



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

*ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»*

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.
ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ ΣΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ
ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Υπό:

ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΛΑΝΤΙΣ

Κλινικού Διαιτολόγου Διατροφολόγου

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2018



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

*ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»*

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.
ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ ΣΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ
ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Υπό:

ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΛΑΝΤΙΣ

Κλινικού Διαιτολόγου Διατροφολόγου

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2018



NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS MEDICAL SCHOOL

POST-GRADUATE PROGRAM
«METABOLIC BONE DISEASES»

LABORATORY FOR THE RESEARCH OF MUSCULOSKELETAL DISEASES «TH.
GAROFALIDES»

DIRECTOR: PROFESSOR ISMINI DONTA

MASTER THESIS

Effects of Glucosides on Metabolic Syndrome and Bone Metabolic Markers

By:

GEORGIOS LANDIS RD

Clinical Registered Dietitian

Athens, September 2018

Βιογραφικό σημείωμα

Ο Γιώργος Λάντις είναι Κλινικός Διαιτολόγος-Διατροφολόγος, εξειδικευμένος στην εφηβική παχυσαρκία και μεταβολισμό. Είναι απόφοιτος του τμήματος Διατροφής–Διαιτολογίας του *Robert Gordon University* και εγγεγραμμένος διαιτολόγος - διατροφολόγος στο Συμβούλιο Επαγγελματιών Υγείας της Μεγάλης Βρετανίας αλλά και της Ελλάδας. Έχει εκπαιδευθεί και εργασθεί στο Εθνικό Σύστημα Υγείας της Μεγάλης Βρετανίας και συγκεκριμένα στα νοσοκομεία *Manchester Childrens' Hospital NHS*, *Sedgefield Primary Care Trust NHS* και *Hillingdon Hospital NHS* με ειδικό αντικείμενο την αντιμετώπιση και διαχείριση του μεταβολικού συνδρόμου, του σακχαρώδη διαβήτη παιδιών και ενηλίκων αλλά και τη διατροφική υποστήριξη και εντερική σίτιση των νόσων του πεπτικού συστήματος. Στην Ελλάδα, εργάστηκε στο τμήμα Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη Διαβήτη και Μεταβολισμού του Γενικού Νοσοκομείου «Ερρίκος Ντυνάν» και στο «Παλλάδιον Κέντρο Αποκατάστασης – Αποθεραπείας» ως υπεύθυνος για την κατάρτιση του διαιτολογίου και την εντερική σίτιση όλων των νοσηλευόμενων ασθενών. Τα τελευταία επτά χρόνια είναι Επιστημονικός Συνεργάτης, σε ερευνητικό και κλινικό επίπεδο, της Α Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών του Ειδικού Κέντρου Εφηβικής Ιατρικής (Έδρα Εφηβικής Υγείας της UNESCO) του Νοσοκομείου Παιδων «Αγία Σοφία» , καθώς και της «Μονάδας Κλινικής και Μεταφραστικής Έρευνας στην Ενδοκρινολογία» της Ιατρικής Σχολής Αθηνών. Στα πλαίσια της συνεργασίας του και ως κύριο γνωστικό του αντικείμενο έχει εργαστεί στην ανάπτυξη εκπαιδευτικών πλατφόρμων και πρωτοκόλλων παρέμβασης στην πρόληψη και αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου και της παχυσαρκίας, καθώς και στην αυτοδιαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη, ενώ συμμετέχει ενεργά στην παρακολούθηση ασθενών σε τακτική βάση στα εξωτερικά ιατρεία. Από το 2015 έχει εισαχθεί στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών» της Ιατρικής Σχολής Αθηνών. Το επιστημονικό του έργο περιλαμβάνει συγγραφή επιστημονικών συγγραμμάτων, ομιλίες, εκπαιδευτικές διαλέξεις καθώς και δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά. Έχει διακριθεί με το Βραβείο «Γεώργιος Μαραγκός» για την καλύτερη Ερευνητική Εργασία στα πλαίσια του 7^{ου} εντατικού σεμιναρίου εφηβικής ιατρικής της Β΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Ευχαριστίες

Με την περάτωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κ. Γεώργιο Λυρίτη και το μέλος ΕΔΙΠ κ. Γεώργιο Ι. Λάμπρου για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Επίσης θα ήθελα να τους ευχαριστήσω για όλες τις υποδείξεις, συμβουλές και το χρόνο τους.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ την υπεύθυνη του Βιοχημικού και Ορμονολογικού Εργαστηρίου του Χωρεμείου Ερευνητικού Εργαστηρίου της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, κα Αιμιλία Μάτζιου για τη συμβολή της στην ανάλυση των δειγμάτων, τη Στατιστικό κα Βασιλική Ευθυμίου για τις συμβουλές τις στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων και τη γραμματέα του ΜΠΣ κα Ελένη Φελούκα για την πολύτιμη συνεργασία της.

Ιδιαίτερης μνείας χρήζουν η Αναπληρώτρια Καθηγήτρια στο Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ Κασσή Ευανθία, η Ενδοκρινολόγος κα Αικατερίνη Παυλάκη, οι Γραμματείς κα Ελένη Παπανικολάου και κα Αικατερίνη Κυριαζή και ο καθηγητής Γεώργιος Χρούσος για τη σημαντική συμβολή τους στη μελέτη από την οποία προέκυψαν τα στοιχεία της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Ιδιαίτερα θερμές ευχαριστίες θέλω να δώσω στην οικογένεια μου, Νεόφυτο Λάντις, Θάλεια Λάντις και Κωνσταντίνα Τσιρώνη για την συνεχή συμπαράστασή τους, για τις πολύτιμες συμβουλές τους και για όλα όσα μου έχουν προσφέρει όλα αυτά τα χρόνια της ζωής μου αλλά και των σπουδών μου.

Περίληψη

Το μεταβολικό σύνδρομο, γνωστό και ως σύνδρομο X ή σύνδρομο αντίστασης της ινσουλίνης ή *deadly quarter* αφορά σε ένα σύνολο φυσιολογικών, βιοχημικών, κλινικών και μεταβολικών παραγόντων οι οποίοι αυξάνουν άμεσα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τη συνολική θνησιμότητα. Ενορχηστρωτής της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου έχει θεωρηθεί το σπλαχνικό λίπος το οποίο έχει πλέον αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με τη χρόνια φλεγμονή, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αυξημένη παραγωγή λιποκυτοκινών με πιο γνωστούς πρωταγωνιστές τον παράγοντα νέκρωσης όγκων-α, την ιντερελευκίνη-6, τη λεπτίνη και την αδιπονεκτίνη. Οι δράσεις των λιποκυτοκινών ωστόσο αφορούν και άλλους ιστούς-όργανα με πιο χαρακτηριστικούς το μυοσκελετικό σύστημα στο οποίο φαίνεται να προκαλούν μεταβολικές διαταραχές και να συντελούν στο πλέον γνωστό σύνδρομο της οστεοσαρκοπενίας βασική κλινική οντότητα του οποίου αποτελεί η οστεοπόρωση η οποία υπολογίζεται ότι προσβάλλει περισσότερους από 200 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως.

Και ενώ ο μέσος όρος ηλικίας του πληθυσμού παγκοσμίως μεγαλώνει, υπολογίζεται ότι το ένα τέταρτο πληθυσμού παγκοσμίως πληροί τα διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου. Ο αυξανόμενος επιπολασμός τόσο του μεταβολικού συνδρόμου όσο και της οστεοπορώσεως επιβάλλει την ανάγκη για την κατανόηση των μηχανισμών και της αλληλεπίδρασης μεταξύ μυοσκελετικού συστήματος και λιπώδους ιστού με στόχο τη δημιουργία επαρκέστερων και αποτελεσματικότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Σε ότι αφορά το μεταβολικό σύνδρομο και τα στοιχεία που το απαρτίζουν η μεσογειακή διατροφή φαίνεται ότι αποτελεί βασικό κλειδί στην πρόληψη αλλά και τη θεραπεία του. Βάσει *in vitro* μελετών φαίνεται ότι οι πιθανοί μηχανισμοί άπτονται της αντιφλεγμονώδους και αντιοξειδωτικής δράσης της μεσογειακής διατροφής. Σε συμφωνία με τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες της μεσογειακής διατροφής έρχονται τα σχετικά πρόσφατα ευρήματα για τις γλυκοσίδες του φυτού *Stevia rebaudiana Bertoni* οι οποίες έχουν συσχετιστεί με υπογλυκαιμική και αντιφλεγμονώδη δράση κυρίως σε πειράματα με ζώα εργαστηρίου και λιγότερο σε μελέτες που περιλαμβάνουν ανθρώπους εθελοντές. Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην περεταίρω διερεύνηση των επιδράσεων των γλυκοσιδών της *Stevia rebaudiana Bertoni* στον οστικό μεταβολισμό ασθενών οι οποίοι πληρούν

τα διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου. Δεκαεπτά ασθενείς με διαγνωσμένο μεταβολικό σύνδρομο μοιράστηκαν τυχαιοποιημένα σε δύο ομάδες όπου έλαβαν μια εξάμηνη παρέμβαση διατροφικής εκπαίδευσης. Τα άτομα στην ομάδα ελέγχου είχαν το δικαίωμα να καταναλώνουν ένα συμβατικό γλυκό με ζάχαρη της επιλογής τους μία φορά εβδομαδιαίως, ενώ τα άτομα στην ομάδα Stevia προμηθεύονταν ένα αντίστοιχα γλυκό επιδόρπιο με την γλυκαντική ύλη Stevia τέσσερις φορές εβδομαδιαίως. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση των σωματομετρικών τους δεδομένων, εργαστηριακό έλεγχο και μέτρηση των κυτοκινών πριν και έξι μήνες μετά την παρέμβαση. Η οστικός σχηματισμός αξιολογήθηκε μετρώντας τα επίπεδα της οστικής αλκαλικής φωσφατάσης (BAP) και του αμινο-τελικού προπεπτιδίου του προκολλαγόνου Τύπου 1 (P1NP). Σε ότι αφορά τον οστικό μεταβολισμό τα αποτελέσματά μας έδειξαν ένα σημαντικό συσχετισμό μεταξύ της P1NP και του δείκτη μάζας σώματος τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα Stevia πριν και μετά την παρέμβαση. Σχετικά με το μεταβολικό σύνδρομο τα αποτελέσματα έδειξαν μια στατιστικά σημαντική μείωση ως προς τα επίπεδα του λόγου περιμέτρου μέσης προς γοφούς και της οξειδωμένης χαμηλής πυκνότητας λιπο-πρωτεΐνης (oxLDL) μόνο στην ομάδα Stevia μετά την παρέμβαση. Συμπερασματικά, αναγνωρίζουμε ότι η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη *in vivo* προσπάθεια διερεύνησης των επιδράσεων των γλυκοσιδών της *Stevia rebaudiana* στον οστικό μεταβολισμό ασθενών με μεταβολικές διαταραχές. Παρά τους περιορισμούς της μελέτης μας, τα αποτελέσματά επιβεβαιώνουν την ερευνητική βιβλιογραφία σε ότι αφορά τη σχέση οστού, λιπώδους ιστού και παχυσαρκίας και δημιουργούν την ανάγκη για περεταίρω μελέτη των πιθανών ρυθμιστικών μηχανισμών που συντελούν στην επικοινωνία μεταξύ οστού και λιπώδους ιστού, με στόχο την κατανόηση της πολύπλοκης παθοφυσιολογίας του μεταβολικού συνδρόμου αλλά και της οστεοσαρκοπενικής παχυσαρκίας.

Λέξεις Κλειδιά: Μεταβολικό Σύνδρομο, Γλυκοσίδες, Σπλαχνική Παχυσαρκία, Κυτοκίνες, Οστεοσαρκοπενία

Abstract

Metabolic syndrome, also known as syndrome X or insulin resistance syndrome or deadly quarter, refers to a set of physiological, biochemical, clinical and metabolic factors that directly increase cardiovascular risk, the risk of developing type 2 diabetes and overall mortality. Visceral fat has been considered to be the orchestrator of the pathophysiology of the syndrome, as it has now been proven to be associated with chronic inflammation, insulin resistance and increased production of lipocytocins, with the most well-known protagonists being tumor necrosis- α , interleukin-6, adiponectin. The effects of lipocytocins, however, also involve other tissue organs, musculoskeletal system being the most characteristic, in which they appear to cause metabolic disorders and contribute to the well-known osteosarcopenia syndrome, a basic clinical entity of which is osteoporosis, which is estimated to affect more than 200 million people around the world.

Even though the average age of the population worldwide is growing, it is estimated that a quarter of the world population meets the diagnostic criteria of the metabolic syndrome. The increasing prevalence of both metabolic syndrome and osteoporosis implies the need to understand the mechanisms and the interaction between the musculoskeletal system and the adipose tissue in order to create more efficient and effective therapeutic approaches.

With regard to the metabolic syndrome and its components, the Mediterranean diet seems to be a basic key to both its prevention and treatment. Based on in vitro studies, it seems that the possible mechanisms are related to the anti-inflammatory and antioxidant action of the Mediterranean diet. In accordance with the antioxidant properties of the Mediterranean diet, there are relatively recent findings about the glycosides of the *Stevia rebaudiana* Bertoni plant which have been associated with hypoglycemic and anti-inflammatory activity mainly in laboratory animal experiments and less in studies involving human volunteers. The present study aims at further investigating the effects of *Stevia rebaudiana* Bertoni's glycosides on the bone metabolism of patients who meet the diagnostic criteria of metabolic syndrome. Seventeen patients diagnosed with metabolic syndrome were randomly assigned to two groups where they received a six-month nutritional training intervention. Individuals in the control group were entitled to

consume a conventional sugar candy of their choice once a week, while individuals in the Stevia group were supplied with a corresponding sweet dessert with the Stevia sweetener four times a week. All patients underwent evaluation of their somatometric data, laboratory testing and measurement of cytokines before and six months after the intervention. Bone formation was evaluated by measuring the levels of bone alkaline phosphatase (BAP) and the amino-terminal propeptide of Type 1 procollagen (P1NP). As far as bone metabolism is concerned, our results showed an important correlation between P1NP and the body mass index both in the control group and in the Stevia group before and after intervention. Regarding the metabolic syndrome the results showed a statistically significant reduction in the levels of the waist-to-hip circumference ratio and the oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) only in the Stevia group after the intervention. In conclusion, we recognize that the present study is the first in vivo attempt to investigate the effects of *Stevia rebaudiana*'s glycosides on the bone metabolism of patients with metabolic disorders. Despite the limitations of our study, the results confirm the research literature on the relationship between bone, adipose tissue and obesity, and create the need for a further investigation of possible regulatory mechanisms that contribute to bone-to-adipose tissue communication in order to understand the complicated pathophysiology of the metabolic syndrome and the osteosarcopenic obesity.

Keywords: Metabolic Syndrome, Glucosides, Visceral Obesity, Cytokines, Osteosarcopenia

Πίνακας Περιεχομένων

Βιογραφικό σημείωμα	IV
Ευχαριστίες	V
Περίληψη	VI
Abstract	VIII
Πίνακας Περιεχομένων	X
Κατάλογος Εικόνων	XII
Κατάλογος Διαγραμμάτων	XIV
Κατάλογος Πινάκων	XV
Πρόλογος	XVII
1. Εισαγωγή	1
2. Το Μεταβολικό Σύνδρομο	7
2.1. Ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου & Επιδημιολογία	7
2.2. Παθοφυσιολογία του Μεταβολικού Συνδρόμου	10
2.2.1. Free Fatty Acids και Μεταβολικό Σύνδρομο	11
2.2.2. TNFα και Μεταβολικό Σύνδρομο	12
2.2.3. C-Reactive Protein (CRP) και Μεταβολικό Σύνδρομο	12
2.2.4. IL6 και Μεταβολικό Σύνδρομο	12
2.2.5. Λεπτίνη και Μεταβολικό Σύνδρομο	13
2.2.6. Αδιπονεκτίνη και Μεταβολικό Σύνδρομο	14
3. Μεταβολικό Σύνδρομο και Σκελετική Υγεία	17
3.1. Λιπώδης Ιστός και Σκελετική Υγεία	18
4. <i>Stevia Rebaudiana</i> και Μεταβολικό Σύνδρομο	21
4.1. Κοινές Θεραπευτικές Προσεγγίσεις	21
4.2. <i>Stevia Rebaudiana</i> και Ινσουλινο-Αντίσταση	22
5. Υλικό και Μέθοδος	25
5.1. Ασθενείς	25
5.2. Κριτήρια Ένταξης	25
5.3. Κριτήρια Εξαίρεσης	25
5.4. Βιοχημικές Μετρήσεις και Μετρήσεις Κυτοκινών	25
5.5. Σχεδιασμός της Παρέμβασης	26
5.6. Στατιστική Ανάλυση	26
5.7. Επιτροπή Δεοντολογίας και Συγκατάθεση για Συμμετοχή	27
6. Αποτελέσματα	28

6.1.	Περιγραφική Στατιστική στο Σύνολο του Δείγματος	28
6.1.1.	Ανθρωπομετρικά δεδομένα	28
6.1.2.	Περιγραφική Στατιστική των Βιοχημικών Μετρήσεων	28
6.1.3.	Περιγραφική Στατιστική των Αιματολογικών Μετρήσεων.....	29
6.1.4.	Περιγραφική Στατιστική των Παραμέτρων Συσχετιζόμενων με το Μεταβολισμό των Οστών	29
6.2.	Περιγραφική Στατιστική των Μετρήσεων της Ομάδας Ελέγχου προ και μετά της Παρέμβασης.....	30
6.2.1.	Ανθρωπομετρικά δεδομένα	30
6.2.2.	Περιγραφική Στατιστική των Βιοχημικών Μετρήσεων	30
6.2.3.	Περιγραφική Στατιστική των Αιματολογικών Μετρήσεων.....	31
6.2.4.	Περιγραφική Στατιστική των Παραμέτρων Συσχετιζόμενων με το Μεταβολισμό των Οστών	32
6.3.	Περιγραφική Στατιστική των Μετρήσεων της Ομάδας Stevia προ και μετά της Παρέμβασης.....	34
6.3.1.	Ανθρωπομετρικά δεδομένα	34
6.3.2.	Περιγραφική Στατιστική των Βιοχημικών Μετρήσεων	34
6.3.3.	Περιγραφική Στατιστική των Αιματολογικών Μετρήσεων.....	35
6.3.4.	Περιγραφική Στατιστική των Παραμέτρων Συσχετιζόμενων με το Μεταβολισμό των Οστών	36
6.4.	Στατιστική Ανάλυση του Δείγματος.....	38
6.4.1.	Οι Μεταβολές στην Αρτηριακή Πίεση στο Δείγμα Μελέτης.....	38
6.4.2.	Οι Μεταβολές στους Βιοχημικούς Δείκτες στο Δείγμα Μελέτης	39
6.4.3.	Οι Μεταβολές στους Παράγοντες Σχετιζόμενους με το Μεταβολισμό των Οστών στο Δείγμα Μελέτης.....	41
6.5.	Συνολική Επίδραση της Παρέμβασης	46
6.6.	Συνολική Επίδραση της Παρέμβασης και Μεταβολικό Σύνδρομο	48
6.6.1.	Συσχέτιση κατά Spearman	48
6.7.	Παλινδρομήσεις	50
7.	Συζήτηση.....	54
7.1.	Περιορισμοί της Μελέτης.....	59
8.	Συμπεράσματα	61
9.	Βιβλιογραφία	62

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Προτεινόμενο μοντέλο αλληλεπίδρασης μεταξύ οστού, μυών και λιπώδους ιστού στο στην οστεοσαρκοπενία (Λεζάντα: IMAT: intramuscular adipose tissue, GH: growth hormone, IGF: insulinlike growth factor I, ROS: reactive oxygen species) (Τροποποιημένο από *Ormsbee MJ* και συν. (2014) (3)). 2

Εικόνα 2. Μηχανισμός ενδοκρινικής αλληλεπίδρασης μεταξύ οστού και μεταβολισμού της γλυκόζης. Η λεπτίνη συνδέεται στους σεροτονεργικούς νευρώνες αναστέλλοντας την έκκριση σεροτονίνης, το οποίο οδηγεί στη βλάβη της οστικής μάζας και τη συσσώρευση της σύνθεσης της οστεοκαλσίνης. Στο οστό, η ινσουλίνη προάγει την έκκριση υποκαρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης η οποία α. βελτιώνει την κυτταρική ανάπτυξη των παγκρεατικών κυττάρων και εν συνεχεία την έκκριση ινσουλίνης και β. αυξάνει την παραγωγή αδιπονετκίνης από τα λιποκύτταρα με αποτέλεσμα να βελτιώνεται η ινσουλινοευαισθησία. (Τροποποίηση από *Zanatta* και συν. (2014) (6)). 3

Εικόνα 3. Θηκογράμματα της αρτηριακής πίεσης σε όλο το δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού..... 38

Εικόνα 4. Θηκογράμματα βιοχημικών δεικτών σε όλο το δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού (Λεζάντα: **I:** Γυναίκες στην ομάδα *Stevia* προ παρέμβασης, **II:** Άνδρες στην ομάδα ελέγχου μετά παρέμβασης, **III:** Γυναίκες στην ομάδα *Stevia* μετά παρέμβασης, **IV:** Γυναίκες στην ομάδα ελέγχου μετά παρέμβασης .Όλες οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο $p<0.05$). 40

Εικόνα 5. Θηκογράμματα των βιοχημικών δεικτών σε όλο το δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού (Λεζάντα: **I:** Γυναίκες μετά παρέμβασης, **II:** Άντρες μετά παρέμβασης, **III:** Προ παρέμβασης, **IV:** Μετά παρέμβασης, **V:** Ομάδα ελέγχου μετά παρέμβασης, **VI:** Ομάδα *Stevia* προ παρέμβασης, **VII:** Γυναίκες στην ομάδα ελέγχου μετά παρέμβασης, **VIII:** Άνδρες στην ομάδα ελέγχου προ παρέμβασης, **IX:** Γυναίκες στη ομάδα *stevia* προ παρέμβασης. Όλες οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο $p<0.05$). 40

Εικόνα 6. Θηκογράμματα των επιπέδων του Φωσφόρου (P+4) σε όλο του δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού 42

Εικόνα 7. Θηκογράμματα των Μεταβολικών δεικτών σε όλο το δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού (..... 42

Εικόνα 8. Θηκογράμματα των Μεταβολικών δεικτών σε όλο το δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού μεταξύ ανδρών και γυναικών. Τα επίπεδα της (**A**) COR DEXA, (**B**) Λεπτίνης, (**C**) Perox, (**D**) Upar και (**E**) Αδιπονετκίνης ήταν συνολικά χαμηλότερα στους άντρες σε σχέση με αυτά των γυναικών (..... 43

Εικόνα 9. Ιστόγραμμα το οποίο περιγράφει την διαφορά του μαγνησίου (A), ασβεστίου (B) και φωσφόρου (C) πριν και μετά και την παρέμβαση με *Stevia* ανά ομάδα. Η ομάδα ελέγχου (μπλε χρώμα πριν την διατροφική παρέμβαση) και (κόκκινο χρώμα μετά την παρέμβαση λαμβάνοντας επιδόρπιο ζάχαρης). Η ομάδα *Stevia* (μπλε χρώμα πριν τη διατροφική παρέμβαση) και (κόκκινο χρώμα μετά την παρέμβαση λαμβάνοντας επιδόρπιο *Stevia*). 44

Εικόνα 10. Ιστόγραμμα το οποίο περιγράφει την διαφορά της BAP (**A**) και της P1NP (**B**) πριν και μετά και την παρέμβαση με *Stevia* ανά ομάδα. Η ομάδα ελέγχου (μπλε χρώμα πριν την διατροφική παρέμβαση) και (κόκκινο χρώμα μετά την παρέμβαση λαμβάνοντας επιδόρπιο ζάχαρης). Η ομάδα *Stevia* (μπλε χρώμα πριν τη διατροφική παρέμβαση) και (κόκκινο χρώμα μετά την παρέμβαση λαμβάνοντας επιδόρπιο *Stevia*). 44

Εικόνα 11. Θηκόγραμμα το οποίο δείχνει τη διαφορά του λόγου W/H (A), της οξειδωμένης LDL (oxLDL) (B) και της αδιποννεκτίνης (C) στην ομάδα Stevia πριν και μετά τη διατροφική παρέμβαση (Ο αστερίσκος υποδηλώνει στατιστικά σημαντικές διαφορές στο επίπεδο $p < 0.05$)..... 48

Εικόνα 12. Διάγραμμα παλινδρόμησης μεταξύ των παραγόντων οστικού μεταβολισμού. Στην ομάδα ελέγχου (A) τα επίπεδα Ca αναπαριστούνται ως προς τα επίπεδα P1NP ($R^2=0.14$ προ παρέμβασης και $R^2=0.374$ μετά παρέμβασης) και αντίστοιχα στην ομάδα Stevia (B) ($R^2=0.17$ προ παρέμβασης και $R^2=0.0037$ μετά παρέμβασης) (Οι μπλε κουκίδες αναπαριστούν τους εθελοντές προ παρέμβασης και οι κόκκινες μετά παρέμβασης)..... 50

Εικόνα 13. Διάγραμμα παλινδρόμησης μεταξύ των παραγόντων οστικού μεταβολισμού. Τα επίπεδα Ca αναπαριστούνται ως προς τα επίπεδα BAP στην ομάδα ελέγχου (A) ($R^2=0.045$ προ παρέμβασης και $R^2=0.31$ μετά παρέμβασης) και αντίστοιχα στην ομάδα Stevia (B) ($R^2=0.04$ προ παρέμβασης και $R^2=0.055$ μετά παρέμβασης). Οι μπλε κουκίδες αναπαριστούν τους εθελοντές προ παρέμβασης και οι κόκκινες μετά παρέμβασης). 51

Εικόνα 14. Διάγραμμα παλινδρόμησης μεταξύ των παραγόντων οστικού μεταβολισμού. Τα επίπεδα P αναπαριστούνται ως προς τα επίπεδα P1NP στην ομάδα ελέγχου (A) ($R^2=0.0004$ προ παρέμβασης και $R^2=0.01$ μετά παρέμβασης) και αντίστοιχα στην ομάδα Stevia (B) ($R^2=0.172$ προ παρέμβασης και $R^2=0.343$ μετά παρέμβασης). Οι μπλε κουκίδες αναπαριστούν τους εθελοντές προ παρέμβασης και οι κόκκινες μετά παρέμβασης). 51

Εικόνα 15. Διάγραμμα παλινδρόμησης μεταξύ των παραγόντων οστικού μεταβολισμού. Τα επίπεδα P αναπαριστούνται ως προς τα επίπεδα BAP στην ομάδα ελέγχου (A) ($R^2=0.0004$ προ παρέμβασης και $R^2=0.01$ μετά παρέμβασης) και αντίστοιχα στην ομάδα Stevia (B) ($R^2=0.172$ προ παρέμβασης και $R^2=0.343$ μετά παρέμβασης). (Οι μπλε κουκίδες αναπαριστούν τους εθελοντές προ παρέμβασης και οι κόκκινες μετά παρέμβασης)..... 52

Εικόνα 16. Διάγραμμα παλινδρόμησης μεταξύ των παραγόντων οστικού μεταβολισμού. Τα επίπεδα BAP αναπαριστούνται ως προς τα επίπεδα P1NP στην ομάδα ελέγχου (A) ($R^2=0.03$ προ παρέμβασης και $R^2=0.19$ μετά παρέμβασης) και αντίστοιχα στην ομάδα Stevia (B) ($R^2=0.1$ προ παρέμβασης και $R^2=0.014$ μετά παρέμβασης). Οι μπλε κουκίδες αναπαριστούν τους εθελοντές προ παρέμβασης και οι κόκκινες μετά παρέμβασης). 52

Εικόνα 17. Διάγραμμα παλινδρόμησης. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) αναπαριστάτε ως προς τα επίπεδα P1NP στην ομάδα ελέγχου (A) ($R^2=0.006$ προ παρέμβασης και $R^2=0.67$ μετά παρέμβασης) και αντίστοιχα στην ομάδα Stevia (B) ($R^2=0.0001$ προ παρέμβασης και $R^2=0.589$ μετά παρέμβασης). Οι μπλε κουκίδες αναπαριστούν τους εθελοντές προ παρέμβασης και οι κόκκινες μετά παρέμβασης)..... 53

Κατάλογος Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1. Σχηματική απεικόνιση της παθοφυσιολογίας του Μεταβολικού συνδρόμου (Τροποποιημένο από <i>Kaur J</i> (2014) (23)).....	11
Διάγραμμα 2. Σχηματική αναπαράσταση του ρόλου της λεπτίνης και της αντίστασης της λεπτίνης στο ΜΣ (Τροποποιημένο από <i>Correia & Rahmouni</i> (2006) (43)).....	14
Διάγραμμα 3. Σχηματική απεικόνιση του μοντέλου της υπόθεσης της αδιπνονεκτίνης (Τροποποιημένο <i>Kadowaki</i> και συν. (2006) (44)).....	15

