



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ - ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Γ. ΚΡΕΑΤΣΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Σχέση Καρδιο-Μεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου

με την Οστική Υγεία

σε Μετεμμηνοπαυσιακές Γυναίκες»

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ Α. ΠΛΙΑΤΣΙΚΑ

ΙΑΤΡΟΣ - ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2015

**Θέμα: «Σχέση Καρδιο-Μεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου με την Οστική Υγεία σε
Μετεμμηνοπαυσιακές Γυναίκες»**

Ημερομηνία αίτησης της υποψήφιας διδάκτορος: 26/01/2011

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 30/06/2011

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1. **Πανουλής Κωνσταντίνος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ (επιβλέπων)
2. **Λαμπρινουδάκη Ειρήνη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
3. **Αντωνίου Αριστείδης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ημερομηνία ορισμού του θέματος: 13/07/2011

Ημερομηνία κατάθεσης 1^{ης} προόδου: 04/07/2012

Ημερομηνία κατάθεσης 2^{ης} προόδου: 21/06/2013

Ημερομηνία κατάθεσης 3^{ης} (τελικής) προόδου: 21/05/2014

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 21/09/2015

Ημερομηνία ορισμού Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 30/09/2015

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

1. **Πανουλής Κωνσταντίνος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
2. **Λαμπρινουδάκη Ειρήνη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
3. **Αντωνίου Αριστείδης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
4. **Κρεατσάς Γεώργιος**, Καθηγητής Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
5. **Ρίζος Δημήτριος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Κλινικής Χημείας και Κλινικής Βιοχημείας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
6. **Αραβαντινός Λέων**, Επίκουρος Καθηγητής Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
7. **Σταματελόπουλος Κίμων**, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Υποστήριξη Διδακτορικής Διατριβής στις 11/11/2015 με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ»

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Σφηκάκης Πέτρος

Η ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Βασιλοπούλου Ελένη

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

« Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἱστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσιν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ
ξυγγραφὴν τήνδε. «

» Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λουπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υιοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. «

» Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξιν. «

» Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενί αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. «

» Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. «

» Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. «

» Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἕξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. «

» Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιεόντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. Παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων. »

*Στην οικογένειά μου,
σε αυτή μέσα στην οποία μεγάλωσα
και σε αυτή την οποία εγώ θα μεγαλώσω*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	σελίδες
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	1
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	13
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	21
A. ΟΣΤΟΥΝ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ	23
A1. Εισαγωγή	23
A2. Στοιχεία φυσιολογίας	24
A3. Οστική ανακατασκευή	28
A4. Ρυθμιστικοί μηχανισμοί οστικής ανακατασκευής	33
A5. Δείκτες οστικού μεταβολισμού	42
A6. Οστική πυκνότητα και οστική αντοχή	49
A7. Μέτρηση οστικής πυκνότητας	52
A8. Κορυφαία οστική μάζα	58
A9. Οστεοπόρωση και οστεοπενία	60
A10. Παθοφυσιολογία οστεοπόρωσης	64
A11. Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση	70
B. ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ	73
B1. Εισαγωγή	73
B2. Στοιχεία παθοφυσιολογίας	74
B3. Αντίσταση στην ινσουλίνη	76
B4. Δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού	80
B5. Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα	86
B6. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου	88
B7. Παράγοντες και δείκτες καρδιομεταβολικού κινδύνου	90
B8. Το Μεταβολικό Σύνδρομο	96
Γ. ΣΥΝΔΕΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	107
Γ1. Εισαγωγή	107
Γ2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά	111
Γ3. Κάπνισμα	113
Γ4. Κατανάλωση αλκοόλ	114
Γ5. Διατροφικές συνήθειες	117
Γ6. Σωματική δραστηριότητα	122
Γ7. Συνθήκες διαβίωσης	123

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	σελίδες
Γ8. Συννοσηρότητες	126
Γ9. Σωματομετρικά χαρακτηριστικά	128
Γ10. Σωματική ανάπτυξη σε νεαρή ηλικία	135
Γ11. Αγγειακή δυσλειτουργία	142
Γ12. Ορμονική σύνδεση μεταβολισμού οστών και ενέργειας	158
Γ13. Ο ρόλος της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες	181
Γ14. Γενετική και κυτταρική σύνδεση	194
Γ15. Φαρμακοθεραπεία	212
Γ16. Εμμηνόπαυση	232
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	247
1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	249
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	253
2.1 Ασθενείς	253
2.2 Δημογραφικά χαρακτηριστικά, συνήθειες και ατομικό αναμνηστικό	257
2.3 Σωματομετρικές μετρήσεις και μετρήσεις αρτηριακής πίεσης	260
2.4 Μετρήσεις οστικής πυκνότητας	261
2.5 Βιοχημικές μετρήσεις	262
2.6 Μεταβολικό Σύνδρομο	264
2.7 Στατιστική ανάλυση	265
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	269
3.1 Περιγραφικά	269
3.2 Συσχετίσεις	279
3.3 Συγκρίσεις ανά κατηγορία οστικής πυκνότητας	288
3.4 Απλή Γραμμική Παλινδρόμηση	301
3.5 Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση	322
3.6 Πολυωνυμική Λογαριθμιστική Παλινδρόμηση	343
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	359
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	415
ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ABSTRACT	421
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	433
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	487

ΣΥΧΝΕΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ελληνικές

ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΟΜΣΣ	Οσφυϊκή Μοίρα Σπονδυλικής Στήλης
ΣΔτ2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Διεθνείς

ALP	(ολική) Αλκαλική Φωσφατάση
ΑροΑΙ	Απολιποπρωτεΐνη ΑΙ
ΑροΒ100	Απολιποπρωτεΐνη Β100
BMD	Bone Mineral Density (οστική πυκνότητα)
bsALP	bone specific ALP (σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης)
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
HbA1c	Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη Α1c
HDLc	High Density Lipoprotein cholesterol (HDL χοληστερόλη)
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IFG	Impaired Fasting Glucose (διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη μεταγευματικά)
LDLc	Low Density Lipoprotein cholesterol (LDL χοληστερόλη)
Lpa	Λιποπρωτεΐνη (α)
MetS	Μεταβολικό Σύνδρομο
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III
OPG	Osteoprotegerin (οστεοπροτεγερίνη)
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor κB Ligand
Tchol	Total cholesterol (ολική χοληστερόλη)
TG	Τριγλυκερίδια

