σωματικό βάρος και ο λιπώδης ιστός συγκεκριμένα ,αποτελούν σημαντικό ρυθμιστικό παράγοντα της οστικής πυκνότητας και του καταγματικού κινδύνου .Η παχυσαρκία ,σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες ,θεωρήθηκε προστατευτική έναντι της οστεοπόρωσης .Μάλιστα σε μελέτη που αφορά τις Η.Π.Α ,διαπιστώθηκε ότι η αύξηση του BMI κατά 10 μονάδες (από το φυσιολογικό ΒΣ προς τα επίπεδα της παχυσαρκίας) είναι ικανή να οδηγήσει σε αύξηση της οστικής πυκνότητας από τα επίπεδα της οστεοπενίας προς τις φυσιολογικές τιμές [240]. Σήμερα όμως η εκσεσημασμένη ανάπτυξη του λιπώδους ιστού ,στο πλαίσιο της παχυσαρκίας ,θεωρείται ότι ασκεί αρνητική επίδραση στο οστό [241].

Εκτός από την προαναφερόμενη κοινή προγονική προέλευση του οστεοβλάστη και του λιποκυττάρου ,όπου η παχυσαρκία επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη των λιποκυττάρων εις βάρος των κυττάρων της οστεοβλαστικής σειράς ,πολλοί μηχανισμοί εμπλέκονται σε αυτή την αλληλεπίδραση .Η παχυσαρκία θεωρείται ότι αυξάνει την χρόνια φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού , επηρεάζει την έκκριση των λιποκινών ,ενώ η αυξημένη πρόσληψη λιπαρών τροφών συνδέεται με ελαττωμένη απορρόφηση ασβεστίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα και κατά συνέπεια μειωμένο οστικό σχηματισμό.

6.3.1 Παχυσαρκία : ορισμός - γενικά χαρακτηριστικά

Η παχυσαρκία ορίζεται ως η παθολογική εκείνη κατάσταση κατά την οποία παρατηρείται αυξημένο σωματικό βάρος για δεδομένο ύψος .Χρησιμοποιώντας τον δείκτη μάζας σώματος BMI (βάρος σώματος σε Kg/ (ύψος σε m)²),ο οποίος σχετίζεται άμεσα με το συνολικό ποσοστό ΛΙ ,προκύπτει μία ταξινόμηση ,όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα :

BMI(Kg/m ²)	ταξινόμηση
< 18,5	Λιποβαρής
18,5 - 25	Φυσιολογικό
25 - 30	Υπέρβαρος
30 - 35	Παχυσαρκία 1ου βαθμού
35 - 40	Παχυσαρκία 2ου βαθμού
> 40	Παχυσαρκία 3ου βαθμού

Άλλο τρόπο εκτίμησης του ποσοστού του ΛΙ του σώματος αποτελεί η αναλογία της περιφέρειας ισχίων/μέσης ,ενώ υπάρχουν και συστήματα αξιολόγησης σε σχέση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο .Θα πρέπει ωστόσο να τεθεί υπόψη ότι σε παιδιά και εφήβους είναι σχετικά δύσκολο να οριστεί η παχυσαρκία με βάση την παραπάνω ταξινόμηση , αφού το υγιές βάρος διαφέρει αναλόγως της ηλικίας και του φύλου .Σε αυτές τις περιπτώσεις θεωρούμε ως παχύσαρκο ,το άτομο του οποίου το βάρος υπερβαίνει την 95η εκατοστιαία θέση στην κλίμακα βάρους. Τροποποιήσεις στον ορισμό της παχυσαρκίας αναφέρονται στην

βιβλιογραφία των χειρουργικών ειδικοτήτων ,όπου η τρίτου βαθμού παχυσαρκία ,υποδιαιρείται σε τρεις επιπλέον κατηγορίες :

A)BMI >35 ή >40 κατά άλλους χαρακτηρίζεται ως σοβαρή

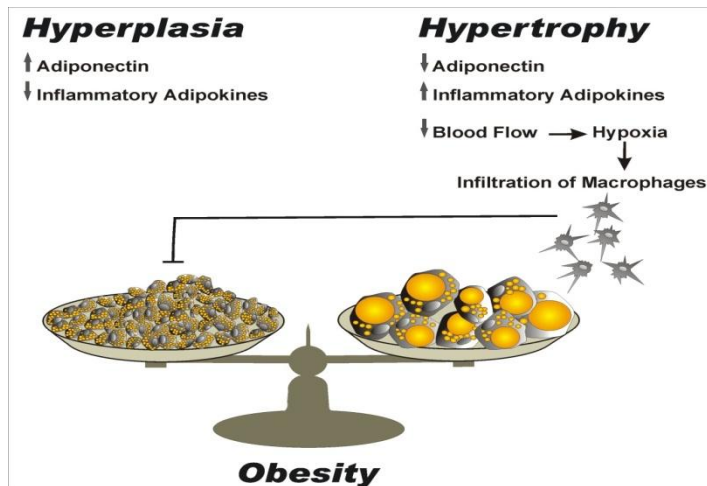
B)BMI >35 παχυσαρκία σχετιζόμενη με παθολογικές καταστάσεις και BMI 40 - 45 νοσογόνος παχυσαρκία

Γ)BMI >50-55 “υπέρ” -παχυσαρκία

Τέλος διαφοροποιήσεις παρατηρούνται και μεταξύ των διάφορων εθνικοτήτων .Συγκεκριμένα σε Ασιατικούς πληθυσμούς η αρνητική επίδραση της παχυσαρκίας εμφανίζεται σε τιμές BMI μικρότερες από αυτές τις Καυκάσιες φυλής ,ενώ στην Ιαπωνία η παχυσαρκία ορίζεται με BMI >25 και στην Κίνα με BMI >28[242]. Προκειμένου να μελετηθεί η επίδραση του σωματικού βάρους και κατ'επέκταση των συστατικών αυτού (λιπώδης και άλιπος μάζα) στον οστικό μεταβολισμό προέκυψαν κάποια ερωτήματα ,όσον αφορά τις παραμέτρους εκείνες που θα πρέπει να υπολογίζουμε ,έτσι ώστε να προκύπτουν ασφαλή και αξιόπιστα συμπεράσματα. Το ζητούμενο είναι ο υπολογισμός αυτών των παραμέτρων να μπορεί να αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την οστική πυκνότητα (BMD) ,με τη βοήθεια της οποίας γίνεται η εκτίμηση της επίδρασης στο οστό. Διάφορες μελέτες έχουν εκπονηθεί με αυτό το αντικείμενο ,με αμφιλεγόμενα και αντικρουόμενα αποτελέσματα ,από τις οποίες προκύπτει ,ότι κάποιες από αυτές θεωρούν τον BMI ως κατάλληλο δείκτη ,κάποιες άλλες θεωρούν ως καταλληλότερο δείκτη το σωματικό βάρος .Στις περισσότερες όμως γίνεται ευρεία χρήση του BMI[243].

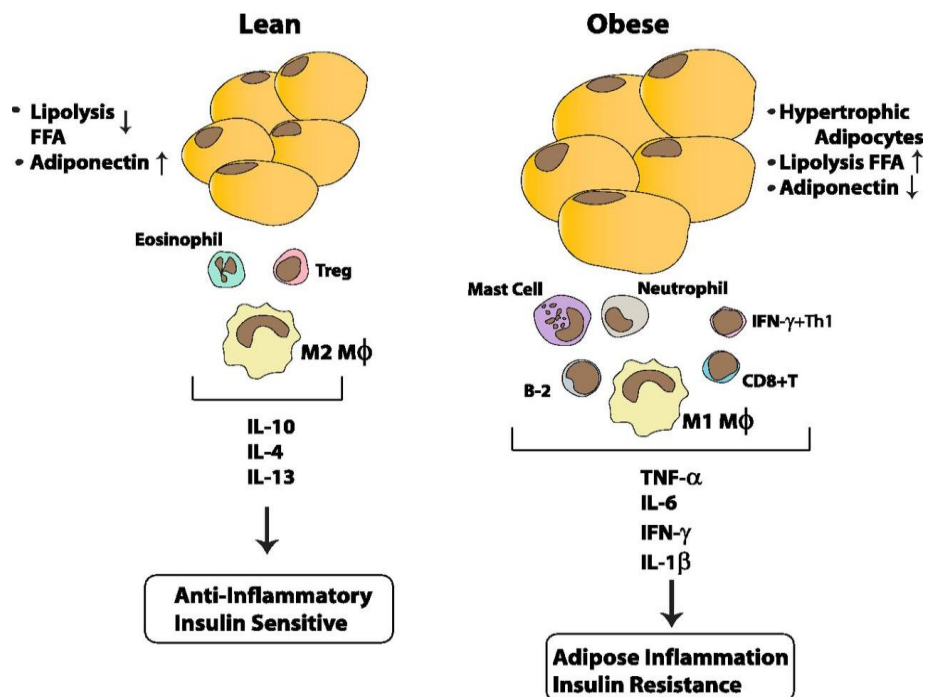
6.3.2 Επίδραση της παχυσαρκίας στον λιπώδη ιστό

Η παχυσαρκία επιφέρει αλλαγές στον λιπώδη ιστό σε δομικό μορφολογικό και λειτουργικό επίπεδο ,κάποιες από τις οποίες δεν είναι αναστρέψιμες με την απώλεια βάρους .Κατά την κατάσταση της παχυσαρκίας ,παρατηρείται αυξημένη εναπόθεση ΛΙ στα περισσότερα όργανα και ιστούς ,ενώ αναπτύσσεται και ανοχή στην δράση της ινσουλίνης. Έτσι λοιπόν παρατηρείται αύξηση του μεγέθους των περισσότερων εναποθέσεων .γεγονός που γίνεται εμφανές από την προαναφερθείσα αναλογία περιφέρειας ισχίων/μέσης ,λόγω αυξημένης λιπώδους διήθησης του ήπατος και αύξησης του σπλαχνικού κυρίως ΛΙ .



ΕΙΚ.6-2 : Επίδραση της παχυσαρκίας στα λιποκύτταρα και η ισορροπία μεταξύ της παρατηρούμενης υπερπλασίας και υπερτροφίας αυτών.

Τα λιποκύτταρα ,στα παχύσαρκα άτομα ,αυξάνονται σε αριθμό (υπερπλασία) ,αλλά και σε μέγεθος (υπερτροφία) ,ενώ ο ΛΙ διηθείται από μονοπύρρηνα κύτταρα .Ο ρυθμός σχηματισμού και απόπτωσης αυξάνεται κατά την περίοδο αύξησης του σωματικού βάρους. Παρατηρείται διαταραχή στην νεύρωση του ΛΙ και συγκεκριμένα θεωρείται ότι η απόκριση των νορ-αδρενεργικών ινών στο ερέθισμα της απορρόφησης της τροφής είναι μειωμένη ,όπως διαταράσσεται και η λειτουργία των αδρενεργικών υποδοχέων .Μειωμένη εμφανίζεται και η αγγείωση του ΛΙ κατά την παχυσαρκία ,αφού ελαττώνεται ο ρυθμός της αιματικής ροής ,η πυκνότητα των αιμοφόρων αγγείων καθώς και η διαπερατότητα των τριχοειδών .



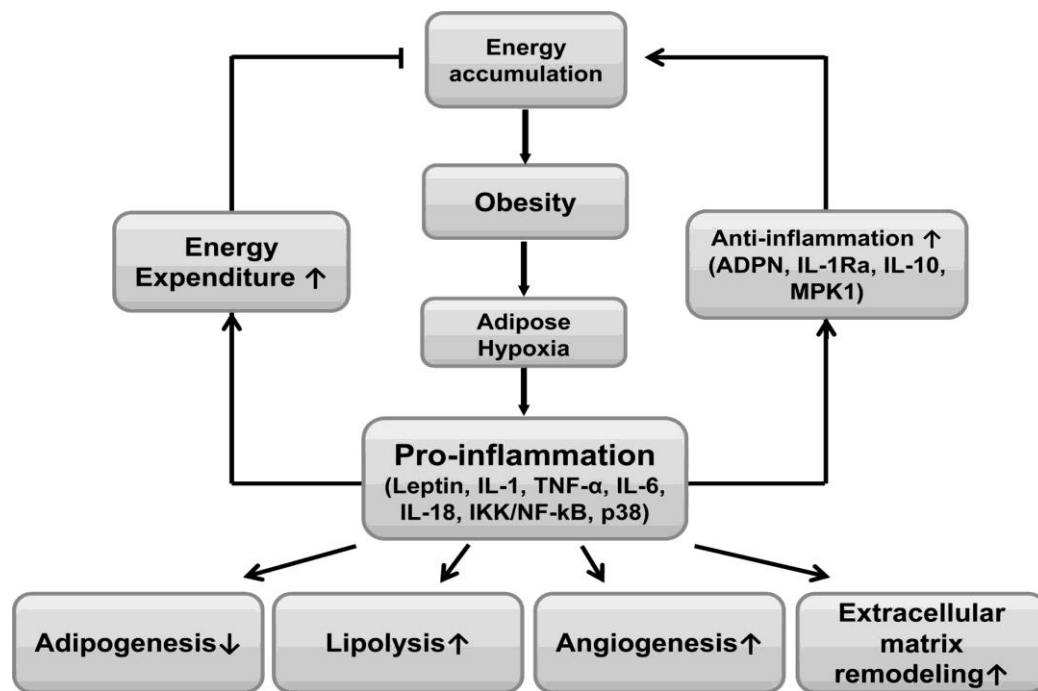
ΕΙΚ.6-3 : Συγκριτικές διαφορές στα λιποκύτταρα σε φυσιολογικά και παχύσαρκα άτομα ,όπου στα δεξιά του σχεδιαγράμματος φαίνεται η αύξηση του μεγέθους ,η μεταβολή στην έκκριση λιποκινών και η συσσώρευση μακροφάγων .

Η παχυσαρκία αποτελεί ,επίσης δείκτη κάποιων παραγόντων διαβίωσης ,όπως είναι το επίπεδο της σωματικής άσκησης και οι διατροφικές μας συνήθειες ,οι οποίοι σχετίζονται με

την οστική πυκνότητα. Τα επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα (LDL,HDL,ολική χοληστερόλη) εμφανίζονται χαρακτηριστικά αυξημένα στα παχύσαρκα άτομα .Επιπλέον τα αυξημένα επίπεδα LDL σύμφωνα με κάποιες μελέτες συσχετίζονται με αυξημένη επίπτωση οστεοπενίας .Τα αυξημένα προϊόντα οξείδωσης των λιπιδίων αναστέλλουν την διαφοροποίηση των προ-οστεοβλαστών και την επιμετάλλαση in vitro και του οστικού σχηματισμού in vivo. Αντιστρόφως σε άλλη μελέτη ,όπου παρατηρήθηκε η επίδραση της χρήσης στατινών ,ως μέσο για την μείωση των επιπέδων των λιπιδίων ,στον οστικό μεταβολισμό , διαπιστώθηκε μείωση του ρυθμού οστικής απώλειας και ελάττωση της επίπτωσης καταγμάτων .Οι στατίνες φαίνεται ότι σχετίζονται με ήπια αύξηση της οστεοκαλσίνης χωρίς να επηρεάζονται τα παράγωγα αποδόμησης του κολλαγόνου I ,με απώτερο αποτέλεσμα την διαταραχή της επίδρασης των λιπιδίων στην λειτουργία των οστεοβλαστών[244].

6.3.3 Παχυσαρκία και φλεγμονώδης αντίδραση

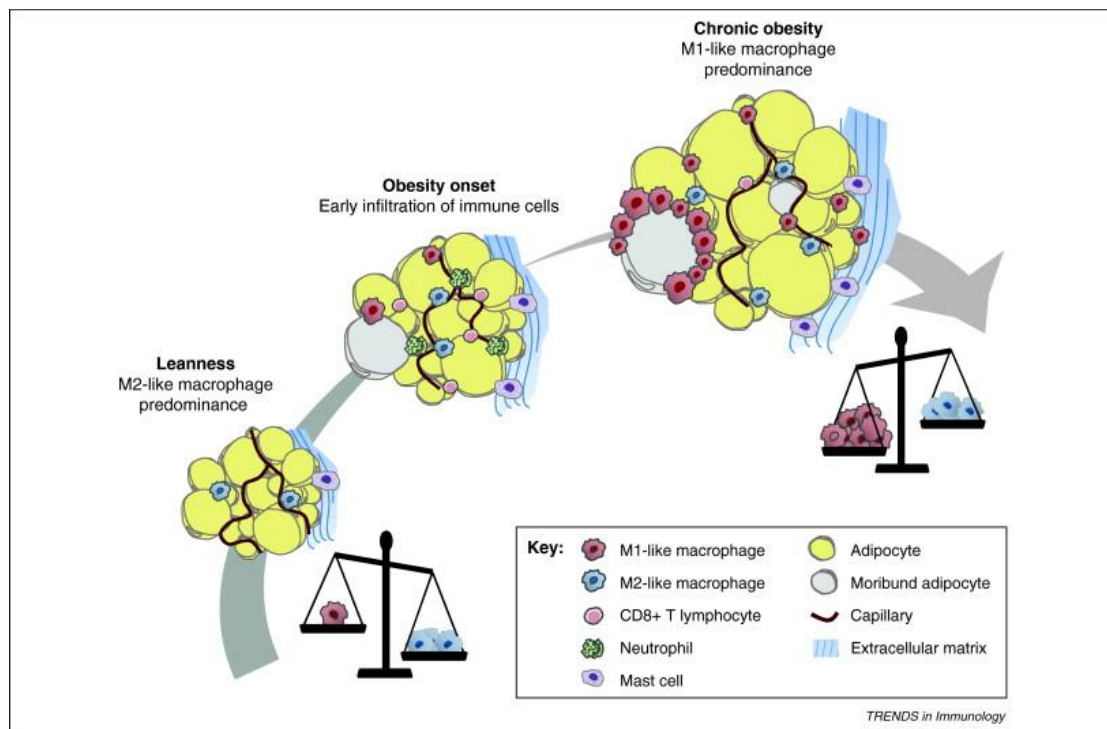
Η παχυσαρκία σχετίζεται με την ύπαρξη ήπιας χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης ,γεγονός που έγινε αντιληπτό αρχικά με τη μελέτη παχύσαρκων πειραματόζωων ,στα οποία παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα του προφλεγμονώδους παράγοντα TNF-α .Κύριο ρόλο στην ανάπτυξη αυτής της φλεγμονώδους διεργασίας διαδραματίζει ο λευκός ΛΙ ,ενώ θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη μας την συσχέτιση της παχυσαρκίας με νόσους ,όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση και ο ΣΔ 2 .Για όλες τις προαναφερθείσες νόσους θεωρείται υπεύθυνη η υπέρμετρη συγκέντρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και η αυξημένη διήθηση των διάφορων ιστών από ΛΙ .Η αυξημένη έκκριση ιντερλευκινών και κυτοκινών ,όπως είναι οι παράγοντες PAI-1,MCP-1,IL-8,IL-6,IL-1, NGF ,VEGF ,αποτελεί απόδειξη της ύπαρξης αυτής της ήπιας χρόνιας φλεγμονής και παράγονται από τους περισσότερους κυτταρικούς πληθυσμούς του ΛΙ και όχι μόνο από τα λιποκύτταρα ,σε αντίθεση με τις λιποκίνες (π.χ. λεπτίνη,αδιπονεκτίνη),οι οποίες παράγονται κυρίως από τα λιποκύτταρα[245]. Ο πιο αναλυτικά μελετημένος φλεγμονώδης παράγοντας είναι ο TNF-α και μάλιστα αυξημένα επίπεδα του TNF-α ,ανευρίσκονται σε πειραμτικά ζωικά μοντέλα αλλά και σε παχύσαρκους ανθρώπους ,συγκριτικά με άτομα χαμηλού σωματικού βάρους. Εν συνεχεία με την ανακάλυψη της λεπτίνης ,μιας λιποκίνης εκκρινόμενη κυρίως από τα λιποκύτταρα ,ήταν πιο εύκολο να μελετηθεί ο ενδοκρινικός ρόλος του ΛΙ .



ΕΙΚ.6-4 : Μηχανισμοί επίδρασης της παχυσαρκίας στην έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών ,στην διαχείριση του ενεργειακού ισοζυγίου .

Έκτοτε είναι πολυάριθμες οι μελέτες ,από τις οποίες εξάγονται πειραματικά, επιδημιολογικά και κλινικά συμπεράσματα ,που επιβεβαιώνουν την συσχέτιση της παχυσαρκίας με αυξημένη χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση ,διαταραγμένη έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών ,αυξημένα επίπεδα παραγόντων οξείας φάσης και ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών φλεγμονής και την ευρύτερη συσχέτιση με σχετιζόμενες με την παχυσαρκία νοσογόνους οντότητες .Είναι γεγονός ,ότι στην παχυσαρκία είναι έκδηλη η αυξημένη διήθηση του ΛΙ με μακροφάγα ,τα οποία εκκρίνουν πολυάριθμους φλεγμονώδεις παράγοντες .Τα λιποκύτταρα παχύσαρκων ατόμων φαίνεται να παράγουν μεγαλύτερα ποσά κυτοκινών ,όπως είναι η IL-6,η CRP .

Σχετικά με τις λιποκίνες ,η φυσιολογική δράση των οποίων περιγράφηκε στα αρχικά κεφάλαια ,στην παχυσαρκία παρατηρείται διαταραγμένη έκκριση αυτών .Λόγω της αύξησης του ΛΙ,θεωρούμε ότι αυξάνεται και η ανά μονάδα επιφάνειας ποσότητα αυτών .Συγκεκριμένα σε παχύσαρκα άτομα παρατηρείται αύξηση των επιπέδων λεπτίνης ,η οποία με την σειρά της ευοδώνει περαιτέρω την φλεγμονή ,ενώ μειώνονται τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης ,η οποία ασκεί αντίθετη δράση από αυτή της λεπτίνης σχετικά με την φλεγμονή .Μάλιστα σε πολυκεντρική μελέτη ,αναφέρεται η ,αυξανόμενη του BMI. Σε παρόμοια μελέτη ,αναφέρονται ανάλογα συμπεράσματα σχετικά με τα επίπεδα CRP, IL-6, λεπτίνης ,τα οποία σχετίζονται αναλόγως με την αύξηση του ΛΙ[244].