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Προτεινόμενα Διαγνωστικά κριτήρια Μεταβολικού Συνδρόμου βάσει των American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinology (AACE), International Diabetes Federation (IDF), World Health Organization (WHO) και National Cholesterol Education Program (NCEP) (Τροποποιημένο από Kaur J (2014) (23)).	8
Πίνακας 2. Κατώφλια περιμέτρου μέσης ανά φύλλο και εθνότητα (Τροποποιημένο από Kaur J (2014) (23)).	9
Πίνακας 3. Περιγραφική στατιστική των ανθρωπομετρικών δεδομένων του δείγματός μας.	28
Πίνακας 4. Περιγραφική στατιστική των βιοχημικών παραμέτρων.	28
Πίνακας 5. Περιγραφική στατιστική των αιματολογικών παραμέτρων.	29
Πίνακας 6. Περιγραφική Στατιστική των Παραμέτρων Συσχετιζόμενων με το Μεταβολισμό των Οστών.	29
Πίνακας 7. Περιγραφική Ανάλυση των Βιοχημικών παραγόντων στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση.	30
Πίνακας 8. Περιγραφική Ανάλυση των Βιοχημικών παραγόντων στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση.	31
Πίνακας 9. Περιγραφική ανάλυση των Αιματολογικών παραμέτρων στην ομάδα Ελέγχου πριν την παρέμβαση.	31
Πίνακας 10. Περιγραφική ανάλυση των Αιματολογικών παραγόντων στην ομάδα Ελέγχου μετά την παρέμβαση.	32
Πίνακας 11. Περιγραφική ανάλυση των Παραμέτρων Συσχετιζόμενων με το Μεταβολισμό των Οστών στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση.	32
Πίνακας 12. Περιγραφική ανάλυση των Παραμέτρων Συσχετιζόμενων με το Μεταβολισμό των Οστών στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση.	33
Πίνακας 13. Περιγραφική ανάλυση των Βιοχημικών παραγόντων στην ομάδα Stevia πριν την παρέμβαση.	34
Πίνακας 14. Περιγραφική ανάλυση των Βιοχημικών παραγόντων στην ομάδα Stevia μετά την παρέμβαση.	35
Πίνακας 15. Περιγραφική ανάλυση των Αιματολογικών παραγόντων στην ομάδα Stevia πριν την παρέμβαση.	35
Πίνακας 16. Περιγραφική ανάλυση των Αιματολογικών παραγόντων στην ομάδα Stevia μετά την παρέμβαση.	36
Πίνακας 17. Περιγραφική ανάλυση των Μεταβολικών παραγόντων στην ομάδα Stevia πριν την παρέμβαση.	36
Πίνακας 18. Περιγραφική ανάλυση των Μεταβολικών παραγόντων στην ομάδα Stevia μετά την παρέμβαση.	37

Πίνακας 19. Ανάλυση της συνολικής της επίδρασης στην ομάδα ελέγχου πριν και μετά την παρέμβαση.	46
Πίνακας 20. Ανάλυση της συνολικής επίδρασης στην ομάδα Stevia πριν και μετά την παρέμβαση.	47
Πίνακας 21. Πίνακας παλινδρομήσεων κατά <i>Spearman</i>	49

Πρόλογος

Τα επίπεδα παχυσαρκίας παγκοσμίως έχουν φτάσει σε επίπεδα πανδημίας. Υπολογίζεται ότι 1.4 δισεκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως είναι παχύσαρκοι και χρόνο με το χρόνο ο αριθμός μεγαλώνει. Το «παραδοσιακό» μίγμα της παχυσαρκίας το οποίο ήθελε το υψηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο να συσχετίζεται και με υψηλότερα επίπεδα παχυσαρκίας έχει μετατραπεί σε μια καινούρια σχέση η οποία υποδεικνύει προς τα χαμηλότερα εισοδήματα αλλά και τις αναπτυσσόμενες κοινωνίες-χώρες όπου παλαιότερα οι υπερβαρότητα και η παχυσαρκία σπάνιζαν. Ταυτόχρονα, ο παλαιότερος ορισμός της παχυσαρκίας ως μια μη ισορροπημένη κατάσταση θερμιδικής πρόσληψης έχει παρέλθει και τη θέση του έχει πάρει ο όρος της χρόνιας νόσου με αυξημένο κίνδυνο κάρδιο-μεταβολικών επιπλοκών. Οριζόμενη ως κοιλιακή ή σπλαχνική η παχυσαρκία αποτελεί άρρηκτο κριτήριο διάγνωσης αλλά και συνεργικό παράγοντα του μεταβολικού συνδρόμου. Ενώ το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί τον ορισμό από μια σειρά παραγόντων ήτοι, κοιλιακή παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση οι οποίοι αυξάνουν κατά πέντε φορές περισσότερο την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη και κατά τρεις φορές περισσότερο την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου. Τόσο ο σακχαρώδης διαβήτης όσο και η καρδιαγγειακή νόσος αποτελούν πρωτεύουσες αιτίες θανάτου με τεράστιο οικονομικό και κοινωνικό κόστος με αποτέλεσμα η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας να καθίσταται μια από τις βασικές μεθόδους πρόληψης τους. Έχοντας λάβει κολοσσιαίες διαστάσεις, η μελέτη της παχυσαρκίας έχει αποκαλύψει νεότερα δεδομένα τα οποία αναδεικνύουν το ρόλο του σπλαχνικού λιπώδους ιστού ως ένα ενδοκρινικό όργανο το οποίο παράγει μια σειρά από κυτοκίνες γνωστές και ως λιποκυτοκίνες οι οποίες συνδέονται, τόσο στην χαμηλής έντασης χρόνια φλεγμονή που υπάρχει στην παχυσαρκία όσο και στο νεότερο διαχωρισμό της παχυσαρκίας, βάσει του συνολικού ποσοστού του μυϊκού ιστού, σε σαρκοπενική παχυσαρκία. Η τελευταία έχει θεωρηθεί η μορφή με τις περισσότερες καρδιομεταβολικές επιπλοκές αλλά και με το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από όλες τις αιτίες θανάτου συμπεριλαμβανομένης και της οστεοπόρωσης. Ο όρος σαρκοπενική παχυσαρκία έχει είδη λάβει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον καθώς μπορεί να συσχετιστεί με τον ευρύτερο φαινόμενο της οστεορακοπενικής νόσου γνωστή και ως νόσο ευπάθειας. Πυρήνα στην παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου καθώς και στην σαρκοπενία αποτελεί η χρόνια φλεγμονή της οποίας βασική αιτία φαίνεται ότι είναι η κοιλιακή παχυσαρκία. Και ενώ παρά την εξέλιξη της επιστήμης τόσο σε

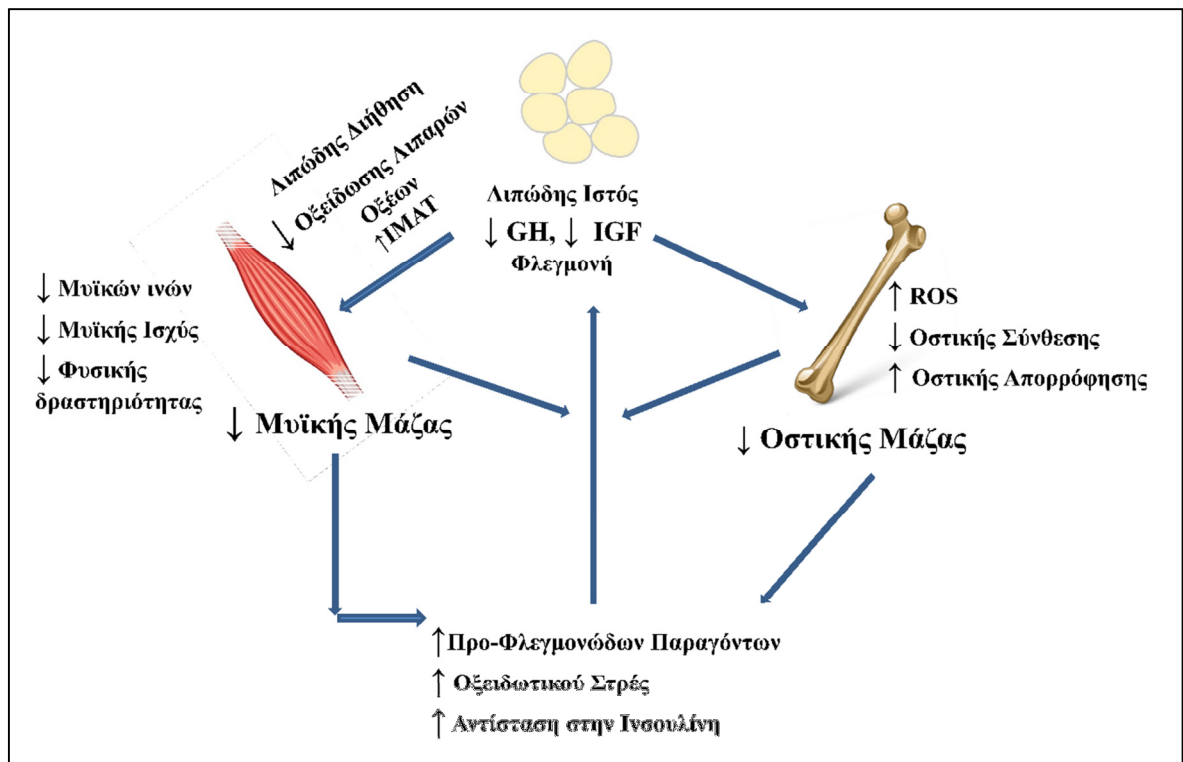
ερευνητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο τα επίπεδα της παχυσαρκίας συνεχίζουν να αυξάνονται και να εξαπλώνονται γεωγραφικά, γίνεται όλο και πιο αναγκαία η προσέγγιση λύσεων οι οποίες μπορούν να συμβάλλουν στην πρόληψη της πανδημίας της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της. Σε ότι αφορά τις διατροφογενείς αιτίες της παχυσαρκίας η αλόγιστη κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων/αναψυκτικών έχει θεωρηθεί μια από τις αιτίες των ολοένα και αυξανόμενων επιπέδων της παχυσαρκίας με αποτέλεσμα μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος πρόληψης της παχυσαρκίας να βρίσκεται στη χρήση των γλυκαντικών υλών ώστε να επιτυγχάνεται η μείωση η συνολικής ποσότητας προσλαμβανόμενης ενέργειας από απλά σάκχαρα. Τι γίνεται όμως στην περίπτωση που ορισμένες γλυκαντικές ύλες φαίνεται να έχουν και άλλες ιδιότητες ωφέλιμες για το σύνολο της παθοφυσιολογίας του παχύσαρκου ασθενούς; Μία τέτοια γλυκαντική ύλη φαίνεται πως είναι η *Stevia* η οποία αναφέρεται στις γλυκοσίδες του φυτού της ποικιλίας *Stevia rebaudiana Bertoni*. Η *Stevia* είναι μία φυσικής προέλευσης, γλυκιάς γεύσης και μηδενικής θερμιδικής αξίας φυτική ύλη η οποία μπορεί αν αντικαταστήσει τη ζάχαρη σε πληθώρα προϊόντων. Το βασικό χαρακτηριστικό όμως που την έχει κάνει να ξεχωρίζει οφείλεται σε μελέτες βάσει των οποίων η *Stevia* προάγει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ζωικά πειραματικά μοντέλα αλλά και σε μελέτες με ανθρώπους όπου φαίνεται ότι συμβάλλει στη ρύθμιση των μεταγευματικών επιπέδων του σακχάρου. Τέλος, η πυκνή περιεκτικότητα της σε αντιοξειδωτικά σε συνδυασμό με τις προαναφερθείσες ιδιότητες καθιστούν τη *Stevia* μια κατάλληλη υποψήφιο για περεταίρω μελέτη σε ένα ανθρώπινο μοντέλο το οποίο χαρακτηρίζεται από σπλαχνική λιπώδη εναποθήκευση, αντίσταση στην ινσουλίνη και υψηλά επίπεδα οξειδωτικού stress. Η παρούσα μελέτη θα ανιχνεύσει τις επιδράσεις των γλυκοσιδών της *Stevia rebaudiana Bertoni* στα στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου και στον οστικό μεταβολισμό ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο.

1. Εισαγωγή

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ), γνωστό και ως σύνδρομο Χ ή σύνδρομο αντίστασης της ινσουλίνης ή deadly quarter αφορά σε ένα σύνολο βιοχημικών, κλινικών και μεταβολικών παραγόντων οι οποίοι αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τη συνολική θνησιμότητα. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η σπλαχνική αποθήκευση λίπους, η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η γενετική προδιάθεση, η υπέρταση και το χρόνια στρες αποτελούν βασικούς παράγοντες που απαρτίζουν το ΜΣ. Είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι η σπλαχνική εναποθήκευση λίπους η οποία συσχετίζεται άμεσα με τη χρόνια φλεγμονή χαμηλής έντασης και την αντίσταση στην ινσουλίνη, χαρακτηρίζεται από την αυξημένη παραγωγή συγκεκριμένων λιποκυτοκινών ή λιποκινών με πιο γνωστές τον παράγοντα νέκρωσης όγκων- α (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α), την ιντερλευκίνη-1 & 6 (IL-1 & IL-6), τη λεπτίνη και την αδιπονεκτίνη. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των στοιχείων του κλινικού φαινοτύπου του ΜΣ με εκείνους του βιολογικού φαινοτύπου (ήτοι: δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, κτλ.) οδηγεί στη σταδιακή ανάπτυξη μιας προ-φλεγμονώδους κατάστασης η οποία εν συνεχεία θα αποτελέσει βάση για την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός όμως και οι παραγόμενες λιποκυτοκίνες εκτός από την άμεση επίδραση που έχουν στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης φαίνεται ότι επιδρούν συστηματικά και σε στο μυοσκελετικό σύστημα με αποτέλεσμα να μεταβάλλουν την ισορροπία μεταξύ μυός και οστού.

Αναλύοντας τη σχέση ΜΣ και οστών μέσα από τη σκοπιά της οστεοπορώσεως και όπως αυτή ορίζεται από τα διεθνή διαγνωστικά κριτήρια δηλαδή βασιζόμενη στην αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας (Bone Mass Density, BMD) η πιο πρόσφατη θέση τείνει προς την κατεύθυνση ότι μόνο στους άντρες το ΜΣ επιδρά αρνητικά στη BMD και επομένως αυξάνει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης (1). Κάνοντας όμως μια βαθύτερη ανασκόπηση κοιτώντας τη σχέση ΜΣ και οστών από τη σκοπιά της φύσης του οστού και του λιπώδους ιστού ως ενδοκρινικά όργανα αντιλαμβανόμαστε ότι υπάρχει μια δυναμική σχέση η οποία μεταβάλλεται ανάλογα με το επίπεδο φλεγμονής στηριζόμενη στην πιθανή ανταλλαγή «μηνυμάτων» (cross-talking) μεταξύ των δύο ιστών η οποία εμπλέκει μέσα της και άλλα συστήματα όπως το νευρικό και το μυϊκό (2). Και αυτήν τη σχέση έρχεται να

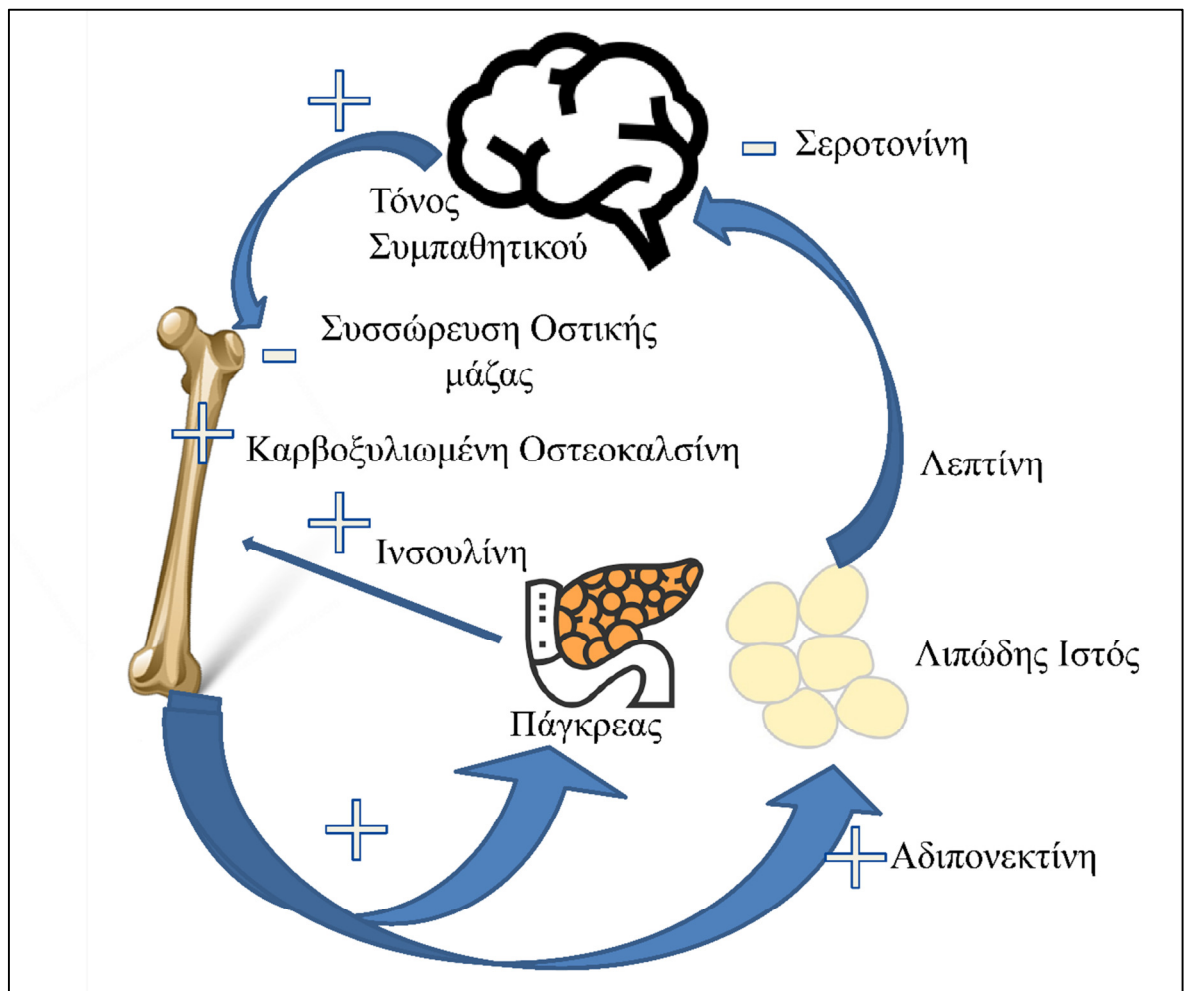
συμπληρώσει ένας νεότερος όρος ονόματι οστεοσαρκοπενική παχυσαρκία (3) (**Εικόνα 1**). Κατά αυτή την έννοια-όρο η σαρκοπενική παχυσαρκία οριζόμενη ως παχυσαρκία η οποία χαρακτηρίζεται από ταυτόχρονη αύξηση του λιπώδους ιστού και σημαντική μείωση του μυϊκού συναντά την οστεοσαρκοπενία η οποία κατά τους *Binkley and Buehring* (2009) χαρακτηρίζεται από χαμηλή BMD σε συνδυασμό με μειωμένη μυϊκή μάζα. Και οι δύο περιπτώσεις ανεξαρτήτως των κριτηρίων τα οποία χρησιμοποιούνται για να οριστούν έχουν κοινό παρονομαστή τη δραματική αύξηση του συνολικής θνησιμότητας (4). Φυσικά σε αυτή τη σχέση ένα κομμάτι του πάζλ φαίνεται να αποτελούν συγκεκριμένα στοιχεία του ΜΣ με βασικούς ενόρχηστρωτές την άφθονη και χρόνια παραγωγή λιποκυτοκινών και την επιμένουσα αντίσταση στην ινσουλίνη.



Εικόνα 1. Προτεινόμενο μοντέλο αλληλεπίδρασης μεταξύ οστού, μυών και λιπώδους ιστού στο στην οστεοσαρκοπενία (Λεζάντα: **IMAT**: intramuscular adipose tissue, **GH**: growth hormone, **IGF**: insulinlike growth factor I, **ROS**: reactive oxygen species) (Τροποποιημένο από *Ormsbee MJ* και συν. (2014) (3)).

Σε μεταβολικό-βιοχημικό αλλά και σε μηχανιστικό επίπεδο φαίνεται ότι μεταξύ ΜΣ και οστεοσαρκοπενίας δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος γεγονότων του οποίου έναυσμα είναι η λιπώδης αποθήκευση (σπλαχνική και συνολική) η οποία αρχικά

οφείλεται κυρίως στη μη ισορροπημένη διατροφή, πυκνή σε επεξεργασμένους απλούς υδατάνθρακες χαμηλής θρεπτικής αξίας σε συνδυασμό με τον καθιστικό τρόπο ζωής. Όπως έχουμε είδη αναφέρει ο λιπώδης ιστός με τη σειρά του αποτελεί μια ακόμη πηγή στρες για το σώμα με τη μορφή λιποκυτοκινών οι οποίες προάγουν τη φλεγμονή και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι λιποκυτοκίνες όμως μέσα από μια σειρά μεταβολικών μονοπατιών επιδρούν στον μυϊκό και οστικό ιστό και συμβάλλουν στη συρρίκνωση τους (5). Όσο η παχυσαρκία δεν διορθώνεται η συρρίκνωση του μυϊκού ιστού επιδεινώνεται με αποτέλεσμα να περιορίζεται ακόμη περισσότερο η ικανότητα της φυσικής δραστηριότητας και ο οστικός ιστός να υποβάλλεται σε περεταίρω μείωση. Η μείωση της οστικής μάζας έχει ως συνέπεια την μειωμένη παραγωγή οστεοκαλσίνης με αποτέλεσμα από ότι φαίνεται να διαταράσσεται περεταίρω ο μεταβολισμός της γλυκόζης (6) (**Εικόνα 2**).



Εικόνα 2. Μηχανισμός ενδοκρινικής αλληλεπίδρασης μεταξύ οστού και μεταβολισμού της γλυκόζης. Η λεπτίνη συνδέεται στους σεροτονεργικούς νευρώνες αναστέλλοντας την έκκριση σεροτονίνης, το οποίο οδηγεί στη βλάβη της οστικής μάζας και τη συσσώρευση της σύνθεσης της οστεοκαλσίνης. Στο οστό, η ινσουλίνη προάγει την έκκριση υποκαρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης η οποία α. βελτιώνει την κυτταρική

ανάπλαση των παγκρεατικών κυττάρων και εν συνεχεία την έκκριση ινσουλίνης και β. αυξάνει την παραγωγή αδιπονεκίνης από τα λιποκύτταρα με αποτέλεσμα να βελτιώνεται η ινσουλινοευαισθησία. (Τροποποίηση από *Zanatta* και συν. (2014) (6)).

Ο κύκλος αυτός αν και φαύλος περιέχει μια σειρά από πολυάριθμες βιοχημικές διαδικασίες οι οποίες ρυθμίζονται ορμονικά, μηχανιστικά και συστηματικά και δεν είναι ακόμα πλήρως ξεκάθαρες. Έχοντας από τη μια πλευρά το ΜΣ με τα στοιχεία που το απαρτίζουν και από την άλλη το φαινόμενο της οστεοσαρκοπενικής παχυσαρκίας το οποίο φαίνεται να αποτελεί απειλή της δημόσιας υγείας κυρίως λόγω του αυξανόμενου ποσοστού των παχύσαρκων ατόμων σε συνδυασμό με τη γήρανση του πληθυσμού (7) αυξάνεται η ανάγκη των οικονομικών και εφαρμόσιμων παρεμβάσεων που μπορούν να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας ή και στη βελτίωση συγκεκριμένων στοιχείων του ΜΣ. Είναι πλέον τεκμηριωμένο από πληθώρα επιδημιολογικών μελετών ότι η μεσογειακή διατροφή έχει καρδιοπροστατευτικό χαρακτήρα. Η σύσταση της πλέον γνωστή για την αυξημένη κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών και την χαμηλή κατανάλωση ζωικού λίπους, την ημερήσια κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και ολικής άλεσης σιτηρών, την εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριών, πουλερικών και οσπρίων καθώς και την σπανιότερη πρόληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος προσδίδουν την αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη ιδιότητα στη μεσογειακή διατροφή με αποτέλεσμα να συνδέεται με χαμηλότερη συνολική θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακής νόσου, καρκίνου, διαβήτη και παχυσαρκίας (8).

Ακόμη, σε σχέση με το ΜΣ η πρόσφατη μετανάλυση από τους *Kastorini* και συν. (2011) έδειξε ότι η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή όχι μόνο μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης του ΜΣ αλλά βελτιώνει σημαντικά και τα στοιχεία που το απαρτίζουν (9). Αναγνωρίζοντας τον κεντρικό ρόλο που παίζει η προφλεγμονώδης κατάσταση και η αντίσταση στην ινσουλίνη στην οστεοσαρκοπενική παχυσαρκία σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η μεσογειακή διατροφή μπορεί εν δυνάμει να υποστρέψει τους παράγοντες φλεγμονής και την αντίσταση στην ινσουλίνη θα μπορούσε να υποτεθεί ότι η εφαρμογή της μεσογειακής διατροφής σε ένα πληθυσμό που πληροί τα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ μπορεί να επιφέρει αλλαγές και στον οστικό μεταβολισμό. Τα ολοένα και αυξανόμενα ερευνητικά δεδομένα τα οποία υποδεικνύουν ότι οι δίαιτες πλούσιες σε ζάχαρη ενοχοποιούνται για την αύξηση βάρους και τη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης σε υγιείς πληθυσμούς, σε συνδυασμό με τα ερευνητικά δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν ότι η υπερκατανάλωση της φρουκτόζης αυξάνει την εμφάνιση της δυσλιπιδαιμίας και της εναποθήκευσης σπλαχνικού λίπους, έρχεται να συμπληρωθεί από νεότερα δεδομένα τα οποία τεκμηριώνουν ότι η

υπερκατανάλωση των σακχαρούχων ροφημάτων προάγουν την παχυσαρκία και πολλαπλασιάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (10-12). Η πανδημική αυτή σχέση μεταξύ της υπερκατανάλωσης των σακχάρων και της αυξανόμενης εμφάνισης της παχυσαρκίας και του ΜΣ με τις μεταβολικές επιπλοκές αποτυπώνονται στις πρόσφατες συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας για την ημερήσια πρόσληψη ζάχαρης από τις τροφές η οποία συστήνει ότι οι προσλαμβανόμενες θερμίδες από ζάχαρη να μην ξεπερνούν το 5% της συνολικών ημερήσιων ενεργειακών αναγκών (13). Η ανάγκη για γλυκά τρόφιμα και ποτά αλλά με το ελάχιστο θερμιδικό «αντίτιμο» είναι μια παλιά ιστορία η οποία όμως λόγω των προαναφερθέντων δεδομένων έχει λάβει τεράστιες διαστάσεις και έχει εξελιχθεί σε ένα μόνιμο ερευνητικό αγώνα δρόμου ανάμεσα στις βιομηχανίες τροφίμων με αποτέλεσμα να παράγονται ολοένα και περισσότερο εξελιγμένα προϊόντα τροφίμων τα οποία περιέχουν γλυκαντικές ύλες. Ιδιαίτερη θέση στις γλυκαντικές ύλες κατέχει η *Stevia* η οποία είναι το κοινό όνομα για τη στεβιοσίδη η οποία παράγεται από τα φύλλα του φυτού *Stevia rebaudiana Bertoni*. Ο λόγος για τον οποίο όμως η *Stevia* έχει ξεχωρίσει οφείλεται πρώτον στη φυσική της προέλευση και δεύτερον στις υπογλυκαιμικές και ίνσουλινο ρυθμιστικές ιδιότητες της (14). Επικεντρώνοντας λοιπόν το ενδιαφέρον στις ίνσουλινο ρυθμιστικές ιδιότητες της *Stevia* και αναγνωρίζοντας το ρόλο της ινσουλίνης στην οστεοσαρκοπενική παχυσαρκία μπορούμε προβούμε στη δεύτερη υπόθεση η οποία θα διερευνήσει τις πιθανές επιδράσεις της *Stevia* στον οστικό μεταβολισμό ασθενών που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ.

2. Το Μεταβολικό Σύνδρομο

2.1. Ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου & Επιδημιολογία

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) γνωστό και ως θανατηφόρα τετράδα ή σύνδρομο Χ έχει τις ρίζες του στο 1920 όταν ο Σουηδός ιατρός *Kylin* πρώτος υπέδειξε το συσχετισμό μεταξύ της υπέρτασης, της υπεργλυκαιμίας και της ποδάγρας (15). Το 1947 ο *Vague* συμπλήρωσε την παρατήρηση του *Kylin* παρατηρώντας ότι ο το σπλαχνικό λίπος συσχετιζόταν με τις μεταβολικές διαταραχές που εμφανίζονται στη καρδιαγγειακή νόσο και στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (16). Όμως η πραγματική διάσταση του συνδρόμου δόθηκε από τον *Reaven* το 1988 ο οποίος περιέγραψε το ΜΣ ως σύνδρομο Χ και πρώτος ενσωμάτωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη ως ένα βασικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου (17) ωστόσο παρέλειψε να συνδυάσει την συνύπαρξη του σπλαχνικού λίπους ως ένα από τους βασικούς παράγοντες του ΜΣ. Από το 1992 και έπειτα ξεκίνησε ένας διάλογος για τον ορισμό του ΜΣ όμως η πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας του αποτέλεσε εμπόδιο στη δημιουργία ενός διεθνούς ορισμού με κοινά διαγνωστικά κριτήρια. Τα σημερινά αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 1**) και βάσει αυτών το ΜΣ μπορεί να οριστεί ως ένα σύνολο παραγόντων οι οποίοι αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ASCVD) και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (T2DM) (18-20). Τα βασικά του χαρακτηριστικά είναι η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία (υπερτριγλυκεριδαιμία & μειωμένη High Density Lipoprotein (HDL χοληστερόλη)), η αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και γλυκόζη νηστείας, η κοιλιακή παχυσαρκία καθώς και η προθρομβωτική και η προφλεγμονώδης προδιάθεση του οργανισμού.

Η πολύπλοκη παθοφυσιολογική φύση του ΜΣ η οποία συνδυάζει προφλεγμονώδη στοιχεία και την αντίσταση στην ινσουλίνη έχει αποτελέσει βάση διαφωνίας στην οριστικοποίηση των διαγνωστικών του κριτηρίων πράγμα το οποίο αντανάκλαται και στην επιδημιολογική του διερεύνηση τα τελευταία 20 έτη. Συγκεκριμένα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) το 1998 βασιζόμενος στον κεντρικό ρόλο που φαινόταν ότι έπαιζε η ινσουλινοαντίσταση στην παθοφυσιολογία του ΜΣ την καθιέρωσε ως διαγνωστικό κριτήριο προϋπόθεση του ΜΣ (21). Ωστόσο, τα αυξανόμενα ποσοστά παχυσαρκίας σε παγκόσμιο επίπεδο σε συνδυασμό με τα ευρήματα για τον ενεργό ρόλο του λιπώδους ιστού στη φλεγμονή αλλά και στη

δημιουργία της ινσουλινοαντίστασης αποτέλεσαν βασική αιτία για την αναθεώρηση των διαγνωστικών κριτηρίων του ΜΣ με αποτέλεσμα το National Cholesterol Education Program (NCEP) να αντικαταστήσει την ινσουλινοαντίσταση με την κοιλιακή παχυσαρκία ως προαπαιτούμενο διαγνωστικό κριτήριο (22).