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο:

ΠΛΙΑΤΣΙΚΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

Πατρώνυμο:

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ

Ημερομηνία γέννησης:

20 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 1978

Τόπος γέννησης:

ΑΘΗΝΑ

Υπηκοότητα:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

e-mail:

pliatsika@gmail.com

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- **Διδακτορική διατριβή (PhD)**

Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
(Αθήνα, 2011 - 2015)

- **Μετεκπαίδευση (Εξειδίκευση) στον Σακχαρώδη Διαβήτη**

Διαβητολογικό Κέντρο, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
(Αθήνα, 2013 - 2014)

- **Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα στην Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική (ΕΠΙ)**

Εθνικό Κέντρο Άμεσης Βοήθειας
(Αθήνα, 2012 - 2013)

- **Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών στη Βιοστατιστική (MSc)**

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Ιατρική Σχολή και Τμήμα Μαθηματικών)
και Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων (Τμήμα Μαθηματικών)
[Βαθμός πτυχίου: 9,5, Υπότροφος ΕΚΠΑ]
(Αθήνα, 2006 - 2009)

- **Πτυχίο Ιατρικής (MD)**

Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
[Βαθμός πτυχίου: 8,9, Υπότροφος ΙΚΥ]
(Αθήνα, 1997 - 2003)

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- **Αυτοαπασχολούμενη σε ιδιωτικό ιατρείο**
(Αθήνα, 2014 - παρόν)

- **Επιστημονική Συνεργάτις**
Διαβητολογικό Εργαστήριο, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
(Αθήνα, 2013 - παρόν)

- **Επιστημονική Συνεργάτις**
Ιατρείο Εμμηνόπαυσης - Οστεοπόρωσης, Β΄ Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «Αρεταίειο»
(Αθήνα, 2007 - παρόν)

- **Επιστημονική Συνεργάτις**
Τομέας Επιδημιολογίας και Βιοστατιστικής, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας
(Αθήνα, 2011 - 2012)

- **Ειδικευόμενη στην Παθολογία**
Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
(Αθήνα, 2008 - 2012)

- **Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου**
Π.Γ.Ν.Π. «Τζάνειο» / Κ.Υ. Γαλατά Τροιζηνίας
(Πειραιάς / Γαλατάς Τροιζηνίας, 2004 - 2005)

- **Επιμέλεια / συγγραφή ιατρικών άρθρων**
Εκδοτικός Οίκος «ΚΑΥΚΑΣ ΑΕ»
(Αθήνα, 2006 - 2007)

ΑΛΛΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

- Τακτικό Μέλος της «Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας» (2013 - παρόν)
- Τακτικό Μέλος της «Ελληνικής Εταιρείας Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης» (2013 - παρόν)
- Μετεκπαιδευτικά Σεμινάρια της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης «Υπέρταση: Θεωρία και Πράξη» (2012 - 2013)
- Educational Seminars on Diabetes - Cambridge University Hospitals / Διαβητολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος (Αθήνα μέσω live streaming, 2012)
- Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας στον Διαβήτη με τη Χρήση Διαδικτύου (Αθήνα, 2006 - 2008)
- BLS/AED Course - Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (Αθήνα, 2007)
- Σεμινάριο Διαχείρισης Βιοϊατρικής Τεχνολογίας - Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας (Αθήνα, 2006)
- «Expert Level» MS PowerPoint XP, MS Excel XP, MS Access XP - System Συμβουλευτική Α.Ε. [Πρόγραμμα Επαγγελματικής Κατάρτισης] (Αθήνα, 2004)
- Άριστη γνώση Αγγλικής γλώσσας (Proficiency in English, University of Cambridge)
- Άριστη γνώση χειρισμού ηλεκτρονικών υπολογιστών και λογισμικού στατιστικών πακέτων (Windows XP / Vista / 7, Microsoft Office, Χρήση Internet, Στατιστικά Πακέτα SPSS και Stata)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΓΚΡΙΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΑ

- Panoulis K, Christantoni E, **Pliatsika P**, Anagnostis P, Goulis DG, Kondi-Pafiti A, Armeni E, Augoulea A, Triantafyllou N, Creatsa M, Lambrinouadaki I. **Expression of Gonadal Steroid Receptors in the Ovaries of Post-Menopausal Women with Malignant or Benign Endometrial Pathology: a Pilot Study.** Gynecol Endocrinol 2015; 31:613-7. (PMID: 26036714)
- Varvarousi G, Chalkias A, Stefaniotou A, **Pliatsika P**, Varvarousis D, Koutsovasilis A, Xanthos T. **Intraarrest Rhythms and Rhythm Conversion in Asphyxial Cardiac Arrest.** Acad Emerg Med 2015; 22:518-24. (PMID: 25903291)
- Zoga M, Tzavellas E, Ioannidis A, Karaiskos D, Paparrigopoulos T, Liappas I, **Pliatsika P**, Nikolaou C, Chatzipanagiotou S. **Total Nitric Oxide and Inducible Nitric Oxide Synthase in Alcohol-dependent Individuals During Detoxification Therapy.** In Vivo 2014; 28:1175-1179. (PMID: 25398819)
- Zegaer BH, Ioannidis A, Babis G, Ioannidou V, Kossyvakis A, Bersimis S, Papaparaskevas J, Petinaki E, **Pliatsika P**, Chatzipanagiotou S. **Detection of Bacteria Bearing Resistant Biofilm Forms, by Using the Universal and Specific PCR is Still Unhelpful in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections.** Front Med (Lausanne) 2014; 1:30. (PMID: 25593905)
- Lambrinouadaki I, Flokatoula M, Armeni E, **Pliatsika P**, Augoulea A, Antoniou A, Alexandrou A, Creatsa M, Panoulis C, Dendrinou S, Papacharalambous X. **Vertebral Fracture Prevalence Among Greek Healthy Middle-Aged Postmenopausal Women: Association with Demographics, Anthropometric Parameters and Bone Mineral Density.** Spine J 2015; 15:86-94. (PMID: 25106754)
- Zoga M, Oulis P, Chatzipanagiotou S, Masdrakis VG, **Pliatsika P**, Boufidou F, Foteli S, Soldatos CR, Nikolaou C, Papageorgiou C. **Indoleamine 2,3-dioxygenase and Immune Changes Under Antidepressive Treatment in Major Depression in Females.** In Vivo 2014; 28:633-638. (PMID: 24982234)