ΕΙΚ.6-5 : Η παχυσαρκία ενεργοποιεί τη συσσώρευση και ενεργοποίηση μακροφάγων και άλλων κυτταρικών πληθυσμών του ανοσοποιητικού συστήματος. Σχηματίζονται δομές δικην 'στέμματος' από μακροφάγα, τα οποία περιβάλλουν τα λιποκύτταρα και διαταράσσουν την λειτουργία τους. Δεδομένης της αύξησης του λιπώδους ιστού, παρουσιάζεται και μείωση της αγγείωσης του ΛΙ.

6.3.4 Επίδραση της παχυσαρκίας στην οστική ανακατασκευή και στον μεταβολισμό

Η οστική ανακατασκευή συνιστά την σύζευξη δύο ξεχωριστών διαδικασιών, της οστικής απορρόφησης και του οστικού σχηματισμού, οι οποίες βρίσκονται σε μια δυναμική ισορροπία, προκειμένου να διασφαλίζεται η ομοιόσταση των οστών. Σε κάθε δεδομένη στιγμή, η ισορροπία αυτή αντικατοπτρίζεται από την εκάστοτε οστική μάζα. Ο αριθμός και η λειτουργική δεινότητα των διάφορων οστικών πληθυσμών είναι ηλικιο-εξαρτώμενα και συγκεκριμένα, αυξανόμενης της ηλικίας, αυξάνεται ο αριθμός και ενισχύεται η λειτουργία των οστεοκλαστών, ενώ το ακριβώς αντίθετο συμβαίνει στους οστεοβλάστες.

Η επαγόμενη από την παχυσαρκία χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση και η αύξηση των επιπέδων των κυτοκινών TNF-α, IL-1, IL-6, σχετίζεται με αυξημένη οστική απορρόφηση και εν δυνάμει οστική απώλεια, ειδικά σε ασθενείς πάσχοντες από φλεγμονώδεις νόσους, π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα. Επίσης τα αυξημένα επίπεδα αυτών των κυτοκινών είναι πρωταρχικοί ρυθμιστές του μηχανισμού ανάπτυξης οστεοπενίας και οστεοπόρωσης, ενώ σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εμπλέκονται στην παρατηρηθείσα αυξημένη οστική απώλεια. Οι κυτοκίνες μέσω του μονοπατιού των παραγόντων RANKL/RANK/OPG προάγουν την ενίσχυση της οστεοκλαστικής λειτουργίας. Ειδικά σε πειραματική μελέτη επιμύων, οι οποίοι παρουσίαζαν είτε έλλειψη των υπεύθυνων γονιδίων για την έκφραση της IL-1β και του TNF-α, είτε υπερέκφραση ενός διαλυτού μορίου ανταγωνιστή του TNF-α, με ικανότητα όμως

σύνδεσης στον αντίστοιχο υποδοχέα ,παρατηρήθηκε ότι όταν τα πειραματόζωα υπεβλήθησαν σε ωοθηκεκτομή ,δεν παρατηρήθηκε η αναμενόμενη ταχεία οστική απώλεια .

Η αύξηση του ΛΙ στο πλαίσιο της παχυσαρκίας ,σε παλαιότερες μελέτες θεωρήθηκε ότι αποτελούσε προστατευτικό παράγοντα ,έναντι της οστεοπόρωσης ,αφού το αυξημένο μηχανικό φορτίο είναι γνωστό ότι διεγείρει τον οστικό σχηματισμό αφού ελαττώνει την απόπτωση , ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τον πολλαπλασιασμό οστεοβλαστών ,αλλά και οστεοκυττάρων διά του σηματοδοτικού μονοπατιού Wnt/ β -catenin . Βασιζόμενοι ,όμως σε νεότερα δεδομένα ,η εκσεσημασμένη αύξηση του ΛΙ σχετίζεται με μειωμένη οστική πυκνότητα και επιμετάλλωση. Σε μελέτη νεαρών γυναικών(μεταεφηβική ηλικία) ,το ποσοστό της λιπώδους μάζας φαίνεται να συνδέεται με την επιτευχθείσα κορυφαία τιμή οστικής πυκνότητας .

Στις περισσότερες πειραματικές μελέτες με αντικείμενο την αλληλεπίδραση του λιπώδους ιστού με τον οστικό μεταβολισμό χρησιμοποιεί σαν πειραματικά μοντέλα παχυσαρκίας επιμύιες με έλλειψη έκφρασης του υπεύθυνου γονιδίου για την λεπτίνη (ob^{-}/ob^{-}).Σε μελέτη παχύσαρκων επιμύιων ,σε σύγκριση με λιποβαρή άτομα ,παρατηρήθηκαν στο μηριαίο οστό ,μειωμένη BMD ,μειωμένη πυκνότητα φλοιώδους οστού και μειωμένος όγκος σπογγώδους οστού .Η παχυσαρκία φαίνεται ότι επηρεάζει την μικροαρχιτεκτονική του οστού ,σε δείγμα ανδρικού πληθυσμού .Ορμονικές διαταραχές που συνοδεύουν την ανδρική παχυσαρκία (μείωση GH και τεστοστερόνης) επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα του σπογγώδους οστού ,ενώ η αύξηση των οιστρογόνων ασκούν προστατευτική δράση .Τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων ,παραθορμόνης και παγρεατικών πεπτιδίων (ινσουλίνη , αμυλίνη, πρεπτίνη) και μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D και SHBG ,η φυσιολογική επίδραση των οποίων στον οστικό μεταβολισμό έχει περιγραφεί σε προηγούμενη ενότητα[244,245]. Τέλος τα επίπεδα του IGF-1 επηρεάζουν θετικά τα μηχανικά χαρακτηριστικά του φλοιώδους οστού[246] .

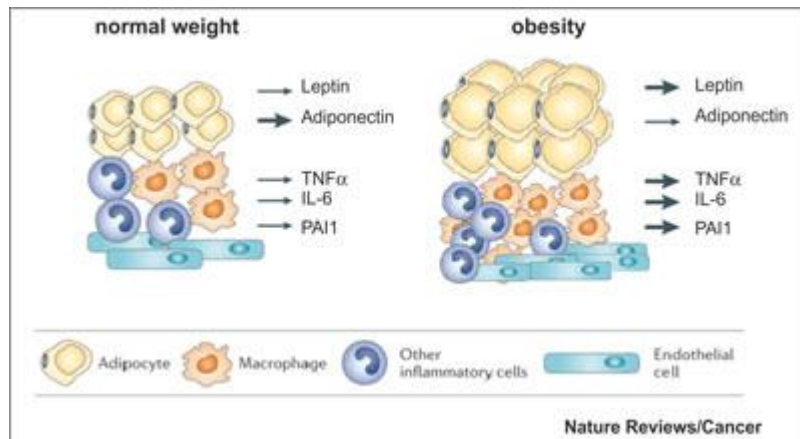
Πιθανολογείται ότι η θετική επίδραση του μηχανικού φορτίου (αύξηση ΒΣ) ,δεν είναι αρκετή για να υπερκαλύψει την αρνητική επίδραση της παχυσαρκίας στο οστό .διαπίστωση η οποία βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση .Τα συμπεράσματα των μελετών που αφορούν πειραματόζωα είναι σαφέστερα αυτών που αφορούν ανθρώπινες κλινικές μελέτες .Από μετα-ανάλυση 44 μελετών , η οποία αφορά άνδρες ,προ-εμμηνοπαυσιακές και μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ,συγκρίνεται η επίδραση της άλιπου και της λιπώδους μάζας συγκριτικά στην οστική πυκνότητα .Προκύπτει ότι η επίδραση της άλιπου σε σχέση με την λιπώδη μάζα είναι πιο ισχυρή σε άνδρες και σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (υπαίνισσοντας συμμετοχή της φυσικής δραστηριότητας),ενώ δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [247].

Κάποιες μελέτες παρουσιάζουν διαφορά στην αλληλεπίδραση παχυσαρκίας και σκελετού ,ανάλογα με την φυλετική προέλευση του ατόμου ,όπου για παράδειγμα η παχυσαρκία συνδέεται αρνητικά σε γυναίκες της μαύρης φυλής ,ενώ το αντίθετο παρατηρείται σε λευκές γυναίκες .Επιπλέον παρατηρείται θετική συσχέτιση της αύξησης του σπλαχνικού ΛΙ σε άτομα λευκής φυλής ,ενω δεν παρατηρείται κάποια σχέση σε άτομα της μαύρης φυλής

αντίστοιχα [248]. Η ανθρώπινη παχυσαρκία αποτελεί πολυπλόκη κατάσταση ,δεδομένου ότι περιλαμβάνει την υπέρμετρη κατανάλωση πλούσιους θρεπτικών μορίων ,όπως είναι οι πρωτεΐνες και τα μεταλλικά στοιχεία.

Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν την αύξηση του ΛΙ ,μέσω της πρόσληψης τροφών υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, και την επίδραση αυτών στον οστικό μεταβολισμό ,αναφέρονται σε παχύσαρκα πειραματόζωα ,κυρίως τρωκτικά .Διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ,φαίνεται ότι σχετίζεται με διαταραχές στην απορρόφηση του ασβεστίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα ,δεδομένου ότι η περίσσεια των ελεύθερων λιπαρών οξέων σχετίζεται με την δημιουργία μη απορροφήσιμων και μη διαλυτών συμπλόκων με το ασβέστιο ,με αποτέλεσμα τον μειωμένο οστικό σχηματισμό[249] .Χαρακτηριστικά αναφέρεται σε πειραματική μελέτη ,ότι με χορήγηση τροφών υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ,σε τρωκτικά για ένα χρονικό διάστημα 14 εβδομάδων ,παρατηρήθηκε μείωση του όγκου και του αριθμού των οστικών δοκίδων του σπογγώδους οστού σε τμήματα κνήμης ,σημαντική αύξηση του ΒΣ ,καθώς και αύξηση βιοχημικών δεικτών οστικού σχηματισμού .Οι παραπάνω δομικές μεταβολές σχετίζονται με αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης στον ορό ,καθώς και της TRAP και της αναλογίας των παραγόντων RANKL/OPG .Παρουσιάζεται λοιπόν αύξηση του αριθμού των οστεοκλαστών , αλλά και της οστεοκλαστικής δραστηριότητας γενικότερα , η οποία συνδέεται με μείωση της έκκρισης της IL-10 ,η οποία ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση .Τέλος παρατηρείται αύξηση του ΛΙ του μυελού των οστών ,όπως και της έκφρασης του παράγοντα PPAR-γ ,της cathepsin k και των κυτοκινών IL-6,TNF-α.

Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία ,η παχυσαρκία δύναται να οδηγήσει σε μείωση της οστεοβλαστογένεσης και στην παράλληλη αύξηση της αδιπογένεσης ,δεδομένης της κοινής προγονικής προέλευσης αυτών των πρόδρομων κυττάρων από τα MSCs .Στον αντίποδα η αύξηση του ΒΣ ,η οποία και συνεπάγεται την αύξηση του μηχανικού φορτίου των οστών επάγει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και ταυτόχρονα καταστέλλει την αδιπογένεση ,είτε περιορίζοντας την έκφραση του PPAR-γ ,είτε διεγείροντας την έκφραση ενός σηματοδοτικού μονοπατιού ,διά της β-κατενίνης. Ένας άλλος μηχανισμός επίδρασης της παχυσαρκίας στον οστικό μεταβολισμό ,είναι η έμμεση δράση των εκκρινόμενων λιποκινών στα οστικά κύτταρα. Συγκεκριμένα υπάρχουν αρκετές αναφορές στην δράση της λεπτίνης , τα επίπεδα της οποίας εμφανίζονται αυξημένα στα παχύσαρκα άτομα .Σε μοντέλα πειραματόζωων ,μελετήθηκε η δράση της λεπτίνης (κεντρική και περιφερική) και διαπιστώθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα αυτής συνδέονται αρνητικά με την οστική μάζα και θετικά με την διήθηση του ΛΙ από μακροφάγα .Αντιθέτως η παχυσαρκία ,συνδέεται με μείωση των επιπέδων αδιπονεκτίνης ,η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες φαίνεται ότι αυξάνει την οστική μάζα ,αφού αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση και την οστική απορρόφηση.



ΕΙΚ.6-6 : Επίδραση της παχυσαρκίας στα επίπεδα των λιποκινών λεπτίνης και αδιπονεκτίνης.

6.3.5 Παχυσαρκία και καταγματικός κίνδυνος

Σε Δυτικές κοινωνίες φαίνεται ότι αυξήθηκε ο μέσος όρος του ΒΣ σε ηλικιωμένα άτομα ,ενώ η ίδια τάση εμφανίζεται και σε Ασιατικούς πληθυσμούς. Η συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον καταγματικό κίνδυνο αποτελεί ακόμα αντικείμενο μελέτης ,από τα μέχρι τώρα δεδομένα ,διαπιστώνεται αύξηση της επίπτωσης των οστεοπορωτικών καταγμάτων .Μεταξύ των παχύσαρκων υπερηλίκων φαίνεται ότι προβάδισμα στην εμφάνιση καταγμάτων έχουν οι άνδρες ,χωρίς ωστόσο να έχει εξακριβωθεί πλήρως ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός.

Σε σχετική μελέτη ανδρών και γυναικών ,αναλύθηκε η σχέση της αύξησης του σπλαχνικού ΛΙ με την εμφάνιση καταγμάτων,από την οποία προκύπτει ότι η μείωση του σπλαχνικού ΛΙ συνεπάγεται αύξηση του καταγματικού κινδύνου. Ενώ σε άλλες μελέτες η αυξημένη εναπόθεση ΛΙ συνδέεται ακόμα και με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο. Συγκεκριμένα σε τυχαίοποιημένη μελέτη ασθενών με κατάγματα η αύξηση του ΛΙ σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό καταγμάτων αντιβραχίου ,ενώ σε μία αντίστοιχη πολυκεντρική μελέτη που αφορούσε άνδρες ,προ-εμμηνοπαυσιακές ,αλλά και μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες , το ποσοστό του ΛΙ σχετίζεται με την ανάπτυξη οστεοπενίας και αυξημένων μη σπονδυλικών καταγμάτων. Σε παλαιότερη μετα-ανάλυση ,στην οποία αναλύθηκαν τα αποτελέσματα από 12 ξεχωριστές μελέτες (Rotterdam, EVOS/EPOS, CaMos ,Rochester ,Sheffield ,Dubbo ,EPIDOS κ.α.) ,διαπιστώθηκε ότι άτομα με μειωμένο BMI, ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας ,εμφανίζουν αυξημένο καταγματικό κίνδυνο ,για τα περισσότερα είδη καταγμάτων και ότι αυτή η συσχέτιση εξαρτάται ως ένα βαθμό από την οστική πυκνότητα [250]

Διαταραχές στην σύσταση του σωματικού βάρους ,όπως είναι η παχυσαρκία ,αλλά και η σαρκοπενία που θα αναλυθεί σε επόμενη ενότητα ,θεωρούνται αλληλένδετες με μεταβολικές νόσους των οστών ,όπως είναι η οστεοπόρωση [251] , με εκφυλιστικές νόσους ,όπως είναι η οστεοαρθρίτιδα καθώς και με νόσους ανοσολογικής αρχής ,όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Η παχυσαρκία σχετίζεται με την εμφάνιση και την εκφυλιστική πορεία της οστεοαρθρίτιδας ,πιθανόν λόγω αυξημένου μηχανικού φορτίου ,το οποίο ως γνωστόν επηρεάζει τα κινητικά πρότυπα φορτιζόμενων περιοχών .Εκτός από εμβιομηχανικούς παράγοντες ,γενετικοί και μεταβολικοί παράγοντες επηρεάζουν την σχέση της παχυσαρκίας με την οστεοαρθρίτιδα .Η ήπια χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση που συνοδεύει την

παχυσαρκία ,ευθύνεται για τις εκφυλιστικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται ,λόγω των εκκρινόμενων κυτοκινών [252].

Παλαιότερα η παχυσαρκία αποτελούσε προστατευτικό παράγοντα για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης ,εφόσον το αυξημένο μηχανικό φορτίο ,αποτελεί ερέθισμα για τον οστικό σχηματισμό. Η ηλικία ,οι μεταβολικές διαταραχές και η ήπια φλεγμονή σχετίζονται με αυξημένη οστική απώλεια και κατά συνέπεια με αυξημένη επίπτωση οστεοπόρωσης.Η χρόνια φλεγμονή φαίνεται να σχετίζεται και αυτοάνοσα νοσήματα του μυοσκελετικού ,όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα .Σε παχύσαρκους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα φαίνεται ότι ενισχύεται η επίδραση αυτής στον σκελετό και εξαιτίας της λαμβανόμενης θεραπείας για την υποκείμενη νόσο (π.χ. κορτικοστεροειδή) [253].

6.4 Παχυσαρκία και αναπτύσσόμενος σκελετός

Η επίδραση της παχυσαρκίας στον αναπτυσσόμενο σκελετό παρουσιάζει κάποιες διαφορές και οπωσδήποτε κάποιες ιδιαιτερότητες συγκριτικά με τα ενήλικα άτομα .Είναι εύλογο ότι στα παιδιά με αυξημένο σωματικό βάρος ,απαιτείται η ύπαρξη οστών αυξημένης αντοχής προκειμένου να εκπληρώσουν την στηρικτική τους λειτουργία .Αναφέρεται ότι σε γενικές γραμμές παρουσιάζεται θετική συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού επιμετάλλωσης των οστών και του σωματικού βάρους ,ωστόσο εμφανίστηκαν στο προσκήνιο εργασίες που κάνουν λόγο για αύξηση της επίπτωσης καταγμάτων σε διάφορες ανατομικές θέσεις σε παχύσαρκα παιδιά ,υπαινίσσοντας ότι η υπέρμετρη εναπόθεση λιπώδους ιστού διαταράσσει την ακεραιότητα του σκελετού .Επί της ουσίας η αύξηση του μεγέθους των οστών ,δεν συνεπάγεται απαραίτητα και αύξηση στην αντοχή των οστών .

Η οστική ανακατασκευή ,υπό φυσιολογικές συνθήκες φαίνεται να διαφέρει στον αναπτυσσόμενο σκελετό συγκριτικά με τον ενήλικα ,όπου συγκεκριμένα υπάρχει αποσύζευξη της ισορροπίας προς όφελος του οστικού σχηματισμού. Η ταχεία ανάπτυξη που συνοδεύει την παχυσαρκία συνδέεται με μεταβολικές διαταραχές (δυσλιπιδαιμία,υπερινσουλιναιμία και αύξηση των επιπέδων λεπτίνης) ,με δομικές οστικές μεταβολές (π.χ. αύξηση της πορωτικότητας του φλοιώδους οστού) .Επίσης η παιδική παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένη επίπτωση επιφυσιολίσθησης της μηριαίας κεφαλής ,της νόσου Blount και με άτυπα μυοσκελετικά άλγη[254]. Η παχυσαρκία λόγω αυτής της δυσαναλογίας, επηρεάζει το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών , την διαφοροποίηση των MSCs προς οιαδήποτε κυτταρική σειρά και επιτείνει ,ίσως πρόωρα, την μετατροπή του ερυθρού-αιμοποιητικού σε κίτρινο-λιπώδη οστικό μυελό [255].Τέλος θα πρέπει να επισημάνουμε ότι το ποσοστό του ΛΙ κατά την παιδική ηλικία ,ενδεχομένως επηρεάζει την κορυφαία οστική μάζα στον νεαρό ενήλικα ,με ισχυρότερη αυτή τη σχέση στις γυναίκες [245].

Όπως και στα ενήλικα άτομα ,έτσι και στα παιδιά ,φαίνεται ότι η παχυσαρκία συσχετίζεται με την ανάπτυξη ήπιας φλεγμονής ,όπως διαπιστώνεται από την αυξημένη συγκέντρωση ιντερφερόνης -γ (IFN-γ) του πλάσματος[256] και αυτή η συσχέτιση εξαρτάται από γενετικούς, περιβαλλοντικούς ,διατροφικούς και ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες.Συγκεκριμένοι

γενετικοί δείκτες ,όπως είναι οι FTO και MC4R ,καθώς και οι πολυμορφισμοί αυτών ,αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες καθορισμού της λιπώδους μάζας και ταυτόχρονα σχετίζονται και με την οστική μάζα [257]. Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τις διάφορες μελέτες που αναφέρονται σε παιδιά και εφήβους ,οδηγούν κάποιες φορές σε διχογνωμία ,ενώ δεν είναι ξεκάθαρο αν υπάρχει διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων ανάλογα με το φύλο ή με τη φυλή. Η επίδραση της παχυσαρκίας και κατ'επέκταση του ΛΙ στον σκελετό φαίνεται να είναι πιο ισχυρή σε κορίτσια λευκής φυλής. Ελάχιστες είναι οι αναφορές σε άτομα άλλης φυλής ,με σημαντική μόνο μία αναφορά σε κορίτσια μαύρης φυλής,όπου παρατηρήθηκαν ,κατόπιν υπολογισμού με την μέθοδο της pQCT ,δομικές αλλαγές στο φλοιώδες και στο σπογγώδες οστό της κερκίδας ,όπως επίσης και μεταβολές στις μηχανικές ιδιότητες [258].