Κριτήρια	WHO (1985)	EGIR(1999)	ATPIII(2000)	AACE(2000)	IDF(2005)
Αντίσταση στην Ινσουλίνη	IGT,IFG, T2DM Συν 2 από τα παρακάτω	Ινσουλίνη>75 th Συν 2 από τα παρακάτω	Οποιαδήποτε 3 από τα παρακάτω	IGTή IFG συν οποιοδήποτε από τα παρακάτω	
Σωματομετρία	ΠΜ/ΠΓ>90cm Άντρες ΠΜ/ΠΓ>85cm Γυναίκες BMI>30Kg/m ²	ΠΜ ≥94cm άντρες ή ≥94cm γυναίκες	ΠΜ ≥102cm άντρες ή ≥88cm γυναίκες	BMI≥25Kg/m ²	Αυξημένη ΠΜ (ειδικά κριτήρια ανά πληθυσμό) Συν 2 από τα παρακάτω
Λιπίδια	TGs≥150mg/dl Και/ή HDL-C <35mg/dl άντρες <39mg/dl γυναίκες	TGs≥150mg/dl Και/ή HDL-C <39mg/dl άντρες &γυναίκες	TGs≥150mg/dl HDL-C<40mg/dl άντρες <50mg/dl γυναίκες	TGs≥150mg/dl HDL-C <40mg/dl άντρες <50mg/dlγυναίκες	TGs≥150mg/dl HDL-C <40mg/dlάντρες <50mg/dlγυν/κες
Αρτηριακή Πίεση	≥140/90mmHg	≥140/90mmHg ή διαγνωσμένη ΑΥ	≥130/85mmHg	≥130/85mmHg	≥130/85mmHg ή θεραπεία για ΑΥ
Σάκχαρο Αίματος	IGT, IFG ή T2DM	IGT ή IFG	>110mg/dl	IGT ή IFG	>100mg/dl

Πίνακας 1. Προτεινόμενα Διαγνωστικά κριτήρια Μεταβολικού Συνδρόμου βάσει των American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinology (AACE), International Diabetes Federation (IDF), World Health Organization (WHO) και National Cholesterol Education Program (NCEP) (Τροποποιημένο από *Kaur J* (2014) (23)).

Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών του 2005 του International Diabetes Federation (IDF), για να πάσχει ένα άτομο από ΜΣ πρέπει κατά πρώτον να έχει κοιλιακή παχυσαρκία η οποία να συνδυάζεται με 2 έως 4 από τα παρακάτω διαγνωστικά κριτήρια τα οποία είναι α. γλυκόζη νηστείας>100mg/dl, β. HDL χοληστερόλη<40mg/dl για άντρες και <50mg/dl για γυναίκες, γ. τρυγλικερίδια ≥150mg/dl και δ. διαστολική πίεση≥85mmHg ή συστολική≥130mmHg. Επιπλέον, σε ότι αφορά τους ευρωπαίους ως κοιλιακή παχυσαρκία ορίζεται η περίμετρος μέσης>80cm για τις γυναίκες και >94cm για τους άντρες (**Πίνακας 2**).

Χώρα/Εθνικότητα/Φυλές	Κατώφλια Περιμέτρου Μέσης	
	Άντρες (cm)	Γυναίκες (cm)
Ευρωπαϊκά Φύλα	≥94	≥80
ΗΠΑ	≥102	≥88
Νότια Ασία Δεδομένα βασισμένα σε Κινέζικο, Μαλαισιανό & Ινδικό πληθυσμό	≥90	≥80
Κινέζοι	≥90	≥80
Ιάπωνες	≥90	≥80
Εθνικότητες Νότιας & Κεντρικής Αμερικής	Κατώφλια Νότιας Ασίας	
Υπό-Σαχάρια Αφρική	Κατώφλια Ευρωπαϊκών πληθυσμών	
Ανατολική Μεσόγειος & Μέση Ανατολή (Αραβικά φύλα)	Κατώφλια Ευρωπαϊκών πληθυσμών	

Πίνακας 2. Κατώφλια περιμέτρου μέσης ανά φύλο και εθνότητα (Τροποποιημένο από Kaur J (2014) (23)).

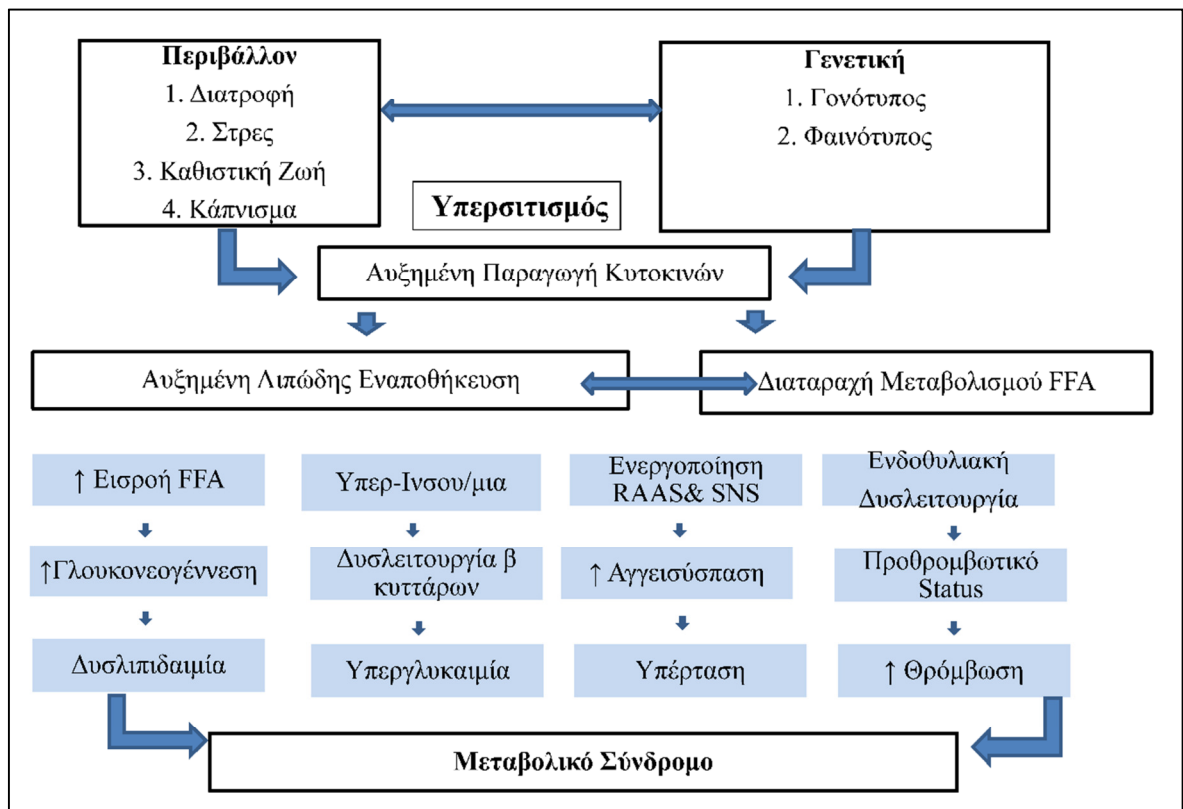
Η παγκόσμια επίπτωση του ΜΣ ποικίλει από <10% έως και 84% ανάλογα με την περιοχή, το αστικό ή αγροτικό περιβάλλον, τα χαρακτηριστικά (φύλλο, ηλικία, φυλή) και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται (23). Εκτός από τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται φαίνεται ότι και το φύλλο επηρεάζει αρκετά τη συχνότητα εμφάνισης του ΜΣ. Στηριζόμενοι στα διαγνωστικά κριτήρια του NCEP-ATP III (2001) Οι Cameron και συν. αναφέρουν ότι η παγκόσμια επίπτωση του ΜΣ ποικίλει από 8% έως 43% στους άνδρες και από 7% έως 56% στις γυναίκες (24). Ενώ βάσει των διαγνωστικών κριτηρίων του IDF το ένα τέταρτο του παγκόσμιου πληθυσμού ενηλίκων πάσχει από ΜΣ. Συμπληρωματικά, βάσει της 3^{ης} National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής η οποία διεξάχθηκε μεταξύ 1988 και 1994 τα επίπεδα του ΜΣ ήταν 5% ανάμεσα στον νορμοβαρή πληθυσμό, 22% στους υπέρβαρους και το ποσοστό έφθανε έως και το 60% ανάμεσα στους παχύσαρκους (25). Κάθε διαγνωστικό κριτήριο του ΜΣ φαίνεται να επιβαρύνει διαφορετικά την επίπτωση του ανάλογα τον πληθυσμό στον οποίο μελετάται. Χαρακτηριστικά, η αύξηση της περιμέτρου μέσης κατά 11cm έχει συσχετιστεί με 80% αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης του συνδρόμου σε βάθος πενταετίας (26). Παρά το γεγονός ότι η πλειοψηφία των επιδημιολογικών μελετών που έχουν διερευνήσει έως τώρα τον επιπολασμό του ΜΣ έχει χρησιμοποιήσει τα NCEP διαγνωστικά κριτήρια, οι αντίστοιχες μελέτες που αφορούν στην Ευρώπη έχουν βασιστεί στα διαγνωστικά κριτήρια και των τριών φορέων NCEP, WHO & IDF. Βάσει αυτών, θα μπορούσε να διατυπωθεί ότι σχεδόν το 25% των ενηλίκων

Ευρωπαίων πληροί τα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ (5). Σε ότι αφορά τη Μεσώγειο, βάσει ενός αντιπροσωπευτικού Ελληνικού δείγματος 4.153 ενηλίκων η επίπτωση του ΜΣ ήταν 23,%. Τα επίπεδα του ΜΣ ήταν παρόμοια μεταξύ ανδρών (24,2%) και γυναικών (22,8%) και αύξαναν με την ηλικία και στα δύο φύλλα με την επίπτωση του ΜΣ να κυμαίνεται στο 4,8% στις ηλικίες 19-29 ετών και 43% στις ηλικίες άνω των 70 ετών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίαζε το γεγονός ότι στο Ελληνικό δείγμα τα επικρατέστερα διαγνωστικά κριτήρια ΜΣ ήταν η κοιλιακή παχυσαρκία (82%) και η αρτηριακή υπέρταση (78%) (27).

2.2. Παθοφυσιολογία του Μεταβολικού Συνδρόμου

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω το ΜΣ χαρακτηρίζεται από μια πολύπλοκη παθοφυσιολογία η θα μπορούσε να περιγραφεί από τη φράση «φαύλος κύκλος» διότι η σχέση μεταξύ των στοιχείων που το απαρτίζουν φαίνεται να αποτελεί σχέση αιτίας-αιτιατού. Η χαμηλής έντασης χρόνια φλεγμονή που το χαρακτηρίζει προέρχεται από μια σειρά παραγόντων με πρωτοστάτη την εναποθήκευση σπλαχνικού λίπους η οποία με τη σειρά της ξεκινάει ένα καταρράκτη βιοχημικών αλλαγών που έχουν ως συνέπεια την εδραίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία που επικρατούν στο σύνδρομο (**Διάγραμμα 1**).

Ξεκινώντας από το λιπώδη ιστό θα πρέπει να αναφέρουμε ότι λόγω της σύστασης του, η οποία θα μπορούσε να περιγραφεί ως ένα ετερογενές μίγμα λιποκυττάρων, ανοσοκυττάρων και ενδοθηλίου, έχει την ικανότητα να υπέρ-τρέφεται σε απάντηση της αύξησης των θρεπτικών στοιχείων. Η υπερτροφία του λιπώδους ιστού και δη του σπλαχνικού έχει ως αποτέλεσμα της μείωση της αιμάτωσης του ιστού η οποία καταλήγει σε υποξία (28). Έχει προταθεί ότι η υποξία του λιπώδους ιστού το έναυσμα για τη νέκρωση των κυττάρων η οποία συνοδεύεται από την διήθηση των μακροφάγων και την έναρξη παραγωγής των αδιποκυτοκινών με πιο γνωστές τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (Free Fatty Acids, FFA), τον TNF-α, την IL-6 και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) οι οποίοι αποτελούν προ-φλεγμονώδεις παράγοντες (29). Οι αδιποκυτοκίνες δρουν τόσο τοπικά όσο και συστηματικά στο σώμα με αποτέλεσμα να προάγουν το οξειδωτικό stress, τη θρομβωτική προδιάθεση και την αντίσταση στην ινσουλίνη οι οποίες συντελούν στις εκφάνσεις του κλινικού φαινοτύπου του ΜΣ (30).



Διάγραμμα 1. Σχηματική απεικόνιση της παθοφυσιολογίας του Μεταβολικού συνδρόμου (Τροποποιημένο από Kaur J (2014) (23)).

2.2.1. Free Fatty Acids και Μεταβολικό Σύνδρομο

Αν και τα FFA παράγονται συνολικά από το λιπώδη ιστό (σπλαχνικό και υποδόριο) από ότι φαίνεται μόνο τα FFA τα οποία παράγονται από το σπλαχνικό λίπος προάγουν τη λιπώδη διήθηση του ήπατος η οποία συνήθως συνοδεύει την κοιλιακή παχυσαρκία (31). Η λιπώδη διήθηση του ήπατος γνωστή και ως μη αλκοολική ηπατική νόσος (NAFLD) έχει βρεθεί ότι έχει σχέση αιτίας-αιτιατού με την αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία επιδεινώνεται και επιδεινώνεται από τη NAFLD. Η μεταβολικές συνέπειες της υπερπαραγωγής των FFA δεν περιορίζεται στο ήπαρ αλλά επιβαρύνει και την ικανότητα των μυών να μεταβολίσουν τη γλυκόζη ενώ η χρόνια έκθεση των β-παγκρεατικών κυττάρων στα υψηλά επίπεδα των FFA μεταβάλει τη λειτουργικότητά τους. Συνεπώς, η διαταραγμένος μεταβολισμός των FFA στο ΜΣ συμβάλλει στην δημιουργία αντίστασης στην ινσουλίνη (32).

2.2.2. TNFα και Μεταβολικό Σύνδρομο

Προερχόμενη από το χώρο της μελέτη της καχεξίας του καρκίνου η καχεκτίνη η οποία παράγεται από τα μακροφάγα είχε ξεχωρίσει για την ανασταλτική επίδρασή της στη δράση της λιποπρωτεΐνης της λιπάσης η οποία είναι απαραίτητη για την αποθήκευση των λιπαρών στους ιστούς. Μόλις το 1985 έγινε ξεκάθαρο ότι η καχεκτίνη είναι ο γνωστός σήμερα TNF-α ο οποίος εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νόσου του Crohn και καρκινικής καχεξίας και της αντίστασης της ινσουλίνης (33). Έχει δειχθεί ότι ο TNF-α δρα παρακρινικά στα λιποκύτταρα και προκαλεί την απόπτωσή τους. Σε σχέση με την παθοφυσιολογία του ΜΣ, ο TNF-α συμβάλλει συνολικά στη δημιουργία της αντίστασης στην ινσουλίνη προάγοντας τη μυϊκή καχεξία και μπλοκάροντας την σηματοδότηση του υποδοχέα 1 της ινσουλίνης μέσω της φωσφορυλίωσης που προκαλεί στην IRS-1 (34).

2.2.3. C-Reactive Protein (CRP) και Μεταβολικό Σύνδρομο

Γνωστή για την κλινική της αξία στην αξιολόγηση της φλεγμονής, τα αυξημένα επίπεδα της CRP έχουν συσχετιστεί με την κοιλιακή παχυσαρκία, την υπεργλυκαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη (23). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία η οποία παρατηρείται στο ΜΣ έχει βρεθεί ότι αποτελεί βασικό παράγοντα στη δημιουργία της αθηροσκλήρωσης των αγγείων. Αρκετές μελέτες έχουν πλέον συσχετίσει τα επίπεδα της CRP με την με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κάτι το οποίο έχει πλέον αποδειχθεί και σε *in vitro* μελέτες όπου φαίνεται πως η CRP συμβάλλει στην απελευθέρωση του νιτρικού οξειδίου (eNOS) από το αρτηριακό και φλεβικό ενδοθήλιο. Ακόμη έχει αποδειχθεί ότι η CRP αναστέλλει την σύνθεση της προστακυκλίνης η οποία είναι ένας ισχυρός αγγειοδιαστολέας με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο αρτηριακή πίεση και συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος (35).

2.2.4. IL6 και Μεταβολικό Σύνδρομο

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω η διήθηση του λιπώδους ιστού από μακροφάγα οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή κυτοκινών. Η IL-6 είναι μια προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη η οποία παράγεται από τα μακροφάγα M1 και απελευθερώνεται από το λιπώδη αλλά και από τον μυϊκό ιστό. Έχει δειχθεί ότι η IL-6 επιδρά στα μονοπάτια σηματοδότησης της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) και προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η IL-6 μεταβάλλει τη ενεργοποίηση των

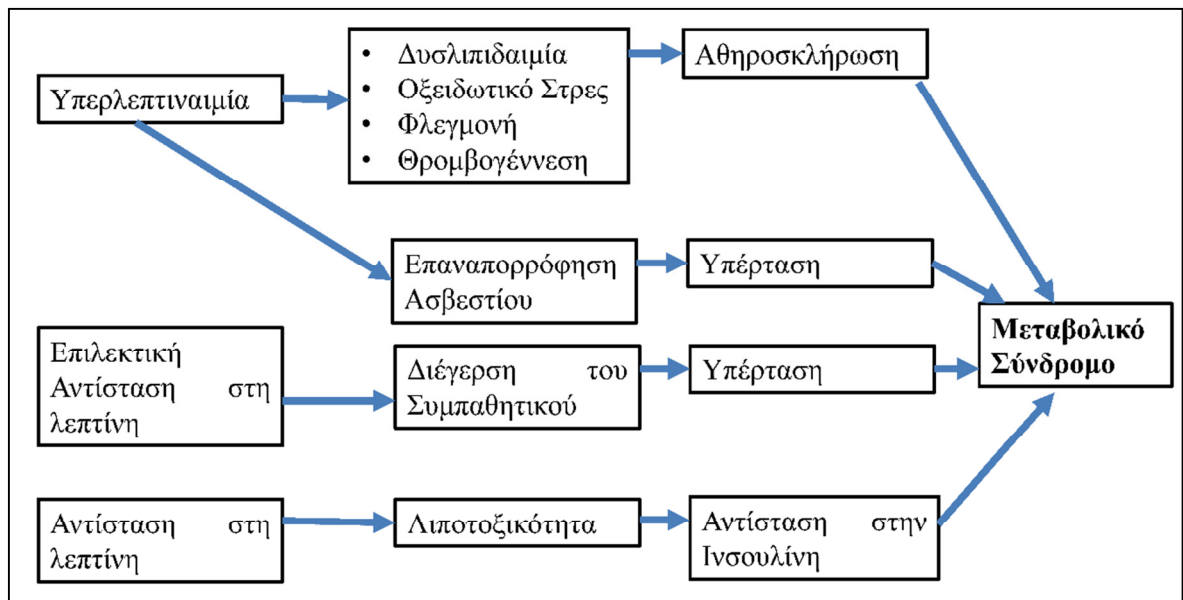
υποδοχέων της ινσουλίνης με αποτέλεσμα να διαταράσσει το μεταβολισμό της γλυκόζης (36). Όπως και με τις υπόλοιπες λιποκυτοκίνες τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 όχι μόνο συσχετίζονται σχεδόν με όλα τα στοιχεία του ΜΣ (υπετρυγλυκεριδαιμία, υπέρταση, υπεργλυκαιμία) αλλά υποδεικνύουν και μια γραμμική σχέση (37). Εκτός από τις επιδράσεις στο μυοσκελετικό σύστημα ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της IL-6 το οποίο αξίζει αναφοράς είναι η επίδραση της στον υποθάλαμο μέσω του οποίου φαίνεται ότι επιδρά στον έλεγχο της όρεξης (38). Γίνεται αντιληπτό ότι ο ρόλος της IL-6 στην παθοφυσιολογία του ΜΣ είναι συστηματικός και πολύπλοκος με αποτέλεσμα τα επίπεδά της να αποτελούν ένα πιθανό κλινικό δείκτη παρακολούθησης του συνδρόμου.

2.2.5. Λεπτίνη και Μεταβολικό Σύνδρομο

Η λεπτίνη είναι μια λιποκυτοκίνη ή αδιπονεκτίνη η οποία κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ήτοι νορμοβαρείς πληθυσμούς, μειώνει την όρεξη, αυξάνει τις καύσεις του σώματος, προωθεί τη χρήση της γλυκόζης από τα κύτταρα και βελτιώνει την ευαισθησία του οργανισμού στην ινσουλίνη (39). Το βασικό χαρακτηριστικό της είναι ότι η λεπτίνη παράγεται σχεδόν αποκλειστικά από τα λιποκύτταρα και σε ποσότητα ανάλογη του συνολικού όγκου τους λιπώδους ιστού και δρα σε υποδοχείς που βρίσκονται στον υποθάλαμο από όπου και πραγματοποιείται η ρύθμιση τη όρεξης. Όμως το γεγονός ότι υποδοχείς της λεπτίνης υπάρχουν και στην καρδιά, το ήπαρ, το πάγκρεας, τους μυς και στο ενδοθήλιο των αγγείων καθιστά τη λεπτίνη μια λιποκυτοκίνη η οποία πιθανόν αποτελεί συνδετικό κρίκο μεταξύ λιπώδους ιστού, κεντρικού νευρικού συστήματος και περιφέρειας (36). Ο ρόλος της λεπτίνης στο ΜΣ έχει επιβεβαιωθεί σε μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών μελετών και ανεξαρτήτως των δημογραφικών χαρακτηριστικών των πληθυσμών η ύπαρξη του ΜΣ πάντα συσχετιζόταν με τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης (40). Αναφορικά, οι *Madeira* και συν (2017) έδειξαν ότι στα σε προ-εφηβικά κορίτσια και αγόρια η λεπτίνη αποτελεί ξεχωριστό κλινικό δείκτη του ΜΣ και συγκεκριμένα όρισαν ως κατώφλι τα 13.4ng/dl άνω του οποίου τα επίπεδα λεπτίνης συσχετίζονταν σημαντικά με το ΜΣ (41). Το παράδοξο της λεπτίνης όμως βασίζεται στο γεγονός ότι ενώ οι περισσότεροι υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης δεν φαίνεται να καταστέλλεται η όρεξη τους. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως αντίσταση στη λεπτίνη και έχει θεωρηθεί βασική αιτία στην φυσιοπαθολογία της παχυσαρκίας αλλά και του ΜΣ (42). Πιο συγκεκριμένα η λεπτίνη αυξάνει την αρτηριακή πίεση μέσω της επίδρασης που

στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Επίσης, αυξάνει την περιφερική αντίσταση των αγγείων και μειώνει την ικανότητα της αγγειοδιαστολής με αποτέλεσμα να αυξάνει όχι μόνο την αρτηριακή πίεση αλλά και το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο (43) (

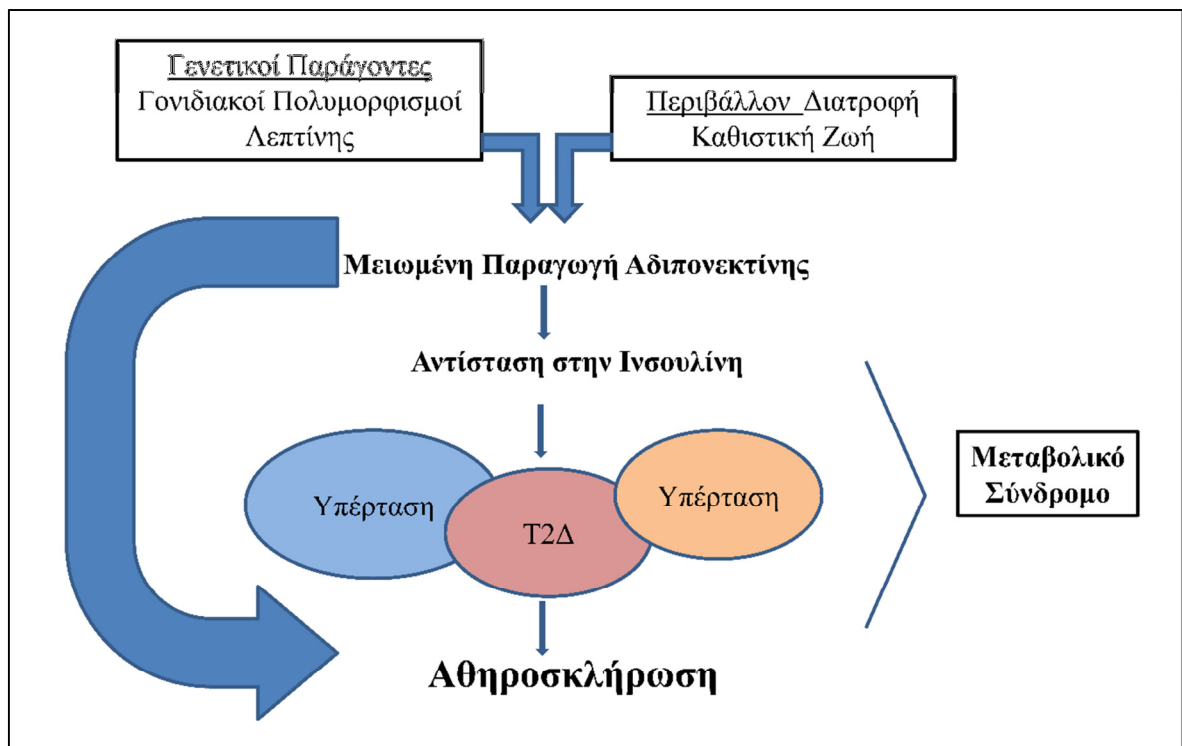
Διάγραμμα 2).



Διάγραμμα 2. Σχηματική αναπαράσταση του ρόλου της λεπτίνης και της αντίστασης της λεπτίνης στο ΜΣ (Τροποποιημένο από *Correia & Rahmouni* (2006) (43)).

2.2.6. Αδιπονεκτίνη και Μεταβολικό Σύνδρομο

Αποκλειστικά παραγόμενη από το λιπώδη ιστό στον αντίποδα της λεπτίνης βρίσκεται η αδιπονεκτίνη. Η αδιπονεκτίνη είναι μια λιποκυτοκίνη η οποία σε αντίθεση με τις υπόλοιπες κυτοκίνες έχει συσχετιστεί αρνητικά με την εμφάνιση T2DM. Πιο συγκεκριμένα οι *Kadowaki* και συν. στηρίζονται στο γεγονός ότι τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την έκφραση της αδιπονεκτίνης βρίσκονται στο ίδιο χρωμόσωμα (3q27) το οποίο έχει συνδεθεί με την προδιάθεση εμφάνισης T2DM και ΜΣ πρότειναν το μοντέλο «υπόθεσης της αδιπονεκτίνης» βάση του οποίου μπορεί να εξηγηθεί η σχέση μεταξύ αδιπονεκτίνης, γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, εμφάνισης ΜΣ και T2DM (44) το οποίο και περιγράφεται στο **Διάγραμμα 3.**



Διάγραμμα 3. Σχηματική απεικόνιση του μοντέλου της υπόθεσης της αδιπονεκτίνης (Τροποποιημένο *Kadowaki* και συν. (2006) (44)).

Η αντίστροφη σχέση αδιπονεκτίνης, αντίστασης στην ινσουλίνη και T2DM έχει πλέον τεκμηριωθεί από πληθώρα μελετών. Πρόσφατη μετανάλυση προοπτικών μελετών η οποία συμπεριελάμβανε ένα πληθυσμό 14.598 εθελοντών και 2.623 περιπτώσεις T2DM έδειξε ότι υψηλότερες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης συσχετίζονταν με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης T2DM (45). Η αδιπονεκτίνη υποστηρίζεται ότι υποστρέφει σχεδόν όλες τις διαδικασίες που εμπλέκονται στην αθηροσκλήρωση των αγγείων, καταστέλλοντας την παραγωγή των μορίων προσκόλλησης στο αγγειακό ενδοθήλιο, μέσω αναστολής του TNF-α και εμποδίζοντας την δημιουργία αφρωδών κυττάρων μέσω της αναστολής της οξείδωσης της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (low Density Lipoprotein LDL-cholesterol) (36).

Ανακεφαλαιώνοντας, μπορούμε να συνοψίσουμε ότι κάθε μια λιποκυτοκίνη ξεχωριστά αλλά και συνεργικά μεταξύ τους επιδρούν συστηματικά και μεταβάλλουν τους παράγοντες του ΜΣ ανάλογα με την γενετική προδιάθεση και

την επίδραση του περιβάλλοντος όπου στη δική μας μελέτη επικεντρωνόμαστε στο περιβάλλον ονόματι *διατροφή*.

3. Μεταβολικό Σύνδρομο και Σκελετική Υγεία

Το ΜΣ και τα μεταβολικά νοσήματα των οστών φαίνεται να μοιράζονται κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες και μηχανισμούς. Τόσο το ΜΣ όσο και τα μεταβολικά νοσήματα των οστών με κυριότερο εκπρόσωπο την οστεοπόρωση έχουν τη βάση τους σε παράγοντες γενετικούς, μεταβολικούς, διατροφικούς και ορμονικούς (46). Παρά το γεγονός ότι η κοιλιακή παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση και η υπεργλυκαιμία είναι παράγοντες που συσχετίζονται με την οστεοπόρωση ενώ ταυτόχρονα αποτελούν δομικά στοιχεία του ΜΣ η ακριβής επίδραση του ΜΣ στην οστική πυκνότητα δεν είναι τελείως ξεκάθαρη.