- Vasileiou PV, Xanthos T, Barouxis D, Pantazopoulos C, Papalois AE, Lelovas P, Kotsilianou O, **Pliatsika P**, Kouskouni E, Iacovidou N. **Erythropoietin Administration Facilitates Return of Spontaneous Circulation and Improves Survival in a Pig Model of Cardiac Arrest.** Am J Emerg Med 2014; 32:871-7. (PMID: 24857249)
- Simou E, **Pliatsika P**, Koutsogeorgou E, Roumeliotou A. **Developing a National Framework of Quality Indicators for Public Hospitals.** Int J Health Plann Manage 2014; 29:e187-206. (PMID: 24474603)
- Simou E, **Pliatsika P**, Koutsogeorgou E, Roumeliotou A. **Quality Indicators for Primary Health Care: A Systematic Literature Review.** J Public Health Manag Pract 2015;21:E8-E16. (PMID: 24374361)
- Lambrinouadaki I, Tsouvalas E, Vakaki M, Kaparos G, Stamatelopoulos K, Augoulea A, **Pliatsika P**, Alexandrou A, Creatsa M, Karavanaki K. **Osteoprotegerin, Soluble Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand, and Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus.** Int J Endocrinol 2013; 2013:102120. (PMID: 24288529)
- Papalexopoulou K, Chalkias A, Dontas I, **Pliatsika P**, Giannakakos C, Papapanagiotou P, Aggelina A, Moumouris T, Papadopoulos G, Xanthos T. **Education and Age Affect Skill Acquisition and Retention in Lay Rescuers After a European Resuscitation Council CPR/AED Course.** Heart Lung 2014; 43:66-71. (PMID: 24246726)
- Varvaroussis DP, Kalafati M, **Pliatsika P**, Castrén M, Lott C, Xanthos T. **Comparison of Two Teaching Methods for Cardiac Arrhythmia Interpretation Among Nursing Students.** Resuscitation 2014; 85:260-5. (PMID: 24128798)
- Labos G, Trakakis E, **Pliatsika P**, Augoulea A, Vaggopoulos V, Basios G, Simeonidis G, Creatsa M, Alexandrou A, Iliodromiti Z, Kassanos D, Lambrinouadaki I. **Efficacy and Safety of DT56a (Femarelle) Compared to Hormone Therapy in Greek Postmenopausal Women.** J Endocrinol Invest 2013; 36:521-6. (PMID: 23563111)

- **Pliatsika P**, Antoniou A, Alexandrou A, Panoulis C, Kouskouni E, Augoulea A, Dendrinis S, Aravantinos L, Creatsa M, Lambrinouadaki I. **Serum Lipid Levels and Bone Mineral Density in Greek Postmenopausal Women.** Gynecol Endocrinol 2012; 28:655-60. (PMID: 22324476)
- Creatsa M, **Pliatsika P**, Kaparos G, Antoniou A, Armeni E, Tsakonias E, Panoulis C, Alexandrou A, Dimitraki E, Christodoulakos G, Lambrinouadaki I. **The Effect of Vitamin D Receptor BsmI Genotype on the Response to Osteoporosis Treatment in Postmenopausal Women: a Pilot Study.** J Obstet Gynaecol Res 2011; 37:1415-22. (PMID: 21651652)
- Chatzicharalampous C, Rizos D, **Pliatsika P**, Leonardou A, Hasiakos D, Zervas I, Alexandrou A, Creatsa M, Konidaris S, Lambrinouadaki I. **Reproductive Hormones and Postpartum Mood Disturbances in Greek Women.** Gynecolog Endocrinol 2011; 27:543-50. (PMID: 20653338)
- Lambrinouadaki I, Rizos D, Armeni E, **Pliatsika P**, Leonardou A, Sygelou A, Argeitis J, Spentzou G, Hasiakos D, Zervas I, Papadias C. **Thyroid Function and Postpartum Mood Disturbances in Greek Women.** J Affect Disord 2010; 121:278-82. (PMID: 19632726)
- Boufidou F, Lambrinouadaki I, Argeitis J, Zervas IM, **Pliatsika P**, Leonardou AA, Petropoulos G, Hasiakos D, Papadias K, Nikolaou C. **CSF and Plasma Cytokines at Delivery and Postpartum Mood Disturbances.** J Affect Disord 2009; 115:287-92. (PMID: 18708264)
- Falagas ME, Zarkadoulia EA, **Pliatsika PA**, Panos G. **Socioeconomic Status (SES) as a Determinant of Adherence to Treatment in HIV Infected Patients: A Systematic Review of the Literature.** Retrovirology 2008; 5:13. (PMID: 18241330)
- Ξυλωμένος Α, Πατεράκης Γ, Κακιάπουλος Γ, Τριανταφύλλης Μ, **Πλιάτσικα Π**, Τόλης Α. **Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο ως Πρώτο Κλινικό Σύμπτωμα σε Ασθενή με Ν. Hodgkin's: Παρουσίαση Περιστατικού.** Ιατρικό Βήμα 2010; 123:42-46.
- Λαμπρινουδάκη Ε, **Πλιάτσικα Π.** **Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών στην Κύηση και Γαλουχία.** Εντός του: Λυρίτης ΓΠ «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών», Hylonome Editions, Αθήνα 2013 (5η έκδοση), σελ. 119-127.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗ ΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Iacovidou N, Aggelina A, Papalois A, **Pliatsika P**, Douvanas A, Gkiokas G, Xanthos T. **Asynchronous Chest Compressions vs. Synchronous Improve 2-hour Survival in an Experimental Neonatal Piglet Model of Asphyxial Cardiac Arrest.** (Προφορική ανακοίνωση στο «The 4th International Congress of UENPS», Αθήνα, Δεκέμβριος 2014)
- Αγγελινά Α, Δουβανάς Α, Παπαλόης Α, **Πλιάτσικα Π**, Παπαπαναγιώτου Π, Συγγέλου Α, Γκιόκας Γ. **Η Ασύγχρονη Εφαρμογή Θωρακικών Συμπιέσεων / Εμφυσήσεων Βελτιώνει την Επιβίωση στις 2 Ώρες σε Μοντέλο Ασφυξίας σε Νεογνά Χοιρίδια.** (Προφορική ανακοίνωση στο «2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναζωογόνησης και Αντιμετώπισης Επείγοντος Περιστατικού», Αθήνα, Οκτώβριος 2014)
- Καραντουμάνης Δ, Κωνσταντινόπουλος Α, Γεωργίου Α, Γιαννακάκος Χ, Ζησάκη Β, Μιχοπούλου Χ, **Πλιάτσικα Π**, Γιαβή Σ, Δουλαρίδης Ν, Μανουσάκης Μ, Ξεπαπαδάκη Π, Παπαδόπουλος ΝΠ. **Φυσική Πορεία της IgE-Μεσολαβούμενης Αλλεργίας στο Γάλα Αγελάδας σε Ελληνικό Παιδιατρικό Πληθυσμό.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας», Αθήνα, Οκτώβριος 2014).
- Labos G, Trakakis E, **Pliatsika P**, Avgoulea A, Kassanos D, Labrinoudaki I. **DT56a (Femarelle) as an Alternative Treatment for Menopausal Symptoms: Efficacy and Safety Compared to Estrogen Progesterone Therapy (EPT) in Greek Postmenopausal Women.** (Προφορική ανακοίνωση στο «The 9th Athens Congress on Women's Health and Disease», Αθήνα, Αύγουστος 2014)
- Armeni E, Lambrinoudaki I, Flokatoula M, **Pliatsika P**, Avgoulea A, Antoniou A, Tourlakis D, Chatzivasiliou P, Panoulis C, Dendrinis S, Papacharalambous X. **Asymptomatic Vertebral Fractures in Greek Middle-Aged Women.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «The 9th Athens Congress on Women's Health and Disease», Αθήνα, Αύγουστος 2014)
- Iacovidou N, Aggelina A, Papalois A, Douvanas A, **Pliatsika P**, Xanthos T. **Asynchronous Chest Compressions Improve Survival in a Neonatal Piglet Model of Asphyxial Cardiac Arrest.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «22nd European Neonatal Workshop», Siena (Italy), Ιούνιος 2014)