Με τη βοήθεια της pQCT έγιναν υπολογισμοί με σκοπό την εκτίμηση της επίδρασης της συνολικής λιπώδους μάζας στα οστά κοριτσιών προ-εφηβικής ηλικίας .Από αυτή την μελέτη συμπεραίνεται ότι τα άτομα με υψηλό ποσοστό ΛΙ ,εμφάνιζαν σημαντικά μειωμένη οστική πυκνότητα και διαταραχές στην γεωμετρία και τις μηχανικές ιδιότητες (αντοχή) στην μετάφυση και στην διάφυση μακρών οστών ,όπως είναι το μηριαίο οστό και η κνήμη [259]. Επίσης η επίδραση του ΛΙ στο οστό διαφέρει ανάλογα με την εντόπιση της λιπώδους εναπόθεσης ,επιγραμματικά αναφέρεται ότι ο υποδόριος ΛΙ σχετίζεται θετικά με την περιοστική εναπόθεση (αύξηση της διαμέτρου) ,ενώ ο ΛΙ που εντοπίζεται ενδομυϊκά σχετίζεται αντίστοιχα με τον όγκο του φλοιώδους οστού .Ο υπεύθυνος μηχανισμός δεν έχει καθοριστεί πλήρως ,πιθανολογείται ότι εμπλέκονται μεταβολικοί παράμετροι κρίνοντας από τα αποτελέσματα υπολογισμών βιοχημικών δεικτών φλεγμονής (CRP) και οστικής απορρόφησης (CTX).Τέλος φαίνεται στον αναπτυσσόμενο σκελετό να είναι πιο ισχυρή η συσχέτιση αυτή στα κορίτσια ,αποτέλεσμα το οποίο δεν φαίνεται να διατηρείται στην ενήλικη ζωή[260].

Σε τυχαioποιημένη μελέτη παρατήρησης παιδιών ,διαπιστώθηκε ότι η επιμετάλλωση της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής τους στήλης εμφανίζεται πλημελής και η συνολική οστική μάζα μειωμένη σε σχέση με τις αυξημένες σωματικές διαστάσεις [261,262]. Αντίθετο συμπέρασμα εξάγεται από μία άλλη μελέτη εφήβων ,στην οποία υπολογίστηκαν παράμετροι ,όπως είναι η οστική πυκνότητα (μέτρηση με μέθοδο DEXA - z-score) , τα επίπεδα της 25(OH) βιταμίνης D και της λεπτίνης ,καθώς και το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας . Σε αυτούς τους παχύσαρκους εφήβους ,διαπιστώθηκε αύξηση της BMD και των επιπέδων λεπτίνης ,ενώ η βιταμίνη D παρουσιάζει μείωση ,λόγω της ευρείας περιφερικής κατανομής της στον αυξημένο ΛΙ [263].

Η παχυσαρκία σχετίζεται με τον καταγματικό κίνδυνο και με την σοβαρότητα των κακώσεων σε περιπτώσεις παιδικού τραύματος . Σύμφωνα με μία μελέτη ,τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν διαφορετικά πρότυπα τραύματος ,συγκριτικά με άτομα φυσιολογικού ΒΣ ,και ως εκ τούτου παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης των καταγμάτων του κάτω άκρου και αύξηση της σοβαρότητας αυτών (αυξημένο ποσοστό κακώσεων που καταλήγει σε χειρουργική αντιμετώπιση). Αναλυτικότερα ,σε παχύσαρκα άτομα παρατηρούνται

περισσότερα κατάγματα κνήμης και μηριαίου οστού ,τα τραύματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα ,γεγονός που πιθανόν οφείλεται στην απορρόφηση μεγαλύτερης ενέργειας και στην κατανομή αυτής σε μεγαλύτερη επιφάνεια σώματος[254]. Όπως προαναφέρθηκε ,η παχυσαρκία σχετίζεται με ελλιπή επιμετάλλωση και μειωμένη οστική πυκνότητα σε διάφορες θέσεις του σκελετού ,ενώ συνδέεται με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο. Μάλιστα σε παχύσαρκα παιδιά ,τα οποία έχουν υποστεί κάταγμα ,παρατηρείται αναστολή του ρυθμού οστικής εναπόθεσης ,στο σημείο του κατάγματος ,αλλά και στον υπόλοιπο σκελετό ,σύμφωνα με συγκεκριμένη μελέτη .Ο μειωμένος οστικός σχηματισμός πιθανόν να οδηγήσει σε μείωση της κορυφαίας οστικής μάζας και στον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης στην ενήλικη ζωή ,με αποτέλεσμα αυτά τα άτομα να χρειάζονται κάποιου είδους θεραπευτική παρέμβαση [264].

6.5 Επίδραση της μειωμένης λιπώδους μάζας στον οστικό μεταβολισμό

Στον αντίποδα της παχυσαρκίας ,φαίνεται ότι άτομα με BMI χαμηλότερο του φυσιολογικού εμφανίζουν μειωμένη οστική πυκνότητα και αυξημένη επίπτωση οστεοπόρωσης . Η εκσεσημασμένη μείωση του ΒΣ συνοδεύεται από μείωση ,τόσο της λιπώδους μάζας ,όσο και της άλιπου μάζας . Τις περισσότερες φορές ο ΛΙ ιστός μειώνεται δυσανάλογα περισσότερο σε σχέση με την μείωση της μάζας των σκελετικών μυών . Ελλιποβαρές θεωρείται το άτομο ,του οποίου το ΒΣ είναι μικρότερο του φυσιολογικού και αναφέρεται σε τιμές BMI <18,5 ή σε τιμές σωματικού βάρους κατά 15%-20% μειωμένες σε σχέση με το ΒΣ φυσιολογικών ατόμων με την αντίστοιχη ηλικία και ύψος . Το χαμηλό ΒΣ ενός ατόμου μπορεί να οφείλεται σε γενετικούς ,μεταβολικούς ,διατροφικούς παράγοντες ,στην προχωρημένη ηλικία και σε παθολογικές καταστάσεις ,όπως είναι ο καρκίνος, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ,ο υπερθυρεοειδισμός η φυματίωση ,σύνδρομο δυσαπορρόφησης (εξαιτίας γαστρεντερικών και ηπατικών νόσων) και η νευρική ανορεξία .

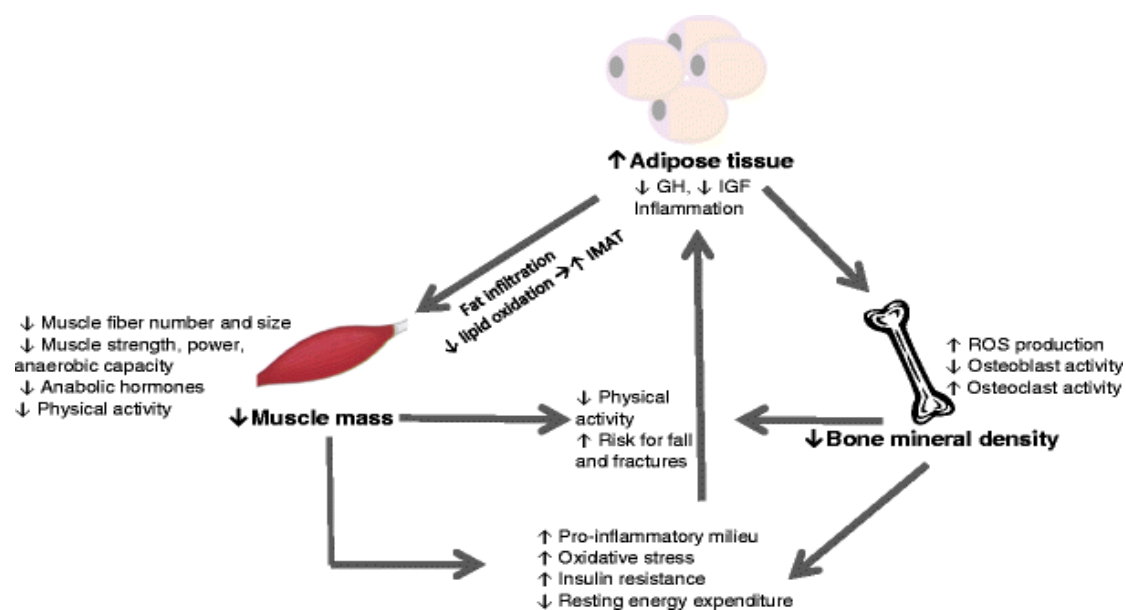
Το μειωμένο ΒΣ και κατ'επέκταση η μειωμένη λιπώδης μάζα συνοδεύεται από ένα πλήθος διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος ,της ορμονικής ισορροπίας και του οστικού μεταβολισμού ,όπου συγκεκριμένα θεωρείται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την οστεοπόρωση . Η έλλειψη απαραίτητων θρεπτικών στοιχείων (πρωτεΐνες,ασβέστιο ,βιταμίνη D) , διαταραχή των επιπέδων διάφορων ορμονών ,κυτοκινών και λιποκινών ,όπως είναι η κορτιζόλη , ο IGF-1,η GH, ορμόνες του φύλου θεωρείται ότι αποτελούν μερικούς από τους υπεύθυνους παθογενετικούς μηχανισμούς για την μείωση της οστικής πυκνότητας στα λιποβαρή άτομα . Η μειωμένη BMD συνοδεύεται από αποσύζευξη της οστικής ανακατασκευής ,υπέρ της οστικής απορρόφησης ,αφού η μειωμένη έκκριση λιποκινών ,οδηγεί σε διαταραχή της λειτουργίας και του αριθμού των οστεοβλαστών . Εκτός από την εκτεταμένη οστική απώλεια ,η οποία συνεπάγεται την εμφάνιση οστεοπενίας και οστεοπόρωσης ,επηρεάζονται σαφώς και τα δομικά χαρακτηριστικά του οστού με αποτέλεσμα την αύξηση του καταγματικού κινδύνου .Επηρεάζεται κυρίως το σπογγώδες οστό ,ο αριθμός ,ο όγκος των οστικών δοκίδων σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με το φλοιώδες

οστό ,με αποτέλεσμα την ύπαρξη οστών με επηρεασμένες μηχανικές ιδιότητες (μειωμένη αντοχή και όριο θραύσης) και συνεπώς σαφώς πιο εύθραυστα .

7.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 : Αλληλεπίδραση μυϊκού ιστού ,λιπώδους ιστού και οστών

7.1 Αλληλεπίδραση λιπώδους ιστού ,μυών και οστών

Μακροχρόνιες μελέτες απέδειξαν , ότι ο ΛΙ αυξάνεται με την ηλικία ,ιδιαίτερα μετά τα 60-64 έτη ,ενώ η μυϊκή μάζα και η μυϊκή ισχύς ελαττώνονται ήπια μετά τα 30-35 έτη ,ενώ ο ρυθμός επιταχύνεται μετά τα 60 έτη .Συγκεκριμένες εναποθέσεις ΛΙ τείνουν να αυξάνονται ,όπως είναι ο σπλαχνικός και ο ενδομυϊκός ΛΙ ,ενώ ο υποδόριος ΛΙ σε κάποιες εντοπίσεις παραμένει σταθερός ή /και αυξάνεται .Παρελθούσης της ηλικίας ,νευρωνικά ,περιβαντολλογικά και ορμονικά τροφοδοτικά σήματα της μυϊκής λειτουργίας τείνουν να μειώνονται σε ισχύ και αριθμό .Ο περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας ,οι παρατηρηθείσες ορμονικές μεταβολές ,η χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση ,η απώλεια ακινητικών νευρώνων του ΚΝΣ και η μεταβολή στην γονιδιακή έκφραση επιταχύνουν τον ρυθμό της μυϊκής απώλειας .



ΕΙΚ.7-1 : Αλληλεπίδραση λιπώδους ιστού ,μυϊκής λειτουργίας και οστικής πυκνότητας.

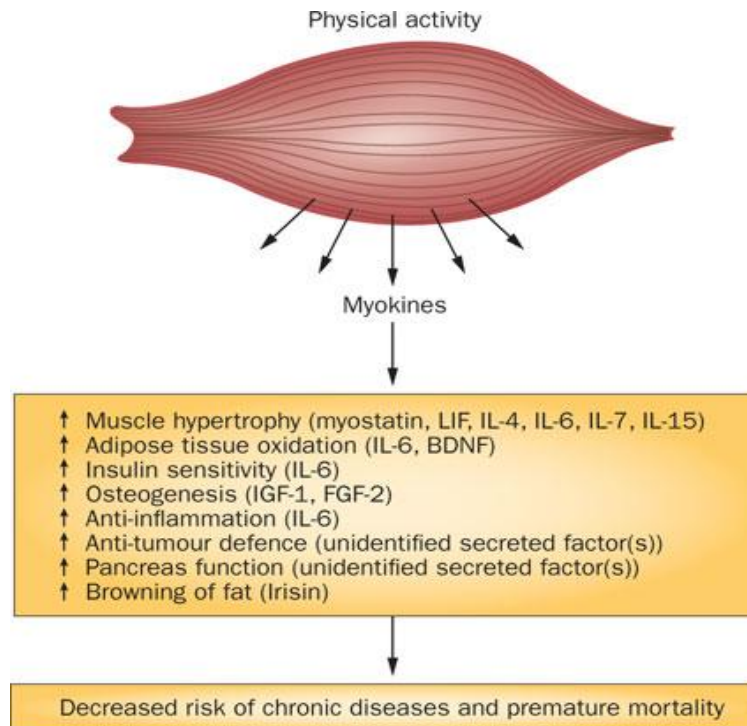
Ο λιπώδης ,ο μυϊκός και ο οστίτης ιστός παρουσιάζουν κοινή προγονική προέλευση και αποτελούν ενεργούς μεταβολικά και ενδοκρινικά ιστούς .Η ισορροπία μεταξύ τους υπόκειται σε πολύπλοκη ρύθμιση ,στην οποία συμμετέχουν εκατοντάδες σηματοδοτικά μόρια και ρυθμιστικοί παράγοντες .Η αλληλεπίδραση του ΛΙ με το οστό αναφέρθηκε σε προηγούμενες ενότητες ,στην συγκεκριμένη θα αναφερθεί ο έμμεσος ρόλος του ΛΙ των σκελετικών μυών στον οστικό μεταβολισμό ,καθώς και οι παθολογικές εκείνες καταστάσεις ,οι οποίες απεικονίζουν την διαταραχή της ισορροπίας οστού -σκελετικού μύος- λιποκυττάρου. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι περισσότερες μελέτες που αναφέρονται στην ανάδειξη σχέσεων του ΛΙ

με το οστό ,στηρίζονται σε μετρήσεις ,οι οποίες είναι διορθωμένες ως προς την μυική μάζα για να είναι αξιόπιστες [265]

Οι μύες συμβάλλουν στην αλληλεπίδραση του ΛΙ και των οστών : α) με τα μηχανικά ερεθίσματα ,β) με τις εκκρινόμενες από αυτόν κυτοκίνες ,οι οποίες καλούνται μυοκίνες και παρουσιάζουν αμφίδρομες σχέσεις με οστικά κύτταρα και λιποκύτταρα και γ) με τον ενδομυϊκό ΛΙ και τα εκκριτικά του προϊόντα [266].Ο σκελετός είναι εξαιρετικά ευαίσθητος στα μηχανικά ερεθίσματα και η διατήρηση του μηχανικού μικροπεριβάλλοντος είναι απαραίτητη για την ισορροπία της επιμετάλλωσης .Τα μηχανικά φορτία διεγείρουν τον οστικό σχηματισμό ,αφού ευνοούν την οστεοβλαστογένεση ,διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό και αναστέλλουν την απόπτωση των οστεοβλαστών . Διακρίνονται σε στατικά και δυναμικά και τα τελευταία οφείλονται στις συσπάσεις των μυικών ινών.Τα δυναμικά φορτία είναι υπεύθυνα για την μηχανική ευαισθησία και ασκούν σαφώς πιο αναβολική δράση στο οστό ,σε σχέση με τα στατικά φορτία ,τα οποία οφείλονται κατά κύριο λόγο στο ποσοστό του ενδομυϊκού ΛΙ[265] .

Ο σκελετικός μυς αποτελεί θέση εντόπισης ΛΙ ,εντός και πέριξ της μάζας του καθώς και παραοστικά Ο λιπώδης ιστός που εντοπίζεται εντός της μυικής περιτονίας ,καλείται ενδομυϊκός και παρουσιάζει μεταβολικό και ενδοκρινικό ρόλο ,σε σημείο που θα μπορούσε να θεωρηθεί ανεξάρτητος παράγοντας εμφάνισης ανοχής στην ινσουλίνη και ΣΔ.Οι ενδομυϊκές εναποθέσεις ΛΙ είναι αυξημένες σε παχύσαρκα άτομα ,τα οποία παρουσιάζουν ανοχή στην γλυκόζη ,αλλά παραδόξως και σε αθλητές αντοχής υψηλού επιπέδου . Το ποσοστό του ΛΙ που ανευρίσκεται εντός των σκελετικών μυών ,αλλά και άλλων συμπαγών οργάνων είναι ηλικιο-εξαρτώμενο και σχετίζεται με την ευαισθησία στην ινσουλίνη ,ενώ φαίνεται ότι η απώλεια βάρους αναστρέφει αυτή την επίδραση.Συνδέεται άμεσα με το ΒΣ και κατ'επέκταση με τον BMI ,και μάλιστα αυξάνεται ,αυξανόμενου του BMI[267].

Ο ενδομυϊκός ΛΙ παρουσιάζει μεταβολική δραστηριότητα ,αφού ο σκελετικός μυς αποτελεί μία από τις σημαντικότερες θέσεις παραγωγής γλυκόζης και τα αυξημένα επίπεδα αυτού π.χ. σε τραυματισμό επηρεάζουν την μυική λειτουργία ,λόγω αυξημένων κυτοκινών ,επηρεασμένης αιματικής ροής και αυξημένης λιπόλυσης ,η οποία οδηγεί σε παραγωγή γλυκόζης. Σε μελέτη που αφορά την μέτρηση των επιπέδων προ-φλεγμονωδών παραγόντων(CRP,IL-6) σε ηλικιωμένους άνδρες ,αναφέρεται ότι η σαρκοπενία συνδέεται με την αύξηση του ενδομυϊκού ΛΙ και ότι υπεύθυνος παθογενετικός μηχανισμός είναι η χρόνια υποκλινική φλεγμονώδης αντίδραση[268] . Ο ενδομυϊκός ΛΙ αυξάνεται ,αυξανόμενης της ηλικίας ,ενώ συνοδεύεται από μείωση της δυνατότητας σύσπασης των μυικών ινών και συνεπώς της μυικής ισχύος .Επίσης συνδέεται με μειωμένη οστική πυκνότητα και αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση κατάγματος ισχίου ,καθώς με έκπτωση των κινητικών λειτουργιών.Τέλος η μάζα των σκελετικών μυών σχετίζεται με το ύψος και τα χαρακτηριστικά μικροαρχιτεκτονικής του φλοιώδους και του σπογγώδους οστού [269].

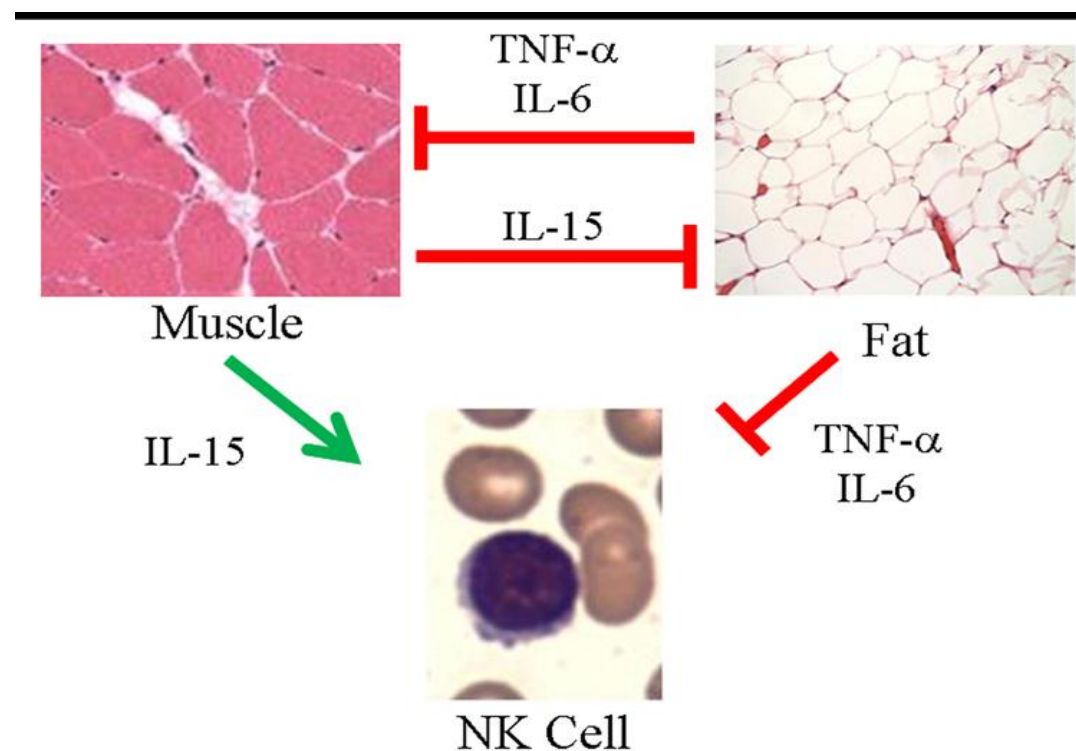


ΕΙΚ.7-2 : Η μυική συστολή προκαλεί έκκριση μυοκινών και κυτοκινών ,οι οποίες αλληλεπιδρούν με τις αδipoκίνες.