Ανασκοπώντας τη σχέση ΜΣ και μεταβολικών νοσημάτων των οστών μέσα από τον κύριο εκπρόσωπο τους, την οστεοπόρωση, τα επιδημιολογικά δεδομένα δεν είναι ακόμα σαφή. Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη *Rancho Bernardo* το ποσοστό των μη σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων ήταν στατιστικά υψηλότερο μόνο στις γυναίκες με ΜΣ ενώ η συνολική BMD στην περιοχή του ισχίου ήταν χαμηλή και στα δύο φύλλα με ΜΣ (47). Στην μελέτη των Kim και συν. η οποία συμπεριέλαβε συνολικά 2.888 Κορεάτες (1.780 άντρες άνω των 40 ετών και 1.108 μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες) η BMD της κεφαλής του ισχίου ήταν σημαντικά μικρότερη ανεξαρτήτως φύλου στα άτομα με ΜΣ σε σχέση με την αντίστοιχη BMD των ατόμων χωρίς ΜΣ. Από όλα τα στοιχεία του ΜΣ, η αυξημένη περίμετρος μέσης συνδεόταν με χαμηλότερες τιμές BMD (48). Επίσης, η σχέση ΜΣ και BMD φαίνεται ότι επηρεάζεται από το φύλο. Μια μελέτη από τους Wang και συν. η οποία συμπεριέλαβε 9.930 ενήλικες άνω των 40 ετών, ενώ επιβεβαίωσε τη θετική σχέση μεταξύ ΜΣ και αυξημένης συχνότητας οστεοπορωτικού κατάγματος εντόπισε ότι η σχέση αυτή παρατηρήθηκε μόνο στις γυναίκες (49).

Δεδομένης της συνολικής θετικής επίδρασης της παχυσαρκίας στη BMD λόγω του συνολικού φορτίου που φέρουν τα οστά αλλά και της έκτοπης παραγωγής ορμονών που ευοδώνουν την οστική πυκνότητα η πιθανή θετική επίδραση του ΜΣ στη BMD έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας. Αναδρομική ανάλυση των δεδομένων από την 3^η National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) έδειξε ότι από τα 8.197 άτομα άνω των 20 ετών τα 1.773 άτομα τα οποία πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια ΜΣ είχαν υψηλότερη BMD ισχίου σε σχέση με εκείνα που δεν είχαν ΜΣ (50). Αξιοσημείωτο είναι ότι η σχέση αυτή

εξισωνόταν μεταξύ ατόμων με και χωρίς ΜΣ όταν η ανάλυση βασιζόταν αποκλειστικά στο δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) πράγμα το οποίο συνηγορεί στην επίδραση του βάρους του σώματος στην οστική πυκνότητα αλλά πιθανόν όχι μεμονωμένα του ΜΣ.

Εστιάζοντας αποκλειστικά στην παχυσαρκία ως δομικό στοιχείο του ΜΣ η μελέτη GLOW σχεδόν ανέτρεψε την παραδοσιακή αντίληψη ότι η παχυσαρκία αποτελεί προστατευτικό παράγοντά της οστικής πυκνότητας. Η εν λόγω μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 60,393 μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες άνω των 55 ετών έδειξε ότι η παχυσαρκία όχι μόνο δεν μειώνει τον καταγματικό κίνδυνο αλλά αντιθέτως οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο κατάγματος του αστραγάλου και του ανώτερου ποδιού (51). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται επίσης από τους *Greco* και συν. (2010) οι οποίοι μελέτησαν τη σχέση παχυσαρκίας και οστικής πυκνότητας σε ένα δείγμα 398 ατόμων και των δύο φύλων με μέσο όρο ηλικίας τα 44 έτη. Όταν το δείγμα κατηγοριοποιούνταν ανάλογα με το BMI, η υπερβαρότητα ($BMI > 25.5 \text{ kg/m}^2 \leq 30 \text{ kg/m}^2$) δεν επέφερε αλλαγές στην οστική πυκνότητα ενώ η παχυσαρκία ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) συσχετιζόταν με σημαντικά χαμηλότερες τιμές οστικής πυκνότητας συμβατές με τα διαγνωστικά κριτήρια για οστεοπόρωση. Αξίζει να αναφερθεί ότι μεταξύ των δύο κατηγοριών BMI δεν υπήρχε καμία διαφορά σε ότι αφορούσε το βιοχημικό και ορμονικό προφίλ τους, πράγμα το οποίο ενίσχυε ακόμη περισσότερο το εύρημα ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη BMD (52).

3.1. Λιπώδης Ιστός και Σκελετική Υγεία

Λαμβάνοντας υπόψη ότι στα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ, η παχυσαρκία αφορά στην περίμετρο μέσης η οποία αποτελεί μέθοδο αξιολόγησης του σπλαχνικού λίπους, είναι σημαντικό να αναφερθούμε στους πιθανούς μηχανισμούς βάσει των οποίων ο λιπώδης ιστός συμβάλλει στα μεταβολικά νοσήματα των οστών. Πλέον είναι επιστημονικά αποδεκτό ότι ο λιπώδης ιστός είναι ένας ενδοκρινικά και μεταβολικά ενεργός ιστός ο οποίος παράγει ορμόνες και μια σειρά από προ-φλεγμονώδεις παράγοντες (λιποκίνες) όπως τον παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα ($TNF-\alpha$), ιντερλευκίνη-1β ($IL-1\beta$), ιντερλευκίνη-6 ($IL-6$), c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), λεπτίνη και αδιπονεκτίνη οι οποίες φαίνεται να παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του ΜΣ αλλά και της οστεοπόρωσης (53).

Τα αυξημένα επίπεδα των κυτοκινών που παράγονται από τη συσσώρευση λιπώδους ιστού στο ΜΣ ενεργοποιούν το μονοπάτι NF-κB ligand (RANL/RANK-L) με αποτέλεσμα να προάγεται η διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και η απορρόφηση του οστού (44). Επίσης, η αυξανόμενη παραγωγή λεπτίνης και η μειούμενη έκκριση αδιπονεκτίνης από τα λιπώδη κύτταρα προάγουν τη διήθηση του λιπώδους ιστού από τα μακροφάγα με αποτέλεσμα να εντείνεται το περιβάλλον φλεγμονής και η παραγωγή προ-φλεγμονωδών παραγόντων οι οποίοι με τη σειρά τους προάγουν την οστική απορρόφηση. Από τις λιποκύνες η πλέον μελετημένη σε σχέση με τις επιδράσεις τις στο οστό αλλά και για τη σχέση της με τη παχυσαρκία είναι η λεπτίνη. Η λεπτίνη είναι μια λιποκύνη η οποία αποτελείται από 167 αμινοξέα και εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό με στόχο τη διατήρηση της ομοιόστασης της ενέργειας του σώματος (54). Το γεγονός ότι υποδοχείς της λεπτίνης υπάρχουν στα χονδροκύτταρα και στους οστεοβλάστες συνηγορεί στο ότι η λεπτίνη πιθανόν επιδρά άμεσα στο οστό (55). Πιο συγκριμένα, η λεπτίνη φαίνεται να επιδρά στην οστική πυκνότητα μέσω του αυξητικού παράγοντα 23 (FGF-23) και της ρύθμισης της οστεοκαλσίνης (56). Επίσης, η ικανότητα του μυελού των οστών να παράγει λεπτίνη φαίνεται ότι ελέγχει την τοπική επίδραση της λεπτίνης στο οστό. Οι περισσότερες μελέτες σε ζώα εργαστηρίου κυρίως ποντίκια υποδεικνύουν ότι η λεπτίνη ασκεί έμμεση δράση στα οστά μέσω της ανταγωνιστικής της επίδρασης στη σεροτονίνη και τους αδρενεργικούς υποδοχείς. Η δράση αυτή της λεπτίνης φαίνεται ότι προάγει την οστική σύνθεση. Σε ανθρώπινες μελέτες ωστόσο η έμμεση δράση της λεπτίνης στα οστά δεν φαίνεται να είναι τόσο ξεκάθαρη και αυτό κυρίως λόγω της δυσκολίας διαχωρισμού μεταξύ της δράσης της λεπτίνης και των υπολοίπων παραγόντων που δρουν στον υποθάλαμο με βασικότερους τα οιστρογόνα, την κορτιζόλη, τον ινσουλινοειδή αυξητικό παράγοντα 1(IGF-1) και την παραθορμόνη (PTH) (57).

Σε ότι αφορά τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η λεπτίνη προάγει την παραγωγή οιστρογόνων επιδρώντας στο σύστημα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων και με αυτό τον τρόπο έμμεσα αυξάνει την οστική πυκνότητα. Αντιθέτως από την οιστρογονική επίδραση της, η λεπτίνη φαίνεται ότι εμμέσως αυξάνει την οστική πυκνότητα αναστέλλοντας την δράση της κορτιζόλης στους οστεοβλάστες και στις οστεοκλάστες. Η έμμεση αυτή δράση τη λεπτίνης φαίνεται ότι λειτουργεί μέσω του συστήματος του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (58). Ακόμη μία έμμεση δράση της λεπτίνης στην οστική πυκνότητα περνάει μέσα από

τη ρύθμιση της PTH και της θυρεοειδοτρόπους ορμόνης (TSH). Είναι γνωστό ότι σε καταστάσεις όπως ο υπερπαραθυρεοειδισμός και η υποθαλαμική αμηνόρροια η παρατεταμένη δράση της αυξημένης PTH αυξάνει την οστική απορρόφηση. Η μετρελεπτίνη έχειδειχθεί ότι μπορεί να αναστρέψει την καταβολική δράση της PTH αυξάνοντας την οστεοπροτεγερίνη (OPG) με αποτέλεσμα να βελτιώνει την οστική πυκνότητα σε γυναίκες με υποθαλαμική αμηνόρροια (59).

Ένα από τα πλέον χαρακτηριστικά ανθρώπινα μοντέλα μελέτης της λεπτίνης αποτελεί η νευρική ανορεξία. Στην ανορεξία τα επίπεδα της λεπτίνης είναι πολύ χαμηλά ως αποτέλεσμα της σημαντικής έλλειψης λιπώδους ιστού. Είναι πλέον εδραιωμένο ότι στη νευρική ανορεξία η έλλειψη λιπώδους ιστού σε συνδυασμό με τη σαρκοπενία της νόσου οδηγούν σε μειωμένη οστική πυκνότητα. Μέσω της μελέτης της παθοφυσιολογίας της νευρικής ανορεξίας έχει διαπιστωθεί ότι η λεπτίνη συμβάλλει σημαντικά στη διατήρηση της μικροαρχιτεκτονικής του οστού ανεξαρτήτως της συνολικής BMD (60).

Στον αντίποδα της νευρικής ανορεξίας και των σαρκοπενικών της επιπλοκών στο οστό έρχεται η παχυσαρκία η οποία παραδοσιακά θεωρείτο ενισχυτής της οστικής πυκνότητας. Νεότερες μελέτες όμως θέλουν την παχυσαρκία να μην αποτελεί απαραίτητως θετικό παράγοντα ως προς την οστική πυκνότητα του οστού ή ακόμη καλύτερα το συνολικό καταγματικό κίνδυνο (61). Διερευνώντας τη σχέση παχυσαρκίας οστικής μάζας μέσα από το φάσμα της λεπτίνης θα ήταν καλό να αναφερθούμε στην κατάσταση γνωστή ως αντίσταση στη λεπτίνη κατά την οποία η υπερβολική παραγωγή λεπτίνης από το λιπώδη ιστό στην παχυσαρκία οδηγεί στο φαινόμενο χρόνιας φλεγμονής χαμηλής έντασης το οποίο παρατηρείται στην παχυσαρκία αλλά και στο ΜΣ (62). Διαπιστώνουμε λοιπόν ότι ενώ η λεπτίνη μπορεί να επηρεάσει θετικά το οστό τόσο σε επίπεδο μάζας όσο και αρχιτεκτονικής αυτή η σχέση μάλλον προϋποθέτει υγιές BMI διότι στα δύο άκρα του σοβαρά λιποβαρούς ($BMI < 19,5 \text{ kg/m}^2$) και παχύσαρκου ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) φαίνεται ότι η λεπτίνη αυξάνει τον καταγματικό κίνδυνο μέσω πολλαπλών μονοπατιών.

4. *Stevia Rebaudiana* και Μεταβολικό Σύνδρομο

4.1. Κοινές Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

Βασιζόμενοι σε πρόσφατες μελέτες μπορούμε να υποθέσουμε ότι εφόσον η ινσουλινοαντίσταση αποτελεί πυρήνα του ΜΣ και των επιπλοκών του στα υπόλοιπα συστήματα συμπεριλαμβανομένων και των οστών κάθε θεραπευτικός παράγοντας ή ουσία ο οποίος προκαλεί βελτίωση της ινσουλινοαντιστάσεως είναι εν δυνάμει παράγοντας ο οποίος μπορεί να επηρεάσει και τον μεταβολισμό του οστού. Για να προσεγγίσουμε όμως αυτήν την υπόθεση είναι σημαντικό πρώτα να αναφερθούμε στα οφέλη που φαίνεται να μοιράζονται το ΜΣ και τα νοσήματα των οστών από θεραπευτικής απόψεως. Καταρχάς τόσο η θεραπεία του ΜΣ όσο και των μεταβολικών νοσημάτων των οστών με κύριο εκπρόσωπο την οστεοπόρωση περιλαμβάνουν βασικές αλλαγές του τρόπου ζωής σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή (17).

Τόσο στην οστεοπόρωση όσο και στο ΜΣ η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D φαίνεται ότι επηρεάζει την πορεία και των δύο νόσων. Στη μεν οστεοπόρωση η έλλειψη της βιταμίνης D μειώνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου η οποία συνεπάγεται διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου με αποτέλεσμα να αυξάνεται η απορρόφηση του οστού και κατά συνέπεια να μειώνεται η BMD (63). Αρκετές είναι πλέον οι μελέτες που συνδέουν το χαμηλό καταγματικό κίνδυνο με την επάρκεια της βιταμίνης D. Μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ημερησίως από του στόματος λήψη 700 έως 800 IU βιταμίνης D, ανεξαρτήτως της πρόσληψης ασβεστίου, αναφέρουν έως και 26% μείωση των καταγμάτων του ισχίου και 23% μείωση όλων των μη σπονδυλικών καταγμάτων σε σχέση με όσους λάμβαναν ασβέστιο ή placebo από το στόμα (64). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται από τους Γάλλους ερευνητές Charuy και συν. οι οποίοι μελέτησαν τα αποτελέσματα της από του στόματος ημερήσιας συμπληρωματικής πρόληψης 800 IU βιταμίνης D συνδυαστικά με 1 έως 2 γραμμαρίων ασβεστίου για ένα διάστημα 18 μηνών σε ένα πληθυσμό (n= 3.270) ηλικιωμένων (mean age=84 έτη) γυναικών οι οποίες ζούσαν σε οίκους ευγηρίας (65). Σε ότι αφορά το ΜΣ η επάρκεια και αντίστοιχα η έλλειψη της βιταμίνης D φαίνεται να παίζουν ρόλο με έμμεσους μηχανισμούς δράσης και αυτό διότι η βιταμίνη D συμβάλλει με τον τρόπο της στα στοιχεία που συνιστούν το ΜΣ. Αν δεχτούμε πλέον ως δόκιμο όρο την οστεοσαρκοπενία μπορούμε να αντιληφθούμε τον πρώτο μηχανισμό με τον οποίο

η βιταμίνη D μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη και τη θεραπεία του ΜΣ. Αρκετές είναι οι μελέτες εκείνες οι οποίες έχουν δείξει ότι η έλλειψη βιταμίνης D ενοχοποιείται για μυϊκή αδυναμία η οποία σε ηλικιωμένους ανθρώπους αποτελεί αιτία πτώσεων άρα και παράγοντα αύξησης του καταγματικού κινδύνου (66). Αν σταθούμε όμως αμιγώς στη επίδραση της βιταμίνης D στους μυς και ιδιαιτέρως σε αυτό που πλέον ονομάζεται σαρκοπενικά παχύσαρκος ασθενής μπορούμε να αντιληφθούμε την επίδραση της βιταμίνης D στην ινσουλινοαντίσταση μέσω του πιθανού ελέγχου του ρυθμού της μυϊκής απώλειας. Εντούτοις, το οξύμωρο είναι ότι ενώ η έλλειψη της βιταμίνης D και η εμφάνιση του ΜΣ επιβεβαιώνονται από αρκετές επιδημιολογικές μελέτες η συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης D με στόχο τη βελτίωση των στοιχείων του ΜΣ σε κλινικές μελέτες δεν έχει ακόμη ξεκάθαρα αποτελέσματα (67).

Δεδομένου ότι σχεδόν στο 50% των ασθενών με ΜΣ συνυπάρχει ινσουλινοαντίσταση και αρτηριακή υπέρταση (68) αξίζει να αναφερθούμε στη σχέση βιταμίνης D και ΑΥ υπό το πρίσμα της κοινής θεραπευτικής προσέγγισης μεταξύ ΜΣ και μεταβολικών νοσημάτων των οστών. Παλαιότερες επιδημιολογικές συγκριτικές μελέτες μεταξύ άφρο-αμερικανών και λευκών αμερικανών έχουν υποδείξει τη σχέση μεταξύ χαμηλών επιπέδων της 25(OH)D και της αυξημένης διαστολικής πίεσης (69). Η επίδραση της βιταμίνης D στην αρτηριακή πίεση έχει επιβεβαιωθεί και μέσα από κλινικές μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε από του στόματος ημερήσια συμπληρωματική χορήγηση 800IU βιταμίνης D για 8 εβδομάδες σε 148 γυναίκες με έλλειψη βιταμίνης D. Στη συγκεκριμένη μελέτη οι γυναίκες που λάμβαναν συνδυαστικά βιταμίνη D και ασβέστιο (1.200mg/d) εμφάνισαν κατά 9% χαμηλότερη συστολική πίεση σε σχέση με εκείνες τις γυναίκες που λάμβαναν αποκλειστικά ασβέστιο (1.200mg/d) (70).

4.2. *Stevia Rebaudiana* και Ινσουλινο-Αντίσταση

Το φυτό *Stevia rebaudiana Bertoni* (SR) ανήκει στη μεγαλύτερη οικογένεια του φυτού *Stevia* και ξεχωρίζει από τις 150 ποικιλίες της για τις μοναδικές του ιδιότητες με πιο χαρακτηριστική το συνδυασμό γλυκιάς γεύσης και μηδενικής θερμιδικής απόδοσης σε συνδυασμό με την πυκνή του συγκέντρωση σε αντιοξειδωτικά με βασικότερα το β-καροτένιο, τη θειαμίνη, τη ριβοφλαβίνη αλλά και τα φλαβονοειδή του (71). Η *Stevia* έχει προσφάτως εγκριθεί ως γλυκαντική ύλη βάση της συν-

απόφασης των οργανισμών Τροφών και Αγροτικής Καλλιέργειας/Ειδικής Επιτροπή του WHO επάνω στις Τροφές και τις Προστιθέμενες ύλες (FAO/WHO) (72) καθώς και την έγκριση GRAS για την ασφαλή χρήση της από τον FDA (Food and Drug Administration) (14). Αν και νέα ως γλυκαντική ύλη για τη δυτική κοινωνία η SR σύμφωνα με τη διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία έχει κερδίσει σημαντικό χώρο στην πρόληψη και τη διαχείριση του διαβήτη (73). Αυτό όμως που αποτελεί ακόμα θέμα ερευνητικής διαμάχης είναι οι μηχανισμοί με τους οποίους η SR επηρεάζει την ίνσουλινο-αντίσταση. Μεγάλο μέρος των ερευνητών υποστηρίζει ότι η αντιδιαβητικές ιδιότητες της SR οφείλονται κυρίως στο υψηλό αντιοξειδωτικό φορτίο του φυτού. Πράγματι, η αναλογία της SR σε φαινόλες οι οποίες αποτελούν γνωστά αντιοξειδωτικά φυτοχημικά πλησιάζει το 91mg/g (74). Οι περισσότερες μελέτες που έχουν διερευνήσει τις επιδράσεις της SR είναι μελέτες που χρησιμοποιούν ζώα εργαστηρίου κυρίως ποντικούς στους οποίους έχει προκληθεί τεχνητά διαβήτης με στρεπτοζοτοκίνη. Πιο συγκεκριμένα ο Shivanpa και οι συνεργάτες έχουν δείξει ότι διαβητικοί ποντικοί σιτιζόμενοι με SR είχαν συγκριτικά λιγότερες οξειδωτικές ηπατικές αλλοιώσεις σε σχέση με την ομάδα ελέγχου πράγμα το οποίο συνάδει με την αντιοξειδωτική δράση τη SR αλλά πιθανώς και με τη λιγότερη συνολική γλυκοζυλίωση λόγω καλύτερης γλυκαιμικής ρύθμισης των ποντικών που σιτίζονταν με SR (37).

Η θετική επίδραση της SR στη γλυκαιμική ρύθμιση έχει επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες σε ποντικούς με υπεργλυκαιμία οι οποίοι μετά από σίτιση τεσσάρων εβδομάδων με SR παρουσίασαν σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης (75). Επιπλέον, ο Anton και οι συν. έχουν επιβεβαιώσει την υπογλυκαιμική επίδραση της SR σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2. Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές έδειξαν ότι οι διαβητικοί ασθενείς που λάμβαναν το μικτό γεύμα με SR είχαν καλύτερα μεταγευματικά σάκχαρα σε σχέση με εκείνους που το γεύμα τους περιείχε τη γλυκαντική ύλη ασπαρτάμη ή σουκρόζη. Επίσης, οι ασθενείς στο γεύμα με SR ανέφεραν και μεγαλύτερο κορεσμό (14). Με σημείο αναφοράς το διαβήτη και το ΜΣ η SR φαίνεται ότι ασκεί ρυθμιστική δράση και στην έκκριση των προ-φλεγμονώδων κυτοκινών μειώνοντας έτσι τη δράση που ασκούν στο μηχανισμό της ίνσουλινο-αντίστασης. Πιο συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι στους γενετικά τροποποιημένους ποντικούς με ίνσουλινο-αντίσταση C57BL6J η SR ρυθμίζει το μονοπάτι ενεργοποίησης του υποδοχέα NF-kB μειώνοντας έτσι την TNF-α το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συνολικής ίνσουλινο-ευαισθησίας και

του ρυθμού έκκρισης της ινσουλίνης (76). Η προαναφερθείσα αντιφλεγμονώδη δράση της SR αν και επιβεβαιώθηκε σε επίπεδο ζωικής μελέτης κατέχει ιδιαίτερη θέση στη συνολική σχέση μεταξύ ίνσουλινο-αντίστασης και ΜΣ στα πλαίσια της διερεύνησης μεθόδων διαχείρισης και πρόληψης του ΜΣ και των μετέπειτα επιπλοκών του στη ανθρώπινη υγεία. Επιπροσθέτως, αναγνωρίζοντας το ρόλο που παίζει ο NF-κΒ στα μεταβολικά νοσήματα των οστών μέσω της ρύθμισης που ασκεί στη δράση του συστήματος RANKL/RANK/OPG (77) γεννάται το ερώτημα αν και κατά πόσο η SR έχει την εν δυνάμει ικανότητα να επηρεάσει την οστική ισορροπία.

Οι περισσότερες αν όχι σχεδόν όλες προαναφερθείσες μελέτες σχετικά με την επίδραση της SR στην ίνσουλινο-αντίσταση έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα εργαστηρίου και σε *in vitro* μοντέλα. Επίσης, οι ελάχιστες *in vivo* μελέτες με ανθρώπους δεν έχουν διερευνήσει τη δράση της SR στο ΜΣ και σε βάθος χρόνου. Αναγνωρίζοντας τις υπογλυκαιμικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της SR σε συνδυασμό με το γνωστό ρόλο της ίνσουλινο-αντίστασης στο οστά η παρούσα μελέτη σκοπεύει να διερευνήσει την επίδραση της SR στον οστικό μεταβολισμό ατόμων που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για ΜΣ.

5. Υλικό και Μέθοδος

5.1. Ασθενείς

Δεκαεπτά ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών (μέσος όρος 52.7 ± 7 ετών) εξετάστηκαν για τα χαρακτηριστικά του Μεταβολικού Συνδρόμου. Η διάγνωση του Μεταβολικού Συνδρόμου τέθηκε σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια του NCEP(ATP) III του 2004, σύμφωνα με τα οποία το Μεταβολικό Σύνδρομο διαγιγνώσκεται όταν παρουσιάζονται 3 από τα 5 ακόλουθα χαρακτηριστικά.

5.2. Κριτήρια Ένταξης

Τα κριτήρια ένταξης ήταν: α) επίπεδα γλυκόζης νηστείας πλάσματος $\geq 100\text{mg/dl}$, β) αρτηριακή πίεση $\geq 130/85\text{mmHg}$, γ) τριγλυκερίδια $\geq 150\text{mg/dl}$, δ) υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) $< 50\text{mg/dl}$ για γυναίκες ή $< 40\text{mg/dl}$ για άνδρες και ε) περιφέρεια μέσης $> 88\text{cm}$ για γυναίκες ή $> 102\text{cm}$ για άνδρες. Η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε στο μέσο σημείο μεταξύ του χαμηλότερου σημείου της τελευταίας πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας.

5.3. Κριτήρια Εξαίρεσης

Εξαιρέθηκαν ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν αγωγή με αντικαταθλιπτικά φάρμακα, γλυκοκορτικοειδή, αντιλιπιδαιμικά σκευάσματα, ασθενείς υπό θεραπεία ορμονικής αντικατάστασης ή διαβητική θεραπεία καθώς και ασθενείς με διαγνωσμένες χρόνιες παθήσεις. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν για το σύνδρομο Cushing μετρώντας τα επίπεδα πρωινής κορτιζόλης μετά από δοκιμασία καταστολής δεξαμεθαζόνης κατά τη διάρκεια της νύχτας με 1mg δεξαμεθαζόνης. Ασθενείς με τιμές πρωινής κορτιζόλης μεγαλύτερες από $1.8\text{ }\mu\text{g/dl}$ αποκλείστηκαν.

5.4. Βιοχημικές Μετρήσεις και Μετρήσεις Κυτοκινών

Εκπαιδευμένος επαγγελματίας υγείας συνέλεξε αίμα από τους ασθενείς υπό νηστεία μέσω φλεβοτομής, τις πρωινές ώρες 08.00-10.00. Οι οροί αίματος συλλέχθηκαν και μετά από φυγοκέντρηση αποθηκεύτηκαν στους -80°C μέχρι να αναλυθούν. Η ινσουλίνη μετρήθηκε με τη μέθοδο της ανοσομετρικής δοκιμασίας χημειοφωταύγειας δύο θέσεων (Immulite 2000 Siemens) με όριο ανίχνευσης 2mIU/mL και με συντελεστή διακύμανσης 4.2%. Οι βιοχημικές παράμετροι γλυκόζη, ολική χοληστερόλη, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), τριγλυκερίδια (TRG), οξαλοξική τρανσαμινάση

(SGOT), πυροσταφυλική τραναμινάση (SGPT), γ-γλουταρυλ-τρανσπεπτιδάση (γ-GT), αλκαλική φωσφατάση (ALP), ουρία, κρεατινίνη (Cr), ασβέστιο Ca^{+2} , μαγνήσιο Mg^{+2} , φωσφόρος P^{+4} μετρήθηκαν στον αναλυτή Cobas 8000 Roche. Ο υποδοχέας της ουροκινάσης του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (uPAR), η Λεπτίνη, η Αδιπονεκτίνη, ο Tumor Necrosis Factor alpha Όγκου-α (TNF-α) και η Ιντερλευκίνη-6 (IL-6) μετρήθηκαν με δοκιμασία ELISA (R&D SYSTEMS) με όρια ανίχνευσης 33μg/ml, 0.12 ng/ml. Η οστική κατασκευή εκτιμήθηκε με βάση τα επίπεδα της Οστικής Αλκαλικής Φωσφατάσης (BAP) και του Αμινο-τελικό Προπεπτίδιο του Προκολλαγόνου Τύπου 1 (P1NP) στον ορό του αίματος, τα οποία εκτιμήθηκαν σε εξωτερικό εργαστήριο.

5.5. Σχεδιασμός της Παρέμβασης

Δεκαεπτά ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Και οι δύο ομάδες έλαβαν εξάμηνη διατροφική εκπαίδευση από κλινικό διαιτολόγο, σε ατομικές συνεδρίες, όπου λάμβανε χώρα επανέλεγχος ανά δεκαπέντε ημέρες. Σε όλα τα άτομα στην ομάδα ελέγχου ($n=8$) δόθηκε η δυνατότητα να καταναλώνουν ένα επιδόρπιο που περιείχε ζάχαρη της επιλογής τους μία φορά την εβδομάδα, ενώ όλα τα άτομα στη ομάδα παρέμβασης (ομάδα Stevia) ($n=9$) λάμβαναν τέσσερα επιδόρπια με βάση τη στέβια κάθε εβδομάδα. Το πρόγραμμα εκπαίδευσης για τη διατροφή βασίστηκε στις αρχές της Μεσογειακής Διατροφής, η οποία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει και βελτιώνει τους παράγοντες κινδύνου της ανάπτυξης του Μεταβολικού Συνδρόμου (9). Το πρόγραμμα διατροφικής εκπαίδευσης στόχευε στο να αφομοιώσουν και να εφαρμόσουν οι συμμετέχοντες τις αρχές της Μεσογειακής Διατροφής. Οι βιομετρικές, μεταβολικές και βιοχημικές μετρήσεις καθώς και οι μετρήσεις των κυτοκινών πραγματοποιήθηκαν τόσο στην αρχή της παρέμβασης όσο και στο τέλος της, δηλαδή 6 μήνες μετά το πρόγραμμα διατροφικής εκπαίδευσης.