- Vasileiou P, Xanthos T, Barouxis D, Pantazopoulos C, Papalois A, Lelovas P, Kotsilianou O, **Pliatsika P**, Kouskouni E, Iacovidou N. **Administration of Erythropoietin in a Swine Model of Prolonged Cardiac Arrest.** (Προφορική ανακοίνωση στο «Resuscitation 2014», Bilbao (Spain), Μάιος 2014)
- Σίμου Ε, **Πλιάτσικα Π**, Κουτσογεώργου Ε. **Δείκτες Ποιότητας Συστήματος Δευτεροβάθμιας Φροντίδας Υγείας.** (Προφορική ανακοίνωση στο «40^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο», Αθήνα, Μάιος 2014)
- Σίμου Ε, **Πλιάτσικα Π**, Κουτσογεώργου Ε. **Δείκτες Ποιότητας Συστήματος Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας.** (Προφορική ανακοίνωση στο «40^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο», Αθήνα, Μάιος 2014)
- Boufidou F, Zoga M, Oulis P, **Pliatsika P**, Fotelin S, Papadimitriou GN, Nikolaou C. **Immune Changes Related to Tryptophan Metabolism after Electroconvulsive Therapy (ECT) in Major Depressive Disorder (MDD) Patients.** (Προφορική ανακοίνωση στο «12th Psychoimmunology Expert Meeting», Günzburg (Germany), Μάρτιος 2014)
- Ζόγκα Μ, Ούλης Π, Μπουφίδου Φ, **Πλιάτσικα Π**, Μασδράκης Β, Νικολάου Χ. **Η CRP ως Δείκτης Κινδύνου για Καρδιαγγειακές Παθήσεις σε Ασθενείς με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή: ο Ρόλος της Έγκαιρης Αντικαταθλιπτικής Αγωγής.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κολλεγίου Εκπαίδευσης, Έρευνας, Πρόληψης και Θεραπείας Ψυχιατρικών Διαταραχών», Αθήνα, Οκτώβριος 2013)
- Ζόγκα Μ, Ούλης Π, Μπουφίδου Φ, **Πλιάτσικα Π**, Μασδράκης Β, Νικολάου Χ. **Η Ηλεκτροσπασμοθεραπεία Βελτιώνει τις Κλινικές Εκδηλώσεις ενώ δεν Μεταβάλλει τα Επίπεδα του Νευροτροφικού Παράγοντα BDNF στο Περιφερικό Αίμα σε Πάσχουσες από Καταθλιπτική Διαταραχή.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κολλεγίου Εκπαίδευσης, Έρευνας, Πρόληψης και Θεραπείας Ψυχιατρικών Διαταραχών», Αθήνα, Οκτώβριος 2013)
- Βελτσίστας Κ, Φλωροσκούφη Π, Ξυλωμένος Α, Γιαννακάκος Χ, Κολύβα Σ, **Πλιάτσικα Π.** **Μέτρηση Οστικής Πυκνότητας και Θεραπεία Οστεοπόρωσης στην Ελληνική Επαρχία.**

(Προφορική ανακοίνωση στο «39^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο», Αθήνα, Μάιος 2013)