Οι σκελετικοί μύες ασκούν ενδοκρινική δράση και επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό μέσω των εκκρινόμενων μυοκινών .Σημαντικές μυοκίνες θεωρούνται LIF,IL-6,IL-7 ,οι οποίες εμπλέκονται στην μυογένεση και την μυική υπερτροφία ,ενώ οι BDNF και IL-6 εμπλέκονται στην οξείδωση των λιπαρών οξέων που επάγεται από το μονοπάτι AMPK [270].Αναγνωρίζονται συγκεκριμένα μυοκίνες που διεγείρουν τον οστικό σχηματισμό ,όπως είναι ο IGF-1 και ο FGF-2 ,αλλά και μυοκίνες που ευοδώνουν την οστική απορρόφηση ,όπως είναι η μυοστατίνη ,η αυξημένη έκκριση της οποίας συνοδεύεται από αυξημένη οστική απώλεια .Τα αποτελέσματα πειραματικών και κλινικών μελετών ,σε ανθρώπινους πληθυσμούς και ζωικά μοντέλα αποδεικνύουν αυτή την οστική απώλεια ,βασιζόμενες σε μετρήσεις βιοχημικών δεικτών οστικής απορρόφησης [271] .Η ανασταλτική δράση της μυοστατίνης στην αδιπογένεση επηρεάζει τόσο τα MSCs ,όσο και την περαιτέρω διαφοροποίηση των προ-λιποκυττάρων και μεσολαβείται από τα σηματοδοτικά μονοπάτια των Smad3 , και από την αλληλεπίδραση των TGF-β/Smad και Wnt/β-catenin/TCF4 μηχανισμών ,οι οποίοι οδηγούν στην αναστολή έκφρασης του PPAR-γ παράγοντα[272].

Οι λιποκίνες και οι μυοκίνες παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά και συμβάλλουν στην αλληλεπίδραση μυών και ΛΙ. Κάποιες προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες εκκρίνονται και από τους δύο ιστούς ,όπως οι IL-8,MCP-1 και η IL-6 ,η οποία όταν εκκρίνεται από τους μύες διεγείρει την λιπόλυση στον ΛΙ και όταν εκκρίνεται από τον ΛΙ επάγει την ανοχή στην ινσουλίνη στους μύες[273,274,].Άλλη σημαντική μυοκίνη η οποία παρεμβάλλεται στην αλληλεπίδραση μυός και ΛΙ είναι η IL-15 , η οποία ασκεί αναβολική δράση στο σκελετικό μυ in vitro και in vivo ,ενώ φαίνεται ότι σχετίζεται με μείωση της λιπώδους μάζας ,ειδικά του σπλαχνικού ΛΙ , που εντοπίζεται στον κορμό του σώματος .Σε συγκεκριμένη μελέτη αναφέρεται ότι τα αυξημένα επίπεδα της IL-15 ,συνοδεύονται από μείωση της λιπώδους μάζας και αύξηση της επιμετάλλωσης των οστών ,χωρίς αυτή η δράση να επηρεάζει την έκκριση των υπόλοιπων

κυτοκινών[275]. Ο υπεύθυνος παθογενετικός μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί και απλά αποδίδεται στον ενδοκρινικό ρόλο των σκελετικών μυών γενικότερα [276].



ΕΙΚ.7-3 : Σχηματικά απεικόνιση της αρνητικής ρύθμισης του λιπώδους ιστού ,διά της IL-15 ,η οποία επιδρά στην ανάπτυξη και στην επιβίωση των φυσικών κυττάρων φονέων .

7.2 Διαταραχές της ισορροπίας μεταξύ της μυικής λειτουργίας και του οστικού μεταβολισμού

Σε ηλικιωμένα κυρίως άτομα είναι δυνατό να συνυπάρχει έκπτωση της μυικής μάζας και ισχύος με την οστική απώλει ή /και την παχυσαρκία (αύξηση του ΛΙ). Οι τρεις αυτές παθολογικές καταστάσεις σχετίζονται μεταξύ τους σε άλλοτε άλλο βαθμό ,με αποτέλεσμα την ύπαρξη συνδρόμων ,όπως είναι η σαρκοπενία , η σαρκοπενική παχυσαρκία ,η οστεοπενική παχυσαρκία και η οστεοσαρκοπενική παχυσαρκία .Επιγραμματικά η σαρκοπενία αναφέρεται την έκπτωση της μυικής μάζας και της μυικής ισχύος και ο συνδυασμός αυτής με την αύξηση του ΛΙ περιγράφει την σαρκοπενική παχυσαρκία .Όταν η παχυσαρκία συνδυάζεται με την οστική απώλεια ,αναφέρεται ως οστεοπενική παχυσαρκία και όταν προστίθεται σε αυτήν και η έκπτωση της μυικής μάζας τότε καλείται οστεοσαρκοπενική παχυσαρκία .Όλα τα παραπάνω θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως γηριατρικά σύνδρομα ,τα οποία στις σύγχρονες Δυτικές κοινωνίες επηρεάζουν πολύ την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ατόμων και κοινωνικο-οικονομικά δεδομένα των διάφορων συστημάτων υγείας [277].

7.3 Σαρκοπενία και οστικός μεταβολισμός

Η σαρκοπενία αποτελεί την εξαρτώμενη από την ηλικία , εκφυλιστική και γενικευμένη μείωση της μυικής ισχύος ,της ποιότητας και της μάζας των σκελετικών μυών ,η οποία θεωρείται ότι έχει ρυθμό της τάξης του 1% ανά έτος μετά την ηλικία των 25 ετών ,κατά άλλους

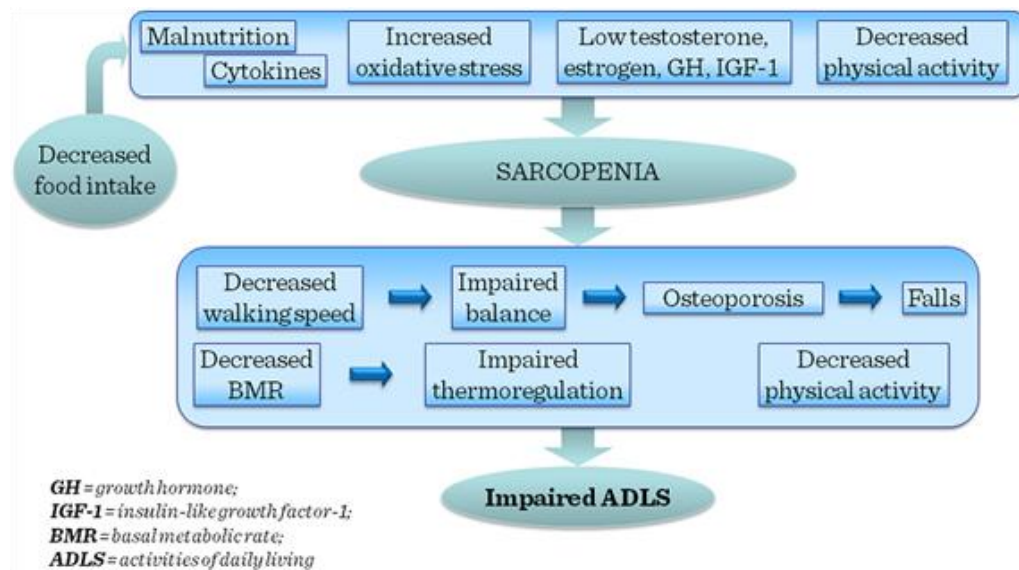
μελετητές μετά το 40ο έτος . Πρέπει συχνά να διαφοροδιαγιγνώσκεται από την καχεξία ,η οποία προκαλείται δευτεροπαθώς εξαιτίας υποκείμενης νόσου ,ενώ αντίστοιχα η σαρκοπενία αφορά φυσιολογικά άτομα .Δεν συνιστά νόσο ,θα μπορούσε να θεωρηθεί ως σύνδρομο ,ενώ χρήζει ταξινόμησης για να τεθούν τα όρια διάκρισης από το φυσιολογικό και η κατηγοριοποίηση της σοβαρότητάς της.Τα κριτήρια για την διάγνωση της σαρκοπενίας είναι α)η μειωμένη μυική μάζα ,β) η μειωμένη μυική ισχύς και γ)η μειωμένη φυσική δραστηριότητα. Για την διάγνωση ενός ατόμου ,ως σαρκοπενικό απαιτείται οπωσδήποτε το πρώτο κριτήριο σε συνδυασμό με τουλάχιστον ένα από τα επόμενα .Η σαρκοπενία μπορεί να είναι είτε πρωτοπαθής ,όταν δεν συνυπάρχει κάποιο από τα αίτια που αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα ,είτε δευτεροπαθής. Συνήθως όμως αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό γηριατρικό σύνδρομο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.	ΑΙΤΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΑΣ
Σχετιζόμενα με το επίπεδο δραστηριότητας	Κατάκλιση,καθιστικός τρόπος διαβίωσης Συνθήκες έλλειψης βαρύτητας
Σχετιζόμενα με παθήσεις	Οργανική ανεπάρκεια (καρδιακή,πνευμονική,ηπατική,νεφρική) Φλεγμονώδεις νόσοι, κακοήθειες Ενδοκρινικές διαταραχές
Σχετιζόμενα με τις διατροφικές συνήθειες	Ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη πρωτεϊνών Σύνδρομο δυσαπορρόφησης Γαστρεντερικές διαταραχές

Ανάλογα με την σοβαρότητά της , η σαρκοπενία διακρίνεται σε τρία στάδια ,όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί [278]:

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.	Σταδιοποίηση της σαρκοπενίας		
ΣΤΑΔΙΟ	Μυική μάζα	Μυική ισχύς	Εκτελεστική ικανότητα
Προ-σαρκοπενία	↓	-	-
Σαρκοπενία	↓	↓ Η	↓
Σοβαρή σαρκοπενία	↓	↓	↓

Η σαρκοπενία αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες περιορισμού της δραστηριότητας και της κινητικής λειτουργίας των ηλικιωμένων ατόμων ,καθώς και παράγοντα αύξηση των πτώσεων .Η σαρκοπενία χαρακτηρίζεται από μυική ατροφία σε συνδυασμό με την μείωση του αριθμού και του μεγέθους των μυικών ινών , κυρίως των μυικών ινών τύπου 2. Κυτταρολογικά η σαρκοπενία πιθανόν να οφείλεται σε αδυναμία ενεργοποίησης των κυττάρων δορυφόρων ,τα οποία ανευρίσκονται διάσπαρτα στους μύες .Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούνται από την άσκηση και το τραύμα ,εν συνεχεία διαφοροποιούνται και διαχέονται στην μυική μάζα ,συμβάλλοντας στην άρτια μυική λειτουργία .Η εκτεταμένη μυική απώλεια αποτελεί συχνά αποτέλεσμα αναστολής αναβολικών σημάτων από την αυξητική ορμόνη και την τεστοστερόνη και επίταση των καταβολικών σημάτων από προ-φλεγμονώδης κυτοκίνες . [279].



ΕΙΚ.7-4 : Οι συνέπειες της σαρκωπενίας στην μεταβολική ομοιόσταση και στην λειτουργική ικανότητα

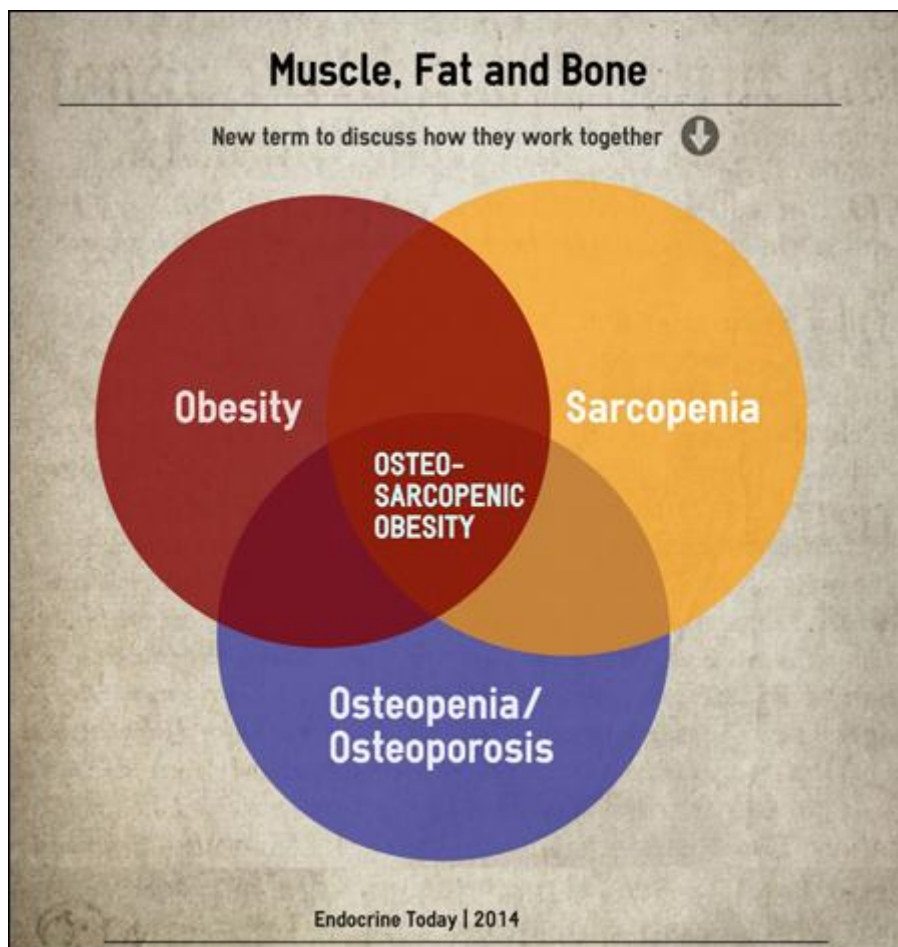
Η ηλικία σχετίζεται με την έκπτωση των μεταβολικών, λειτουργικών και φυσιολογικών λειτουργιών οδηγώντας σε μεταβολές στην σύσταση του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της μυϊκής και της οστικής μάζας. Αξίζει να αναφερθεί, ότι η διατήρηση σταθερού του ΒΣ συνδέεται με αξιοσημείωτη μείωση της άλιπου μάζας, με κύριο εκπρόσωπο την μυϊκή μάζα και με δυσανάλογη αύξηση του ΛΙ [280]. Ιδιαίτερως η αύξηση του ΛΙ του κορμού, θεωρείται ηλικιο-εξαρτώμενη και είναι ανεξάρτητη από το φύλο. Με την πάροδο της ηλικίας αυξάνεται και η ποσότητα του ΛΙ που περιέχεται στους μύες (ενδομυϊκός ΛΙ), γεγονός που συνδέεται με διαταραχές στην φυσιολογική μυϊκή λειτουργία [281]. Έτσι η σαρκωπενία συνδέεται θετικά με την οστεοπόρωση και την αύξηση των καταγμάτων ισχίου στις γυναίκες [282]. Παρελθούσης της ηλικίας επηρεάζεται η μυϊκή ισχύς και μάζα καθώς και η λειτουργική αρτιότητα του μυϊκού συστήματος (σαρκωπενία), ενώ μειώνεται και η οστική πυκνότητα. Η σαρκωπενία σχετίζεται με την μείωση της BMD μέσω διαταραχών θρέψης και της επακόλουθης φλεγμονώδους αντίδρασης και διά της μεταβολής της λιπώδους μάζας [283]. Οι μηχανισμοί, οι οποίοι φαίνεται να εμπλέκονται στην επίδραση της σαρκωπενίας στην οστεοπόρωση είναι η ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα, το αυξημένο οξειδωτικό στρες, η χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση και οι γενικότερες μεταβολές της σύστασης του οργανισμού [284]. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D σύμφωνα με μία μελέτη φαίνεται να επιδεινώνει την παρατηρούμενη μείωση της οστικής πυκνότητας του μηριαίου οστού σε σαρκωπενικά άτομα [285].

Σε μία μελέτη αναφέρεται η σχέση της ελεύθερης λιπώδους μάζας, με την μυϊκή ισχύ και την οστική πυκνότητα σε σαρκωπενικές και μη σαρκωπενικές γυναίκες. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της οστικής πυκνότητας σε όλες τις θέσεις με την λιπώδη μάζα στα σαρκωπενικά άτομα και ότι η μυϊκή ισχύς συνδέεται με την BMD, αν και αυτή η σύνδεση δεν είναι τόσο ισχυρή [286]. Υπάρχουν ωστόσο και αρκετές μελέτες που καταλήγουν στο ότι δεν υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της σαρκωπενίας, του ΛΙ και της οστικής πυκνότητας, αλλά ότι τα τρία αυτά στοιχεία εξαρτώνται από το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας

[287].Τέλος αναφέρεται μελέτη σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ότι η μυϊκή ισχύς και η άλιπος μάζα αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης ,βασισόμενη σε υπολογισμούς DEXA [288].

7.4 Σύνθετα γηριατρικά σύνδρομα

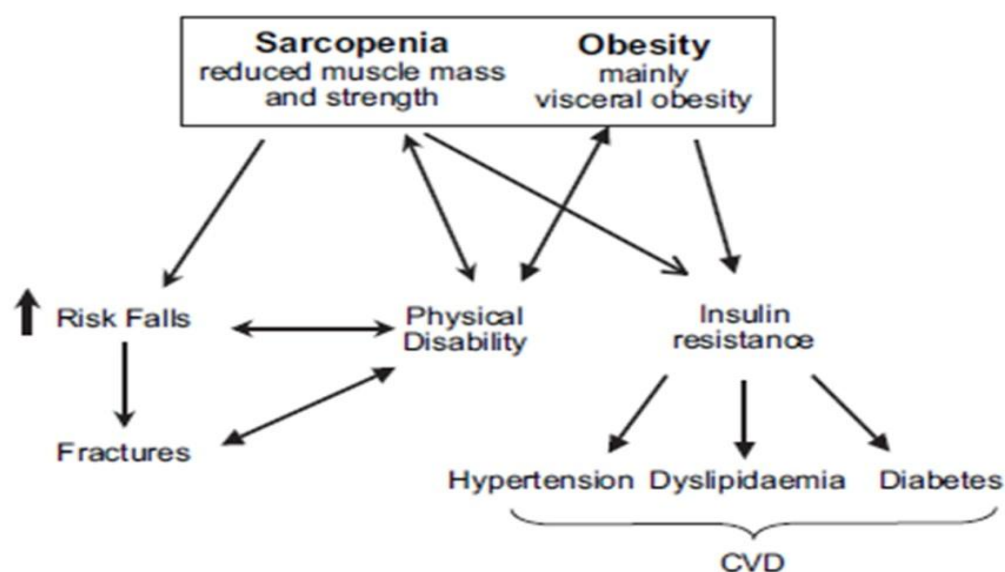
Η οστεοπενία/οστεοπόρωση ,η σαρκοπενία και η παχυσαρκία αποτελούν παθολογικές καταστάσεις που έχουν μελετηθεί και αναλυθεί εκτεταμένα στο παρελθόν .Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα τα παραπάνω αντικατοπτρίζουν την αλληλεπίδραση του λιπώδους ιστού ,του μυϊκού και του οστίτη και ότι είναι δυνατό να συνυπάρχουν .



ΕΙΚ.7-5 : Σύνθετα γηριατρικά σύνδρομα ,που εξηγούν την αλληλοκάλυψη διαταραχών ,όπως είναι η παχυσαρκία, η σαρκοπενία και η οστεοπόρωση και την πιθανή συνύπαρξη αυτών σε ένα άτομο.

7.4.1 Σαρκοπενική παχυσαρκία

Η σαρκοπενική παχυσαρκία συνιστά την υπέρμετρη συσώρευση ΛΙ με την ταυτόχρονη μείωση της μυϊκής μάζας και ισχύος .Αποτελεί ηλικιο-εξαρτώμενο γηριατρικό σύνδρομο και τα πάσχοντα άτομα εμφανίζουν αυξημένο ποσοστό πτώσεων και καταγμάτων με αποτέλεσμα την αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας . Σε παχύσαρκες σαρκοπενικές γυναίκες ,διαπιστώθηκε ότι μεταβάλλεται η γενετική έκφραση παραγόντων που εμπλέκονται στο σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt/ β -catenin με αποτέλεσμα να επηρεάζεται σαφώς η ομοιόσταση των οστεοβλαστών [289].