5.6. Στατιστική Ανάλυση

Οι στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το περιβάλλον προσομοίωσης MATLAB® (The Mathworks, Inc., Natick, MA). Η ανάλυση της φυσιολογικής κατανομής των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία *Kolmogorov-Smirnov*, η οποία έδειξε ότι τα δεδομένα προήλθαν από μια τυποποιημένη κανονική κατανομή, επιτυγχάνοντας τιμή $p<0.001$. Για την παρούσα εργασία, χρησιμοποιήσαμε δύο στατιστικές προσεγγίσεις. Η πρώτη περιλάμβανε ένα

ζεύγος *Student t-test*, προκειμένου να εκτιμηθούν οι μέσες διαφορές μεταξύ δύο ομάδων. Επιπλέον, έγινε μονόδρομη ανάλυση *ANOVA* στα δεδομένα μας προκειμένου να συγκριθούν πολλαπλές ομάδες ασθενών. Και οι δύο στατιστικές προσεγγίσεις κατέδειξαν συγκρίσιμα αποτελέσματα και τα δεδομένα που παρουσιάζονται παρακάτω στα αποτελέσματα περιλαμβάνουν αυτά που ελήφθησαν από το *Student t-test*. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά. Τα ακατέργαστα δεδομένα καθώς και οι μέσες τιμές, η διάμεσος, η τυπική απόκλιση, η μέγιστη και η ελάχιστη τιμή είναι διαθέσιμες ως συμπληρωματικά δεδομένα.

5.7. Επιτροπή Δεοντολογίας και Συγκατάθεση για Συμμετοχή

Όλες οι διαδικασίες που διεξήχθησαν στην παρούσα μελέτη που αφορούσαν ήταν σύμφωνες με τα πρότυπα δεοντολογίας της Επιτροπής Δεοντολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών ή / και της Ελληνικής Ερευνητικής Επιτροπής καθώς και με τη διακήρυξη του Ελσίνκι του 1964 και τις μεταγενέστερες τροποποιήσεις ή με συγκρίσιμα ηθικά πρότυπα. Επιπλέον λήφθηκε γραπτή συγκατάθεση για συμμετοχή από όλους τους συμμετέχοντες που έλαβαν μέρος στη μελέτη.

6. Αποτελέσματα

6.1. Περιγραφική Στατιστική στο Σύνολο του Δείγματος

6.1.1. Ανθρωπομετρικά δεδομένα

Το δείγμα της παρούσης μελέτης αποτελείτο από άνδρες και γυναίκες με μέση ηλικία 52.7 ± 6.9 έτη, μέσο BMI 36.9 ± 7 και λόγο μέσης/γοφού (W/H) 0.89 ± 0.1 . Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία μεταξύ ανδρών και γυναικών. Τα ανθρωπομετρικά δεδομένα του δείγματός μας παρουσιάζονται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3).

Συνολικός Πληθυσμός					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
Ηλικία	52.706	6.952	52.000	42.000	69.000
BMI	36.933	7.008	34.777	25.566	54.422
W/H	0.887	0.098	0.874	0.750	1.100
Συστολική Πίεση	139.7879	16.72189	140	110	180
Διαστολική Πίεση	88.93939	9.191	90	70	100

Πίνακας 3. Περιγραφική στατιστική των ανθρωπομετρικών δεδομένων του δείγματός μας.

6.1.2. Περιγραφική Στατιστική των Βιοχημικών Μετρήσεων

Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκαν οι βιοχημικοί δείκτες των ασθενών και του υπό μελέτη δείγματος. Τα περιγραφικά στοιχεία των αποτελεσμάτων συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4).

Συνολικός Πληθυσμός					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
Glucose	114.235	12.108	113.000	93.000	138.000
HbA1c	5.550	114.235	4.875	213.412	134.882
HOMA-IR	4.875294	4.875294	4.875294	4.875294	4.875294
Insulin	17.106	4.129	5.550	114.235	4.875
CRP	4.129394	5.55	114.2353	4.875294	12.700
Chol	213.412	134.882	49.412	136.971	6.012
TGs	134.882	49.412	136.971	6.012	19.364
HDL-C	49.412	9.223	47.000	37.000	77.000
LDL-C	136.971	32.334	128.500	86.000	238.000
UA	6.012	1.223	6.100	3.500	8.200
SGPT	20.909	6.341	20.000	11.000	40.000
SGOT	19.364	4.389	19.000	11.000	29.000
γ-GT	23.455	10.079	21.000	11.000	49.000
ALP	67.353	18.564	66.000	34.000	113.000
P1NP	40.382	8.765	14.429	2.411	1.164
BAP	8.765	14.429	2.411	1.164	17.106

Πίνακας 4. Περιγραφική στατιστική των βιοχημικών παραμέτρων.

6.1.3. Περιγραφική Στατιστική των Αιματολογικών Μετρήσεων

Στην παρούσα μελέτη μετρήθηκαν οι αιματολογικές παράμετροι όλων των ασθενών του υπό μελέτη πληθυσμού. Τα περιγραφικά στοιχεία των αποτελεσμάτων συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 5**).

Συνολικός Πληθυσμός					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
RBC (x10 ⁶ /ul)	5.0688	0.475534679	5.025	4.35	6.81
HGB	13.436	1.623595	13.468	10.3	15.9
HCT (%)	40.716	4.403	40.758	32.700	48.500
NEUTROPHILS	54.8	7.125253	54.4	37	68
Lymphocytes (%)	33.56	6.540289	33.28	22	49
Monocytes (%)	7.44	1.943035	7.220	4	12
Eosinophils (%)	3.72	1.82967	3.860	1	8
WBC (x10 ³ /ul)	6.7924	1.052989	6.7612	4.2	8.66
Platelets (x10 ³ /ul)	258.52	43.63407	267.5	174	331

Πίνακας 5. Περιγραφική στατιστική των αιματολογικών παραμέτρων.

6.1.4. Περιγραφική Στατιστική των Παραμέτρων Συσχετιζόμενων με το Μεταβολισμό των Οστών

Στην παρούσα μελέτη μετρήθηκαν οι αιματολογικές παράμετροι όλων των ασθενών του υπό μελέτη πληθυσμού. Τα περιγραφικά στοιχεία των αποτελεσμάτων συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 6**).

Συνολικός Πληθυσμός					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
Leptin (ng/ml)	55.884	55.09325	49.7	4.69	232
PeSrox (umol/l)	451.892	226.817	423.750	107.250	918.000
PAI1 (pg/ml)	5788.167	2259.507	5291	2430	9307.000
IL6 (pg/ml)	2.355667	1.249717	2.26	0.4	6.17
ox-LDL (ng/ml)	89.260	82.531	70.900	2.070	301.000
uPAR (pg/ml)	2230.933	461.0947	2230.933	1534	3580
Adiponectin (mg/ml)	5.651667	2.144803	5.27	2.1	9.79

Πίνακας 6. Περιγραφική Στατιστική των Παραμέτρων Συσχετιζόμενων με το Μεταβολισμό των Οστών.

6.2. Περιγραφική Στατιστική των Μετρήσεων της Ομάδας Ελέγχου προ και μετά της Παρέμβασης

6.2.1. Ανθρωπομετρικά δεδομένα

Το δείγμα της ομάδας ελέγχου της παρούσης μελέτης αποτελείτο από άνδρες και γυναίκες με μέση ηλικία 49.2 ± 4.9 έτη, μέσο BMI 34.9 ± 6.5 , λόγο μέσης/γοφού (W/H) 0.9 ± 0.1 , μέση συστολική πίεση (SP) 141.5 ± 15.6 και μέση διαστολική πίεση (DP) 89.3 ± 9.3 .

6.2.2. Περιγραφική Στατιστική των Βιοχημικών Μετρήσεων

Στην ομάδα ελέγχου εκτιμήθηκαν αρχικά οι βιοχημικοί δείκτες των ασθενών πριν την παρέμβαση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 7). Με γνώμονα το ΜΣ και γεγονός ότι ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ χαρακτηριστικές ήταν η μέση τιμή της HOMA-IR $5,691 \pm 0,4$, η μέση τιμή της ινσουλίνης $20,7 \pm 14$ και η μέση τιμή της γλυκόζης (GLU) $110,5 \pm 12,4$. Οι ίδιοι βιοχημικοί παράγοντες μετρήθηκαν και μετά την παρέμβαση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνοπτικά στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 8).

Ομάδα Ελέγχου Προ Παρέμβασης					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
INSULIN (μU/ml)	20.719	14.090	17.550	5.950	55.200
CRP (mg/lt)	3.291	3.353	1.875	0.938	11.900
HbA1C (%)	5.463	0.384	5.500	4.700	6.000
GLU (mg/dl)	110.500	12.379	107.000	97.000	133.000
HOMA-IR	5.681	4.112	4.885	1.400	16.000
CHOL (mg/dl)	216.750	46.903	208.000	161.000	318.000
TRIG (mg/dl)	123.625	39.673	112.000	69.000	189.000
HDL (mg/dl)	44.125	4.428	42.000	40.000	53.000
LDL (mg/dl)	147.875	41.870	145.500	100.000	238.000
UA (mg/dl)	6.288	1.204	6.150	4.700	8.000
SGOT (U/lt)	22.250	3.491	22.500	17.000	29.000
SGPT (U/lt)	20.750	5.517	20.000	11.000	30.000
gammaGT (U/lt)	26.250	10.986	23.000	14.000	49.000
ALP (U/lt)	72.000	14.230	68.000	58.000	101.000

Πίνακας 7. Περιγραφική Ανάλυση των Βιοχημικών παραγόντων στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση.

Ομάδα Ελέγχου Μετά Παρέμβασης					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
INSULIN (μU/ml)	16.196	6.422	17.500	6.000	26.100
CRP (mg/l)	2.198	1.280	1.915	0.658	4.230
HbA1C (%)	5.463	0.400	5.450	4.600	6.000
GLU (mg/dl)	116.500	8.775	113.000	107.000	134.000
HOMA-IR	4.621	1.924	4.650	1.670	7.200
CHOL (mg/dl)	189.375	19.538	186.000	166.000	214.000
TRIG (mg/dl)	119.250	44.790	117.000	63.000	210.000
HDL (mg/dl)	51.500	7.890	49.500	39.000	63.000
LDL (mg/dl)	113.875	19.618	112.000	86.000	142.000
UA (mg/dl)	5.925	1.311	6.400	3.500	7.600
SGOT (U/l)	18.125	5.134	17.500	11.000	27.000
SGPT (U/l)	20.250	5.562	19.000	12.000	33.000
gammaGT (U/l)	22.375	9.420	20.000	11.000	41.000
ALP (U/l)	65.250	12.008	65.000	47.000	82.000

Πίνακας 8. Περιγραφική Ανάλυση των Βιοχημικών παραγόντων στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση,

6.2.3. Περιγραφική Στατιστική των Αιματολογικών Μετρήσεων

Στην ομάδα ελέγχου εκτιμήθηκαν επίσης οι αιματολογικές παράμετροι των ασθενών πριν την παρέμβαση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνοπτικά στον ακόλουθο πίνακα (**Πίνακας 9**). Αναφορικά παραθέτουμε τη μέση τιμή του αιματοκρίτη (HCT) 42.5 ± 5 , της αιμοσφαιρίνης (HGB) 13.9 ± 2 και των αιμοπεταλίων 235.5 ± 45.6 . Οι ίδιες αιματολογικές παράμετροι μετρήθηκαν και μετά την παρέμβαση. Αναφορικά παραθέτουμε τη μέση τιμή (HCT) 41.7 ± 5 , της αιμοσφαιρίνης (HGB) 13.7 ± 2 και των αιμοπεταλίων 237 ± 45.6 . Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνοπτικά στον ακόλουθο πίνακα (**Πίνακας 10**).

Ομάδα Ελέγχου Προ Παρέμβασης					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
RBC ($\times 10^6/\text{ul}$)	5.043	0.199	5.040	4.670	5.340
HGB	13.871	1.855	14.200	11.000	15.900
HCT (%)	42.486	4.953	44.400	34.400	48.500
NEUTROPHILS	51.286	8.746	50.000	37.000	68.000
Lymphocytes (%)	36.714	7.497	38.000	22.000	46.000
Monocytes (%)	8.000	2.726	8.000	4.000	12.000
Eosinophils (%)	3.429	1.498	3.000	2.000	6.000
WBC ($\times 10^3/\text{ul}$)	6.271	1.213	6.100	4.200	8.100
Platelets ($\times 10^3/\text{ul}$)	235.571	45.591	241.000	174.000	299.000

Πίνακας 9. Περιγραφική ανάλυση των Αιματολογικών παραμέτρων στην ομάδα Ελέγχου πριν την παρέμβαση.

Ομάδα Ελέγχου Μετά Παρέμβασης					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
RBC (x10 ⁶ /ul)	5.063	0.265	5.010	4.620	5.380
HGB	13.714	2.002	14.800	10.300	15.400
HCT (%)	41.657	5.029	43.400	32.700	46.900
NEUTROPHILS	54.286	7.629	57.000	40.000	63.000
Lymphocytes (%)	35.143	6.220	33.000	28.000	49.000
Monocytes (%)	7.000	1.512	7.000	4.000	9.000
Eosinophils (%)	3.143	2.167	2.000	1.000	8.000
WBC (x10 ³ /ul)	6.433	0.619	6.630	5.230	7.190
Platelets (x10 ³ /ul)	237.000	36.422	225.000	191.000	285.000

Πίνακας 10. Περιγραφική ανάλυση των Αιματολογικών παραγόντων στην ομάδα Ελέγχου μετά την παρέμβαση.

6.2.4. Περιγραφική Στατιστική των Παραμέτρων Συσχετιζόμενων με το Μεταβολισμό των Οστών

Επιπλέον στην ομάδα ελέγχου πραγματοποιήθηκε έλεγχος των παραμέτρων οι οποίες σχετίζονται με το μεταβολισμό των οστών. Οι μετρήσεις έγιναν τόσο πριν όσο και μετά την παρέμβαση. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων πριν και μετά την παρέμβαση παρουσιάζονται συνοπτικά στους ακόλουθους πίνακες (**Πίνακας 11**, **Πίνακας 12**) αντίστοιχα. Αξίζει να αναφερθούμε σε συγκεκριμένες μεταβολικές παραμέτρους οι οποίες συσχετίζονται τόσο με το ΜΣ όσο και με τον οστικό μεταβολισμό. Συγκεκριμένα η μέση τιμή της Λεπτίνης πριν και μετά παρέμβασης (35.5 ± 21 και 36.7 ± 22.5) και η μέση τιμή της IL-6 πριν και μετά παρέμβασης (2.15 ± 1.2 και 1.1 ± 0.1).

Ομάδα Ελέγχου Προ Παρέμβασης					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
Leptin (ng/ml)	35.333	21.167	36.700	6.660	62.700
Perox (umol/l)	404.813	192.724	406.125	107.250	701.250
PAI1 (pg/ml)	5658.750	1640.352	5060.500	3892.000	9307.000
IL6 (pg/ml)	2.153	1.174	2.010	0.400	4.260
ox-LDL (ng/ml)	67.463	55.043	60.550	4.200	179.000
uPAR (pg/ml)	2148.875	297.833	2219.000	1661.000	2557.000
Adiponectin (mg/ml)	5.078	2.108	4.790	2.780	9.100

Πίνακας 11. Περιγραφική ανάλυση των Παραμέτρων Συσχετιζόμενων με το Μεταβολισμό των Οστών στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση.

Ομάδα Ελέγχου Μετά Παρέμβασης					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
Leptin (ng/ml)	36.683	22.487	40.000	4.690	69.200
Perox (umol/lt)	368.188	197.459	305.375	166.500	684.000
PAI1 (pg/ml)	4737.000	1171.781	4624.000	3277.000	6717.000
IL6 (pg/ml)	1.974	0.987	1.850	0.460	3.610
ox-LDL (ng/ml)	93.663	81.906	75.100	5.400	263.000
uPAR (pg/ml)	2073.875	390.615	2057.500	1534.000	2929.000
Adiponectin (mg/ml)	5.748	2.540	5.765	2.100	9.790

Πίνακας 12. Περιγραφική ανάλυση των Παραμέτρων Συσχετιζόμενων με το Μεταβολισμό των Οστών στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση.

6.3. Περιγραφική Στατιστική των Μετρήσεων της Ομάδας Stevia προ και μετά της Παρέμβασης

6.3.1. Ανθρωπομετρικά δεδομένα

Το δείγμα της ομάδας Stevia της παρούσης μελέτης αποτελείτο από άνδρες και γυναίκες με μέση ηλικία 49.2 ± 4.9 έτη, μέσο BMI 38.7 ± 7 , λόγο μέσης/γοφού (W/H) 0.85 ± 0.9 , μέση συστολική πίεση (SP) 138.3 ± 17.5 και μέση διαστολική πίεση (DP) 88.6 ± 9 .

6.3.2. Περιγραφική Στατιστική των Βιοχημικών Μετρήσεων

Στην ομάδα Stevia εκτιμήθηκαν αρχικά οι βιοχημικοί δείκτες των ασθενών πριν την παρέμβαση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνοπτικά στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 13). Οι ίδιοι βιοχημικοί παράγοντες μετρήθηκαν και μετά την παρέμβαση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνοπτικά στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 14). Με δεδομένο ότι ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης πληρούσε τα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ χαρακτηριστικές ήταν η μέση τιμή της HOMA-IR πριν και μετά παρέμβασης (5.691 ± 0.4 και 4.2 ± 2.2), η μέση τιμή της ινσουλίνης πριν και μετά παρέμβασης (17.2 ± 3.6 και 14.6 ± 6.2) και η μέση τιμή της γλυκόζης (GLU) (118 ± 11 και 111.7 ± 18.8).

Ομάδα Stevia Προ Παρέμβασης					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
INSULIN (μU/ml)	17.222	3.600	16.800	10.500	23.700
CRP (mg/l)	5.216	4.141	4.295	0.791	12.700
HbA1C (%)	5.611	0.423	5.400	5.200	6.400
GLU (mg/dl)	118.111	10.959	125.000	100.000	131.000
HOMA-IR	5.077	1.374	5.350	2.800	7.600
CHOL (mg/dl)	231.778	32.444	224.000	178.000	298.000
TRIG (mg/dl)	132.222	43.096	113.000	86.000	187.000
HDL (mg/dl)	51.333	9.832	47.000	37.000	64.000
LDL (mg/dl)	154.000	28.457	148.000	117.000	214.000
UA (mg/dl)	5.813	1.192	5.300	4.200	8.200
SGOT (U/l)	20.750	3.152	21.500	16.000	25.000
SGPT (U/l)	21.625	7.532	19.500	13.000	40.000
gammaGT (U/l)	26.250	11.200	23.500	15.000	49.000
ALP (U/l)	69.222	22.749	72.000	43.000	113.000

Πίνακας 13. Περιγραφική ανάλυση των Βιοχημικών παραγόντων στην ομάδα Stevia πριν την παρέμβαση.

Ομάδα Stevia Μετά Παρέμβασης					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
INSULIN (μU/ml)	14.586	6.174	13.900	4.470	24.700
CRP (mg/lt)	5.626	4.503	4.350	0.475	12.300
HbA1C (%)	5.671	0.392	5.500	5.200	6.300
GLU (mg/dl)	111.667	13.800	106.000	93.000	138.000
HOMA-IR	4.183	2.235	3.600	1.000	8.300
CHOL (mg/dl)	213.444	25.047	210.000	183.000	274.000
TRIG (mg/dl)	161.444	73.928	128.000	91.000	310.000
HDL (mg/dl)	50.333	10.893	50.000	38.000	77.000
LDL (mg/dl)	130.778	18.201	128.000	114.000	180.000
UA (mg/dl)	6.022	1.137	5.500	4.500	7.900
SGOT (U/lt)	16.667	3.127	18.000	11.000	22.000
SGPT (U/lt)	21.000	6.446	20.000	11.000	34.000
gammaGT (U/lt)	19.444	6.618	19.000	11.000	35.000
ALP (U/lt)	63.222	20.799	54.000	34.000	94.000

Πίνακας 14. Περιγραφική ανάλυση των Βιοχημικών παραγόντων στην ομάδα Stevia μετά την παρέμβαση.

6.3.3. Περιγραφική Στατιστική των Αιματολογικών Μετρήσεων

Στην ομάδα Stevia εκτιμήθηκαν επίσης οι αιματολογικές παράμετροι των ασθενών πριν την παρέμβαση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνοπτικά στον ακόλουθο πίνακα (**Πίνακας 15**). Αναφορικά παραθέτουμε τη μέση τιμή του αιματοκρίτη (HCT) 40.2 ± 2.9 , της αιμοσφαιρίνης (HGB) 13.3 ± 1 και των αιμοπεταλίων 292.4 ± 12 . Οι ίδιες αιματολογικές παράμετροι μετρήθηκαν και μετά την παρέμβαση (**Πίνακας 16**). Αναφορικά παραθέτουμε τη μέση τιμή (HCT) 38.3 ± 2.5 , της αιμοσφαιρίνης (HGB) 12.8 ± 0.9 και των αιμοπεταλίων 278.8 ± 36.6 .

Ομάδα Stevia Προ Παρέμβασης					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
RBC ($\times 10^6/\text{ul}$)	5.012	0.424	4.990	4.420	5.680
HGB	13.340	1.132	13.300	11.400	14.900
HCT (%)	40.240	2.860	40.200	35.600	44.500
NEUTROPHILS	57.000	3.521	57.000	53.000	63.000
Lymphocytes (%)	30.400	3.826	30.000	25.000	36.000
Monocytes (%)	7.600	1.356	7.000	6.000	10.000
Eosinophils (%)	4.400	1.497	4.000	2.000	6.000
WBC ($\times 10^3/\text{ul}$)	7.758	0.466	8.020	7.100	8.250
Platelets ($\times 10^3/\text{ul}$)	292.400	12.076	294.000	270.000	303.000

Πίνακας 15. Περιγραφική ανάλυση των Αιματολογικών παραγόντων στην ομάδα Stevia πριν την παρέμβαση.

Ομάδα Stevia μετά την παρέμβαση					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
RBC (x10 ⁶ /ul)	5.141	0.770	5.069	4.350	6.810
HGB	12.791	0.858	12.900	10.800	13.500
HCT (%)	38.345	2.556	38.700	33.100	40.800
NEUTROPHILS	57.257	4.787	54.800	52.000	67.000
Lymphocytes (%)	31.080	5.271	33.560	22.000	39.000
Monocytes (%)	7.206	1.554	7.440	5.000	9.000
Eosinophils (%)	4.103	1.732	4.000	2.000	8.000
WBC (x10 ³ /ul)	6.983	1.003	6.792	5.670	8.660
Platelets (x10 ³ /ul)	278.789	36.634	265.000	216.000	331.000

Πίνακας 16. Περιγραφική ανάλυση των Αιματολογικών παραγόντων στην ομάδα Stevia μετά την παρέμβαση.

6.3.4. Περιγραφική Στατιστική των Παραμέτρων Συσχετιζόμενων με το Μεταβολισμό των Οστών

Επιπλέον στην ομάδα Stevia πραγματοποιήθηκε έλεγχος των παραμέτρων οι οποίες σχετίζονται με το μεταβολισμό των οστών. Οι μετρήσεις έγιναν τόσο πριν όσο και μετά την παρέμβαση. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων πριν και μετά την παρέμβαση παρουσιάζονται συνοπτικά στους ακόλουθους πίνακες (**Πίνακας 17**, **Πίνακας 18**) αντίστοιχα. Αξίζει να αναφερθούμε σε συγκεκριμένες μεταβολικές παραμέτρους οι οποίες συσχετίζονται τόσο με το ΜΣ όσο και με τον οστικό μεταβολισμό. Συγκεκριμένα η μέση τιμή της Λεπτίνης πριν και μετά παρέμβασης (78.2 ± 67.4 και 76 ± 72) και η μέση τιμή της IL-6 πριν και μετά παρέμβασης (3 ± 1.6 και 2.4 ± 0.1).

Ομάδα Stevia Προ Παρέμβασης					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
COR DEXA (ug/dl)	1.187	0.134	1.225	1.000	1.350
Leptin (ng/ml)	78.229	67.482	55.300	10.900	217.000
Perox (umol/l)	544.857	248.104	539.250	178.000	918.000
PAI1 (pg/ml)	6619.714	2868.463	7017.000	2430.000	11684.000
IL6 (pg/ml)	2.990	1.588	2.890	0.950	6.170
ox-LDL (ng/ml)	112.167	101.446	72.500	2.070	301.000
uPAR (pg/ml)	2410.857	586.112	2397.000	1679.000	3580.000
Adiponectin (mg/ml)	6.286	2.067	5.480	4.020	9.530

Πίνακας 17. Περιγραφική ανάλυση των Μεταβολικών παραγόντων στην ομάδα Stevia πριν την παρέμβαση.

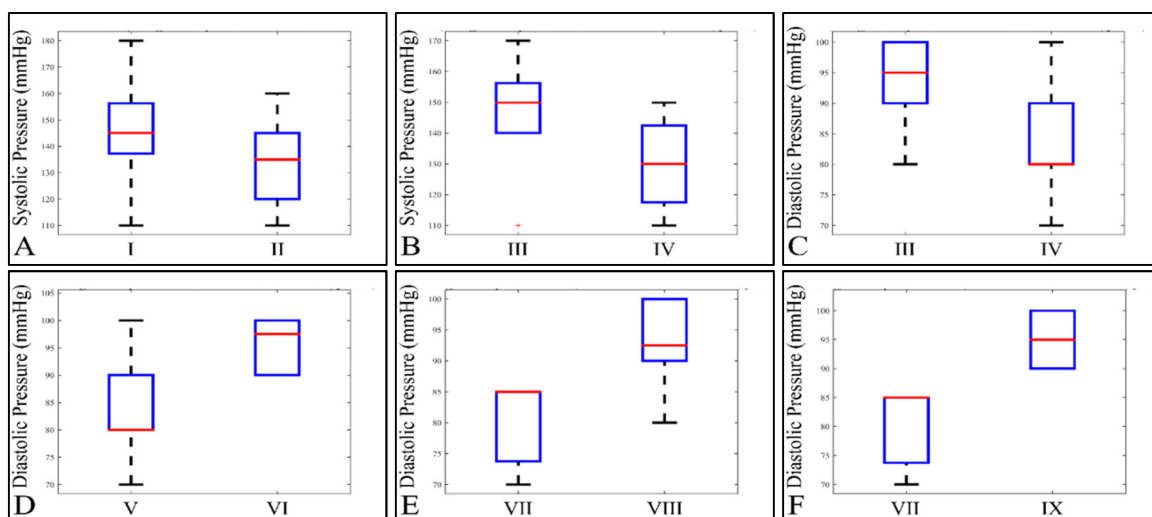
Ομάδα Stevia Μετά Παρέμβασης					
	AVERAGE	STDEV	MEDIAN	MIN	MAX
COR DEXA (ug/dl)	1.067	0.000	1.067	1.067	1.067
Albumin (gr/dl)	3.668	0.163	3.650	3.400	3.900
Leptin (ng/ml)	76.086	72.023	49.250	10.700	232.000
Perox (umol/l)	501.330	223.895	523.946	132.000	819.000
PAI1 (pg/ml)	6241.146	2566.709	6301.083	2842.000	10868.000
IL6 (pg/ml)	2.386	0.976	2.308	1.000	4.110
ox-LDL (ng/ml)	86.611	81.794	68.880	2.560	242.000
uPAR (pg/ml)	2312.617	464.314	2370.500	1607.000	3229.000
Adiponectin (mg/ml)	5.575	1.581	5.175	3.900	9.110

Πίνακας 18. Περιγραφική ανάλυση των Μεταβολικών παραγόντων στην ομάδα Stevia μετά την παρέμβαση.

6.4. Στατιστική Ανάλυση του Δείγματος

6.4.1. Οι Μεταβολές στην Αρτηριακή Πίεση στο Δείγμα Μελέτης

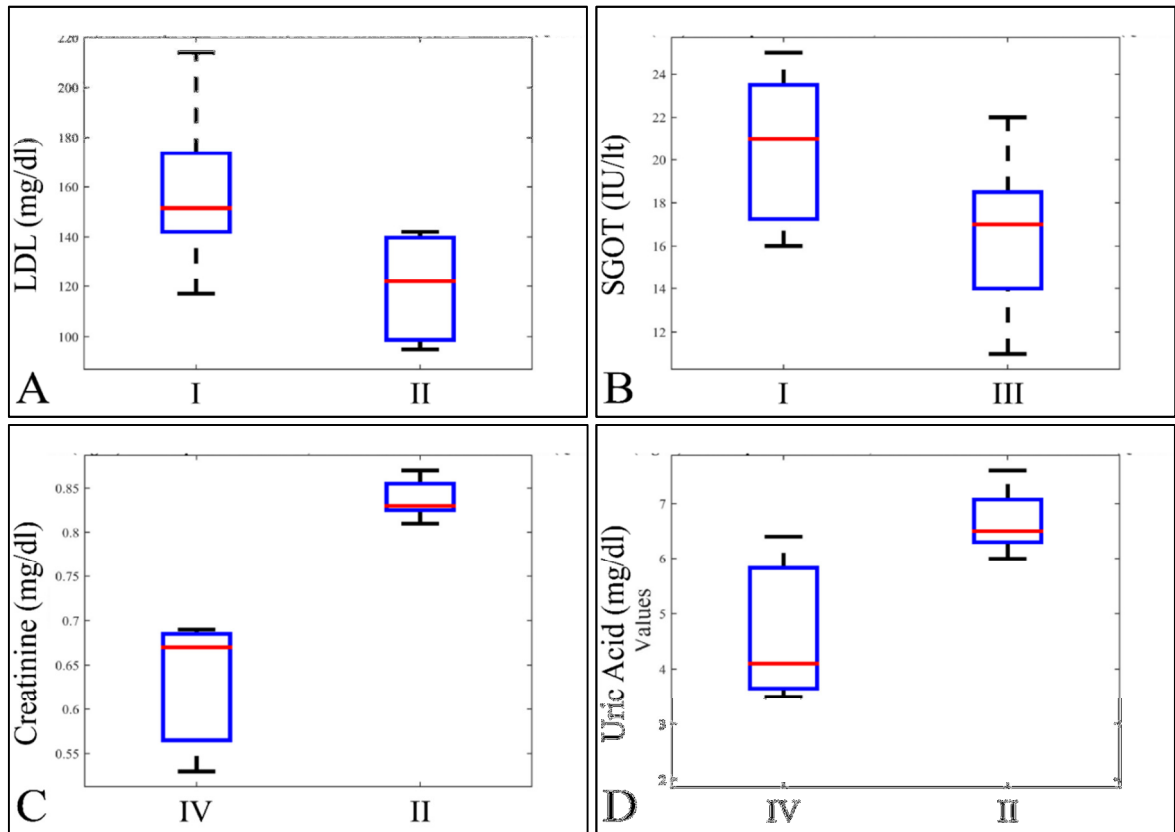
Βάση της στατιστικής ανάλυσης ANOVA η οποία πραγματοποιήθηκε στο σύνολο του δείγματος προέκυψαν στατιστικά σημαντικοί συσχετισμοί στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Όπως παρουσιάζεται και σχηματικά στην **Εικόνα 3**, προκύπτουν τα παρακάτω στοιχεία. Η συστολική πίεση στο συνολικό δείγμα ήταν μικρότερη μετά την παρέμβαση (**Εικόνα 3Α**). Η συστολική πίεση στην ομάδα Stevia ήταν χαμηλότερη μετά την παρέμβαση σε σχέση με τη συστολική πίεση στην ομάδα Stevia πριν την παρέμβαση (**Εικόνα 3Β**). Η διαστολική πίεση στην ομάδα Stevia ήταν χαμηλότερη μετά την παρέμβαση σε σχέση με τη διαστολική πίεση στην ομάδα Stevia πριν την παρέμβαση (**Εικόνα 3C**). Η διαστολική πίεση των γυναικών στο συνολικό δείγμα μετά την παρέμβαση ήταν μικρότερη σε σχέση με τη διαστολική πίεση των αντρών στο συνολικό μετά την παρέμβαση (**Εικόνα 3D**). Η διαστολική πίεση των γυναικών στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση ήταν χαμηλότερη σε σχέση με την διαστολική πίεση των γυναικών στην ομάδα Stevia πριν την παρέμβαση (**Εικόνα 3E**). Η διαστολική πίεση των γυναικών στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση ήταν χαμηλότερη σε σχέση με την διαστολική πίεση των αντρών στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση (**Εικόνα 3F**).