- Παππά Κ, Παπαλεξοπούλου Κ, Τσάκωνας Ε, Γκαμπρέλα Ε, Καλογράνη Φ, Ξυλωμένος Α, Γιαννακάκος Χ, **Πλιάτσικα Π. Κοιλιακό Άλγος στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «7^ο Πολυθεματικό Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας», Πόρτο Χέλι, Ιούνιος 2012)
- Παπαλεξοπούλου Κ, Δοντάς Ι, **Πλιάτσικα Π**, Χαλκιάς Α, Αγγελινά Α, Μουμούρης Θ. **Διατήρηση Δεξιότητων Βασικής Υποστήριξης της Ζωής και Χρήσης του Αυτόματου Εξωτερικού Απινιδωτή στον Γενικό Πληθυσμό.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «1^ο Συνέδριο Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης», Αθήνα, Απρίλιος 2012)
- Labos G, Trakakis E, **Pliatsika P**, Avgoulea A, Vaggopoulos V, Kassanos D, Lambrinouadaki I. **Efficacy and Safety of Femarelle (DT56a) Compared to Estrogen Progesterone Replacement Therapy (EPT).** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «15th World Congress of Gynecological Endocrinology», Firenze (Italy), Μάρτιος 2012)
- Σίμου Ε, **Πλιάτσικα Π**, Ρουμेलιώτη Α, Κυριόπουλος Γ. **Συστήματα Αξιολόγησης, Αποτελεσματικότητας και Αποδοτικότητας Νοσοκομείων.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προαγωγής και Αγωγής Υγείας», Αθήνα, Νοέμβριος 2011)
- Σίμου Ε, **Πλιάτσικα Π**, Κυριόπουλος Γ, Ρουμελιώτη Α. **Συστήματα Αξιολόγησης Υπηρεσιών Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προαγωγής και Αγωγής Υγείας», Αθήνα, Νοέμβριος 2011)
- **Pliatsika P**, Tolis A, Giannakakos C, Koliva S, Panagiotopoulou D, Xilomenos A. **Presence of Gas Intravascularly and Intrahepatically in a Patient Initially Admitted as a Stroke: a Case of Possible Intestinal Ischemia.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «10th Congress of the European Federation of Internal Medicine / 17th Panhellenic Congress of Internal Medicine», Αθήνα, Οκτώβριος 2011)
- Daikou A, **Pliatsika P**, Xilomenos A, Papachristoforou E, Koliva S, Giannakakos C, Panagiotopoulou D, Tolis A. **Seasonality of Positive Blood Cultures in an Internal Medicine Department of a Tertiary Hospital.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «10th Congress of the

European Federation of Internal Medicine / 17th Panhellenic Congress of Internal Medicine», Αθήνα, Οκτώβριος 2011)

- Xilomenos A, **Pliatsika P**, Christou S, Koliva S, Giannakakos C, Panagiotopoulou D, Tolis A. **Fever, Hemiparesis and Aphasia as the Initial Symptoms of Neuro-sarcoidosis: a Case Report.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «10th Congress of the European Federation of Internal Medicine / 17th Panhellenic Congress of Internal Medicine», Αθήνα, Οκτώβριος 2011)
- Ξυλωμένος Α, Κόλλιας Α, Φιλιππίδης Φ, Οικονομοπούλου Κ, **Πλιάτσικα Π**, Προδρομίδου Κ, Παναγιώτου Θ, Μαρκάτος Χ, Κατσιγιάννης Α, Τόλης Α. **Έλεγχος της Αρτηριακής Υπέρτασης σε Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «2^ο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου», Λουτράκι Κορινθίας, Μάιος 2009)
- Lambrinouadaki I, Rizos D, Armeni E, **Pliatsika P**, Leonardou A, Sygelou A, Argeitis J, Spentzou G, Hasiakos D, Zervas I, Papadias C. **Antenatal Thyroid Function and Postpartum Mood Disturbances.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «12th European Congress of Endocrinology», Prague (Czech Republic), Απρίλιος 2010)
- Armeni E, Lambrinouadaki I, Rizos D, **Pliatsika P**, Leonardou A, Sygelou A, Argeitis J, Spentzou G, Hasiakos D, Zervas I, Papadias C. **Thyroid Function and Postpartum Mood Disturbances.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «14th World Congress of Gynecological Endocrinology», Firenze (Italy), Μάρτιος 2010)
- Xilomenos A, Kollias A, Katsigiannis A, Ikonopoulou K, Prodromidou K, Markatos C, **Pliatsika P**, Panagiotou T, Tolis A. **Hypertension Control among Patients with Type 2 Diabetes.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «3rd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome», Nice (France), April 2009)
- Xilomenos A, Kollias A, Ikonopoulou K, Prodromidou K, **Pliatsika P**, Triantafyllis M, Katsigiannis A, Markatos C, Panagiotou T, Tolis A. **Control of Multiple Cardiovascular Risk Factors among Patients with Type 2 Diabetes.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «3rd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome», Nice (France), April 2009)

- Xilomenos A, Kollias A, Ikonomopoulou K, Prodromidou K, **Pliatsika P**, Triantafyllis M, Katsigiannis A, Markatos C, Panagiotou T, Tolis A. **LDL-Cholesterol Levels and Their Association with Micro- And Macro- Vascular Complications in Type 2 Diabetes.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «3rd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome», Nice (France), April 2009)
- Τόλης Α, Ξυλωμένος Α, Κόλλιας Α, Παναγιώτου Θ, **Πλιάτσικα Π**, Προδρομίδου Κ, Οικονομοπούλου Κ, Τριανταφύλλης Μ, Φιλιππίδης Φ. **Δυσλιπιδαιμία και Συσχέτιση με Μικροαγγειακές και Μακροαγγειακές Επιπλοκές στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «11^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο», Αλεξανδρούπολη, Μάρτιος 2009)
- Τόλης Α, Κόλλιας Α, Ξυλωμένος Α, **Πλιάτσικα Π**, Παναγιώτου Θ, Προδρομίδου Κ, Τριανταφύλλης Μ, Οικονομοπούλου Κ, Φιλιππίδης Φ. **Ρύθμιση Παραγόντων Καρδιαγγειακού Κινδύνου σε Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2.** (Προφορική ανακοίνωση στο «11^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο», Αλεξανδρούπολη, Μάρτιος 2009)
- Ξυλωμένος Α, Πατεράκης Γ, Κακιόπουλος Γ, Τριανταφύλλης Μ, **Πλιάτσικα Π**, Τόλης Α. **Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο ως Πρώτο Κλινικό Σύμπτωμα σε Ασθενή με N. Hodgkin's: Παρουσίαση Περιστατικού.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας», Αθήνα, Σεπτέμβριος 2008)
- Μπουφίδου Φ, Αργείτης Ι, **Πλιάτσικα Π**, Λαμπρινουδάκη Ε, Ζόγκα Μ, Ζέρβας Ι, Νικολαου Χ. **Συσχετισμός Λοχειακών Συναισθηματικών Διαταραχών με τα Επίπεδα Κυτταροκινών σε Ορο και ΕΝΥ, κατά τον Τοκετό.** (Αναρτημένη ανακοίνωση στο «7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας», Θεσσαλονίκη, Δεκέμβριος 2007)