ΕΙΚ.7-6 :Συνδυασμός σαρκωπενίας και παχυσαρκίας ,λόγω κοινών παθογενετικών μηχανισμών

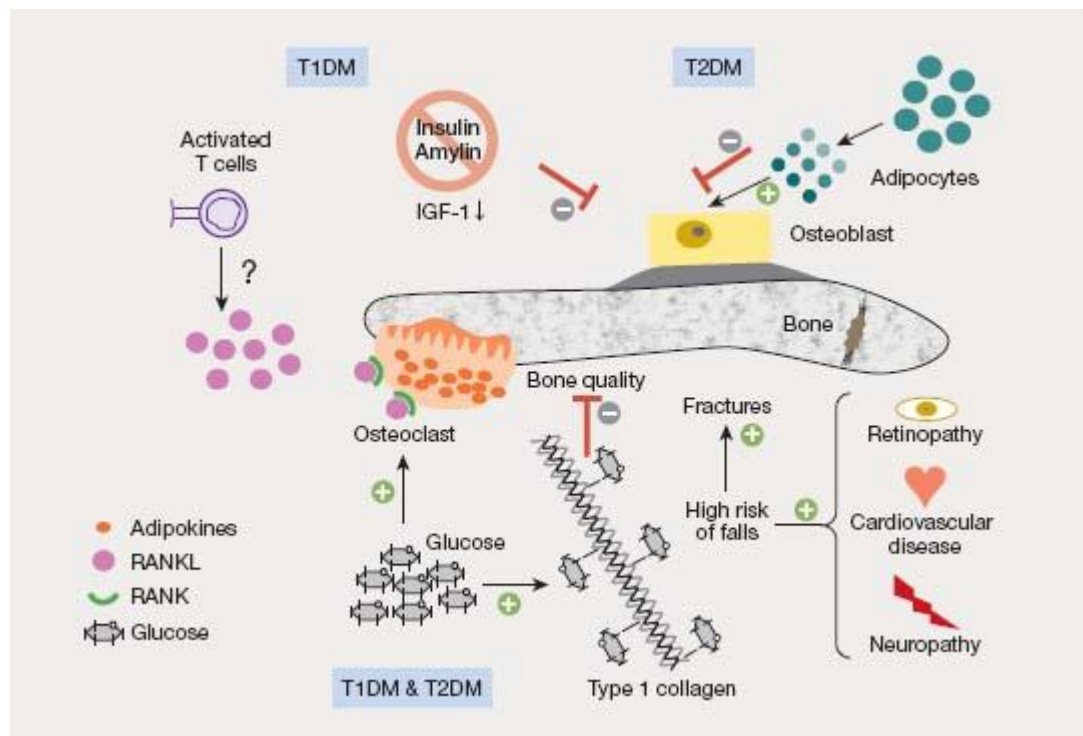
7.4.2 Οστεοσαρκοπενική παχυσαρκία

Αντίστοιχα η οστεοσαρκοπενική παχυσαρκία , περιλαμβάνει μεταβολές και στα τρία συστατικά του σώματος , δηλαδή μείωση της μυϊκής μάζας και ισχύος, μείωση της οστικής πυκνότητας και επακόλουθη οστική απώλεια και αθρόα αύξηση του ΛΙ. Ο παθογενετικός μηχανισμός τελεί υπό διερεύνηση ,στην παρούσα χρονική στιγμή .Πιθανολογείται όμως ,ότι ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό ,η χρόνια ήπια υποκλινική φλεγμονώδης αντίδραση που παρατηρείται εξαιτίας του αυξημένου ΛΙ. Ανεξαρτήτως των μεταβολικών μεταβολών ,η αύξηση του κοιλιακού σπλαχνικού ΛΙ ,οδηγεί σε αύξηση των παραγόμενων κυτοκινών.

8.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 :Επίδραση του λιπώδους ιστού στα οστά σε περιπτώσεις Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1

8.1 Επίδραση του λιπώδους ιστού σε άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ 1) ,αποτελεί αυτοάνοση νόσο ,που χαρακτηρίζεται από μία χρόνια υπεργλυκαιμική κατάσταση ,ενώ μπορεί να συνοδεύεται από αμφιβληστροειδοπάθεια ,νεφροπάθεια ,περιφερική νευροπάθεια και διαταραχές στον οστικό μεταβολισμό .Η ελλειπής οστική επιμετάλλωση μπορεί να οφείλεται στην υπεργλυκαιμία, στην υποϊνσουλιναίμία ,στην αυτοάνοση φλεγμονώδη αντίδραση ,στα χαμηλά επίπεδα των παραγόντων IGF-1 και βιταμίνης D και μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπορωτικά κατάγματα σπονδυλικής στήλης και ισχίου. Η νεαρή ηλικία εμφάνισης της νόσου (δεν έχει επιτευχθεί ακόμα η κορυφαία οστική πυκνότητα) ,ο ελλειπής έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης σε χρόνια βάση ,η χαμηλή ημερήσια δόση ινσουλίνης ,η ήπια σε αρχικά στάδια νεφρική δυσλειτουργία και το χαμηλό σωματικό βάρος συνδέονται με την χαμηλή οστική πυκνότητα αυτών των ατόμων[290] .



ΕΙΚ.8-1 : Αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην απώλεια οστικής μάζας που παρατηρείται στο ΣΔ 1 ,ενώ επισημαίνονται και οι διαφορές μεταξύ ΣΔ 1 και ΣΔ 2.

8.2 Επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 στην δομή και στον μεταβολισμό των οστών

Όπως προαναφέρθηκε ,ο ΣΔ 1 συνιστά αυτοάνοσο νόσημα ,το οποίο εκδηλώνεται σε νεαρά κυρίως άτομα .Εμφανίζεται σε άτομα με γενετική προδιάθεση και με την επιπρόσθετη επίδραση διάφορων περιβαλλοντικών παραγόντων και αφορά την αυτοάνοση καταστροφή των β-παγκρεατικών κυττάρων των νησιδίων Langerhans .Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη ή ακόμα και την απουσία έκκρισης ινσουλίνης με συνέπεια την χρόνια υπεργλυκαιμία. Φαίνεται ότι με την πάροδο του χρόνου αυξάνεται η επίπτωση του ΣΔ 1 ,όπως και του ποσοστού των επιπλοκών που τον συνοδεύουν[291] .

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που αναφέρονται στον οστικό μεταβολισμό ατόμων με ΣΔ 1 και αφορούν , είτε νεαρά άτομα (αναπτυσσόμενος σκελετός) ,είτε σε ενήλικες που έχει επιτευχθεί η κορυφαία οστική πυκνότητα .Είναι χαρακτηριστικές οι ιδιαιτερότητες των μελετών που αφορούν τον αναπτυσσόμενο σκελετό , αφού πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ,ειδικές παράμετροι και να προσαρμόζονται τα δεδομένα ,με βάση σωματομετρικά χαρακτηριστικά (ύψος,βάρος ακόμα και φύλο) και την διαφορετική οστική εναπόθεση κατά την εφηβεία ,ενώ θα πρέπει να αναφερθούμε στις τεχνικές δυσκολίες υπολογισμού των διάφορων δεδομένων .Οι περισσότερες ωστόσο μελέτες που αφορούν παιδιά και εφήβους καταλήγουν στο ότι ο ΣΔ 1 ,συνδέεται με χαμηλή οστική πυκνότητα και μειωμένη επιμετάλλωση και ότι αυτή η επίδραση αφορά τόσο το φλοιώδες ,όσο και το σπογγώδες οστό (μετρήσεις σε μηριαία οστά και σε σπονδυλικά σώματα). Το ποσοστό ύπαρξης μειωμένης BMD σε άτομα με ΣΔ 1

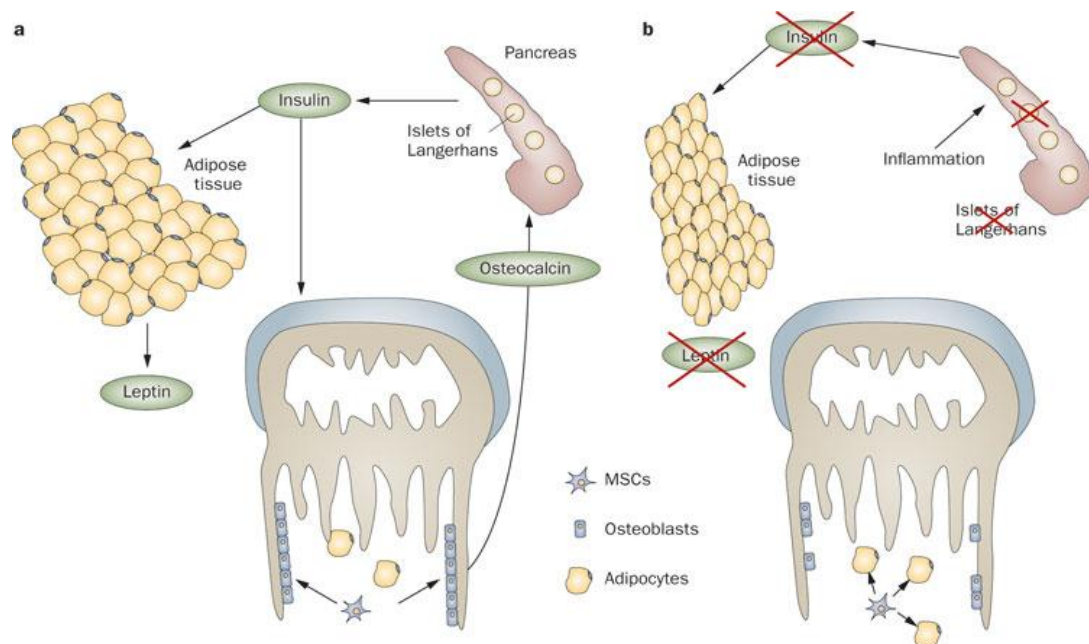
κυμαίνεται από 3-40% ανάλογα με την μελέτη και το δείγμα ατόμων ,που χρησιμοποιήθηκε . Η μείωση της οστικής πυκνότητας στον αναπτυσσόμενο σκελετό επηρεάζει αρνητικά την κορυφαία οστική πυκνότητα και προδιαθέτει στην εμφάνιση οστεοπενίας /οστεοπόρωσης κατά την ενήλικη ζωή.Εξαιτίας αυτού η οστική πυκνότητα εμφανίζεται σαφώς πιο μειωμένη και ο ρυθμός οστικής απώλειας ταχύτερος στο ΣΔ 1 συγκριτικά με άτομα που πάσχουν από ΣΔ 2[292].

Η επίδραση του ΣΔ 1 στα δομικά χαρακτηριστικά των οστών ,μελετήθηκε κυρίως σε πειραματόζωα ,όπου χρησιμοποιήθηκαν ζωικά μοντέλα ΣΔ επαγόμενου από την ουσία streptozotocin (STZ) . Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που προκύπτουν από ιστομορφολογικές μελέτες ,προκύπτει ότι σε άτομα με ΣΔ ,παρατηρείται μείωση του οστικού όγκου ,μείωση του αριθμού και του μεγέθους των οστικών δοκίδων .Οι προαναφερθείσες μεταβολές στα μικροαρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά του οστού ,οδηγούν σε μεταβολές των μηχανικών ιδιοτήτων του και συγκεκριμένα σε μείωση της αντοχής ,του ορίου θραύσης και μείωση της ικανότητας απορρόφησης φορτίου ,με αποτέλεσμα την δημιουργία οστών μειωμένου μεγέθους και εύθραυστων .Συνεπώς στα άτομα με ΣΔ 1 ,παρατηρείται μεγαλύτερο ποσοστό καταγμάτων σε σχέση με τα υγιή άτομα ,σε οποιαδήποτε θέση ,αν και φαίνεται κάποια στατιστική υπεροχή των καταγμάτων του μηριαίου αυχένα .

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την μετα-ανάλυση σχετικών μελετών προκύπτει ότι διαπιστώνεται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος ισχίου στον ΣΔ 1 και στον ΣΔ 2 σχεδόν ισότιμα ,ενώ η οστική πυκνότητα παρουσιάζεται σαφώς μειωμένη στον ΣΔ 1 ,ενώ στον ΣΔ 2 παραμένει σταθερή ή/και αυξάνεται.Ίσως με βάση κάποια άλλη μετα-ανάλυση η σύνδεση του ΣΔ 1 με τον καταγματικό κίνδυνο να είναι στατιστικά πιο σημαντική από τον ΣΔ 2[293] Οι διαπιστώσεις αυτές στηρίζονται κυρίως σε πειραματικά δεδομένα ζωικών μοντέλων και αναμένονται τα αποτελέσματα περισσότερων ανθρώπινων μελετών ,προκειμένου να διαπιστωθεί η αξιοπιστία και η αντιστοιχία αυτών των αποτελεσμάτων.

8.3.Αλληλεπίδραση του λιπώδους ιστού και των οστών σε άτομα με ΣΔ 1

Η οστική ανακατασκευή, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενες ενότητες ,επηρεάζεται από τα επίπεδα ενός πλήθους ορμονών και κυτοκινών ,όπως είναι ο IGF-1,η βιταμίνηD ,τα οιστρογόνα ,η κορτιζόλη ,η παραθορμόνη , οι θυροξίνη και οι παράγοντες φλεγμονής TGF-β ,IL-6,IL-8,IL-1,TNF-α [294]. Σημαντική είναι η συμβολή του ΛΙ σε αυτήν την επίδραση ,διά των παραγόμενων εκκριτικών προϊόντων και της αλληλεπίδρασης αυτών με τα πεπτίδια που εκκρίνονται από τα β-παγκρεατικά κύτταρα. Θα πρέπει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά στην οστεοκαλσίνη ,η οποία αντικατοπτρίζει αυτή την αλληλεπίδραση λιπώδους ιστού-οστού-ΣΔ 1.Επιγραμματικά παράγεται από τους οστεοβλάστες και διεγείρει την επιστράτευση και διαφοροποίηση των πρόδρομων οστεοκλαστών ,ευοδώνοντας την επικοινωνία οστεοβλάστη-οστεοκλάστη ,ενώ πρόσφατα δόθηκε έμφαση και στην εξωσκελετική δράση της ,ιδιαίτερα στον μεταβολισμό της γλυκόζης .



ΕΙΚ. 8-2 : Στο δεξιό σχεδιάγραμμα επισημαίνεται η φυσιολογική δράση της οστεοκαλσίνης στην παραγωγή ινσουλίνης ,ενώ στο αριστερό σχεδιάγραμμα η ανεπαρκής παραγωγή ινσουλίνης και η διαταραχή των επιπέδων της οστεοκαλσίνης οδηγούν σε οστική απώλεια σε άτομα με ΣΔ 1.

Παρατηρείται μία αμφίδρομη σχέση μεταξύ των οστεοβλαστών και της λειτουργίας των β-παγκρεατικών κυττάρων, αφού το μη καρβοξυλιωμένο τμήμα της ,το οποίο παράγεται κατά την οστική απορρόφηση ,διεγείρει την παραγωγή ινσουλίνης από τα β-παγκρεατικά κύτταρα και την παραγωγή αδιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα .Η αδιπονεκτίνη με την σειρά της επάγει την ευαισθησία στην ινσουλίνη , η οποία επιδρά άμεσα στους οστεοβλάστες και έμμεσα στους οστεοκλάστες.Αρκετές πειραματικές και κλινικές μελέτες προσανατολίζονται στην μελέτη των επιδράσεων των παραγόμενων λιποκινών στην παγκρεατική λειτουργία και στις πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές αυτών [295] .

Στις περισσότερες μελέτες διαπιστώνεται ότι επηρεάζεται ο οστικός μεταβολισμός στα άτομα με ΣΔ 1 και μάλιστα μειώνεται ο ρυθμός οστικής εναλλαγής ,ενώ φαίνεται να αυξάνεται η οστική απορρόφηση ,εξαιτίας κυρίως της επηρεασμένης οστεοβλαστικής λειτουργίας .Η διαταραχή στην λειτουργία των οστεοβλαστών συνίσταται σε μειωμένη οστεοβλαστογένεση, μειωμένη διαφοροποίηση των πρόδρομων οστεοβλαστών ,του αριθμού τους και σε αύξηση του αποπτωτικού τους ρυθμού .Τέλος επηρεάζεται η δραστηριότητά τους ,όπως προκύπτει από τα μειωμένα επίπεδα οστεοκαλσίνης και από τον μειωμένο ρυθμό επιμετάλλωσης .Σε μοριακό επίπεδο φαίνεται να αναστέλλεται το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt/β-catenin και η έκφραση του παράγοντα Runx-2.

Η κατάσταση της χρόνιας φλεγμονής ,το οξειδωτικό στρες ,τα αυξημένα παράγωγα γλυκοζυλίωσης και ο ίδιος αυτοάνοσος παθογενετικός μηχανισμός του ΣΔ 1 επηρεάζουν την έκκριση των λιποκινών που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό .Η υπεργλυκαιμία επηρεάζει τα οστεοβλαστικά κύτταρα σε τοξικό επίπεδο ,αναστέλλοντας σηματοδοτικά μονοπάτια οστικού σχηματισμού ,ενώ και τα τελικά προϊόντα προχωρημένης μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) επηρεάζουν την οστική εναπόθεση ,ειδικά στο φλοιώδες οστό.Μάλιστα σε μελέτη πειραματόζωων ,διαπιστώθηκε ότι τα AGEs είναι υπεύθυνα για την πλημμελή μετακαταγματική πώρωση,αφού αναστέλλεται ο ενδομεμβρανώδης οστικός

σχηματισμός, κάτι το οποίο αναστρέφεται ύστερα από χορήγηση ινσουλίνης[296]. Ο αυτοάνοσος παθογενετικός μηχανισμός του ΣΔ 1 αποδεικνύεται στις περισσότερες μελέτες που αφορούν ανθρώπους ,αν και κάποιες δεν καταλήγουν σε κάποια στατιστικά σημαντικά δεδομένα ,αφού τα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών ,όπως είναι ο TNF-α που παράγεται από λιποκύτταρα και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ,παρουσιάζονται σαφώς αυξημένα .Αυτές οι φλεγμονώδεις λιποκίνες επάγουν την έκφραση αδιπογενικών παραγόντων ,όπως είναι ο PPAR-γ ,αυξάνοντας την διήθηση του μυελού των οστών από λιποκύτταρα και επηρεάζοντας την επιλογή του μονοπατιού διαφοροποίησης των MSCs προς λιποκύτταρα.

Συμπερασματικά ,θεωρούμε ως κλινικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μειωμένης οστικής πυκνότητας σε άτομα με ΣΔ 1 ,την πρώιμη έναρξη της νόσου ,τον ελλιπή γλυκαιμικό έλεγχο ,την ύπαρξη εξωσκελετικών επιπλοκών εξαιτίας της νόσου, την χορήγηση ημερήσιας δόσης ινσουλίνης $>0,67 \text{ U/Kg}$,το χαμηλό ΒΣ ($\text{BMI} < 23,5 \text{ Kg/m}^2$) και την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ($\text{GFR} < 88,8 \text{ mL/min}$). Τέλος αναφέρονται οι κλινικοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε αυξημένο καταγματικό κίνδυνο στα άτομα με ΣΔ 1, οι οποίοι περιλαμβάνουν την χαμηλή οστική πυκνότητα (σε μετρήσεις DEXA στην σπονδυλική στήλη), τον ελλιπή γλυκαιμικό έλεγχο και την ύπαρξη επιπλοκών [294].

9.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 : Συμπεράσματα

Συμπεράσματα

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί είδος χαλαρού συνδετικού ιστού ,με κύρια λειτουργία την διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης και τον μεταβολισμό των λιπιδίων .Τα λιποκύτταρα συνιστούν τον χαρακτηριστικό κυτταρικό πληθυσμό του ΛΙ και διακρίνονται σε δύο κύριες μορφές (λευκός ,φαιός ΛΙ) και σε μερικές ενδιάμεσες καταστάσεις (ενδιάμεσα φαιά λιποκύτταρα) .Η διάκριση αυτή αφορά εκτός της μακροσκοπικής όψης ,τα ιδιαίτερα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά και ιδιότητες .Η μορφολογία και η λειτουργικότητα των λιποκυττάρων βρίσκεται σε μια ευμετάβλητη και δυναμική κατάσταση ,η οποία προσαρμόζεται από τις εκάστοτε ενεργειακές απαιτήσεις και δεδομένα ,γεγονός που καθιστά δυνατή την μετατροπή των λιποκυττάρων από ένα είδος ,σε ένα άλλο. Η σύνθεση ,η ποσότητα και η εντόπιση των εναποθέσεων ΛΙ ποικίλουν και επηρεάζονται ,από παράγοντες ,όπως είναι η ηλικία ,το φύλο ,η επάρκεια των οιστρογόνων, οι συνυπάρχουσες νόσοι .Γενικά ο ΛΙ θεωρείται εξαιρετικά αγγειοβριθής ιστός , μέτρο της οποίας αποτελεί η αιματική ροή ,η οποία με τη σειρά της επηρεάζεται από παράγοντες ,όπως είναι η άσκηση, η στέρηση τροφής, ο ΣΔ, η φλεγμονώδης αντίδραση.

Τα λιποκύτταρα, τα μυϊκά ,τα αιμοποιητικά και τα οστικά κύτταρα ,παρουσιάζουν κοινή προγονική προέλευση από τα MSCs και η επιλογή του μονοπατιού διαφοροποίησης καθορίζεται από ένα μεγάλο αριθμό σηματοδοτικών μορίων ,διαπίστωση ,η οποία δικαιολογεί την αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των ιστών. Ο λιπώδης ιστός παρουσιάζει πολλαπλή δράση ,όπως στήριξη ευπαθών οργάνων και δομών ,εμπλέκεται στην θερμογένεση ,στον

μεταβολισμό των λιπιδίων και στην διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης ,στον οστικό μεταβολισμό ,στην παραγωγή ορμονών και άλλων εκκριτικών προϊόντων με την δράση των οποίων επηρεάζει την λειτουργία απομακρυσμένων ιστών-στόχων .Η ορμονική αλληλεπίδραση των οστών με τον ΛΙ ,επιτελείται διά της δράσης διάφορων λιποκινών ,εκ των οποίων σημαντικότερες είναι η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη .