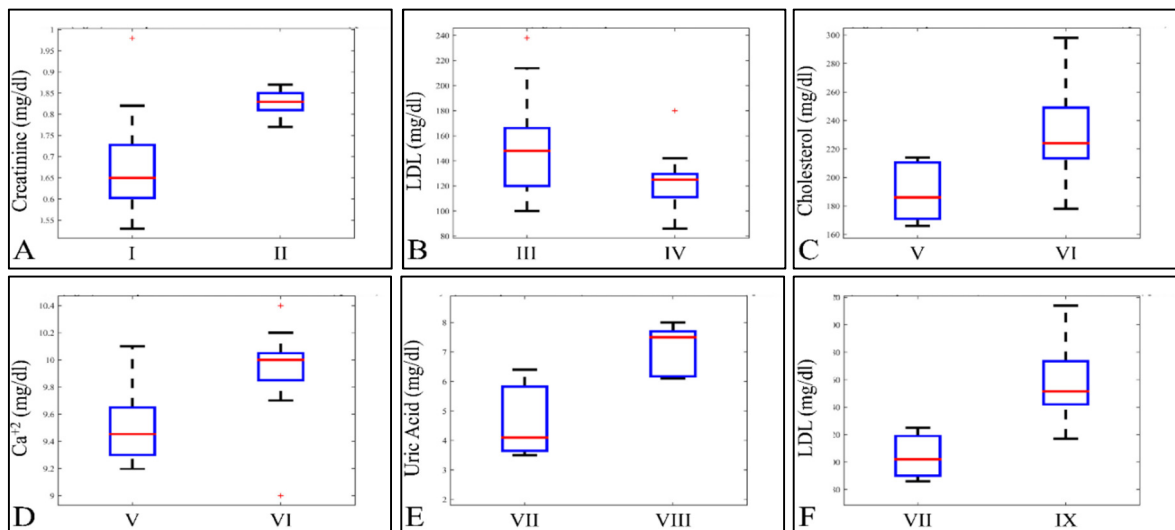
Εικόνα 3. Θηκογράμματα της αρτηριακής πίεσης σε όλο το δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού (**Λεζάντα:** **I:** Προ παρέμβασης, **II:** Μετά παρέμβασης, **III:** Ομάδα Stevia προ παρέμβασης, **IV:** Ομάδα Stevia μετά παρέμβασης, **V:** Γυναίκες μετά παρέμβασης, **VI:** Άντρες προ παρέμβασης, **VII:** Γυναίκες στην ομάδα ελέγχου προ παρέμβασης, **VIII:** Γυναίκες στην ομάδα Stevia προ παρέμβασης, **IX:** Άνδρες στην ομάδα ελέγχου προ παρέμβασης. Όλες οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο $p < 0.05$).

6.4.2. Οι Μεταβολές στους Βιοχημικούς Δείκτες στο Δείγμα Μελέτης

Βάση της στατιστικής ανάλυσης ANOVA η οποία πραγματοποιήθηκε στο σύνολο του δείγματος προέκυψαν στατιστικά σημαντικοί συσχετισμοί των βιοχημικών δεικτών. Όπως παρουσιάζεται και σχηματικά στις ακόλουθες εικόνες (**Εικόνα 4**, **Εικόνα 5**) προκύπτουν τα παρακάτω στοιχεία. Τα επίπεδα χοληστερόλης των αντρών είναι χαμηλότερα στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση σε σχέση με τα επίπεδα χοληστερόλης των γυναικών στην ομάδα Stevia πριν την παρέμβαση. Τα επίπεδα της SGOT των γυναικών στην ομάδα Stevia μετά την παρέμβαση ήταν χαμηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα SGOT των γυναικών στην ομάδα Stevia πριν την παρέμβαση. Τα επίπεδα Κρεατινίνης των γυναικών στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση ήταν χαμηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα της Κρεατινίνης των αντρών της ομάδας ελέγχου μετά την παρέμβαση. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος των γυναικών στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση ήταν χαμηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα ουρικού οξέος των αντρών στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση. Τα επίπεδα κρεατινίνης συνολικά στις γυναίκες στη ήταν χαμηλότερα μετά την παρέμβαση σε σχέση με τα επίπεδα κρεατινίνης των αντρών συνολικά μετά την παρέμβαση. Τα επίπεδα της LDL συνολικά στο δείγμα ήταν χαμηλότερα μετά την παρέμβαση. Τα επίπεδα χοληστερόλης στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση ήταν χαμηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα χοληστερόλης στην ομάδα Stevia πριν την παρέμβαση. Τα επίπεδα ασβεστίου στην ομάδα Stevia πριν την παρέμβαση ήταν υψηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα ασβεστίου στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση. Τα επίπεδα του ουρικού οξέος στις γυναίκες στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση ήταν χαμηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα ουρικού οξέος των αντρών στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση. Τα επίπεδα της LDL στις γυναίκες στην ομάδα ελέγχου ήταν χαμηλότερα μετά την παρέμβαση σε σχέση με τα επίπεδα LDL στις γυναίκες στην ομάδα Stevia πριν την παρέμβαση.



Εικόνα 4. Θηκογράμματα βιοχημικών δεικτών σε όλο το δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού (Λεζάντα: **I:** Γυναίκες στην ομάδα Stevia προ παρέμβασης, **II:** Άνδρες στην ομάδα ελέγχου μετά παρέμβασης, **III:** Γυναίκες στην ομάδα Stevia μετά παρέμβασης, **IV:** Γυναίκες στην ομάδα ελέγχου μετά παρέμβασης. Όλες οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο $p < 0.05$).



Εικόνα 5. Θηκογράμματα των βιοχημικών δεικτών σε όλο το δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού (Λεζάντα: **I:** Γυναίκες μετά παρέμβασης, **II:** Άντρες μετά παρέμβασης, **III:** Προ παρέμβασης, **IV:** Μετά παρέμβασης, **V:** Ομάδα ελέγχου μετά παρέμβασης, **VI:** Ομάδα Stevia προ παρέμβασης, **VII:** Γυναίκες στην ομάδα ελέγχου μετά παρέμβασης, **VIII:**

Άνδρες στην ομάδα ελέγχου προ παρέμβασης, **IX**: Γυναίκες στη ομάδα stevia προ παρέμβασης. Όλες οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο $p < 0.05$).

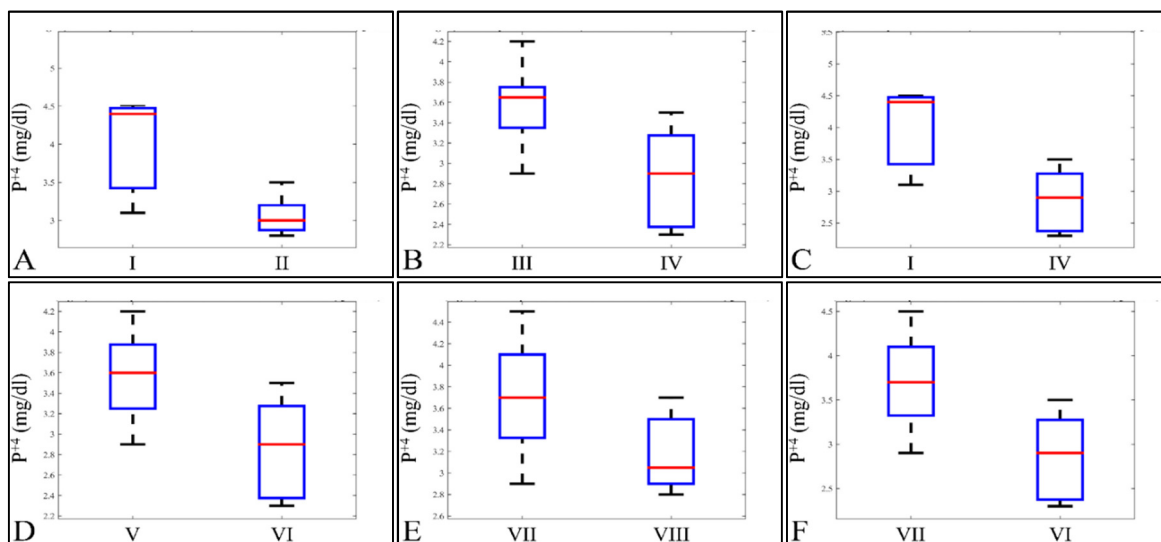
6.4.3. Οι Μεταβολές στους Παράγοντες Σχετιζόμενους με το Μεταβολισμό των Οστών στο Δείγμα Μελέτης

Βάση της στατιστικής ανάλυσης ANOVA η οποία πραγματοποιήθηκε στο σύνολο του δείγματος προέκυψαν στατιστικά σημαντικοί συσχετισμοί στους παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με τον μεταβολισμό των οστών. Όπως παρουσιάζεται και σχηματικά στις ακόλουθες εικόνες (**Εικόνα 6**, **Εικόνα 7**, **Εικόνα 8**), προκύπτουν τα παρακάτω στοιχεία.

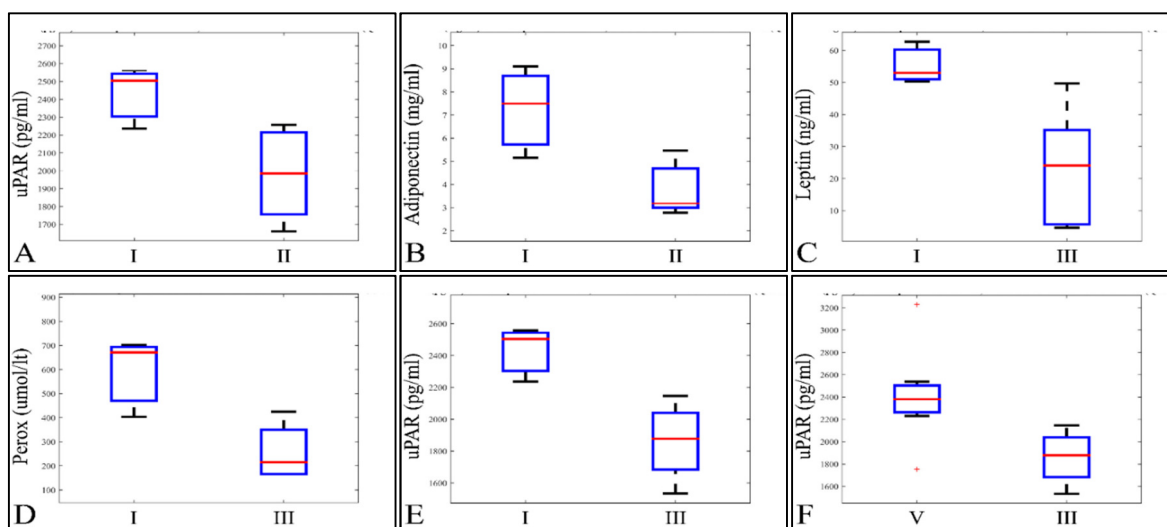
Τα επίπεδα του Φωσφόρου P+4 των αντρών στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση ήταν χαμηλότερα από τα επίπεδα P+4 των γυναικών στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση (**Εικόνα 6A**). Τα επίπεδα του P+4 των αντρών στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση ήταν χαμηλότερα από τα επίπεδα P+4 των γυναικών στην ομάδα stevia πριν την παρέμβαση (**Εικόνα 6B**). Τα επίπεδα του P+4 των αντρών στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση ήταν χαμηλότερα από τα επίπεδα P+4 των γυναικών στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση (**Εικόνα 6C**). Τα επίπεδα P+4 των ανδρών πριν την παρέμβαση ήταν χαμηλότερα από τα επίπεδα P+4 των γυναικών μετά την παρέμβαση (**Εικόνα 6D**). Τα επίπεδα P+4 των ανδρών μετά την παρέμβαση ήταν χαμηλότερα από τα επίπεδα P+4 των γυναικών πριν την παρέμβαση (**Εικόνα 6E**). Τα επίπεδα του P+4 των αντρών πριν την παρέμβαση ήταν χαμηλότερα από τα επίπεδα P+4 των γυναικών πριν την παρέμβαση (**Εικόνα 6F**).

Αντίστοιχα, τα επίπεδα της Upar στις γυναίκες στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση ήταν χαμηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα της uPAR στους άντρες της ομάδας ελέγχου πριν την παρέμβαση (**Εικόνα 7A**). Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στους άντρες της ομάδας ελέγχου πριν την παρέμβαση ήταν χαμηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στις γυναίκες της ομάδας ελέγχου πριν την παρέμβαση (**Εικόνα 7B**). Τα επίπεδα της λεπτίνης στις γυναίκες στην ομάδα ελέγχου πριν την παρέμβαση ήταν υψηλότερα από τα επίπεδα λεπτίνης των αντρών στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση (**Εικόνα 7C**). Τα επίπεδα της Perox στις γυναίκες της ομάδας ελέγχου πριν την παρέμβαση ήταν υψηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα της Perox των αντρών στην ομάδα ελέγχου μετά την παρέμβαση (**Εικόνα 7D**). Τα επίπεδα uPAR των αντρών της ομάδας ελέγχου ήταν χαμηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα uPAR των γυναικών της ομάδας ελέγχου πριν την παρέμβαση (**Εικόνα 7E**). Τα επίπεδα uPAR των γυναικών της ομάδας

Stevia μετά την παρέμβαση ήταν υψηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα της uPAR των αντρών της ομάδας ελέγχου μετά την παρέμβαση (**Εικόνα 7F**). Τα επίπεδα των παραμέτρων COR DEXA, Λεπτίνης, Perox, Upar και Αδιπονεκτίνης ήταν συνολικά χαμηλότερα στους άντρες σε σχέση με αυτά των γυναικών.

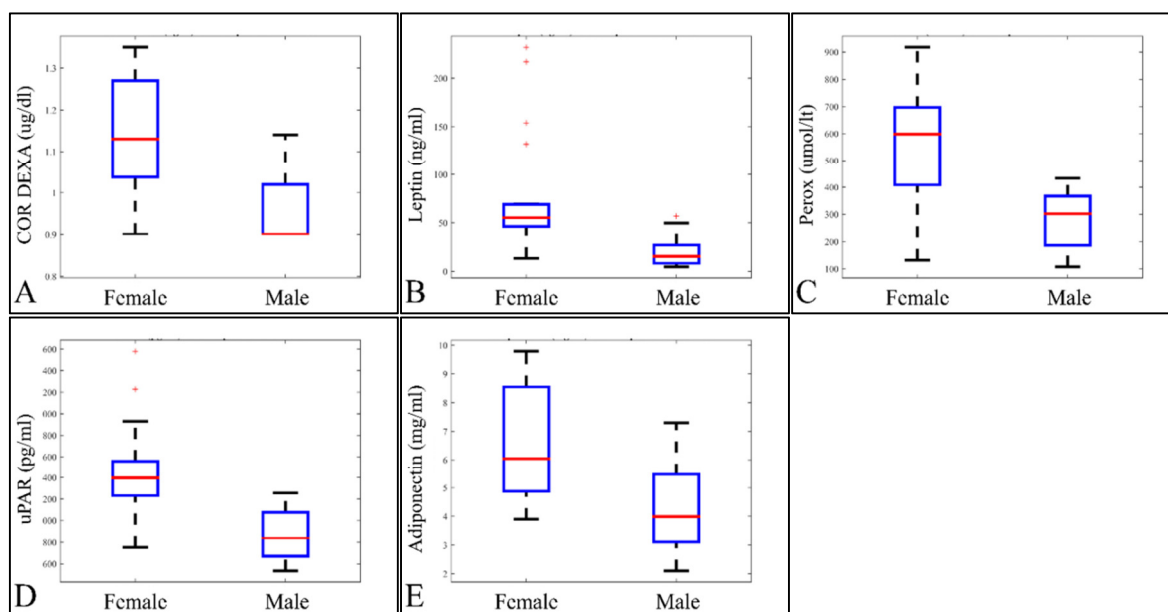


Εικόνα 6. Θηκογράμματα των επιπέδων του Φωσφόρου (P+4) σε όλο του δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού (Λεζάντα: **I**: Γυναίκες στην ομάδα ελέγχου προ παρέμβασης, **II**: Άντρες στην ομάδα ελέγχου μετά παρέμβασης, **III**: Γυναίκες στην ομάδα Stevia προ παρέμβασης, **IV**: Άντρες στην ομάδα ελέγχου προ παρέμβασης, **V**: Γυναίκες μετά παρέμβασης, **VI**: Άντρες προ παρέμβασης, **VII**: Γυναίκες προ παρέμβασης, **VIII**: Άντρες μετά παρέμβασης. Όλες οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο $p < 0.05$).



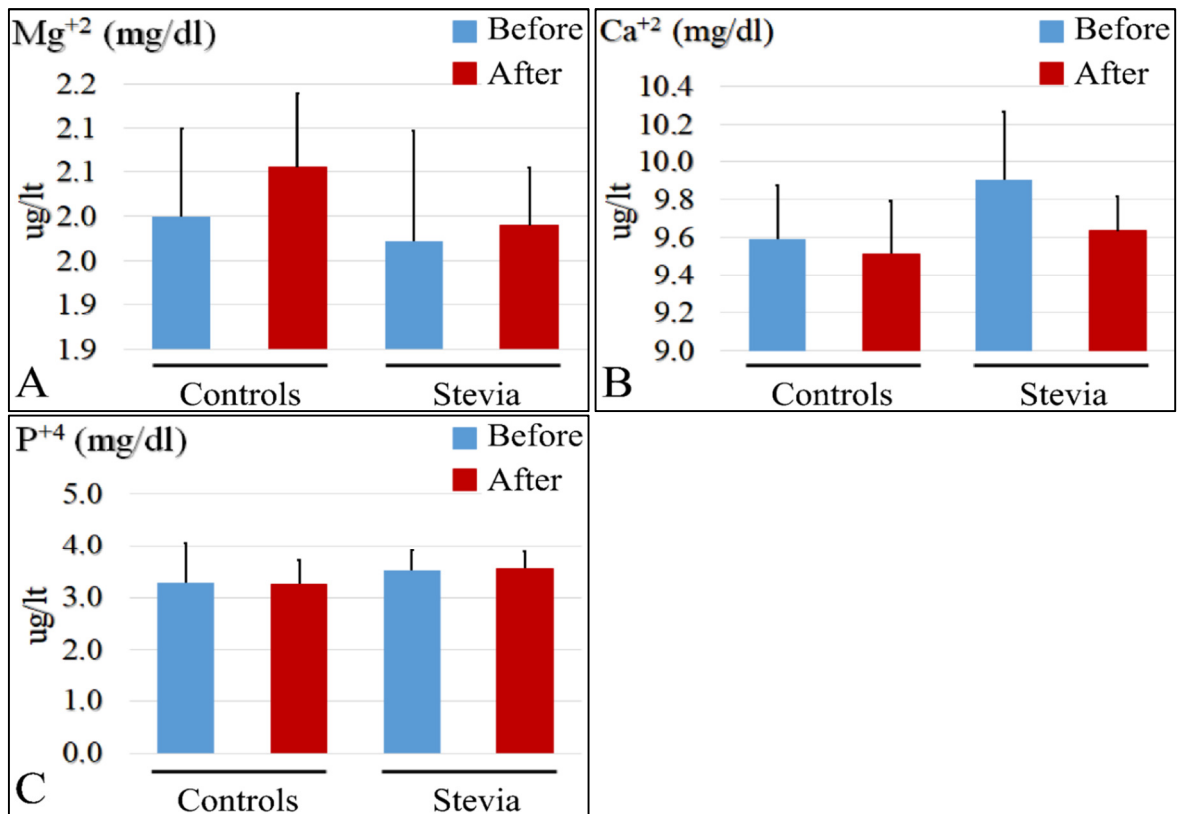
Εικόνα 7. Θηκογράμματα των Μεταβολικών δεικτών σε όλο το δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού (**I**: Γυναίκες στην ομάδα ελέγχου προ παρέμβασης, **II**: Άντρες στην ομάδα ελέγχου προ παρέμβασης, **III**: Άντρες στην ομάδα ελέγχου μετά παρέμβασης, **IV**: Άντρες

στην ομάδα Stevia προ παρέμβασης, **V**: Γυναίκες στην ομάδα Stevia μετά παρέμβασης. Όλες οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο $p < 0.05$).

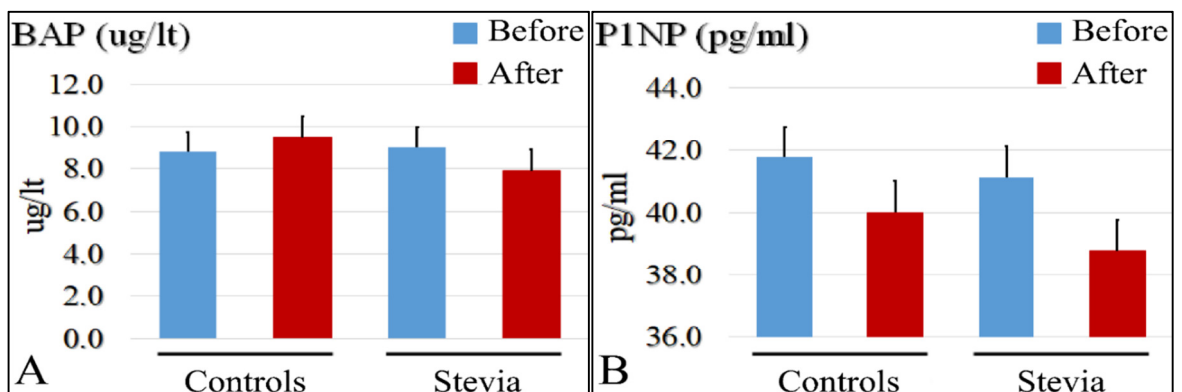


Εικόνα 8. Θηκογράμματα των Μεταβολικών δεικτών σε όλο το δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού μεταξύ ανδρών και γυναικών. Τα επίπεδα της (Α) COR DEXA, (Β) Λεπτίνης, (C) Perox, (D) Upar και (Ε) Αδιπονεκτίνης ήταν συνολικά χαμηλότερα στους άντρες σε σχέση με αυτά των γυναικών (Όλες οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο $p < 0.05$).

Οι εθελοντές-ασθενείς χωρίστηκαν συνολικά σε τέσσερις ομάδες: ομάδα ελέγχου οι οποίοι ελάμβαναν ένα συμβατικό επιδόρπιο ζάχαρης πριν και μετά την παρέμβαση (δύο υπό-ομάδες A&B) και μια την ομάδα Stevia οι οποίοι ελάμβαναν ένα αντίστοιχο επιδόρπιο το οποίο αντί ζάχαρης περιείχε Stevia πριν και μετά την παρέμβαση (δύο υπό-ομάδες A&B). Και οι δύο ομάδες λάμβαναν την ίδια διατροφική παρέμβαση με τη μορφή διατροφικής υποστήριξης με συχνότητα παρακολούθησης αν δεκαπέντε ημέρες διάρκειας έξι μηνών. Σε ότι αφορά τους δείκτες οστικού μεταβολισμού καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν βρέθηκε πριν και μετά την παρέμβαση μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας Stevia. Πιο συγκεκριμένα, καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στο Mg^{+2} , Ca^{+} και P^{+4} (**Εικόνα 9**), στην Bone-specific Alkaline Phosphatase (BAP) και Serum type 1 Procollagen (P1NP) (**Εικόνα 10**).



Εικόνα 9. Ιστόγραμμα το οποίο περιγράφει την διαφορά του μαγνησίου (**A**), ασβεστίου (**B**) και φωσφόρου (**C**) πριν και μετά και την παρέμβαση με Stevia ανά ομάδα. Η ομάδα ελέγχου (μπλε χρώμα πριν την διατροφική παρέμβαση) και (κόκκινο χρώμα μετά την παρέμβαση λαμβάνοντας επιδόρπιο ζάχαρης). Η ομάδα Stevia (μπλε χρώμα πριν τη διατροφική παρέμβαση) και (κόκκινο χρώμα μετά την παρέμβαση λαμβάνοντας επιδόρπιο Stevia).



Εικόνα 10. Ιστόγραμμα το οποίο περιγράφει την διαφορά της BAP (**A**) και της P1NP (**B**) πριν και μετά και την παρέμβαση με Stevia ανά ομάδα. Η ομάδα ελέγχου (μπλε χρώμα πριν την διατροφική παρέμβαση) και (κόκκινο χρώμα μετά την παρέμβαση λαμβάνοντας

επιδόρπιο ζάχαρης). Η ομάδα Stevia (μπλε χρώμα πριν τη διατροφική παρέμβαση) και (κόκκινο χρώμα μετά την παρέμβαση λαμβάνοντας επιδόρπιο Stevia).

6.5. Συνολική Επίδραση της Παρέμβασης

Τόσο στην ομάδα Stevia όσο και στην ομάδα ελέγχου πραγματοποιήθηκαν ζεύγη Student t-test για τις μετρήσεις των παραμέτρων πριν και μετά την παρέμβαση. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στους ακόλουθους πίνακες (**Πίνακας 19**, **Πίνακας 20**) για την ομάδα ελέγχου και την ομάδα Stevia αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, στην ομάδα ελέγχου στατιστικά σημαντική διαφορά παρουσίασαν τα επίπεδα της Αδιπονεκτίνης τα οποία φαίνεται ότι αυξήθηκαν μετά την παρέμβαση. Όσον αφορά την ομάδα Stevia, στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν για την οξειδωμένη LDL (oxLDL), την Αδιπονεκτίνη και τον λόγο w/h τα οποία μειώθηκαν μετά την παρέμβαση.