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η καρδιαγγειακή νοσηρότητα, που κατεξοχήν παρατηρείται συχνότερα όσο αυξάνεται η ηλικία των ατόμων, δεδομένης της ελάττωσης επίπτωσης περιγεννητικών συμβάντων και θνητότητας από λοιμώδη μεταδοτικά νοσήματα ή από βίαιες αιτίες, ιδίως στις χώρες του «ανεπτυγμένου» κόσμου, αλλά και της γενικότερης αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης, έχει εδραιώσει τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα ως πρώτη κατά σειρά αιτία θανάτου, παγκοσμίως, με πάνω από 17 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (στοιχεία για το έτος 2012). ("World Health Organization. Cardiovascular diseases mortality: age-standardized death rate per 100,000 population, 2000-2012.") Περαιτέρω, ο Σακχαρώδης Διαβήτης, μείζων παράγοντας κινδύνου για εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και συμβάντων, ευθύνεται, σύμφωνα επίσης με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, για περίπου 1,5 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως, για κάθε έτος (στοιχεία για το έτος 2012). ("World Health Organization. Diabetes mortality: age-standardized death rate per 100,000 population, 2000-2012.") Δεδομένης της μεγάλης συσχέτισης νόσησης αλλά και θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα και από διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, τα τελευταία έτη έχει γίνει λόγος για συνολικό «καρδιο-μεταβολικό» κίνδυνο, που αντικατοπτρίζει το σύνολο των παραγόντων κινδύνου για εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου ή Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2, αναγνωρίζοντας έτσι τον μεγάλο ρόλο της συνιστώσας του μεταβολισμού θρεπτικών ουσιών στην καρδιαγγειακή και γενικότερη υγεία και τη διασύνδεση των δύο αυτών πλαισίων νοσηρότητας, μέσω κοινών μηχανισμών παθοφυσιολογίας. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a) Παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού ή «καρδιομεταβολικού» κινδύνου, όπως η κοιλιακή παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση και οι διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης έχουν, επιπλέον, συνδεθεί μεταξύ τους τις τελευταίες δεκαετίες σε μια ακόμα εν δυνάμει νοσογόνο κατάσταση, το Μεταβολικό Σύνδρομο, που επίσης αποτελεί μια παθοφυσιολογική διασύνδεση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και του δυσμεταβολισμού θρεπτικών ουσιών, καθιστώντας ακόμα εγγύτερες τις έννοιες αυτές. (Bruce *et al.* 2009, Oda 2012)

Από μια διαφορετική οπτική γωνία, σε σχέση με τις παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος, η πιο συχνή μεταβολική πάθηση των οστών και, παράλληλα, εξαιρετικά νοσογόνος, που προκαλεί εν γένει μη αντιστρέψιμες και εν δυνάμει σοβαρές - για τη γενικότερη υγεία - βλάβες, είναι η οστεοπόρωση. (Edwards *et al.* 2013, Johnell *et al.* 2006, Link 2012) Η επηρεασμένη οστική αντοχή που συνοδεύει την πάθηση αυτή οδηγεί σε εκδήλωση «παθολογικών» καταγμάτων, καταγμάτων δηλαδή που προκαλούνται από κακώσεις δυσανάλογου μεγέθους (χαμηλής ισχύος) σε έναν αποδυναμωμένο σκελετό. Λόγω δε της σταδιακής μετατόπισης του προσδόκιμου επιβίωσης σε μεγαλύτερες ηλικίες, τάση που - όπως ήδη αναφέρθηκε - επικρατεί και επεκτείνεται, και της μεγάλης συσχέτισης της οστεοπόρωσης με την ημερολογιακή ηλικία, ακόμα και εάν θεωρηθεί σταθερός ο σχετικός κίνδυνος της οστεοπόρωσης και των οστεοπορωτικών καταγμάτων ανά ηλικιακή ομάδα, αναμένεται πολλαπλασιασμός του απόλυτου αριθμού πασχόντων με την πάροδο των ετών. Ήδη κατά την προηγούμενη δεκαετία εκτιμήθηκε ότι, σε παγκόσμιο επίπεδο και ανά έτος, επισυνέβαιναν περί τα 9 εκατομμύρια οστεοπορωτικά κατάγματα, τα οποία αφορούσαν κατά πρώτο λόγο (πάνω από το ήμισυ) σε περιοχές της Ευρώπης και της Αμερικής. (Johnell *et al.* 2006) Τα στοιχεία αυτά αντιστοιχούν σε ένα οστεοπορωτικό κάταγμα ανά 3 δευτερόλεπτα, σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ οι άνθρωποι που ήδη πάσχουν από οστεοπόρωση εκτιμάται ότι ξεπερνούν τα 200 εκατομμύρια (στοιχεία για το έτος 2000). (Johnell *et al.* 2006) Σχετικά δε με τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης, μόλις το ένα τρίτο αυτών γίνεται κλινικά αντιληπτό (λόγω συμπτωμάτων) και αντιστοιχεί σε περίπου 1,5 εκατομμύρια συμπτωματικά κατάγματα ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο (στοιχεία για το έτος 2000). (Johnell *et al.* 2006, Link 2012) Τέλος, έχει υπολογισθεί ότι ο αριθμός των καταγμάτων ισχίου, των καταγμάτων που συνοδεύονται από τα μεγαλύτερα ποσοστά επιπλοκών, αναπηρίας αλλά και θνητότητας, θα αυξηθεί από πάνω από 1,5 εκατομμύρια ετησίως - όπως εκτιμήθηκε για την προηγούμενη δεκαετία (στοιχεία για το έτος 1990) - σε πάνω από 6 εκατομμύρια ανά έτος (προβολή για το έτος 2050), παγκοσμίως, υποδεικνύοντας το μέγεθος μιας κατά τα άλλα «σιωπηλής πανδημίας», όπως θα μπορούσε να χαρακτηριστεί η οστεοπόρωση. (Link 2012)