Συγκεκριμένα η δράση της λεπτίνης στον οστικό μεταβολισμό είναι διττή, αφού παρουσιάζει ταυτόχρονα αναβολική και καταβολική δράση,οι οποίες βρίσκονται σε σχετική ισορροπία .Έτσι η λεπτίνη, μέσω ενεργοποίησης υποθαλαμικών πυρήνων ,ευθύνεται για την απελευθέρωση νευροπεπτιδίων(NPY,CART) ,τα οποία φαίνεται ότι αναστέλλουν τον οστικό σχηματισμό άμεσα και έμμεσα μέσω της πρόσδεσης νοραδρεναλίνης στους οστεοβλάστες. Στον αντίποδα βρίσκεται η περιφερική δράση της λεπτίνης ,σύμφωνα με την οποία διεγείρει την διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα ,που αφορούν την επίδραση της αδιπονεκτίνης στον οστικό μεταβολισμό ,καταλήγουν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα .Ωστόσο φαίνεται ,ότι η αδιπονεκτίνη σχετίζεται με αύξηση της οστικής μάζας μέσω της αυτοκρινικής και παρακρινικής της δράσης ,ενώ σε κάποιες μελέτες αναφέρεται πιθανή αρνητική δράση της αδιπονεκτίνης ,μέσω ενός σηματοδοτικού μονοπατιού που επάγεται από την ινσουλίνη. Ο οστικός μεταβολισμός ,επηρεάζεται από την έκκριση ορμονών και πεπτιδίων από το πάγκρεας (ινσουλίνη,αμυλίνη ,πρεπτίνη) και από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ghrelin, πεπτίδια GIP,πεπτίδια GLP). Η ισορροπία της ορμονικής αλληλεπίδρασης οστών και ΛΙ ,διαταρράσσεται από καταστάσεις και νόσους ,όπως είναι η παχυσαρκία ,η σαρκοπενία ,η οστεοπόρωση, ο ΣΔ .

Ιδιαίτερη εντόπιση του ΛΙ ,θεωρείται ο μυελός των οστών με ιδιαίτερη σημασία για την ισορροπία μεταξύ της αδιπογένεσης και της οστεοβλαστογένεσης .Αυξανόμενης της ηλικίας ,η ποσότητα του ΛΙ που καταλαμβάνει τον μυελό αυξάνεται και οδηγεί σε διαταραχή των χαρακτηριστικών μικροαρχιτεκτονικής και των μηχανικών ιδιοτήτων των οστών ,προδιαθέτοντας σε αυξημένη επίπτωση οστεοπενίας-οστεοπόρωσης και οστεοπορωτικών καταγμάτων .Εκτός από την ηλικία και άλλες παθολογικές καταστάσεις επηρεάζουν την σύσταση του μυελού των οστών π.χ. παχυσαρκία ,εμμηνόπαυση, ΣΔ, νευρική ανορεξία, αντιδιαβητική αγωγή .

Η παχυσαρκία θεωρείται ως υπέρμερη συσσώρευση ΛΙ και σε παλαιότερες μελέτες θεωρήθηκε ότι συνδέεται με αύξηση της οστικής πυκνότητας και ότι υπήρξε προστατευτικός παράγοντας έναντι της οστεοπόρωσης .Με βάση νεότερα δεδομένα ,η παχυσαρκία ασκεί σε γενικές γραμμές μάλλον αρνητική δράση στον οστικό μεταβολισμό. Τα αυξημένα μηχανικά φορτία αλλοιώνουν τα συνδεσμικά στοιχεία των αρθρώσεων ,οδηγώντας αυτές σε αποδιοργάνωση. Η χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση που συνοδεύει την παχυσαρκία προδιαθέτει στην ταχύτερη οστική απώλεια ,ειδικά όταν συνοδεύεται από καρδιαγγειακή νόσο και ΣΔ .Εκτός από την μείωση της οστικής πυκνότητας ,η παχυσαρκία θεωρείται ότι συνδέεται με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο ,στις περισσότερες ανατομικές θέσεις (με εξαίρεση ,ίσως τα κατάγματα ισχίου). Ειδικά στον αναπτυσσόμενο σκελετό ,η παχυσαρκία προδιαθέτει στην

αυξημένη επίπτωση καταγμάτων και σε συχνότερη εμφάνιση επιπλοκών μετά από ένα τραυματισμό.

Σημαντικό στοιχείο που μεσολαβεί στην επίδραση του ΛΙ στον οστικό μεταβολισμό ,είναι η επάρκεια του μυϊκού μας συστήματος.Έτσι λοιπόν οι σκελετικοί μύες επιδρούν στην σχέση του ΛΙ και των οστών ,με τη μηχανική φόρτιση ,με την έκκριση των μυοκινών και την έκκριση λιποκινών από τον ενδομυϊκό ΛΙ. Η έκκριση των μυοκινών καθιστά τον σκελετικό μυ ,ενδοκρινικό όργανο και συγκεκριμένα υπάρχουν μυοκίνες, οι οποίες διεγείρουν τον οστικό σχηματισμό (IGF-1,FGF-2) και άλλες ,όπως είναι η μυοστατίνη ,οι οποίες σχετίζονται με αυξημένη οστική απώλεια .Η σαρκοπενία ,αποτελεί διαταραχή στην ποσότητα και στην ποιότητα του μυϊκού μας συστήματος ,συνοδεύεται από αυξημένο καταγματικό κίνδυνο και αυξημένη επίπτωση οστεοπόρωσης .Η στενή και αδιάλειπτη σχέση του ΛΙ ,των σκελετικών μυών και των οστών επισημαίνεται από την ύπαρξη γηριατρικών συνδρόμων ,όπως είναι η σαρκοπενική παχυσαρκία και η οστεοσαρκοπενική παχυσαρκία ,τα οποία περιγράφουν την πιθανή συνύπαρξη διαταραχής και στους τρεις ιστούς.

Από τα μεταβολικά νοσήματα ,ο ΣΔ φαίνεται να επηρεάζει την σχέση οστού-λιπώδους ιστού .Η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία,η ινσουλινοπενία, η ήπια φλεγμονώδης αντίδραση (ειδικά στο ΣΔ 1) και οι πιθανές επιπλοκές λόγω της νόσου,όπως η περιφερική νευροπάθεια ,οι διαταραχές όρασης ,ο ελλιπής νευρομυϊκός συντονισμός και η νεφροπάθεια ,συμβάλλουν με άλλοτε άλλο βαθμό στην αυξημένη επίπτωση οστεοπόρωσης (κυρίως σε άτομα πάσχοντα από ΣΔ 1) και αυξημένο καταγματικό κίνδυνο .Ο οστικός μεταβολισμός φαίνεται ότι επηρεάζεται περισσότερο σε περιπτώσεις ΣΔ1 ,όπου υπάρχει σαφής μείωση της οστικής πυκνότητας ,ενώ στο ΣΔ 2 παραμένει αμετάβλητη ή/και αυξάνεται. Τέλος η εμφάνιση του ΣΔ 1 σε νεαρότερη ηλικία ,δύνатаι να επηρεάσει την επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας.

10.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 : Βιβλιογραφία

Βιβλιογραφία

1. Kershaw EE., Flier JS. (2004) "Adipose tissue as an endocrine organ. " J.Clin.Endocrinol.Metab. 89(6) :2548-56
2. Scarbati A.,Accorsi D.,Benati D.,Marchetti L.,Orsini G., Rigotti G. Panettiere P.(2010) " Subcutaneous adipose tissue classification. " Eur.J.Histochem. 54(4) : e48
3. Szasz T., Webb RC. (2012) "Perivascular adipose tissue: more than just structural support. "Clin.Sci.(Lon) 122(1):1-12
4. Sacks H., Michael E., Symonds (2013) "Anatomical locations of human brown adipose tissue. Functional relevance and implications in obesity and type 2 diabetes. " Diabetes 62(6) : 1783-1790
5. Cinti S. (2005) "The adipose organ ". Prost. Leuk. Essen Fatty Acids .73(1) : 9-15

6. Wronska A., Kmiec Z. (2012) "Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots." *Acta Physiol.(Oxf)* 205(2) :194-208
7. Gil A., Olza J., Gil-Campos M., Gomez-Liorenste C., Acquitera M. (2011) "Is adipose tissue metabolically different at different sites?" *Int.J.Pediatr.Obes.* 6(1):13-20
8. Ito T., Tanuma Y., Yamada M., Yamamoto M. (1991) "Morphological studies on brown adipose tissue in the bat and in humans of various ages." *Arch.Histol.Cytol.* 54(1):1-39
9. Ibrahim MM. (2010) "Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences " *.Obes.Rev.* 11(1) : 11-18
10. Giralt M., Villaroya F.(2013) "White,brown,beige/brite: different adipose cells for different functions?" *Endocrinology* 154(9) :2992-3000
11. Park A., Kim WK., Bae KH. (2014) "Distinction of white, beige, and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells." *World J.Stem Cells* 26(6):33-42
12. Harms M., Seale P. (2013) "Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential." *Nature Medicine Review* 19: 1252-1263
13. Lidell M., Betz M.J., Enerback S (2014) "BAT and its therapeutic potentials " *J. Inter.Med.* DOI :10.1111/joim.12255
14. Jun Wu , Pontus B. (2012) " Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell." *Cell* 150(2): 366-376
15. Giordano A., Smorlesi A., Frontini A., Barbatelli G., Cinti S. (2014) " White ,brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ ." *Eur.J.Endocrinol.* 170(5):159-171
16. Lee S., Tontonoz P. (2014) "Eosinophils in fat: Pink is the new brown." *Cell* 157(6):1249-1250
17. Gu P., Xu A. (2013)"Interplay between adipose tissue and blood vessels in obesity and vascular dysfunction." *Rev.Endocrinol.Metabol.Disord.* 14(1):49-58
18. Ardilouze JL., Karpe F., Currie JM (2004) " Subcutaneous adipose tissue blood flow varies between superior and inferior levels of the anterior abdominal wall." *Int.J.Obes.*28:228-233
19. Fliers E., Romijn JA., Sauerwenn et.al. (2002) "Adipose tissue an innervated endocrine organ." *Ned.Tijdschr Geneeskde* 146(42):1976-9
20. Romijn JA., Johannes A., Fliers E (2003) "Sympathetic and parasympathetic innervations of adipose tissue: metabolic implications." *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 8(4):440-444
21. Bartness TJ., Kay Song C., Shi H. (2005)"Brain – adipose tissue crosstalk ." *Proc.Nutr.Soc.* 64(1):53-64
22. Fliers E., Kreier F.,Voshol PJ. ,et.al.(2003) " White adipose tissue :getting nervous ." *J.Neuroendocrinology* 15:1005-1010
23. Bragdon B, Burns R, Baker AH, Belkina AC, Morgan EF, Denis GV, Gerstenfeld LC, Schlezinger JJ.(2014) "Intrinsic Sex-Linked Variations in Osteogenic and Adipogenic

Differentiation Potential of Bone Marrow Multipotent Stromal Cells ."J.Cell Physiol.doi:10.1002/jcp.24705

24. Macotela Y., Emanuelli B., Mori MA., Gesta S., Schulz TJ., Tseng YH., Kahn CR. (2012) "Intrinsic differences in adipocyte precursor cells from different white fat depots ."Diabetes 61(7):1691-9
25. Gurmaches S., Guertin DA . (2014) "Adipocyte lineages : tracing back the origins of fat."Bioch.Biophys.Acta1842(3):340-351
26. Ali T., Hochfeld E., Myburg R.,Pepper S.(2013) "Adipocyte and adipogenesis."Eur.J.Cell.Biology 92(6-7):229-236
27. Lowe C., O'Rahilly S., Roehford JJ (2011) "Adipogenesis at a glance." J.Cell.Sci. 124:2681-2686
28. Hausman GJ., Hausman GB (2006) "Search for the preadipocyte progenitor cell."J.Clin.Invest. 116(12):3103-6
29. Avram MM., Avram AS., James WD (2007) "Subcutaneous fat in normal and diseased states 3.Adipogenesis: From stem cell to fat cell."J.Am.Acad.Dermatol.56:229-42
30. Rosen ED. (2005) "The transcriptional basis of adipocyte development." Prost.Leuk.Essent.Fatty Acids 73(1):31-4
31. Huang H., Song TJ., Li X., Hu L. et.al.(2009) "BMP signaling pathway is required for commitment of C3H10T1/2 pluripotent stem cells to the adipocyte lineage."Proc.Nat.Acad.Sci.USA 4(106):12670-5
32. Zuo C., Huang Y., Bajis R., Sahih M., Li YP., Dai K., Zhang X.(2012) "Osteoblastogenesis regulation signals in bone remodeling ." Int. Osteoporosis 23(6):1653-63
33. Marie P.J. (2008) "Transcription factors controlling osteoblastogenesis." Arch.Biochem.Biophys. 473(2):98-105
34. Bovine PV.,Komm BS. (2006) "Wnt signaling and osteoblastogenesis." Rev.Endocrin.Metabol.Disord. 7(1-2):33-9
35. Kang S., Bennett CN., Gerin I., Rapp LA., Hankenson D., Macdougald OA (2007) " Wnt signaling stimulates osteoblastogenesis of mesenchymal precursors by suppressing CCAAT/enhancer binding protein alpha and peroxisome proliferator-activated receptor gamma ." G.Biol.Chem. 282(19):14515-24
36. Takada I., Kouzmenko AP., Kato S (2009) "Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis ;implications for targeted therapies ." Expert Opinion Ther Targets 13(5):593-603
37. Hoshiba T., Kawazoe N., Chen G., (2012) "The balance of osteogenic and adipogenic differentiation in human mesenchymal stem cells by matrices that mimic stepwise tissue development. "Biomaterials 33(7):898-903
38. Liu Y., Berendsen AD., Jia S., Lotinun S., Baron R., Ferrara N., Olsen SR. (2012) "Intracellular VEGF regulates the balance between osteoblast and adipocyte differentiation." J.Clin.Invest. 122(9):3101-3113

39. Kim M., Kim C., Choi Y., Kim M., Park C., Suh Y.(2012) "Age related alterations in mesenchymal stem cells related to shift in differentiation from osteogenic to adipogenic potential : implication to age-associated bone diseases and defects ." *Mech.Ageing Dev.* 133(5):215-25
40. Cannon B., Nedergaard J. (2004) "Brown adipose tissue : function and physiological significance ." *Physiol.Rev.* 84: 277-359
41. Jeseck P., Zackova M., Ruzick M., Skobisova E., Jaburek M. (2004) "Mitochondrial uncoupling proteins – facts and fantasies." *Physiol.Res.* 53(1):199-211
42. Mostyn A., Pearce S., Stephenson T., Symonds ME (2004) "Hormonal and nutritional regulation of adipose tissue mitochondrial development and function in newborn." *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 112:2-9
43. Sell H., Deshaies Y., Richard D.,(2004) " The brown adipocyte : update on its metabolic role ." *Int.J.Biochem. & Cell Biology* 36:2098-2104
44. Montani JP., Carroll JF., Dwyer TM., Antik V., Yang Z., Dulloo AE. (2004) "Ectopic fat storage in heart ,blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases ." *Int.Obes.Relat.Metabol.Disord.* 4:S58-65
45. Bernlohr DA., Jenkins AE., Bennaars AA., (2002) "Adipose tissue and lipid metabolism." *Biochemistry of lipids ,lipoproteins and membranes .Chapter 10*
46. Arner P. (2005) "Human fat cells lipolysis: Biochemistry regulation and clinical role ." *Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism* 19(4):471-482
47. Arner P., Langin D., (2007)" The role of neutral lipases in human adipose tissue lipolysis." *Curr.Opin.Lipidol.* 18:246-250
48. Large V., Peroni O., Letexier D., Ray H., Beylot M. (2004) "Metabolism of lipids in human white adipocyte." *Diabetes Metabol.* 30:294-309
49. Saltiel AB., Kahn CR. (2001) "Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism." *Nature* 414(6865):799-806
50. Herman MA., Peroni OD., Villoria J., Schon MR., Abumrad NA., Bluher M., Klein S., Kahn B. (2012) " A novel ChREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism." *Nature* 484:333-338
51. Kammoun HL., Kraakman MJ., Febbraio MA. (2014) " Adipose tissue inflammation in glucose metabolism ." *Rev.Endocr.Metabol.Disord.* 15(1):31-34
52. Trayhurn P., Beathie JH. (2001) "Physiological role of adipose tissue :white adipose tissue as an endocrine and secretory organ ." *Proc.Nutr.Soc.* 60(3):329-339
53. Galic S.,Oakhill JS., Steinberg GR. (2010) " Adipose tissue as an endocrine organ ." *Moll.Cell Endocr.* 316(2) : 129-39
54. Kershaw E., Flier JS (2004) "Adipose tissue as an endocrine organ." *J.Clin.Endocr.Metabol.* 89(6):2548-56
55. Gimble JM., Nuttall ME. (2012) "The relationship between adipose tissue and bone metabolism. " *Clin.Biochemistry* 45(12):874-879

56. Liu Y., Song CY., Wo SS., Liang Q., Yuan L., Liao E. (2013) "Novel adipokines and bone metabolism ." *Int.J.Endocr.*
57. Kawai M., de Paula FJ., Rosen C. (2012) " New insight in osteoporosis :The bone –fat connection ." *J.Intern.Med.* 272(4):317-329
58. Fruhbeck G., (2006) "Intracellular signaling pathways activated by leptin ." *Biochem.J.* 393(1):7-20
59. Reid IR., (2010) "Fat and bone." *Arch.Biochem.Biophys.* 503(1):20-27
60. Duque G. (2008) "Bone and fat connection in aging bone." *Curr.Opin.Rheumatol.* 20(4):429-434
61. Reid IR. (2008) "Relationships between fat and bone." *Int.Osteop.* 19:595-606
62. Naot D., Cornish J. (2014) "Cytokines and hormones that contribute to the positive association between fat and bone." *Frontiers in Endocrinology* 5:70
63. Takeda S.,(2012) "Leptin and bone signaling ." *Endocrine abstracts* 29(36):1
64. Takeda S., Eleftheriou F., Levasseur RL., Zhao L., Parker KL., Armstrong D., Ducy P., Karsenty G. (2002) " Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system." *Cell* 111(3):305-317
65. Karsenty G. (2006) "Convergence between bone and energy homeostases: Leptin regulation of bone mass ." *Cell Metabolism* 4(5):341-348
66. Wang L., Yuan J.S., Zhang H.X., Ding H., Tang X.G. ,Wei Y.Z. (2011) " Elevated leptin expression on bone metabolism in rat model of traumatic brain injury and femoral fracture. " *J.Spin.Cord Med.* 34(5):501-509
67. Barbour K.E., Zmuda J.M., Boudreau R., Stromeyer E.S., Horwitz M.J., Evans R.W., Kanaya A.M., Harris J.B., Bauer D.C., Cauley J.A. (2011) " Adipokines and the risk of fracture in older adults ." *J.Bone Min.Res.* 26(7):1567-1576
68. Van der Velde M., van der Eerden, Sun Y., et.al.(2012) " An age-dependent interaction with leptin unmasks ghrelin's bone-protective effects. " *Endocrinology* 153(8): 3593-3602
69. Ogueh O., Soorana S., Nicolaides K.H., Johnson M.R. (2000) "The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus." *J.Clin.End.Metabol.* 85(5): 1997-1999
70. Turner RT., Karla SP., Wong CP., Philbriek KA., Lindenmeier LB., Boghossian J.,Iwaniek UT., (2013) "Peripheral leptin regulates bone formation ." *J.B.Min.Res.* 28(1) :22-34
71. Bartell SM. , Rayalam S., Ambati S., Gaddam DR., Hartzen DL., Hamrick M., Xiong CJ., Della-Fera MA., Baile CA (2011) " Central (ICV) leptin injection increases bone formation ,bone mineral density ,muscle mass ,serum IGF-1 and the expression of osteogenic genes in leptin –deficient *ob/ob* mice." *J.Bone Min.Res.* 26(8):1710-1720
72. Ducy P., Amling M., Takeda S., et.al. (2000) "Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay : a central control of bone mass." *Cell* 100(2): 197-207
73. Stunes AK., Westbroek J., Gordeladze JO., Gustafsson BI., Reseland JE., Syversen U. (2012) " Systemic leptin administration in supraphysiological doses maintains bone

mineral density and mechanical strength despite significant weight loss." *Endocrinology* 153(5):

74. Hamrick MW., (2007) "Leptin and bone: A consensus emerging? " *Bone Key- osteovision* 4:99-107
75. Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, Wehrwein G, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Wrede C, Buechler C (2006) " Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells." *J Leukoc Biol* 79(4):803-8
76. Williams GA., Wang Y., Callon KE., WATSON m., Lin J., Lam J., Costa J., Orpe A., Broom N., Naot D., Reid IR., Cornish J., (2009) "In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone." *Endocrinology* 150:3603-3610
77. Kanasawa I., (2012) "Adiponectin in metabolic bone disease." *Curr.Med.Chem.* 19(32):5481-92
78. Araneta M.R.G., Von Mühlen D., Barrett-Connor D., (2009) "Sex differences in the association between adiponectin and BMD, bone loss, and fractures: the rancho bernardo study," *Journal of Bone and Mineral Research.* 24(12): 2016–2022
79. Ağbaht K., Gürlek A., Karakaya J., Bayraktar M.,(2009) "Circulating adiponectin represents a biomarker of the association between adiposity and bone mineral density," *Endocrine.* 35(3):371–379
80. Kanazawa I., Yamaguchi T., Yamamoto M., Yamauchi M., Yano S., Sugimoto T (2009) "Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus," *European Journal of Endocrinology.* 160(2):265–273
81. Jürimäe J., Kums T., Jürimäe T.,(2009) "Adipocytokine and ghrelin levels in relation to bone mineral density in physically active older women: longitudinal associations," *European Journal of Endocrinology.* 160(3):381–385
82. Register T., Divers J., Bowden P., Carr J., Lenchik L., Wagenknecht L., Hightower C., Xu J., Smith C., Hruska K., Langefeld C., Freedman B. (2013) " Relationships between serum adiponectin and bone density, adiposity and calcified atherosclerotic plaque in the African American –Diabetes Heart Study ." *J.Clin.Metabol.* 98(5);1916-22
83. Kanazawa I., Yamaguchi T., Yamamoto Y., Yamauchi M., Yano S., Sugimoto T (2009) "Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus," *European Journal of Endocrinology.* 160(2):265–273
84. Tu Q., Zhang Z., Dong L., Saunders E., Luo E., Tang J., Chen J. (2011) " Adiponectin inhibits osteoclastogenesis and bone resorption via APPL1-mediated suppression of Akt1." *J.Biol.Chem.* 286(14):12542-53
85. Hyun WL., Sang YK., Kim AY., Eun JL., Choi YJ., Jae BK., (2009) "Adiponectin stimulates osteoblast differentiation through induction of COX2 in mesenchymal progenitor cells," *Stem Cells,* 27(9): 2254–2262

86. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, Richelsen B(2003) " Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285(3):527-33
87. Yokota T., Reddy Meka CS., Medina KL. et al.,(2002) "Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins," *Journal of Clinical Investigation*, 109(10):1303–1310
88. Oshima K., Nampei A., Matsuda M., et al.,(2005) "Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast," *Biochemical and Biophysical Research Communications* 331(2):520–526.
89. Huang CH., Lee CY.,Chen MY.,Tsai HC., Hsu HC.,Tang CH., (2010) "Adiponectin increases BMP-2 expression in osteoblasts via AdipoR receptor signaling pathway," *Journal of Cellular Physiology* 224 (2):475–483
90. Michaelsson K., Lind L., Frystyk J., j., Flyvbjerg A., Gedeberg R., Berne C., Zethellius B., Mallmin H., Sodersberg S., Melhus H., (2008) "Serum adiponectin in elderly men does not correlate with fracture risk." *J.Clin.End.Metabol.* 93(10):404-407
91. Johansson H., Oden A., Lerner UA., Jutberger H., et.al. (2012) "High serum adiponectin predicts incident fractures in elderly men: Osteoporotic fractures in men (MrOS) Sweden." *J.Bone Min.Res.* 27(6):1390-6
92. Jürimäe J., Rembel K., Jürimäe T., Rehand M., (2005) "Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women," *Hormone and Metabolic Research.* 37 (5):297–302
93. Özkurt B., Özkurt ZN.,Altay M., Aktekin CN.,Çağlayan O., Tabak Y.,(2009) "The relationship between serum adiponectin level and anthropometry, bone mass, osteoporotic fracture risk in postmenopausal women," *Ekleml Hastalıkları ve Cerrahisi* 20(2):78–84
94. Biver E., Salliot C., Combescure C., et al. (2011) "Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis," *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 96(9):2703–2713
95. Lubkowska A., Dobek A., Mieszkowski J., Garczynski W.,Chlubek D., (2014) "Adiponectin as a biomarker of osteoporosis in postmenopausal women: controversies ." *Disease Markers*
96. Basurto L.,Galván R., Cordova N., et al., (2009) "Adiponectin is associated with low bone mineral density in elderly men," *European Journal of Endocrinology* 160(2):289–293
97. Richards JB.,Valdes AM.,Burling K., Perks UC., Spector TD.,(2007) "Serum adiponectin and bone mineral density in women," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(4):1517–1523
98. Jürimäe J.,Jürimäe T.,(2007) "Plasma adiponectin concentration in healthy pre- and postmenopausal women: relationship with body composition, bone mineral, and metabolic variables," *American Journal of Physiology*, 293(1):E42–E47

99. Berner HS.,Lyngstadaas SP., Spahr A., et al.,(2004) "Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells," *Bone*, 35(4):842–849
100. Mödder S., Roforth MM., Hoey K., et al.,(2011) "Effects of estrogen on osteoprogenitor cells and cytokines/bone-regulatory factors in postmenopausal women," *Bone*, 49(2):202–207
101. Williams GA, Wang Y, Callon KE, Watson M, Lin JM, Lam JB, et al.(2009) " In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone." *Endocrinology* 150(8):3603–1010.1210/en.2008-1639
102. Kazimura D., Lee HW., Rilen KJ., Arteaga-Solis E., Ferron M., Zhou B., Clarke CJ., Hannun YA., De Pinto RA., Guo XE., Man JJ., Karsenty G. (2013) " Adiponectin regulates bone mass via opposite central and peripheral mechanisms through FOX-1 ." *Cell Metabol.* 17(6):901-915
103. Shinoda Y., Yamaguchi M., Ogata N., Akune T., Kubota N., Yamauchi T., Terauchi Y., Kadawaki T., Takeuchi Y., Fukumoto S., Ikeda T., Hashi K., Chung U., Nakamura K., Kawaguchi H., (2006) " Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways ." *J.Cell Biochem.* 99(1):196-208
104. Cornish J., Callon KE., Watson M., Lin J., Reid IR. (2006) "Resistin, and adipocytokine stimulates osteoblast and osteoclast proliferation." *Bone* 38(3):9
105. Thommesen L., Stunes AK., Monjo M., Grosvik K., Tamburstuen MV., Kjobli E., Lyngstadaas SP., Reseland je., Syversen U. (2006) "Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism ." *J.Cell Biochem.* 99(3):824-834
106. Zhang H., Xie H., Zhao O., Xie GO., Wu XP., Liao Y., Luo XH., (2010) "Relationships between serum adiponectin ,apelin,leptin,resistin,visfatin levels and bone mineral density ,and biochemical markers in postmenopausal Chinese women ." *J.Endocr.Invest.* 33(10):707-711
107. Oh KW., Lee WY., Rhee EJ., Baek KH., Yoon KH., Kang MI., Yun EJ., et.al. (2005)"The relationshipbetween serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men." *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 63(2):131-138
108. Peng XD., Xie H., Zhao Q., Wu XP., Sun ZQ., Liao ET.,(2008) "Relationships between serum adiponectin , leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density and bone biochemical markers in Chinese men." *Clinica Chemica Acta* 387(1):31-35
109. Holecki M., Wiecek A.,(2010) " Relationship between body fat mass and bone metabolism." *Pol.Ach.Med.Wew.* 120(9):361-367
110. Iacobellis J., Iorio M., Napoli N., et al.,(2011) "Relation of adiponectin, visfatin and bone mineral density in patients with metabolic syndrome," *Journal of Endocrinological Investigation*, 34(1):12–15
111. Xie H.,Tang SY., Luo XH.,et al.,(2007) "Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts," *Calcified Tissue International*, 80(3):201–210

112. Resmini E., Sucunza N., Barahona Santos A., Fernandez-Real JM., Ricart W., Moreno JM., Farrerons J., Espinosa JR., et al. (2009) "Adiponectin and visfatin: a link with bone mineral density in acromegaly." *Endocrine Abstracts* 20p583
113. Moschen AR., Geiger S., Gerner R., Tilg H., (2010) "Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin and its role in inflammation-related bone disease," *Mutation Research*, 690(1-2):95–101
114. Anastasilakis AD., Polyzos SA., Delaroudis S. et al. (2012) "The role of cytokines and adipocytokines in zoledronate-induced acute phase reaction in postmenopausal women with low bone mass," *Clinical Endocrinology*, 77(6):816–822
115. Tohidi M., Akbarzadeh S., Larijani B., et al., "Omentin-1, visfatin and adiponectin levels in relation to bone mineral density in Iranian postmenopausal women," *Bone*, vol. 51, no. 5, pp. 876–881, 2012.
116. Assadi M., Salimipour H., Akbarzadeh S., et al., (2011) "Correlation of circulating omentin-1 with bone mineral density in multiple sclerosis: the crosstalk between bone and adipose tissue," *PLoS ONE*, 6(9):e24240
117. Shibata R., Ouchi N., Takahashi R., et al., (2012) "Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors," *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 4(1): 37
118. Xie H., Xie PL., Luo XH., et al., (2012) "Omentin-1 exerts bone-sparing effect in ovariectomized mice," *Osteoporosis International*, 23 (4):1425-1436
119. Wu SS., Liang QH., Liu Y., Cui RR., Yuan LQ., Liao EY., (2013) " Omentin -1 stimulates human osteoblast proliferation through PI3K/Akt signal pathway ." *Int.J.Eng.*
120. Guo LJ., Jiang TJ., Liao L., Liu H., He HB., (2013) "Relationship between serum omentin-1 level and bone mineral density in girls with anorexia nervosa," *Journal of Endocrinological Investigation*. 36:190-194
121. Wang P., Jiang TJ., Liao L., Huang J., (2013) " Relationships between serum omentin-1 concentration and bone mineral density and bone biochemical markers in Chinese women ." *Clin.Chim.Acta* 426:64-67
122. Zhang Y., Jiang Y., Tang S., (2014) " Serum omentin-1 concentration and bone mineral density in postmenopausal women ." *Zhong Nan da Xue Xue Bao Yi Xue Bay* 39(4):389-394
123. Muruganandan S., Roman AA., Sinal C., (2010) "Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells," *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(2):222–234
124. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D (2007). "Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome". *Endocrinology* 148 (10): 4687–94
125. Roh SG, Song SH, Choi KC, Katoh K, Wittamer V, Parmentier M, Sasaki S (2007). "Chemerin--a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor". *Biochem Biophys Res Commun* 362 (4): 1013–8.

126. Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, Allen JA, Cichy J, Handel TM, Butcher EC (October 2005). "Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades". *J. Biol. Chem.* 280 (41): 34661–6.
127. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, Brézillon S, Tyldesley R, Blanpain C, Detheux M, Mantovani A, Sozzani S, Vassart G, Parmentier M, Communi D (2003). "Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids." *J. Exp. Med.* **198** (7): 977–85.
128. Muruganandan S., Parlee S.D., Rourke JL., Ernst MC., Goral KB., Sinal CJ., (2011) "Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor γ target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis." *J. Biol. Chemistry* 286: 23982-23995
129. Yuan LQ., Luo XH., Huang J., Cui RR., Guo LJ., Zhou HD., Wu XP., Liao EY. (2007) "Apelin suppresses apoptosis of human osteoblasts." *Apoptosis* 12(1):247-254
130. Xie H., Tang SY., Cui RR., Ren XH., Yuan LQ., Lu Y., Yang M., et al. (2006) "Apelin and its receptor are expressed in human osteoblasts." *Regulatory Peptides* 134(2):118-125
131. Zeng X., Yu SP., Taylor T., Ogle M., Wei L., (2012) "Protective effect of apelin on cultured rat bone marrow mesenchymal stem cells against apoptosis." *Research* 8(3):357-367
132. Wattanachanya L., Lu W., Kundu RK., Wang L., Nissenson RA (2013) "Increased bone mass in mouse lacking adipokine apelin." *Endocrinology* 154(6):2012-2034
133. Aust G., Richter O., Rohm S. et al., (2009) "Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis," *Atherosclerosis*, 204(1):262–266
134. Cekmez, F., Canpolat E., Pirgon O. et al., (2011) "Apelin, vaspin, visfatin and adiponectin in large for gestational age infants with insulin resistance," *Cytokine*, 56(2): 387–391
135. Kamio N., Kawato T., Tanabe N., Kitami S., Morita T., Ochiai K., Maeno M., (2013) "Vaspin attenuates RANKL-induced osteoclast formation in RAW246.7 cells." *Connec. Tis. Res.* 54(2):147-152
136. Zhu X., Jiang Y., Shan P. et al., (2013) "Vaspin attenuates the apoptosis of human osteoblasts through ERK signaling pathway," *Amino Acids*. 44(3):961-968
137. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. (2003) "Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue." *J Clin Invest* 112(12):1796-808
138. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH (2004) "A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome." *Obes Res* 12(2):180-6
139. Fain JN, Madan AK (2005) "Regulation of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) release by explants of human visceral adipose tissue." *Int J Obes (Lond)* 29(11):1299-307
140. Wisse BE. (2004) "Inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity." *J. Amer. Soc. Nephrol.* 15(11):2792-2800

141. Cao J.J. (2011) "Effects of obesity on bone metabolism." *J.Orth.Surg.Res* .6(30)
142. Abrahamsen B, Roholte A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H.(2000) "Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men." *Diabet Med* 17(2):124–910
143. Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, Fonnebo V, Joakimsen RM. (2006) "Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study." *Osteoporos Int* 17(3):426–32
144. Stolk RP, Van Daele PL, Pols HA, Burger H, Hofman A, Birkenhager JC, et al. (1996) "Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: the Rotterdam study." *Bone* 18(6):545–910
145. Cornish J, Callon KE, Reid IR., (1996) "Insulin increases histomorphometric indices of bone formation in vivo." *Calcif Tissue Int* 59(6):492–510]
146. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al.(2007) " Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton." *Cell* 130(3):456–69
147. Lee GS, Simpson C, Sun BH, Yao C, Foer D, Sullivan B, et al. (2014) "Measurement of plasma, serum, and platelet serotonin in individuals with high bone mass and mutations in LRP5." *J Bone Miner Res* 29(4):976–81
148. Schwartz AV, Schafer AL, Grey A, Vittinghoff E, Palermo L, Lui LY, et al. (2013)"Effects of antiresorptive therapies on glucose metabolism: results from the FIT, HORIZON-PFT, and FREEDOM trials." *J Bone Miner Res* 28(6):1348–1354
149. Reid IR. (2013) "Relationships between body fat and bone mass." *Nutritional influences on bone health* .chap.7 pp.83-92
150. Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecque P, Davicco MJ, Coxam V, Young A, et al. (2001) "Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats." *J Bone Miner Res* 16(5):958–65
151. Horcajada-Molteni MN, Davicco MJ, Lebecque P, Coxam V, Young JP. (2000) "Amylin inhibits ovariectomy-induced bone loss in rats. " *J Endocrinol* 165(3):663–8
152. Gutierrez-Rojas I, Lozano D, Nuche-Berenguer B, Moreno P, Acitores A, Ramos-Alvarez I, et al. (2013) "Amylin exerts osteogenic actions with different efficacy depending on the diabetic status." *Mol Cell Endocrinol* 365(2):309–15
153. Dacquin R, Davey RA, Laplace C, Levasseur R, Morris HA, Goldring SR, et al. (2004) "Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo." *J Cell Biol* 164(4):509–14
154. Davey RA, Moore AJ, Chiu MW, Notini AJ, Morris HA, Zajac JD. (2006) " Effects of amylin deficiency on trabecular bone in young mice are sex-dependent." *Calcif Tissue Int* 78(6):398–40
155. Wojcik MH, Meenaghan E, Lawson EA, Misra M, Klibanski A, Miller KK.(2010) " Reduced amylin levels are associated with low bone mineral density in women with anorexia nervosa." *Bone* 46(3):796–800

156. Borm AK, Klevesath MS, Borcea V, Kasperk C, Seibel MJ, Wahl P, et al. (1999) "The effect of pramlintide (amylin analogue) treatment on bone metabolism and bone density in patients with type 1 diabetes mellitus." *Horm Metab Res.* 31(8):472–510.
157. Buchanan CM, Phillips AR, Cooper GJ. (2001) "Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet beta-cells and enhances insulin secretion." *Biochem J.* 360(2):431–910.
158. Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. (2009) "Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects." *Ann Med* 41(1):52–56
159. Cornish J, Callon KE, Bava U, Watson M, Xu X, Lin JM, et al. (2007) "Preptin, another peptide product of the pancreatic beta-cell, is osteogenic in vitro and in vivo." *Am J Physiol* 292(1):117–22
160. Liu YS, Lu Y, Liu W, Xie H, Luo XH, Wu XP, et al. (2010) "Connective tissue growth factor is a downstream mediator for preptin-induced proliferation and differentiation in human osteoblasts." *Amino Acids* 38(3):763–910.
161. Bosetti M, Sabbatini M, Nicoli E, Fusaro L, Cannas M. (2013) "Effects and differentiation activity of IGF-I, IGF-II, insulin and preptin on human primary bone cells." *Growth Factors* 31(2):57–65
162. Khosla S, Ballard FJ, Conover CA. (2002) "Use of site-specific antibodies to characterize the circulating form of big insulin-like growth factor II in patients with hepatitis C-associated osteosclerosis." *J Clin Endocrinol Metab* 87(8):3867–7010.
163. Li N, Zheng YB, Han J, Liang W, Wang JY, Zhou JR, et al. (2013) "Lower circulating preptin levels in male patients with osteoporosis are correlated with bone mineral density and bone formation". *BMC Musculoskelet Disord* 14:49.10.1186
164. Walsh JS, Henriksen DB. (2010) "Feeding and bone." *Arch Biochem Biophys* 503(1):11–9
165. Wong IP, Baldock PA, Herzog H. (2010) "Gastrointestinal peptides and bone health." *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17(1):44–50
166. Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, Hoyle NR, Blumsohn A, Eastell R. (2002) "Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements." *Bone* 30(6):886–901
167. Ihle R, Loucks AB. (2004) "Dose-response relationships between energy availability and bone turnover in young exercising women." *J Bone Miner Res* 19(8):1231–40
168. Bewick GA, Kent A, Campbell D, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR, et al. (2009) "Mice with hyperghrelinemia are hyperphagic and glucose intolerant and have reduced leptin sensitivity." *Diabetes* 58(4):840–610.
169. Nass R, Pezzoli SS, Oliveri MC, Patrie JT, Harrell FE, Jr, Clasey JL, et al. (2008) "Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial." *Ann Intern Med* 149(9):601–11

170. Cafarelli C., Gonelli S., Tanzilli L., Hayek J., Vichi V., Franchi MB., Lucani B., Nuti R.,(2012) " The relationship between serum ghrelin and body composition with mineral bone density and QUS parameters in subjects with Rett syndrome ." *Bone* 50(4):830-835
171. Meier JJ, Nauck MA, Schmidt WE, Gallwitz B.(2002) "Gastric inhibitory polypeptide: the neglected incretin revisited." *Regul Pept* 107(1–3):1–13
172. Zhong Q, Itokawa T, Sridhar S, Ding KH, Xie D, Kang B, et al. (2007) "Effects of glucose-dependent insulintropic peptide on osteoclast function." *Am J Physiol Metab* 292(2):E543–810.
173. Ding KH, Shi XM, Zhong Q, Kang B, Xie D, Bollag WB, et al. (2008) "Impact of glucose-dependent insulintropic peptide on age-induced bone loss." *J Bone Miner Res* 23(4):536–543
174. Xie D, Zhong Q, Ding KH, Cheng H, Williams S, Correa D, et al. (2007) "Glucose-dependent insulintropic peptide-overexpressing transgenic mice have increased bone mass." *Bone* 40(5):1352–60
175. Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, Harada N, Kawasaki Y, Ogura M, et al. (2006) "Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion." *Mol Endocrinol.* 20(7):1644–5110.
176. Xie D, Cheng H, Hamrick M, Zhong Q, Ding KH, Correa D, et al.(2005) "Glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor knockout mice have altered bone turnover." *Bone* 37(6):759–69
177. Pacheco-Pantoja EL, Ranganath LR, Gallagher JA, Wilson PJ, Fraser WD.(2011) "Receptors and effects of gut hormones in three osteoblastic cell lines." *BMC Physiol* 11:12.10.1186/1472
178. Sanz C, Vazquez P, Blazquez C, Barrio PA, Alvarez Mdel M, Blazquez E. (2010) "Signaling and biological effects of glucagon-like peptide 1 on the differentiation of mesenchymal stem cells from human bone marrow." *Am J Physiol* 298(3):E634–4310.
179. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, et al.(2008) "The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption." *Endocrinology* 149(2):574–91
180. Ma X., Meng J., Jia M., Zhou Y., Wang Y., Hu J., He G., Luo X., (2013) " Expendin-4 .a glucagon – like peptide 1 receptor agonist ,prevents osteopenia by promoting bone formation and suppressing bone resorption in aged ovariectomized rats ." *J.Bone Min.Res.* 28(7):1641-1652
181. Karsdal MA, Holst JJ, Henriksen D. (2004) "GLP-2 reduces bone resorption in vitro via the osteoclast GLP-2 receptor." *J.Bone Min.Res.*19(1):S416.10.1002
182. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, et al. (2007) "Disassociation of bone resorption and formation by GLP-2: a 14-day study in healthy postmenopausal women." *Bone* 40(3):723-9
183. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, et al. (2009) "Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD: a randomized,

- placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD." *Bone* 45(5):833–42
184. Jeon JK., Bae MJ., Kim JH., Kim JJ., Choi S., Kwon SK., et.al.,(2014) " Expression of glucagon-like peptide 1 receptor during osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells." *Endocr.Metabol.* 29e29
 185. Leslie WP. , Rubin MR., Schartz AV., Kanis JA . (2012) " Type 2 diabetes and bone ." *J.Bon.Miner.Res.* 27(11):2231-2237
 186. Kume S., Kato S.,Yamagishi S., Inagaki Y., Ueda S., Arima N., Okawa T.,Kojiro M., Nagata K., (2005) " Advanced glycation end-products attenuate human mesenchymal stem cells and prevent cognate differentiation into adipose tissue ,cartilage and bone ." *J.B.Miner.Res.* 20:1647-1658
 187. Krakuer JC., McKenna MJ., Buderer NF., Rao DS., Whitehouse FW., Parfitt AM.,(1995) " Bone loss and bone turnover in diabetes ." *Diabetes* 44:775-82
 188. Gennari L., Merlotti D., Valenti R., Ceccarelli E., Ruvio M., Pietrini MG., Capodarca C., Franchi MB., Campagna MS., Calabro A., Cataldo D., Stolakis K., Dotta F., Nuti R., (2012) " Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes ." *J.Clin.Endocrinol.Metabol.* 97:1737-1744
 189. Viguet - Carrin S., Garnero P., Delmas PD., (2006) "The role of collagen in bone strength ." 17:319 -336
 190. Schwartz AV., Garnero P., Hillier TA., Sellmeyer DE., Strotmeyer ES., Feingold KR., Resnick HE., Tyvalsky FA., Black DM., Cummings SR., Harris TB., Bauer DC. (2009) "Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes." *J.Clin.End.Metab.* 94:2380-2386
 191. Yamamoto M., Yamaguchi T., Yamauchi M., Yano S., Sugimoto T., (2008) " Serum pentosidine levels are possitively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes ." *J.Clin.End.Metabol.* 93:1013-1019
 192. Saito M., Fujii K., Soshi S., Tanaka T. ,(2006) "Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation- induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fractures ." *Osteop.Int.* 17:986-995
 193. Burghardt AJ., Issever AS., Schwartz AV., Davis KA., Masharani U., Majumdar S., Link TM., (2010) " High - resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus ." *J.Clin.End.Metabol.* 95:5045-5055
 194. Holzer G., Holzer LA., Pichl W. (2009) " Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength ." *J.Bone Miner.Res.* 24:468-474
 195. Nicodemus KK., Folsom AR., (2001) "Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women." *Daibetes Care* 24(7):1192-1197
 196. Leidig- Bruckner G., Ziegler R., (2001) "Diabetes mellitus a risk for osteoporosis?" *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 109(2):s493-s514