Paired Test non parametric Control group			
	Before	After	P
P1NP	45.0 (12.0)	40.0 (11.0)	.726
BAP	9.0 (4.0)	8.0 (6.0)	.389
HOMA-IR	5.0 (2.4)	4.5 (3.7)	.483
LEPTIN ng/mL	50.3 (46.7)	50.0 (51.0)	.446
PEROX $\mu\text{mol/L}$	404.0 (464.0)	286.0 (510.0)	.123
pai 1 pg/mL	4830.0 (2180.0)	4405.0 (2290.0)	.327
IL-6 pg/mL	2.0 (2.0)	1.9 (2.2)	>.999
ox-LDL ng/mL	65.5 (92.5)	76.4 (133.0)	.161
uPARpg/mL	2237.0 (518.0)	2111.0 (376.0)	.161
ADIPONECTIN mg/ml	4.4 (4.4)	6.0 (5.4)	.050
BMI	32.0 (15.0)	34.2 (13.8)	.108
w/h ratio	0.9 (0.2)	0.9 (0.2)	.237
SBP	140.0 (30.0)	140.0 (25.0)	.073
DBP	90.0 (15.0)	90.0 (15.0)	.684
HDL	41.0 (8.0)	52.0 (14.0)	.035
LDL	135.0 (56.0)	102.0 (30.0)	.018
ALP IU/L	72.0 (23.0)	68.0 (21.0)	.049
P1NP	45.0 (12.0)	40.0 (11.0)	.726
BAP	9.0 (4.0)	8.0 (6.0)	.389
HOMA-IR	5.0 (2.4)	4.5 (3.7)	.483
LEPTIN ng/mL	50.3 (46.7)	50.0 (51.0)	.446
PEROX $\mu\text{mol/L}$	404.0 (464.0)	286.0 (510.0)	.123
pai 1 pg/mL	4830.0 (2180.0)	4405.0 (2290.0)	.327
IL-6 pg/mL	2.0 (2.0)	1.9 (2.2)	>.999

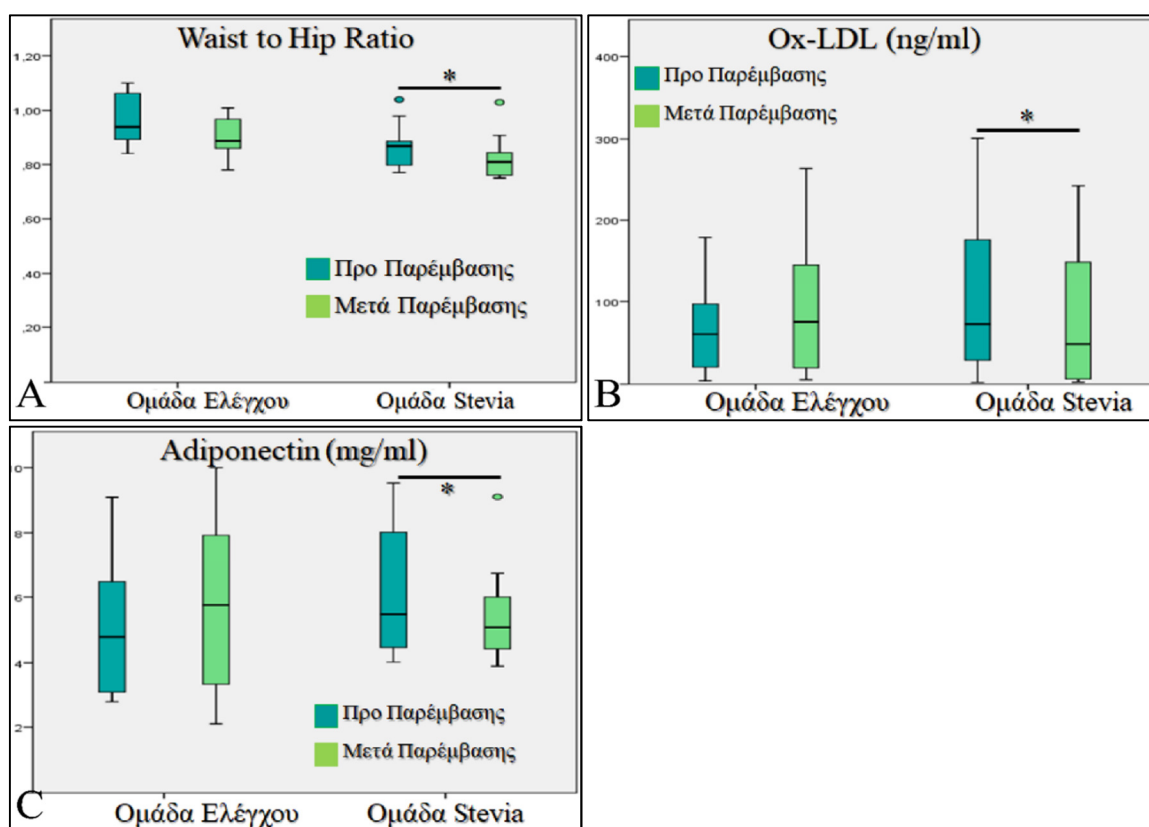
Πίνακας 19. Ανάλυση της συνολικής της επίδρασης στην ομάδα ελέγχου πριν και μετά την παρέμβαση.

Paired Test non parametric Stevia group			
	Before	After	P
P1NP	39.0 (9.0)	38.0 (7.0)	.343
BAP	8.0 (1.0)	8.0 (5.0)	.234
HOMA-IR	5.4 (1.3)	3.6 (4.6)	.173
LEPTIN ng/mL	55.3 (112.4)	44.0 (141.0)	.735
PEROX μ mol/L	539.0 (513.0)	596.0 (462.0)	.612
pai 1 pg/mL	7017.0 (4550.0)	6814.0 (5490.0)	.866
IL-6 pg/mL	2.9 (2.5)	2.3 (2.1)	.499
ox-LDL ng/mL	72.5 (167.8)	48.5 (152.5)	.028
uPARpg/mL	2397.0 (839.0)	2379.0 (787.0)	.499
ADIPONECTIN mg/mL	5.5 (4.5)	5.1 (2.7)	.018
BMI	41.3 (13.4)	39.1 (14.0)	.011
w/h ratio	0.9 (0.1)	0.8 (0.1)	.008
SBP	150.0 (20.0)	140.0 (30.0)	.011
DBP	100.0 (10.0)	80.0 (10.0)	.010
SGOT IU/L	21.5 (6.5)	18.0 (3.5)	.017
P1NP	39.0 (9.0)	38.0 (7.0)	.343
BAP	8.0 (1.0)	8.0 (5.0)	.234
HOMA-IR	5.4 (1.3)	3.6 (4.6)	.173
LEPTIN ng/mL	55.3 (112.4)	44.0 (141.0)	.735
PEROX μ mol/L	539.0 (513.0)	596.0 (462.0)	.612
pai 1 pg/mL	7017.0 (4550.0)	6814.0 (5490.0)	.866
IL-6 pg/mL	2.9 (2.5)	2.3 (2.1)	.499
ox-LDL ng/mL	72.5 (167.8)	48.5 (152.5)	.028
uPARpg/mL	2397.0 (839.0)	2379.0 (787.0)	.499

Πίνακας 20. Ανάλυση της συνολικής επίδρασης στην ομάδα Stevia πριν και μετά την παρέμβαση.

6.6. Συνολική Επίδραση της Παρέμβασης και Μεταβολικό Σύνδρομο

Αν και οι δείκτες του οστικού μεταβολισμού δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά την παρέμβαση ανά ομάδα, ο λόγος περιμέτρου μέσης προς γοφών (W/H), η οξειδωμένη LDL και η αδιπονεκτίνη εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική διαφορά μετά την παρέμβαση μεταξύ των ομάδων ελέγχου και Stevia. Πιο συγκεκριμένα η W/H μειώθηκε σημαντικά μετά την παρέμβαση στην ομάδα που λάμβανε το επιδόρπιο με Stevia ($p=0.08$). Επίσης, η οξειδωμένη LDL (oxLDL) και η αδιπονεκτίνη μειώθηκαν σημαντικά μετά την παρέμβαση στην ομάδα που λάμβανε το επιδόρπιο με Stevia, ($p=0.28$) & ($p=0.18$) αντίστοιχα (**Εικόνα 11**).



Εικόνα 11. Θηκόγραμμα το οποίο δείχνει τη διαφορές του λόγου W/H (**A**), της οξειδωμένης LDL (oxLDL) (**B**) και της αδιπονεκτίνης (**C**) στην ομάδα Stevia πριν και μετά τη διατροφική παρέμβαση (Ο αστερίσκος υποδηλώνει στατιστικά σημαντικές διαφορές στο επίπεδο $p < 0.05$).

6.6.1. Συσχέτιση κατά Spearman

Προκειμένου να διερευνήσουμε τους πιθανούς συσχετισμούς μεταξύ των δεικτών του οστικού μεταβολισμού και των υπολοίπων μεταβολικών παραγόντων

πραγματοποιήσαμε Spearman test. Σημαντικά θετικοί συσχετισμοί παρατηρήθηκαν μεταξύ της P1NP και BMI ($\rho=0.707$), Λεπτίνης και HOMA-IR ($\rho=0.697$), W/H και BAP ($\rho=0.751$), IL-6 K και BAP ($\rho=0.602$) ενώ σημαντικά αρνητικός συσχετισμός βρέθηκε μεταξύ PEROX και W/H ($\rho=-0.728$). Το σύνολο των συσχετισμών απεικονίζεται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 21).

Πίνακας 21. Spearman ρ Coefficient

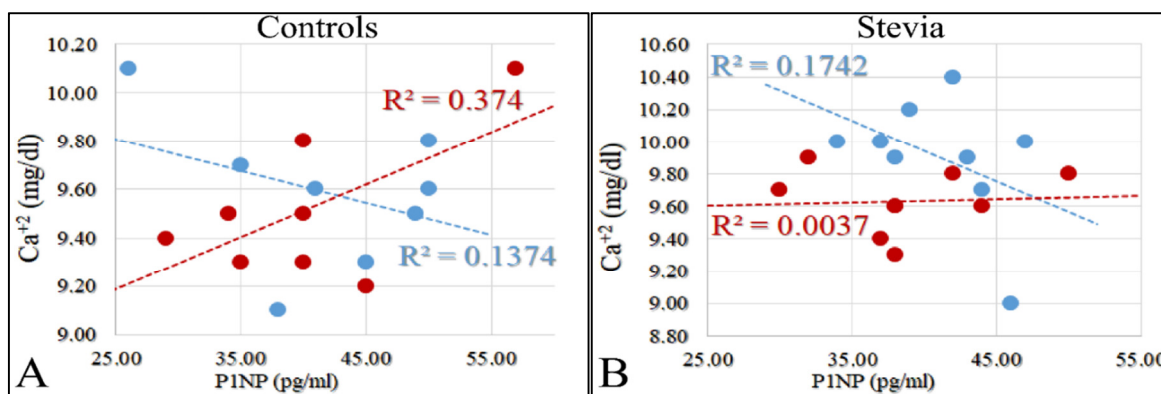
		P1NP	BAP	HOMA-IR	W/H	BMI	IL-6
BAP	ΠΡΙΝ						
	ΜΕΤΑ						
HOMA-IR	ΠΡΙΝ	.233	-.127				
	ΜΕΤΑ	.697**	.356				
W/H	ΠΡΙΝ	.071	.074	-.075			
	ΜΕΤΑ	.115	.751**	.235			
BMI	ΠΡΙΝ	-.025	-.148	.841**	-.104		
	ΜΕΤΑ	.707**	.144	.700**	-.012		
IL-6	ΠΡΙΝ	-.050	.236	.643**	-.181	.660**	
	ΜΕΤΑ	.404	.602*	.593**	.380	.626*	
Λεπτίνη	ΠΡΙΝ	-.286	.030	.800**	-.334	.813**	.693**
	ΜΕΤΑ	.680**	.096	.697**	-.180	.823**	.618*
PEROX	ΠΡΙΝ	-.044	-.323	.300	-.633**	.493	.275
	ΜΕΤΑ	.395	-.619	.843	-.728**	.429	-.021

* $P<0.5$, ** $P<0.1$

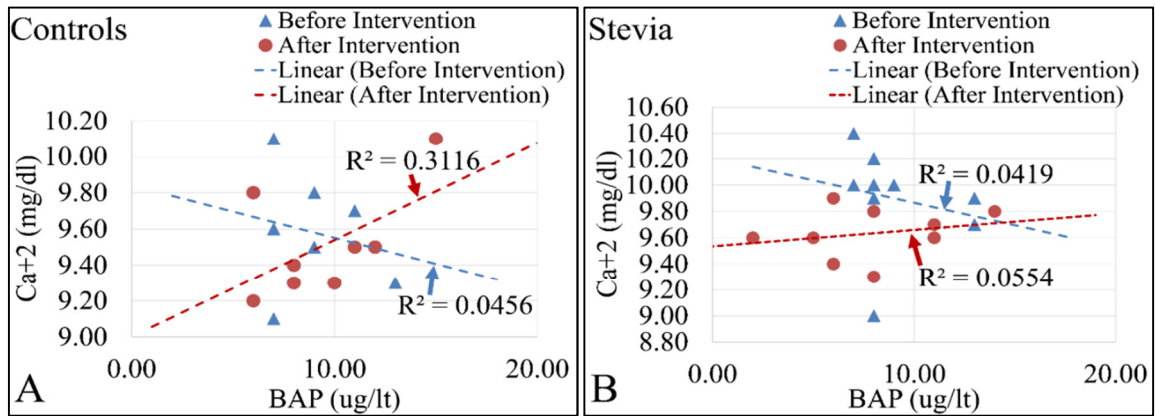
Πίνακας 21. Πίνακας παλινδρομήσεων κατά Spearman.

6.7. Παλινδρομήσεις

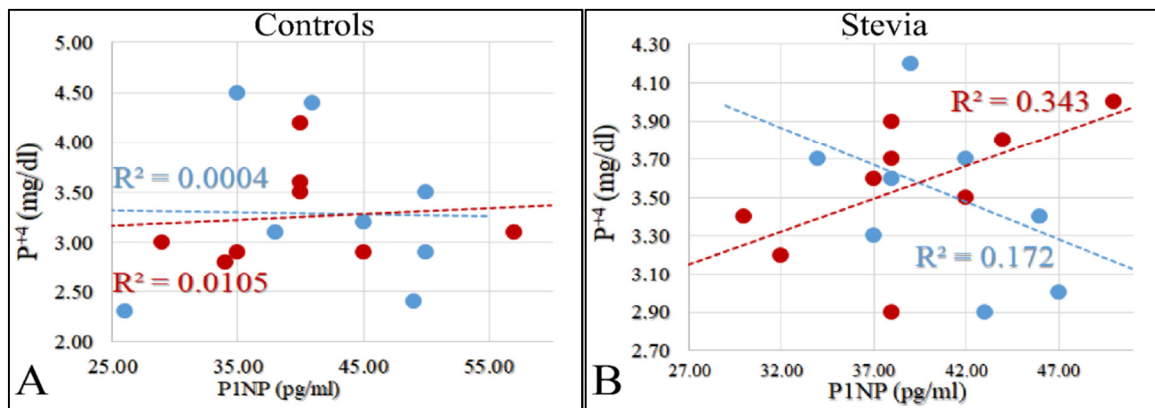
Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα των προαναφερθέντων συσχετισμών Spearman πραγματοποιήσαμε παλινδρόμηση. Τα αποτελέσματα από την παλινδρόμηση παρουσιάζονται στα διαγράμματα που ακολουθούν αλλά αναφέρουμε τα πιο σημαντικά. Συγκριμένα στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε μια αντιστροφή μεταξύ P1NP και του μετάλλου Ca όπου οι δύο μεταβλητές φαίνεται να συσχετίζονται αρνητικά πριν την παρέμβαση ($R^2=0.14$) και θετικά μετά αυτήν ($R^2=0.37$) (**Εικόνα 12**). Στην ομάδα Stevia φαίνεται πως η σχέση P1NP και Ca αλλάζει μετά την παρέμβαση χωρίς όμως να λαμβάνει αρνητικές τιμές (**Εικόνα 12B**). Παρόμοιο μοτίβο εμφανίζεται και στη σχέση BAP και Ca προ και μετά παρέμβασης και στις δύο ομάδες (**Εικόνα 13**). Παρόμοια με το Ασβέστιο κανένας σημαντικός συσχετισμός δεν βρέθηκε για τη σχέση Φωσφόρου/P1NP και BAP στην ομάδα ελέγχου όταν πραγματοποιήσαμε παλινδρόμηση ενώ σχέση αντίστροφου μοτίβου παρατηρήθηκε τόσο ως προς την BAP αλλά και ως προς P1NP στην ομάδα Stevia (**Εικόνα 14**, **Εικόνα 15**). Σε ότι αφορά τη σχέση μεταξύ P1NP και BAP η παλινδρόμηση έδειξε ότι μόνο στην ομάδα Stevia υπήρξε μία αντιστροφή μεταξύ των δύο οστικών δεικτών τόσο πριν όσο και μετά την παρέμβαση (**Εικόνα 16**). Τέλος, το πιο ενδιαφέρον εύρημα μας αντανακλάται στη σχέση P1NP και BMI όπου βάσει της παλινδρόμησης φαίνεται ότι οι δύο μεταβλητές συσχετίζονται σημαντικά τόσο πριν αλλά και μετά την παρέμβαση (**Εικόνα 17**).



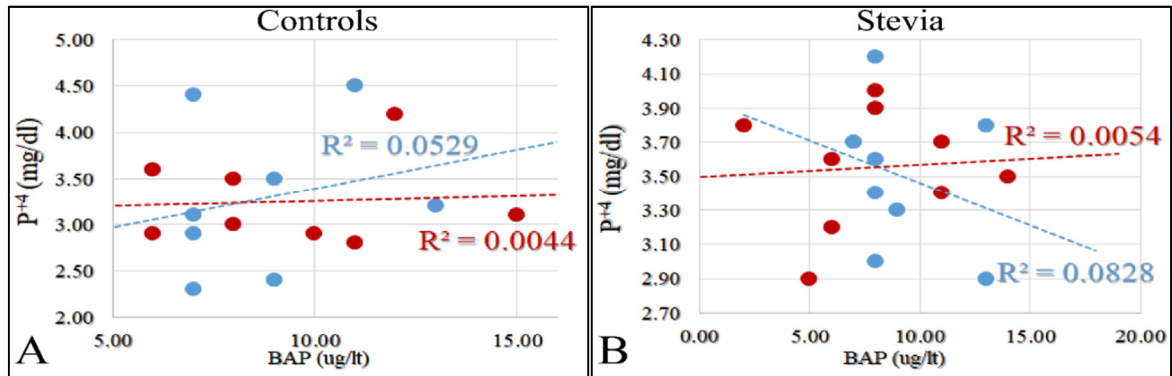
Εικόνα 12. Διάγραμμα παλινδρόμησης μεταξύ των παραγόντων οστικού μεταβολισμού. Στην ομάδα ελέγχου (**A**) τα επίπεδα Ca αναπαριστούνται ως προς τα επίπεδα P1NP ($R^2=0.14$ προ παρέμβασης και $R^2=0.374$ μετά παρέμβασης) και αντίστοιχα στην ομάδα Stevia (**B**) ($R^2=0.17$ προ παρέμβασης και $R^2=0.0037$ μετά παρέμβασης) (Οι μπλε κουκίδες αναπαριστούν τους εθελοντές προ παρέμβασης και οι κόκκινες μετά παρέμβασης).



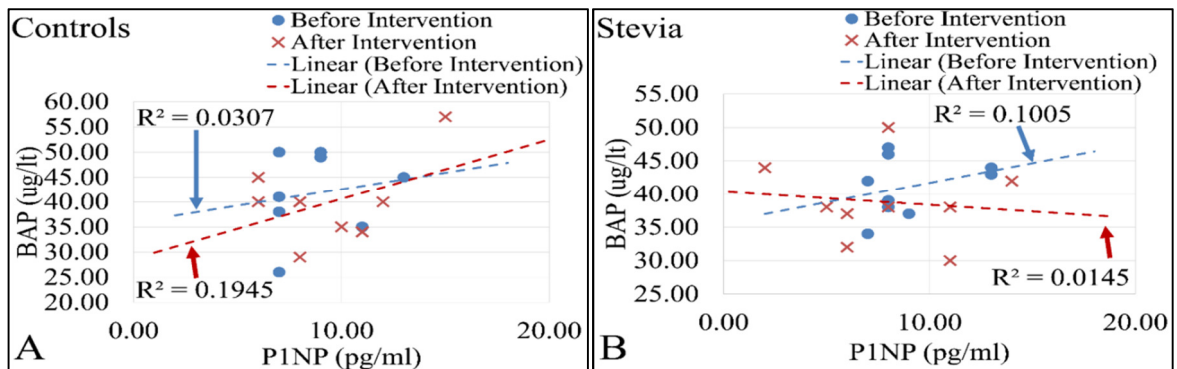
Εικόνα 13. Διάγραμμα παλινδρόμησης μεταξύ των παραγόντων οστικού μεταβολισμού. Τα επίπεδα Ca αναπαριστούνται ως προς τα επίπεδα BAP στην ομάδα ελέγχου (**A**) ($R^2=0.045$ προ παρέμβασης και $R^2=0.31$ μετά παρέμβασης) και αντίστοιχα στην ομάδα Stevia (**B**) ($R^2=0.04$ προ παρέμβασης και $R^2=0.055$ μετά παρέμβασης. Οι μπλε κουκίδες αναπαριστούν τους εθελοντές προ παρέμβασης και οι κόκκινες μετά παρέμβασης).



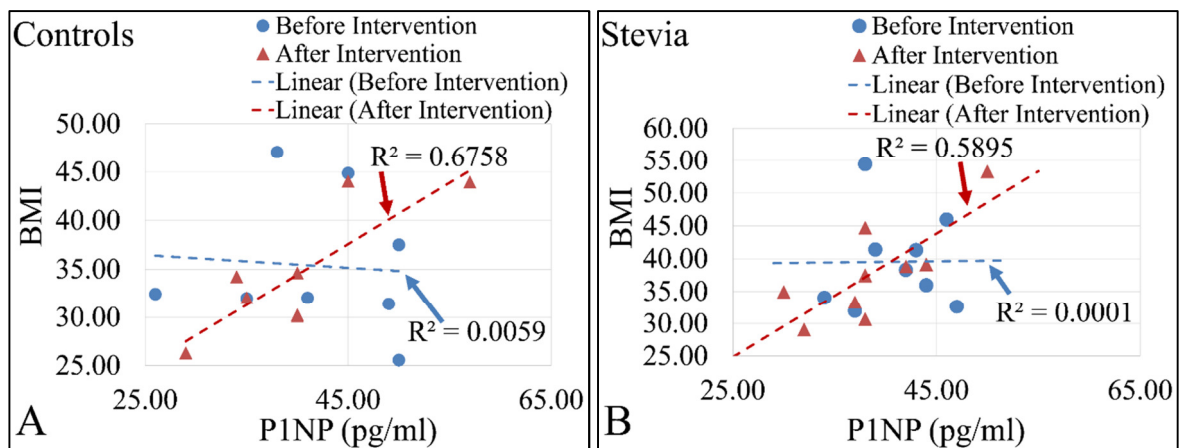
Εικόνα 14. Διάγραμμα παλινδρόμησης μεταξύ των παραγόντων οστικού μεταβολισμού. Τα επίπεδα P αναπαριστούνται ως προς τα επίπεδα P1NP στην ομάδα ελέγχου (**A**) ($R^2=0.0004$ προ παρέμβασης και $R^2=0.01$ μετά παρέμβασης) και αντίστοιχα στην ομάδα Stevia (**B**) ($R^2=0.172$ προ παρέμβασης και $R^2=0.343$ μετά παρέμβασης. Οι μπλε κουκίδες αναπαριστούν τους εθελοντές προ παρέμβασης και οι κόκκινες μετά παρέμβασης).



Εικόνα 15. Διάγραμμα παλινδρόμησης μεταξύ των παραγόντων οστικού μεταβολισμού. Τα επίπεδα P αναπαριστούνται ως προς τα επίπεδα BAP στην ομάδα ελέγχου (A) ($R^2=0.0004$ προ παρέμβασης και $R^2=0.01$ μετά παρέμβασης) και αντίστοιχα στην ομάδα Stevia (B) ($R^2=0.172$ προ παρέμβασης και $R^2=0.343$ μετά παρέμβασης). (Οι μπλε κουκίδες αναπαριστούν τους εθελοντές προ παρέμβασης και οι κόκκινες μετά παρέμβασης).



Εικόνα 16. Διάγραμμα παλινδρόμησης μεταξύ των παραγόντων οστικού μεταβολισμού. Τα επίπεδα BAP αναπαριστούνται ως προς τα επίπεδα P1NP στην ομάδα ελέγχου (A) ($R^2=0.03$ προ παρέμβασης και $R^2=0.19$ μετά παρέμβασης) και αντίστοιχα στην ομάδα Stevia (B) ($R^2=0.1$ προ παρέμβασης και $R^2=0.014$ μετά παρέμβασης). Οι μπλε κουκίδες αναπαριστούν τους εθελοντές προ παρέμβασης και οι κόκκινες μετά παρέμβασης).



Εικόνα 17. Διάγραμμα παλινδρόμησης. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) αναπαριστάτε ως προς τα επίπεδα P1NP στην ομάδα ελέγχου (**A**) ($R^2=0.006$ προ παρέμβασης και $R^2=0.67$ μετά παρέμβασης) και αντίστοιχα στην ομάδα Stevia (**B**) ($R^2=0.0001$ προ παρέμβασης και $R^2=0.589$ μετά παρέμβασης). Οι μπλε κουκίδες αναπαριστούν τους εθελοντές προ παρέμβασης και οι κόκκινες μετά παρέμβασης).

7. Συζήτηση

Στηριζόμενοι στην πρόσφατη ερευνητική βιβλιογραφία η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια με σκοπό τη διερεύνηση των επιδράσεων της χορήγησης ειδικά σχεδιασμένων τροφών συμπληρωμένων με SR σε ασθενείς με ΜΣ. Επίσης, είναι η πρώτη έρευνα στο είδος της η οποία έχει μελετήσει την επίδραση των γλυκοσιδών της SR στο μεταβολισμό των οστών. Με μια πρώτη ματιά, βασιζόμενοι στο σύνολο των αποτελεσμάτων μας θα μπορούσαμε να πούμε ότι η παρέμβαση με ειδικά συμπληρωμένα με SR τρόφιμα δεν επέφερε καμία σημαντική αλλαγή στους δείκτες του οστικού μεταβολισμού των ασθενών με ΜΣ. Φυσικά αυτά τα ευρήματα είναι αποτέλεσμα βραχύχρονης παρέμβασης διάρκειας 6 μηνών και σε αυτό το σημείο χρειάζεται να αναφέρουμε ότι οποιαδήποτε αμιγώς διατροφική παρέμβαση απαιτεί μακρόχρονη εφαρμογή για να δώσει ανάλογα αποτελέσματα (78) ειδικά όταν αυτή αφορά χρόνια νοσήματα όπως η παχυσαρκία και το ΜΣ. Παρά το γεγονός ότι δεν έχουμε σημαντικά ευρήματα σε ότι αφορά την επίδραση της SR στον οστικό μεταβολισμό, η διατροφική παρέμβαση φαίνεται να δημιουργεί ένα μοτίβο αλληλεπίδρασης μεταξύ των δεικτών οστικού μεταβολισμού και πιο συγκεκριμένα μεταξύ του αμινο-τελικού προπεπτιδίου του προκολλαγόνου τύπου 1 (P1NP) και των μετάλλων ασβεστίου (Ca^{+2}) και φωσφόρου (P^{+4}). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και από τους Ginty και συνεργάτες ο οποίοι έχουν δείξει ότι ο οστικός δείκτης P1NP επηρεάζεται από το λόγο Ca/P σε εφήβους χωρίς ωστόσο να αναφέρουν τους μηχανισμούς με τους οποίους μπορεί αυτό να συμβαίνει (79). Προκειμένου να ερμηνεύσουμε περεταίρω τη σχέση των οστικών μεταβολικών δεικτών και των μετάλλων σε συνδυασμό με τις επιδράσεις της SR και της διατροφικής παρέμβασης πραγματοποιήσαμε παλινδρόμηση. Ξεκινώντας από το πιο ενδιαφέρον εύρημα βάσει της παλινδρόμησης αξίζει να σταθούμε στη σχέση μεταξύ της P1NP και του BMI πριν και μετά την παρέμβαση. Πιο συγκεκριμένα από την παλινδρόμηση φαίνεται ότι η πριν αλλά και μετά την παρέμβαση μόνο η P1NP συνέχισε να συσχετίζεται σημαντικά με το BMI και στις δύο ομάδες (ελέγχου & Stevia) πράγμα το οποίο πιθανώς υποδηλώνει μια αμφίδρομη σχέση. Αυτή η παρατήρηση μας υποδεικνύει μια κατεύθυνση προς την έμμεση αλληλεπίδραση μεταξύ του οστικού μεταβολισμού και του συνολικού μεταβολισμού του σώματος μέσω παρεμβολής της P1NP. Η σχέση μεταξύ οστικού μεταβολισμού και μεταβολισμού του σώματος έχει επιβεβαιωθεί από τον Lee και συν. οι οποίοι είναι από τους πρώτους ερευνητές οι οποίοι υπέδειξαν πως ο

σκελετός ως ενδοκρινικό όργανο επιδρά στο συνολικό μεταβολισμό του σώματος μέσω της ρύθμισης της παραγωγής της οστεοκαλσίνης (80). Η συγκεκριμένη ομάδα αφού βασίστηκε στο γεγονός ότι τα ποντίκια με έλλειψη του γονιδίου της οστεοκαλσίνης (*Osteocalcin mice^{-/-}*) έχουν αυξημένη εναποθήκευση σπλαχνικού λίπους, υπέδειξε ότι αφαιρώντας μια αλληλουχία του γονιδίου της οστεοκαλσίνης από τα ποντίκια τα οποία τους λείπει η ικανότητα έκφρασης της πρωτεΐνης της φωσφορικής τυροσίνης OST-PTP αυτομάτως βελτιώνεται ο μεταβολικός τους φαινότυπος ήτοι διορθώνεται η αντίσταση στη ινσουλίνη και η ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Αυτό το εύρημα έρχεται να επιβεβαιωθεί *in vivo* σε έναν πληθυσμό παχύσαρκων παιδιών στα οποία όχι μόνο βρέθηκε ότι τα επίπεδα οστεοκαλσίνης ήταν χαμηλά σε σχέση με τα αντίστοιχα συνομήλικα νορμοβαρή παιδιά αλλά και συσχετίζονταν με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Η σχέση αυτή μεταβαλλόταν αντιστρόφως για τα παχύσαρκα παιδιά μετά την συμμετοχή τους σε ενός έτους πρόγραμμα διατροφικής παρέμβασης όπου η απώλεια βάρους συσχετιζόταν με αύξηση της οστεοκαλσίνης και συνοδευόμενη βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης (81). Φυσικά στη δική μας μελέτη η στατιστικά σημαντική συσχετιζόμενη P1NP με το BMI πριν και μετά την παρέμβαση δεν αρκεί ώστε να χαράξουμε ξεκάθαρα συμπεράσματα μεταξύ οστικού μεταβολισμού και συνολικού μεταβολισμού ωστόσο είναι σύμφωνη με την ερευνητική βιβλιογραφία και ισχυροποιεί το ρόλο του σκελετού στο ΜΣ. Επίσης, το γεγονός ότι τόσο η οστεοκαλσίνη όσο και η P1NP παράγονται από και επιδρούν στην οστεοβλάστη (82) μπορεί να αποτελέσει ένα έρεισμα υπόθεσης ότι η P1NP μπορεί να συμμετέχει στην επικοινωνία μεταξύ οστικού και συνολικού μεταβολισμού.