Η οστεοπόρωση επιδεικνύει ιδιαίτερη «προτίμηση» στο γυναικείο φύλο και στις μεγαλύτερες ηλικίες (για τις γυναίκες δε ιδίως μετά το στάδιο της εμμηνόπαυσης), με

αποτέλεσμα οι γυναίκες να αντιπροσωπεύουν πάνω από το 60% του συνολικού αριθμού οστεοπορωτικών καταγμάτων και στα δύο φύλα (έχουν 1,5 φορά την επίπτωση καταγμάτων του ανδρικού φύλου, συνολικά, για όλες τις ηλικιακές ομάδες) και πάνω από το 75% των οστεοπορωτικών καταγμάτων (ισχίου, σπονδυλικής στήλης ή καρπού) να αφορά σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, η πλειονότητα δε εξ αυτών να είναι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες («μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση») ή ηλικιωμένοι άνδρες («γεροντική οστεοπόρωση», η οποία αφορά και στα δύο φύλα) με αυξημένο κίνδυνο για οστεοπόρωση. (Edwards *et al.* 2013, Johnell *et al.* 2006, Link 2012) Περίπου οι μισές εκ των μεσήλικων (άνω των 50 ετών) γυναικών εκτιμάται ότι θα εκδηλώσουν, κατά τη διάρκεια της ζωής τους, οστεοπορωτικό κάταγμα, με τις ημέρες νοσηλείας λόγω οστεοπόρωσης και επιπλοκών αυτής να ξεπερνούν τις ημέρες νοσηλείας λόγω Σακχαρώδους Διαβήτη, καρκίνου του μαστού ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ, εκ των ασθενών που θα υποστούν κάταγμα ισχίου, περί το 20% θα καταλήξει εντός του επόμενου έτους και ακόμα 20% θα υποστούν μόνιμη αναπηρία, αναδεικνύοντας ένα μεγάλο σχετικό μέγεθος επίδρασης της εν λόγω νόσου στην καθημερινή πραγματικότητα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. (Clarke *et al.* 2010a, Edwards *et al.* 2013, Kanis *et al.* 1997, Kanis *et al.* 2013, Link 2012) Συνεπώς, οι έννοιες της οστικής υγείας και φυσιολογίας, σε μεγαλύτερες ηλικίες και προηγουμένως υγιείς (σκελετικά) ενήλικες, είναι εν πολλοίς συνυφασμένες, ιδίως στο γυναικείο φύλο, με την εκδήλωση οστεοπόρωσης και οστεοπορωτικών καταγμάτων.

Η σχέση των δύο προαναφερθέντων «πανδημιών», του καρδιομεταβολικού κινδύνου και των διαταραχών της οστικής μάζας και αντοχής, έχει αποτελέσει αντικείμενο εντατικής μελέτης τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω ιδιαίτερης σημασίας μιας ενδεχόμενης συννοσηρότητας, ιδίως σε πληθυσμιακές ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας που εμφανίζουν και τα μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας τόσο εκ του καρδιαγγειακού και εκ διαταραχών του μεταβολισμού, όσο και από επιπλοκές της οστεοπόρωσης και, ιδίως, των καταγμάτων στα οποία προδιαθέτει. (Braithwaite *et al.* 2003, I. Hopper *et al.* 2011, Qu *et al.* 2013, Riddle 2011, Sanon *et al.* 2012, Warrach *et al.* 2013, Wenger 2003) Χαρακτηριστικά και παθήσεις που σχετίζονται με διαταραχές του μεταβολισμού ή του καρδιαγγειακού συστήματος, όπως οι παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου που προαναφέρθηκαν, ιδίως δε όσοι άπτονται του

Μεταβολικού Συνδρόμου, έχουν, πολλάκις και ποικιλοτρόπως, συσχετισθεί, με άλλοτε άλλα αποτελέσματα, με καταστάσεις της οστικής φυσιολογίας, δηλαδή του οστικού μεταβολισμού και της οστικής αντοχής, χωρίς να αποσαφηνίζεται σαφώς η κατεύθυνση της συσχέτισης ή εάν υφίσταται μια αμφίδρομη αλληλεπίδραση. (Eastell *et al.* 2010, Hamerman 2005, Sealand *et al.* 2013, Szulc 2012a, Tanko *et al.* 2005, Tremollieres *et al.* 2010, Yamaguchi *et al.* 2012) Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται, εξάλλου, κατά τα τελευταία έτη στην αποτίμηση μιας πιθανής σχέσης του καθαυτού Μεταβολικού Συνδρόμου, ως συνόλου παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου, με την διαταραγμένη οστική αντοχή, χωρίς όμως τελεσίδικη εικόνα επί μιας ενδεχόμενης συσχέτισης, καθώς υφίστανται μόνο λίγες μεγάλες μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα, ανάλογα με τον πληθυσμό που εξετάζεται και τον σχεδιασμό κάθε μελέτης. (K. Sun *et al.* 2014, Xue *et al.* 2012)