197. Moseley KF., (2012) " Type 2 diabetes and bone fracture." *Curr.Opin.Endocrinol.Diab.Obes.* 19(2):128-131
198. De Liefde II., van der Klift M., de Laet DH., van Daele A., Hofman A., Pols AP., (2005) " Bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes mellitus : the Rotterdam study ." *Ost.Int.* 16(12):1713-1720
199. Laharrague P., Casteilla L.,(2007) " Bone marrow adipose tissue ." *Adipose tissue and adipokines in health and disease nutrition and health* pp.159-180
200. Rubin R., Strayer DS., (2007) "Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine ." p90 ISBN 0-7817-9516-8
201. Vunjak -Novakovic G., Tandon N., Godier A., Maidhof R., Martens TP., Radisk M., (2010) " Challenges in Cardiac Tissue Engineering ." *Tissue Engineering part B :Reviews* 16(2):169
202. Travlos G.S., (2006) "Normal Structure, Function and Histology of the Bone Marrow." *Toxicol.Pathol.* 34(5) : 548-565
203. Botolin S., McCabe LR., (2006) "Inhibition of PPARgamma prevents type 1 diabetic bone marrow adiposity but not bone loss." *J.Cell Physiol.* 209:967-976
204. Naveiras O., Nardi V., Wenzel PL., Hauschka PV., Fahey F., Daley GQ., (2009) "Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haemopoietic microenviroment." *Nature* 460:259-263
205. Shockley KR., Lazarenko OP., Czernik PJ., Rosen CJ., Churchill GA., Lecka - Czernik B . (2009) "PPARgamma nuclear receptor controls multiple regulatory pathways of osteoblast differentiation from marrow mesenchymal stem cells." *J.Cell Biochem.* 106:232-246
206. Wei W., Wang X., Yang M.,Smith LC., Dechow PC., Wan Y. (2010) "PGC1beta mediates PPARgamma activation of osteoclastogenesis and rosiglitazone-induced bone loss ." *Cell Metabol.* 11:503-516
207. Maddalozzo GF.,Turner RT., Edwards CH., Rosen CJ., Iwaniec T., et.al. (2009) "Alcohol alters whole body composition, inhibits bone formation and increases bone marrow adiposity in rats." *Ost.Int.* 20(9):1529-1538
208. von Gijzen HS., Hough FS., Ferris WC., (2013) "Determinants of bone-marrow adiposity : The modulation of peroxisome -proliferator -activated receptor - γ activity as a central mechanism ." *Bone* 56(2):255-265
209. Bredella MA., Torriani M., Ghomi RH., et.al. (2011) "Vertebral bone marrow fat is positively associated with visceral fat and inversely associated with IGF-1 in obese women." *Obesity* 19:49-53
210. Gimble JM., Robinson CE., Wu X., Kelly KA., (1996) "The function of adipocytes in bone marrow stroma: an update." *Bone* 19:421-428
211. Nutall ME., Gimble JM. (2004) "Controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis and the consequent therapeutic implications." *Curr.Opin.Pharmacol.* 4:290-299

212. Krings A., Rahman S., Huang S., Lu Y., Czernik PJ., Lecka -Czernik B. (2012) "Bone marrow fat has brown adipose tissue characteristics ,which are attenuated with aging and diabetes ." *Bone* 50:546-552
213. Yokota T., Meka CS., Medina KL., Igarashi H., et.al.(2002) "Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins." *J.Clin.Invest.* 109(10):1303-1310
214. Rosen CJ., Bouxsein ML., (2006) "Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of the bone?" *Nature Clin.Pract.Rheum.* 2:35-43
215. Verma S., Rajaratnam JH., Denton J., Hoyland JA., Byers RJ. (2002) "Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis." *J.Clin.Pathol.* 55:693-698
216. Cohen A., Dempster DW., Stein EM.,Nickolas TL.,Zhou H.,McMahon DT., Muller R.,Kohler T., Zwahlen A., Lappen JM., Young P.,Recker RR.,Shane E., (2012) "Increased marrow adiposity in premenopausal women with idiopathic osteoporosis." *J.Clin.End.Metabol.* 97(8):2782-2791
217. Wagner W., Bork S., Lepperdinger G., et.al. (2010) "How to track cellular aging of mesenchymal stromal cells?" *Aging (Albany NY)* 2:224-230
218. Devlin MT., Rosen CJ., (2014) "The bone -fat interface: basic and clinical implications of marrow adiposity." *The Lancet Diab.End.* doi: 10.1016/s2213-8587(14)70007-5
219. Ermetici F.,Briganti S., Delnevo A., Cannao P., Secchi F., Di Leo G., Bandera F., et.al. (2014) "Vertebral bone marrow fat is increased in obese women: relationship with epicardial fat." *Endocrine Abstracts* 35:p766/ doi:10.1530
220. Yamaguchi M., (2013) "Bone marrow mesenchymal stem cell differentiation: Involvement in osteoporosis with obesity and diabetes." *J.Bone Marrow Research* doi:10.4172/2329-8820.1000e107
221. Kaji H., (2013) "Linkage between muscle and bone: common catabolic signals resulting in osteoporosis and sarcopenia." *Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab.Care* 16(3):272-277
222. Joseph C., Kenny AM., Taxel P., Lorenzo JA., Duque G., Kuchel GA., (2005) "Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia ,frailty and fracture risk." *Mol.Aspects Med.* 26(3):181-201
223. Buehring B., Binkley N., (2013) "Myostatin- the holy grail for muscle, bone, and fat?" *Curr.Osteop.Rep.* 11(4):407-414
224. Hamrick M.,Shi X.,Zhang W.,Pennington C., Thakore H., Haque M.,Kang B.,Isales CM.,Fulzele S.,Wenger K., (2007) "Loss of Myostatin (GDF8) Function Increases Osteogenic Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells but the Osteogenic Effect is Ablated with Unloading." *Bone* 40(6):1544-1553
225. Georgiou KR., Hui SK., Xian CJ., (2012) "Regulatory pathways associated with bone loss and bone marrow adiposity caused by aging,chemotherapy, glucocorticoid therapy and radiotherapy." *Am.J.Stem Cells* 1(3):205-224

226. Menagh PJ., Turner RT., Jump DB., Wong CP., Lowry MB., Yakar S., Rosen CJ., Iwaniec UT., (2009) "Growth hormone regulates the balance between bone formation and bone marrow adiposity ." *J. Bone Min. Res.* 25(4):757-768
227. Devlin MJ., Cloutier AM., Thomas NA., Panus DA., Lotinun S., Pinz I., Baron R., Rosen CJ., Buxsein ML., (2010) "Caloric restriction leads to high marrow adiposity and low bone mass in growing mice." *J. Bone Min. Res.* 25(9):2078-2088
228. Ecklund K., Vajapeyam S., Feldman HA., Buzney CD., Mulkern RV., Kleinman PK., Rosen CJ., Gordon CM., (2010) "Bone marrow changes in adolescent girls with anorexia nervosa." *J. Bone Min. Res.* 25(2):298-304
229. Bredella MA., Fazeli PK., Miller KK., Misra M., Torriani M., Thomas BJ., Ghomi RH., Rosen CJ., Klibanski A., (2009) "Increased bone marrow fat in anorexia nervosa ." *J. Clin. End. Met.* 94(6):2129-2136
230. Fazeli PK., Bredella MA., Misra M., Meenaghan E., Rosen CJ., Clemmons DR., Breggia A., Miller KK., Klibanski A., (2009) "Preadipocyte factor -1 is associated with marrow adiposity and bone mineral density in women with anorexia nervosa." *J. Clin. End. Metab.* 95(1):407-413
231. Botolin S., McCabe LR., (2006) "Inhibition of PPARgamma prevents type 1 diabetic bone marrow adiposity but not bone loss." *J. Cell Physiol.* 209(3):967-976
232. Botolin S., Faugere MC., Malluche H., Orth M., Meyer R., McCabe LR., (2005) "Increased bone adiposity and PPAR γ 2 expression in type I diabetic mice." *Endocrinology* 146(8):3622-3631
233. Coe LM., Irwin R., Lippner D., McCabe LR., (2011) "The bone marrow microenvironment contributes to type I diabetes induced osteoblast death." *J. Cell Physiol.* 226(2):477-483
234. McCabe LR., (2012) "The diabetes-bone relationship." *J. Diab. Metabol.* doi : 10.4172/2155-6156.s1-e001
235. Grey A., Beckley V., Doyle A., Fenwick S., Horne A., Gamble G., Bolland M., (2012) "Pioglitazone increases bone marrow fat in type 2 diabetes ;results from a randomized controlled trial ." *Eur. J. Endocr.* 166:1087-1091
236. Bermeo S., Gunaratnam K., Duque G., (2014) "Fat and bone interactions." *Curr. Ost. Rep.* 12(2):235-242
237. Hsu YH., Venners SA., Tenedow HA., Feng Y., Li Z., Laird N., Brain JD., Cummings SR., Buxsein ML., Rosen CJ., Xu X., (2006) "Relation of body composition ,fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women ." *Am. J. Clin. Nutr.* 83(1):146-154
238. Reid IR., (2002) "Relationships among body mass, its components, and bone." *Bone* 31:547-555
239. De Laet C., Kanis JA., Oden A., Johanson H., Johnell O., Delmas P., Eisman JA., Kroger H., Fujiwara S., Garnero P., McCloskey EV., Mellstrom D., Melton LJ., Meunier PJ.,

- Pols HAP., Reeve J., Silman A., Tenenhouse A., (2005) "Body mass index as a predictor of fracture risk :A meta-analysis." *Osteop.Int.* 16:1330-1338
240. Lloyd JT., Alley DE., Hawkes WG., Hochberg MC., Waldstein SR., Orwig DL., (2014) "Body mass index is positively associated with bone mineral density in US older adults." *Arch.Osteop.* 9(1):175
241. Reid IR., (2010) "Fat and bone." *Arch.Biochem.Biophys.* 503(1):20-27
242. "BMI classification" World Health Organization (2014)
243. Robbins J., Schott AM., Azari R., Kronmal R., (2006) "Body Mass Index is not a good predictor of bone density: Results from WHI, CHC and EPIDOS." *J.Clin.Densitometry* 9(3):329-334
244. Fain JN., (2006) "Release of Interleukins and Other Inflammatory Cytokines by Human Adipose Tissue is Enhanced in Obesity and Primarily due to the Nonfat Cells." *Vitamins & Hormones* 74:443-477
245. Zhu K., Briffa K., Smith A., Mountain J., Briggs AM., Lye S., Pennel C., Straker L., Walsh JP., (2014) "Gender differences in the relationships between lean body mass, fat mass and peak bone mass in young adults." *Osteop.Int.* 25(5):1563-1570
246. Bredella MA., Lin E., Gerweck AV., Landa MG., Thomas BJ., Torriani M., Bouxsein ML., Miller KK., (2012) "Determinants of bone microarchitecture and mechanical properties in obese men ." *J.Clin.Endocr.Metabol.* 97(11):4115-4122
247. Ho-Pham LT., Nguyen UD., Nguyen TV., (2014) "Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: a meta-analysis." *J.Clin.Endoc.Metab.* 99(1):30-38
248. Miglicchio S., Greco EA., Fornari R., Donini LM., Lenzi A., (2011) "Is obesity in women protective against osteoporosis?" *Diab.Metabol.Synd.Obes.* 4:273-282
249. McLaughlin V., Reeves KW., Bertone-Johnson E., (2013) "Fatty acid consumption and the risk of osteoporotic fracture." *Nutrition Reviews* 71(9):600-610
250. Nielson CM., Srikanth P., Orwoll ES., (2012) "Obesity and fracture in men and women: an epidemiologic perspective." *J.Bone Min.Res.* 27(1):1-10
251. Rosen CJ., Klibanski A., (2009) "Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis." *Am.J.Med.* 122(5):409-414
252. Griffin TM., Guilak F., (2008) "Why is obesity associated with osteoarthritis? Insights from mouse models of obesity." *Biorheology* 45(3-4):387-398
253. Crowson CS., Matteson EL., Davis JM., Gabriel SE., (2013) "Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis." *Arth.Care Res.* 65(1):71-77
254. Backstrom IC., MacLennan PA., Sawyer JR., Creek AT., Rue LWI., Gilbert SR., (2012) "Pediatric obesity and traumatic lower extremity long bone fracture outcomes ." *J.Trauma Acut.Care Surg.* 73:966-971
255. Newton AL., Hanks LJ., Davis M., Casazza K.,(2013) " The relationships among total body fat ,bone mineral content and bone marrow adipose tissue in early -pubertal girls ." *BoneKey* 2:315

256. Utsal L., Tillmann V., Zilmer M., Maestu J., Purge P., Saar M., Latt E., Jurimae T., Maasalu K., Jurimae J., (2014) "Serum interferon gamma concentration is associated with bone mineral density in overweight boys." *J.End.Invest.* 37(2);175-180
257. Timpson NJ., Sayers A., Doney-Smith G., Tobias JH., (2009) "How does body fat influence bone mass in childhood? A Mendelian randomization approach." *J.Bone Min.Res.* 24(3):522-533
258. Pollock NK., Lainig EM., Hamrick MW., Baile CA., Hall DB., Lewis RD., (2011) " Bone and fat relationships in postadolescent black females : a pQCT study." *Osteop.Int.* 22:655-665
259. Fahr JN., Chen Z., Lisse JR., Lohman TG., Going SB., (2010) "Relationship of total body fat mass to weight-bearing bone volumetric density, geometry, and strength in young girls ." *Bone* 46(4):977-984
260. Deere K., Sayers A., Viljakainen HT., Lawlor DA., Sattar N., Kemp JP., Fraser WD., Tobias JH., (2013) "Distinct relationships of intramuscular and subcutaneous fat with cortical bone :findings from a cross-sectional study of young adults males and females ." *J.Clin.End.Metab.* 98(6):E1041-9
261. Goulding A., Taylor RW., Jones IE., Manning PJ., Williams SM., (2002) "Spinal overload : a concern for obese children and adolescents?" *Osteop.Int.* 13(10):835-840
262. Goulding A., Taylor RW., Jones IE., McAuley KA., Manning PJ., Williams SM.,(2000) "Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight ." *Int.J.Obes.* 24(5):627-632
263. Maggio AB., Belli DC., Puig de Fabregas JW., Rizzoli R., Farpour - Lambert NJ., Beghetti M., McLin VA., (2014) " High bone density in adolescents with obesity is related to fat mass and serum leptin concentrations ." *J.Pediatr.Gastr.Nutr.* 58(6):723-728
264. Dimitri P., Wales JK., Bishop N., (2010) "Fat and bone in children : differential effects of obesity on bone size and mass according to fracture history ." *J.Bone Min.Res.* 25(3):527-536
265. Shapses SA., Sukumar D., (2012) "Bone metabolism in obesity and weight loss." *Annu.Rev.Nutr.* 21(32):287-309
266. Hamrick MW., (2011) "A role for myokines in muscle-bone interaction." *Exer.Sport Sci.Rev.* 39(1):43-47
267. Vettor R., Milan G., Franzin C., Sanna M., De Coppi P., Rizzuto R., Federspil G.,(2009) "The origin of intermuscular adipose tissue and its pathophysiological implications." *Am.J.Physiol.Endocr.Metabol.* 297(5):E987-998
268. Zoico E., Rossi A., Di Francesco V., Sepe A., Oliosio D., Pizzini F., Fantin F., Bosello O., Cominacini L., Harris TB., Zamboni M.,(2010) "Adipose tissue infiltration in skeletal muscle of healthy elderly men : relationships with body composition ,insulin resistance,and the inflammation at the systemic tissue level." *J.Geron.A Biol.Sci.Med.Sci.* 65(3):295-299

269. Stenholm S., Harris TB., Rantanen T., Visser M., Kritchevsky SB., Ferrucci L.,(2008) "Sarcopenic obesity - definition ,etiology and consequences." *Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab.Care* 11(6):693-700
270. Pedersen BK., Febbraio MA.,(2012) "Muscle ,exercise and obesity: skeletal muscle as an secretory organ ." *Nat.Rev.Endocr.* 8(8):457-465
271. Vaidya R., (2014) "Obesity, sarcopenia and postmenopausal osteoporosis: An interlinked triad." *J.Midl.Health* 5(1):1-2
272. Guo W., Flanagan J., Jasuja R., Kirkland J., Jiang L.,Bhasin S.,(2008) "The effects of myostatin on adipogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells are mediated through cross-communication between Smad3 and Wnt/ β -catenin signaling pathways ." *J.Biol.Chem.* 283(4):9136- 9145
273. Trayhurn P., Drevon CA., Eckel J., (2011) "Secreted proteins from adipose tissue and skeletal muscle-adipokines,myokines and adipose/muscle cross-talk." *Arch.Physiol.Biochem.* 117(2):47-56
274. Brandt C., Pedersen BK., (2010) "The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defence against chronic diseases." *J.Biomed.Biotechn.* doi:10.1155/2010/520258
275. Quinn LS., Anderson B., Strait-Bodey L., Strout AM., Argiles JM., (2009) "Oversecretion of IL-15 from skeletal muscle reduces adiposity." *Am.J.Physiol.Endoc.Metabol.* 296(1):E191-202
276. Pedersen BK., (2011) "Muscles and their myokines." *J.Exp.Biol.* 214:337-346
277. Ormsbee MJ.,Prado CM., Ilich JZ., Purcell S., Siervo M., Folsom A.,Pnton L.,(2014) "Osteosarcopenic obesity : the role of bone, muscle ,and fat on health." *J.Cah.Sarc.Muscle* [ahead of print]
278. European working group on sarcopenia in older people (2010) "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis." *Age and Aging* 39:412-423
279. Tarantino U., Baldi J.,Celi M., Rao C., Liuni FM.,Iundusi R.,Gasbarra E.,(2013) "Osteoporosis and sarcopenia :the connections ." *Aging Clin .Exp.Res.* 1:S93-95
280. Baumgartner RN., Wayne SJ.,Waters DL., Janssen I., Gallagher D., Morley JE.,(2004) "Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly." *12(12):1995-2004*
281. Song MY., Ruts E.,Kim J., Janumala J.,Heymsfield S., Ghallagher D.,(2004) "Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women ." *Am.J.Nutr.* 79(5):874-880
282. Di Monaco M., Vallerio F.,Di Monaco R.,Tappero R., (2011) "Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture ." *Arch.Geront.Geriatr.* 52(1):71-74
283. Rondanelli M., Guido D.,Opizzi A.,Faliva MA.,Perna S., Grassi M.,(2014) "A path model of sarcopenia on bone mass loss in elderly subjects." *J.Nutr.Health* 18(1):15-21

284. Crepaldi G.,Maggi S.,(2005)“Sarcopenia and osteoporosis: A hazardous duet.”J.Endocr.Inves. 28(10):66-68
285. Lee SG., Lee YH.,Kim KJ., Lee W., Kwon OH., Kim JH., (2013) “Additive association of vitamin D insufficiency and sarcopenia with low femoral bone mineral density in noninstitutionalized elderly population :the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys 2009-2010” Osteop.Inter. 24(11):2789-2799
286. Lima RM.,Bezerra LM.,Rabelo HT.,Silva MA.,Silva AJ., Bottaro M., de Oliveira RJ., (2009) “Fat free mass strength and sarcopenia is related to bone mineral density in older women.” J.Clin.Densitom. 12(1):35-41
287. Walsh MC., Hunter GR., Livingstone MB.,(2005) “Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia ,osteoporosis and normal bone mineral density.” Osteopor.Int. 17(1):61-7
288. Ricconen T.,Sirola J.,Salovaara K.,Tuppurainen M.,Jurvelin JS., Honkanen R., Kroger H., (2012) “Muscle strength and body composition are clinical indicators of osteoporosis .” Calcif.Tiss.Int. 91(2):131-138
289. Wannenes F., Papa V.,Greco EA., Fornari R., Marocco C.,Baldari C.,et.al.(2014) “Abdominal fat and sarcopenia in women significantly alter osteoblasts homeostasis in vitro by a Wnt/ β -catenin dependent mechanism.” Int.J.Endocr. Doi:10.1155/2014/278316
290. Mc Cabe LR., (2012) “The diabetes-bone relationship.” J.Diabetes Metab. S:1 /doi.org/10.4172/2155-6156
291. Zhukouskaya VV., Shepelkevitz AP., Chiodini I.,(2014) “Bone health in type 1 diabetes : Where are we now and how we should proceed.” Advances in Endocr. Article ID: 982129
292. Tuominen JT., Impivaara O.,Puukka K., Ronnemaa T., (1999) “Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes .” Diabetes Care 22(7):1196-2000
293. Vestergaard P.,(2007)“Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes :a meta-analysis.”Osteop.Int. 18(4):427-444
294. Janghorbani M.,Van Dam RM., Willett WC., Hu FB., (2007)“Systemic review of type 1 and type 2 diabetes mellitusand risk of fracture.” Am.J.Epidemiol. 166(5):495-505
295. Gunawardana SC., (2012) “Adipose tissue , hormones ,and treatment of type 1 diabetes .” Curr.Diab.Rep. 12(5):542-50
296. Santana RB., Xu L.,Chase HB.,Amar S.,Graves DT.,Trackman PC., (2003) “A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 diabetes .” Diabetes 52(6):1502-1510