Τα αποτελέσματά μας ωστόσο μπορούν να ερμηνευτούν και με επίκεντρο το ΜΣ όπου η SR φαίνεται να επιδρά σε συγκεκριμένα στοιχεία του και μέσω αυτών στον οστικό μεταβολισμό. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα οι ασθενείς που λάμβαναν SR σε σχέση με την ομάδα ελέγχου εμφάνιζαν σημαντικά μειωμένο λόγο περιμέτρων μέσης/γοφών (w/h ratio) μετά την παρέμβαση και όπως έχει αναφερθεί και στην εισαγωγή η περίμετρος μέσης αποτελεί ένα αδρό μέτρο αξιολόγησης του σπλαχνικού λίπους αλλά και ένα βασικό κριτήριο διάγνωσης του ΜΣ αλλά και πρόγνωσης του κάρδιο-μεταβολικού κινδύνου (83-84). Αυτό όμως που παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον σε σχέση με τον οστικό μεταβολισμό είναι η θετική σχέση της αναλογίας w/h και της οστικής αλκαλικής φωσφατάσης (BAP). Αναγνωρίζοντας ότι η BAP αποτελεί κλινικό δείκτη της αναβολικής δραστηριότητας

του οστού (85) είναι αρκετά ενδιαφέρον το εύρημα ότι η μειούμενη w/h ratio συσχετιζόταν με αύξηση του οστικού σχηματισμού μετά την διατροφική παρέμβαση. Φυσικά το συγκεκριμένο αποτέλεσμα παραμένει στο επίπεδο της παρατήρησης χωρίς να συνοδεύεται από περεταίρω ανάλυση η οποία να μας αποδίδει αν η αύξηση της BAP οφείλεται καθαρά στη SR ή στη συνολική επίδραση της διατροφικής παρέμβασης η οποία ως στόχο είχε την συνολική μείωση του κάρδιο-μεταβολικού κινδύνου επομένως και της w/h ratio. Είναι γνωστό ότι στους ασθενείς με διαγνωσμένο ΜΣ τα συνολικά επίπεδα του οξειδωτικού stress του οργανισμού είναι πιο αυξημένα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό όπως και ότι το οξειδωτικό stress συντελεί σημαντικά στην εμφάνιση του ΜΣ (86). Επίσης, Θα μπορούσε κάλλιστα να ειπωθεί ότι η σχέση ΜΣ και οξειδωτικού stress είναι αμφίδρομη από τη στιγμή που ο λιπώδης ιστός μέσω της παραγωγής συγκεκριμένων κυτοκινών συμβάλλει στη συνολική οξείδωση του οργανισμού αλλά και από το γεγονός ότι ασθενείς με ΜΣ παρουσιάζουν μειωμένη δράση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών (87). Στη εν λόγω μελέτη αξιολογήσαμε το βαθμό οξείδωσης των ασθενών μετρώντας την οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (ox-LDL) πριν και μετά την παρέμβαση. Η ox-LDL εκτός από δείκτη αξιολόγησης του οξειδωτικού stress αποτελεί και προγνωστικό δείκτη της καρδιαγγειακού ρίσκου όχι μόνο στο ΜΣ αλλά μεταξύ και του γενικού πληθυσμού (88). Ένα από τα σημαντικά ευρήματά μας είναι ότι μετά την παρέμβαση οι ασθενείς που λάμβαναν τρόφιμα ειδικά συμπληρωμένα με SR εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ox-LDL σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Εδώ αξίζει να αναφέρουμε ότι η μειωμένη ox-LDL αποκλειστικά στην ομάδα Stevia υποδεικνύει την πιθανή αντιοξειδωτική δράση των γλυκοσιδών της SR. Άλλωστε στους ασθενείς με ΜΣ όπου οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί υπολειπονται (48) ο πιο πιθανός μηχανισμός ώστε να μειωθεί το συνολικό φορτίο οξείδωσης είναι η συμβολή ενός δραστικά αντιοξειδωτικού μέσου όπου στην εν λόγω έρευνα θα μπορούσε να οφείλεται κατά κύριο λόγο στον εμπλουτισμό με SR της διατροφής των εθελοντών της ομάδα παρέμβασης. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα των Shivanna και συν. οι οποίοι έχουν δείξει ότι το ο εμπλουτισμός της τροφής με SR σε διαβητικούς ποντικούς μειώνει έως και 30% την ηπατική οξείδωση (37). Φυσικά, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η SR μειώνει ή ρυθμίζει την οξείδωση δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστός. Χαρακτηριστικά στα αποτελέσματά μας προκύπτει ότι η σχέση IL-6 και BAP είναι ανάλογη πριν και μετά την παρέμβαση. Η IL-6 εκτός του ότι αποτελεί μία προ-φλεγμονώδη κυτοκίνη

είναι ακόμη ένας δείκτης ο οποίος κλινικά αλλά και ερευνητικά χρησιμοποιείται στη αξιολόγηση της χαμηλής έντασης φλεγμονής που λαμβάνει χώρα στο ΜΣ (89). Η κλινική αξία της IL-6 σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η BAP, όπως έχει είδη αναφερθεί παραπάνω αποτελεί δείκτη οστικής παραγωγής, μας προσανατολίζουν στο συμπέρασμα ότι η πιθανή ρύθμιση της φλεγμονής στην ομάδα παρέμβασης μπορεί να συνοδευόταν από οστική παραγωγή κάτι το οποίο θα μπορούσε να ευσταθεί αν ανακαλέσουμε το ρόλο που παίζει η IL-6 ως ρυθμιστής του μονοπατιού RANKL/RANK/OPG διαφοροποιώντας τις οστεοκλάστες και ενεργοποιώντας την οστική απορρόφηση (90). Αν και ο συσχετισμός είναι σημαντικός αφορά στο σύνολο του πληθυσμού πριν και μετά την παρέμβαση με αποτέλεσμα να μην μας δίνει τη δυνατότητα να μπορούμε να αποδώσουμε απόλυτο συσχετισμό με τη χρήση της SR ή αν οφείλεται στο σύνολο της διατροφικής παρέμβασης. Σε κάθε περίπτωση όμως επειδή η εν λόγω μελέτη αφορά πληθυσμό με διαγνωσμένο ΜΣ το οποίο αυτομάτως αυξάνει το επίπεδο της συνολικής φλεγμονής ο συσχετισμός και μόνο ότι η φλεγμονή μειώνεται μετά από την παρέμβαση δίνει την προοπτική για περεταίρω μελέτη στοχευόμενα στη SR και στις αντιφλεγμονώδεις δράσεις τις. Επιπλέον, αρνητικό συσχετισμό εμφανίζει η Λεπτίνη με τη P1NP. Η λεπτίνη αποτελεί ακόμη μια λιποκυτοκίνη την οποία η ερευνητική βιβλιογραφία θέλει να παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης, του λιπώδους ιστού αλλά και στη διατήρηση του μυϊκού ιστού. Ενώ εξ ορισμού η λεπτίνη είναι μια ορμόνη αποτελούμενη από πεπτιδία, βάση της στερεοχημικής της διάταξης και με τον τρόπο που οι τέσσερις α-έλικες αναδιπλώνονται, την κάνει να μοιάζει περισσότερο με κυτοκίνη παρόμοια της IL-2 το οποίο σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι υποδοχείς της λεπτίνης (*lep*^r) είναι ομόλογοι με εκείνους των κυτοκινών τύπου 1 καθιστά τη λεπτίνη περισσότερο ως κυτοκίνη (91). Όντως η λεπτίνη συμβάλλει στο φαινόμενο της χρόνιας φλεγμονής που χαρακτηρίζει το ΜΣ αλλά αυτή η σχέση φαίνεται ότι ισχύει υπό την προϋπόθεση της ύπαρξης αντίστασης στη λεπτίνη με αποτέλεσμα η λεπτίνη να συσσωρεύεται στην περιφέρεια και να δρα στους περιφερικούς ιστούς. Παρόμοιες φλεγμονώδεις δράσεις της λεπτίνης έχουν επιβεβαιωθεί σε ποντικούς με έλλειψη του υποδοχέα της λεπτίνης όπου παρά το γεγονός ότι είναι παχύσαρκοι η αθηροσκλήρωση των αγγείων τους είναι αρκετά περιορισμένη. Ενώ σε ανθρώπους τα επίπεδα λεπτίνης φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (92). Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφέρουμε όμως ότι οι ποντικοί χωρίς υποδοχείς λεπτίνης έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα και ότι η

θεραπεία με λεπτίνη την αυξάνει, κάτι το οποίο φαίνεται να συνάδει με την παρατήρησή μας, ότι στον πληθυσμό μας μετά την παρέμβαση η λεπτίνη συσχετιζόταν θετικά με την οστική παραγωγή (LEPTIN/P1NP $\rho=0.680$, $p<0.1$). Παραμένοντας στη λεπτίνη τα αποτελέσματα μας έρχονται να επιβεβαιώσουν μια άρρηκτη σχέση η οποία έχει μελετηθεί εκτενώς στην ερευνητική βιβλιογραφία: τη σχέση λεπτίνης και αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα αποτελέσματα μας υποδεικνύουν τη θετική σχέση μεταξύ λεπτίνης και της κλίμακας αξιολόγησης της αντίστασης της ινσουλίνης (Homeostasis Model Assessment of IR, HOMA-IR) (LEPTIN/HOMA-IR $\rho=0.697$, $p<0.1$). Στην παρούσα μελέτη επιλέξαμε να αξιολογήσουμε την αντίσταση στην ινσουλίνη μετρώντας την HOMA-IR η οποία φαίνεται να αποτελεί μία από τις πιο εφικτές στην κλινική πράξη αλλά και καθολικά αποδεκτές μεθόδους αξιολόγησης της αντίστασης στην ινσουλίνη (93). Στη σχέση λεπτίνης HOMAR-IR δεν υπήρξε καμία αλλαγή μετά την παρέμβαση για καμία από τις δύο ομάδες πράγμα το οποίο θα μπορούσε πιθανώς να εξηγηθεί λόγω της μικρής διαφοράς βάρους στην ομάδα ελέγχου πριν και μετά την παρέμβαση αλλά όχι και για την ομάδα που λάμβανε τα συμπληρωμένα τρόφιμα με SR στην οποία όπως έχουμε είδη αναλύσει παραπάνω υπήρξε σημαντική διαφορά στο λόγο w/h. Η επόμενη σημαντική λιποκίνη που μας απασχόλησε στη συγκεκριμένη μελέτη είναι η αδιπονεκτίνη. Η αδιπονεκτίνη παράγεται από τα λιποκύτταρα και ενώ είναι η πολυπληθέστερη λιποκυτοκίνη στον ανθρώπινο σώμα (94) σε αντίθεση με τις υπόλοιπες κυτοκίνες όπως την TNF- α και την λεπτίνη τα επίπεδά της μειώνονται σημαντικά στην παχυσαρκία, στο ΜΣ, στην ύπαρξη σοβαρής ίνσουλινο-αντίστασης και στον προ-διαβήτη (95). Επίσης, η υψηλού μοριακού βάρους ισομορφή της έχει σημαντικά συσχετιστεί με αντιδιαβητικές, αντιφλεγμονώδεις και αντι-ισχαιμικές ιδιότητες (96). Συνεπάγεται λοιπόν, ότι και στους ασθενείς με ΜΣ οποιαδήποτε αυξητική μεταβολή των επιπέδων της αδιπονεκτίνης μπορεί εν δυνάμει να συντελέσει προστατευτικά στις καρδιομεταβολικές επιπτώσεις του ΜΣ. Στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στην ομάδα ελέγχου αυξήθηκαν σημαντικά μετά την παρέμβαση ($p=0.05$) αλλά στην ομάδα που λάμβανε τα ειδικά συμπληρωμένα τρόφιμα με SR υπήρξε σημαντική μείωση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης μετά την παρέμβαση ($p=0.018$). Ένα αρκετά οξύμωρο αποτέλεσμα το οποίο χρήζει ιδιαίτερου ενδιαφέροντος και ανάλυσης. Ξεκινώντας από την ομάδα ελέγχου θα πρέπει να τονίσουμε ότι λάμβανε αποκλειστικά τη διατροφική παρέμβαση η οποία είχε βασιστεί στην κάρδιο-προστατευτική Μεσογειακή Διατροφή. Στόχος της διατροφικής παρέμβασης είναι η

βελτίωση των παραγόντων κινδύνου που απαρτίζουν το ΜΣ και στην προκειμένη περίπτωση η αύξηση της αδιπνονεκτίνης μπορεί να αποτέλεσε απόρροια της συνολικής βελτίωσης της αναλογίας λιπώδους προς το μυϊκό ιστό και πιο συγκεκριμένα μια πιθανή μείωση του σπλαχνικού λίπους η οποία δεν μπορούσε να ανιχνευτεί ωστόσο από το λόγο w/h στην ομάδα ελέγχου. Σε αυτήν την περίπτωση θα ήταν άκρως βοηθητικό αν είχαμε προνοήσει την αξιολόγηση της σύστασης σώματος μέσω μιας αξιόπιστης απεικονιστικής μεθόδου όπως της απορροφησιμετρίας ακτινών Χ διπλής ενέργειας (DEXA). Αντίθετα με την ομάδα ελέγχου, ο λόγος w/h ο οποίος όπως έχουμε είδη αναλύσει παραπάνω μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα της SR, στην οποία όμως σημειώθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της αδιπνονεκτίνης μετά την παρέμβαση. Με μια πρώτη ματιά τα μειούμενα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης ως γενική παρατήρηση θα μπορούσαν να θεωρηθούν ένα αρνητικό εύρημα σε σχέση με το ΜΣ και τον προστατευτικό ρόλο που παίζει η αδιπνονεκτίνη λόγω της αντι-αθηρωματικής και αντιφλεγμονώδους δράσης της (97). Όμως με μία δεύτερη ανάγνωση τα μειούμενα επίπεδα αδιπνονεκτίνης στην ομάδα που λάμβανε SR θα μπορούσαν αν ερμηνευτούν ως μια ομοιοστατική απάντηση του σώματος λόγω της βελτιούμενης φλεγμονής η οποία όπως έχουμε αναφέρει παραπάνω πιθανόν να οφείλεται στο υψηλό φορτίο των αντιοξειδωτικών στοιχείων της SR. Μια τέτοια εξήγηση είναι πιθανό να ευσταθεί αν λάβουμε υπόψη τη μελέτη των Canusoğlu και συν. η οποία έδειξε ότι τα επίπεδα αδιπνονεκτίνης αυξάνονται σημαντικά ως αντισταθμιστικός μηχανισμός του σώματος αφού πρώτα έχει εδραιωθεί η νόσος και συνεχίζουν να αυξάνονται αναλογικά με το μέγεθος της φλεγμονής και της αθηροσκλήρωσης (98). Επομένως, στη μελέτη μας η τα μειούμενα επίπεδα αδιπνονεκτίνης θα μπορούσαν αντανakλούν την βελτίωση της προερχόμενης φλεγμονής του ΜΣ λόγω της συνδυαστικής παρέμβαση διατροφής και SR. Φυσικά αν λάβουμε υπόψη το γεγονός ότι στην ομάδα SR στην οποία υπήρξε σημαντική μείωση του λόγου w/h δεν υπήρχε σημαντική μείωση του BMI σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η ερευνητική βιβλιογραφία έχει δείξει ότι η απώλεια βάρους συνδέεται με αύξηση επιπέδων της αδιπνονεκτίνης θα μπορούσαμε να δεχτούμε ακόμη μια αιτία για την οποία τα επίπεδα αδιπνονεκτίνης μειώθηκαν στο δικό μας δείγμα (99).

7.1. Περιορισμοί της Μελέτης

Η εν λόγω μελέτη αν και αποτελεί μια από τις πρώτες προσπάθειες διερεύνησης των επιδράσεων των γλυκοσιδών της Stevia στον οστικό μεταβολισμό ενός πληθυσμού με καρδιομεταβολικές διαταραχές χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένους σχεδιαστικούς περιορισμούς. Καταρχάς, από τη στιγμή που στρατολογήσαμε ως μοναδικό θεραπευτικό μέσο τη διατροφή στην παρέμβαση, σημαντική προϋπόθεση αποτελεί ο χρόνος διάρκειας της και η παρακολούθηση όπου στη δική μας μελέτη περιοριστήκαμε στους 6 μήνες. Κατά δεύτερον αρκετά από τα ευρήματά μας τα οποία συνηγορούν ως προς την αντιφλεγμονώδη/αντιοξειδωτική επίδραση της SR ή του συνδυασμού SR και μεσογειακής διατροφής στερούνται απεικονιστικής αξιολόγησης στον αρχικό σχεδιασμό της παρέμβασης. Είναι γνωστό ότι η DEXA αποτελεί golden standard για τη γρήγορη αλλά και με χαμηλό ποσοστό σφάλματος αξιολόγηση τόσο της οστικής πυκνότητας όσο και της συνολικής σύστασης σώματος (αναλογία μυϊκού και λιπώδους ιστού). Παρόλα αυτά οφείλουμε να αναγνωρίσουμε ότι η εν λόγω μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη με κεντρικό ερευνητικό ενδιαφέρον την οστεοπόρωση και τη σαρκοπενία. Επιπλέον, οφείλουμε να αναγνωρίσουμε το μικρό πληθυσμό της μελέτης ο οποίος επηρεάζει άμεσα την έκβαση της στατιστικής ανάλυσης. Άλλωστε, οι περισσότεροι συσχετισμοί που παρατηρήθηκαν στην εν λόγω μελέτη θα είχαν μια πιθανόν διαφορετική στατιστική σημαντικότητα αν το δείγμα της μελέτης μας ήταν μεγαλύτερο αρχικά. Τέλος η παράλειψη μέτρησης της οστεοκαλσίνης και των δεικτών οστικής απορρόφησης στον πληθυσμό μας περιορίσε τη δυνατότητα να συσχετίσουμε περισσότερο τη σχέση μεταξύ των παραγόντων ΜΣ και του οστού.

8. Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη *in vivo* προσπάθεια διερεύνησης των επιδράσεων της SR στον οστικό μεταβολισμό αλλά και στο ΜΣ. Παρά τους περιορισμούς της μελέτης, τα αποτελέσματα μας υποδεικνύουν προς δύο βασικές ερευνητικές κατευθύνσεις. Πρώτον, ενισχύουν τα είδη υπάρχοντα ευρήματα για την αντιφλεγμονώδη δράση τόσο της μεσογειακής διατροφής όσο και του φυτού *Stevia rebaudiana Bertoni*. Δεύτερον, επιβεβαιώνουν την ερευνητική βιβλιογραφία σε ότι αφορά τη σχέση οστού, λιπώδους ιστού και παχυσαρκίας και δημιουργούν την ανάγκη για περεταίρω μελέτη των πιθανών ρυθμιστικών μηχανισμών που συντελούν στην επικοινωνία μεταξύ οστού και λιπώδους ιστού, με στόχο την κατανόηση της πολύπλοκης παθοφυσιολογίας του μεταβολικού συνδρόμου αλλά και της παχυσαρκίας με αποτέλεσμα την πιθανή δημιουργία νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων της αιτίας της φονικής τετράδας.

9. Βιβλιογραφία

1. Zhou J, Zhang Q, Yuan X, Wang J, Li C, Sheng H, et al. Association between metabolic syndrome and osteoporosis: a meta-analysis. *Bone*. 2013 Nov;57(1):30-5.
2. Ducy P. The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. *Diabetologia*. 2011 Jun;54(6):1291.
3. Ormsbee MJ, Prado CM, Ilich JZ, Purcell S, Siervo M, Folsom A, et al. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health. *J Cach Sarc Musc*. 2014 Sep;5(3):183-92.
4. Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX®: It's time to consider "sarcopenia". *J Clin Densitom*. 2009 Oct;12(4):413-6.
5. Issa R, Griffin T. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2012 Jan;2(1):17470.
6. Zanatta LC, Boguszewski CL, Borbaand VZ, Kulak CA. Osteocalcin, energy and glucose metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Jul;58(5):444-51.
7. Roubenoff R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. *Obes Res*. 2004 Jun;12(6):887-8.
8. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008 Sep;337:a1344.
9. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Card*. 2011 Mar;57(11):1299-313.
10. Cohen AM, Teitelbaum A, M. Balogh M, Groen JJ. Effect of interchanging bread and sucrose as main source of carbohydrate in a low fat diet on the glucose tolerance curve of healthy volunteer subjects. *Am J Clin Nutr*. 1966 Jul;19(1):59–62.
11. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA*. 2004 Aug;292(8):927–34.

12. Lê KA, Ith M, Kreis R, Faeh D, Bortolotti M, Tran C, et al. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2009 Apr;89(6):1760–5.
13. Mitka M. AHA: Added sugar not so sweet. *JAMA* 2009 Oct;302(16):1741–2.
14. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite*. 2010 Aug;55(1):37–43.
15. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka" mie-Hyperurika" miesyndrom. *Zentralblatt für innere Medizin*. 1923;44:105-27. German.
16. Vague J. Sexual differentiation. A factor affecting the forms of obesity. *Presse Medicale*. 1947;30:S39–S40.
17. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607.
18. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med*. 2006 May;23(5):469-80.
19. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005 Apr;365(9468):1415-28.
20. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1769-78.
21. Alberti KG, Zimmet PF. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998 Jul;15(7):539-53.
22. Grundy SM. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. *Metabolic Syndrome Pandemic. Brief Review* 2008. 2008;28:629-36.
23. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014.
24. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin*. 2004 Jun;33(2):351-75.
25. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in

- the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Int Med*. 2003 Feb;163(4):427-36.
26. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diab Care*. 2004 Mar;27(3):788-93.
 27. Anagnostis P. Metabolic syndrome in the Mediterranean region: Current status. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Jan;16(1):72-80.
 28. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005 Nov;46(11):2347-55.
 29. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 May;288(5):H2031-41.
 30. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018 Jan;36(1):14-20.
 31. Utzschneider KM, Kahn SE. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;91(12):4753–61.
 32. Ragheb R, Medhat AM. Mechanisms of fatty acid-induced insulin resistance in muscle and liver. *J Diabetes Metab*. 2011 May ;2(127):1-6.
 33. Borst SE. The role of TNF- α in insulin resistance. *Endocr*. 2004 Mar ;23(2-3):177-82.
 34. Ahmad F, Goldstein BJ. Effect of tumor necrosis factor- α on the phosphorylation of tyrosine kinase receptors is associated with dynamic alterations in specific protein-tyrosine phosphatases. *J Cell Biochem*. 1997 Jan;64(1):117-27.
 35. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009 Jun;20(3):182-9.
 36. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *Int J Med Sci*. 2016;13(1):25-8.
 37. Weiss TW, Arnesen H, Seljeflot I. Components of the interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome,

- endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Metabolism*. 2013 Jul;62(7):1008-13.
38. Stenlöf K, Wernstedt I, Fjällman T, Wallenius V, Wallenius K, Jansson JO. Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2003 Sep;88(9):4379-83.
 39. Dong M, Ren J. What fans the fire: insights into mechanisms of leptin in metabolic syndrome-associated heart diseases. *Current Pharm Des*. 2014 Feb;20(4):652-8.
 40. Thøgersen AM, Söderberg S, Jansson JH, Dahlén G, Boman K, Nilsson TK, et al. Interactions between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004 Feb;11(1):33-40.
 41. Madeira I, Bordallo MA, Rodrigues NC, Carvalho C, Gazolla F, Collett-Solberg P, et al. Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 Feb;61(1):7-13.
 42. Myers Jr MG, Heymsfield SB, Haft C, Kahn BB, Laughlin M, Leibel RL, et al. Defining clinical leptin resistance-challenges and opportunities. *Cell Metabol*. 2012 Feb;15(2):150-6.
 43. Correia ML, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diab Ob Metabol*. 2006 Nov;8(6):603-10.
 44. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006 Jul;116(7):1784-92.
 45. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*. 2009 Nov;91(1):258S-61S.
 46. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. The relationship between metabolic syndrome and osteoporosis: a review. *Nutrients*. 2016 Jun ;8(6):347.
 47. Von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: The Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int*. 2007 Oct;18(10):1337-44.
 48. Kim HY, Choe JW, Kim HK, Bae SJ, Kim BJ, Lee SH, Koh JM, Han KO, Park HM, Kim GS. Negative association between metabolic syndrome and bone

- mineral density in Koreans, especially in men. *Calcif Tissue Int.* 2010 May;86(5):350-8.
49. Wang D, Liu N, Gao Y, Li P, Tian M. (2014), Association between metabolic syndrome and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese peoples. *Cell Biochem Biophys.* 2014 Nov;70(2):1297–303.
 50. Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population-based US sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4161-4.
 51. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med.* 2011 Nov;124(11):1043-50.
 52. Greco EA, Fornari R, Rossi F, Santiemma V, Prossomariti G, Annoscia C, et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract.* 2010 May;64(6):817–20.
 53. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2548-56.
 54. Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J, Magosin S, Stephens T, Heiman ML, et al. Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996 Nov;228(3):733–8.
 55. Driessler F, Baldock PA. Hypothalamic regulation of bone. *J Mol Endocrinol.* 2010 Oct;45(4):175–81.
 56. Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond. *Arch Biochem Biophys.* 2014 Nov;561:137-46.
 57. Khan SM, Hamnvik OP, Brinkoetter M, Mantzoros CS. Leptin as a modulator of neuroendocrine function in humans. *Yonsei Med J.* 2012 Jul;53(4):671–9.
 58. Pralong FP, Roduit R, Waeber G, Castillo E, Mosimann F, Thorens B, et al. Leptin inhibits directly glucocorticoid secretion by normal human and rat adrenal gland. *Endocrinology.* 1998 Oct;139(10):4264-8.
 59. Montagnani A. Bone anabolics in osteoporosis: Actuality and perspectives. *World J Orthop.* 2014 Jul;5(3):247-54.
 60. Lawson EA, Miller KK, Bredella MA, Phan C, Misra M, Meenaghan E, et al. Hormone predictors of abnormal bone microarchitecture in women with anorexia nervosa. *Bone.* 2010 Feb;46(2):458-63.

61. Caffarelli C, Alessi C, Nuti R, Gonnelli S. Divergent effects of obesity on fragility fractures. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1629-1636.
62. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *JACC*. 2008 Oct;52(15):1201-10.
63. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med*. 2007 Jul;357(3):266-81.
64. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005 May;293(18):2257-64.
65. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ*. 1994 Apr;308(6936):1081-2.
66. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23.
67. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2012 Aug;29(8):142-50.
68. Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology?. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Dec;6(1):12.
69. Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *Am J Clin Nutr*. 1998 Jun;67(6):1232-6.
70. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Apr;86(4):1633-7.
71. Konoshima T, Takasaki M. Cancer-chemopreventive effects of natural sweeteners and related compounds. *Pure Appl Chem*. 2002 Jan;74(7):1309-16.
72. MacNeil JD. The joint food and agriculture organization of the United Nations/World Health Organization Expert Committee on Food Additives and

- its role in the evaluation of the safety of veterinary drug residues in foods. AAPS. 2005 Jun;7(2):E274-80.
73. Mohd-Radzman NH, Ismail WI, Adam Z, Jaapar SS, Adam A. Potential roles of *Stevia rebaudiana* Bertoni in abrogating insulin resistance and diabetes: a review. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:718049. Epub 2013 Nov 12.
 74. Shivanna N, Naika M, Khanum F, Kaul VK. Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of *Stevia rebaudiana*. Journal Diabetes Complications. 2013 Mar-Apr;27(2):103-13.
 75. Suzuki H, Kasai T, Sumihara M, Sugisawa H. Influence of oral administration of stevioside on levels of blood glucose and liver glycogen of intact rats. J Agricultural Chem Society Japan. 1977;51(3):171-3.
 76. Wang Z, Xue L, Guo C, Han B, Pan C, Zhao S, et al. Stevioside ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and adipose tissue inflammation by downregulating the NF- κ B pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2012 Jan;417(4):1280-5.
 77. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. Arch Biochem Biophys. 2008 May;473(2):139-46.
 78. Look AHEAD Research Group. Long term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: four year results of the Look AHEAD trial. Arch Int Med. 2010 Sep;170(17):1566-75.
 79. Ginty F, Cavadini C, Michaud PA, Burckhardt P, Baumgartner M, Mishra GD, Barclay DV. Effects of usual nutrient intake and vitamin D status on markers of bone turnover in Swiss adolescents. Eur J Clin Nutr. 2004 Sep;58(9):1257-65.
 80. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell. 2007 Aug;130(3):456-469.
 81. Reinehr T, Roth CL. A new link between skeleton, obesity and insulin resistance: relationships between osteocalcin, leptin and insulin resistance in obese children before and after weight loss. Int J Obes. 2010 May;34(5):852-8.

82. Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, Thomas N, Paul TV. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J Endocr Metab.* 2016 Nov;20(6):846-52.
83. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Obesity.* 2007 May;15(5):1061-7.
84. Murray S. Is waist-to-hip ratio a better marker of cardiovascular risk than body mass index?. *CMAJ.* 2006 Jan;174(3):308.
85. Orimo H. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. *J Nippon Med Sch.* 2010;77(1):4-12.
86. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 May;24(5):816-23.
87. Palmieri VO, Grattagliano I, Portincasa P, Palasciano G. Systemic oxidative alterations are associated with visceral adiposity and liver steatosis in patients with metabolic syndrome. *Journal Nutr.* 2006 Dec;136(12):3022-6.
88. Holvoet P, Keyzer DD, Jacobs Jr D. Oxidized LDL and the metabolic syndrome. *Future Lipidol.* 2008 Dec;3(6):637-49.
89. Marsland AL, McCaffery JM, Muldoon MF, Manuck SB. Systemic inflammation and the metabolic syndrome among middle-aged community volunteers. *Metabolism.* 2010 Dec;59(12):1801-8.
90. Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, Levine AC. Cross-talk between the interleukin-6 and prostaglandin E2 signaling systems results in enhancement of osteoclastogenesis through effects on the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) ligand/RANK system. *Endocrinology.* 2005 Apr;146(4):1991-8.
91. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *Journal Am Soc of Nephrol.* 2004 Nov;15(11):2792-800.
92. Hasty AH, Shimano H, Osuga JI, Namatame I, Takahashi A, Yahagi N, et al. Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem.* 2001 Oct;276(40):37402-8.

93. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2007 Nov;91(6):1063-77.
94. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995 Nov;270(45):26746-9.
95. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003 Apr;46(4):459-69.
96. Sente T, Van Berendoncks AM, Hoymans VY, Vrints CJ. Adiponectin resistance in skeletal muscle: pathophysiological implications in chronic heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Jun;7(3):261-74.
97. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*. 2003 Mar;148(3):293-300.
98. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(19):2300-9.
99. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug;86(8):3815-9.