Δεδομένης της προαναφερθείσας αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης των ανθρώπων, εκτιμάται ότι μια γυναίκα που διαβιώνει σε χώρα του «ανεπτυγμένου» κόσμου, θα περάσει, πλέον, περισσότερο από το ένα τρίτο της ζωής της ως μετεμνηνοπαυσιακή, παραμένοντας κοινωνικά ενεργή και παραγωγική στον τομέα της εργασίας, επιζητώντας καλό επίπεδο σωματικής και ψυχικής υγείας, αλλά και, γενικότερα, ποιότητα ζωής, κατά το στάδιο αυτό. (Edwards *et al.* 2013) Είναι σαφές ότι η νοσηρότητα τόσο της καρδιομεταβολικής όσο και της σκελετικής συνιστώσας εμφανίζει αυξητική τάση με την ηλικία και στον γυναικείο πληθυσμό, ιδίως δε φαίνεται μεγάλη αύξηση της επίπτωσης συμβάντων μετά από την εμμηνόπαυση, η έλευση της οποίας σηματοδοτεί σημαντικές λειτουργικές αλλαγές και προς τις δύο κατευθύνσεις, την καρδιομεταβολική και τη σκελετική, αλλά και, πιθανώς, και επί των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων. (Edwards *et al.* 2013) Εντός ενός περιβάλλοντος χαμηλών επιπέδων οιστρογόνων, αυξημένου οξειδωτικού στρες και επικράτησης προφλεγμονωδών κυτοκινών, με τα οποία συνδέεται η εμμηνόπαυση, πραγματοποιείται σημαντική επιβάρυνση στην υγεία των γυναικών, διαπλέκοντας περαιτέρω τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς των δύο συστημάτων και καθιστώντας τις μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες έναν πληθυσμό με αρκετές ιδιαιτερότητες και ανάγκη για ξεχωριστή προσέγγιση, ιδίως δε στο θέμα της διασύνδεσης της καρδιομεταβολικής και σκελετικής νοσηρότητας. (Edwards *et al.* 2013)

Η σχέση παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου και οστικής αντοχής - οστεοπόρωσης, εφόσον αποδειχθεί, αναμένεται να έχει σημασία για τη δημόσια υγεία, αλλά και κατά τη συμβουλευτική σε ατομικό επίπεδο για γυναίκες που βρίσκονται σε εμμηνόπαυση. Λόγω ευκολίας και χρήσης σε ευρεία κλίμακα των εργαλείων διάγνωσης καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, η ανίχνευση τέτοιων παραγόντων θα μπορούσε να παρακινήσει σε περαιτέρω έλεγχο της οστικής φυσιολογίας στις εν λόγω ασθενείς. Αντίστροφα, ασθενείς που, σε ενδεχόμενο έλεγχο της οστικής τους πυκνότητας ή του οστικού μεταβολισμού, διεπίστωναν μετρήσεις εκτός φυσιολογικών ορίων, θα μπορούσαν να τεθούν σε πιο εκτενή διερεύνηση και ως προς το καρδιαγγειακό - καρδιομεταβολικό σκέλος της υγείας τους. Περαιτέρω, κοινός ή κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να σημαίνουν κοινή, ταυτόχρονη και, πιθανώς, πιο επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση, στα πλαίσια μιας πιθανής συννοσηρότητας και αυξημένης συνδυασμένης θνητότητας, καθώς και σχεδιασμό εντατικής μελλοντικής παρακολούθησης για το ενδεχόμενο εκδήλωσης συμβάντων - επιπλοκών από οποιαδήποτε από τα δύο συστήματα.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή φιλοδοξεί να προσφέρει περαιτέρω στοιχεία για την αποσαφήνιση της σχέσης καρδιομεταβολικού κινδύνου και οστικής υγείας, σε γυναίκες που βρίσκονται στην κλιμακτήριο, στα πλαίσια μιας συγχρονικής μελέτης των επιμέρους συνιστωσών. Δεδομένου ότι το συνηθέστερο μυοσκελετικό πρόβλημα που αντιμετωπίζουν προηγουμένως υγιείς σκελετικά γυναίκες που εισέρχονται στο στάδιο της εμμηνόπαυσης είναι, όπως αναφέρθηκε, η εκδήλωση ελαττωματικής οστικής αντοχής και οστεοπόρωσης, η οστική υγεία των γυναικών θεωρήθηκε ότι αντικατοπτρίζεται με βάση την οστική πυκνότητα και τον ρυθμό οστικού μεταβολισμού, τα οποία και αποτέλεσαν παραμέτρους ενδιαφέροντος για την παρούσα διατριβή. Η οστική πυκνότητα στην παρούσα διατριβή αποτυπώθηκε μέσω μετρήσεων με τη μέθοδο DXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry), που αποτελεί και την περισσότερο χρησιμοποιούμενη μέθοδο εκτίμησης της οστικής μάζας και, επιπλέον, μέσω των τιμών του T-score, επιτρέπει έναν περισσότερο «ποιοτικό» διαχωρισμό των ασθενών σε «φυσιολογική», «οστεοπενική» ή «οστεοπορωτική» κατηγορία, που επίσης χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, ενώ για την εκτίμηση του ρυθμού του οστικού μεταβολισμού χρησιμοποιήθηκαν οι μετρήσεις της σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης, ενός

δείκτη οστικού σχηματισμού με παγκόσμια αποδοχή ως αξιόπιστα και εύκολα μετρούμενου σε συνθήκες εργαστηρίου, χωρίς μεγάλη νυχθημερνή μεταβλητότητα, με γρήγορη ανταπόκριση σε αλλαγές του οστικού μεταβολισμού. (Adams 2013, Bergmann *et al.* 2009, Blake *et al.* 2007, Eastell 1996, Faulkner *et al.* 1991, J. F. Griffith *et al.* 2008, Link 2012, Vasikaran *et al.* 2011)

Δεδομένης δε της σχετικής ευκολίας ποσοτικού προσδιορισμού πληθώρας παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου στην καθ'ημέρα κλινική πράξη, θεωρήθηκε σκόπιμη η ταυτόχρονη καταγραφή και διερεύνηση κατά την κατεύθυνση πολλών, σωματομετρικών αλλά και παρακλινικώς προσδιοριζόμενων, παραγόντων, ιδίως δε όσων σχετίζονται με την κλινική οντότητα του Μεταβολικού Συνδρόμου, στις γυναίκες του δείγματος της παρούσας διατριβής. Ως παράμετροι ενδιαφέροντος σε σχέση με την καρδιομεταβολική υγεία χρησιμοποιήθηκαν σωματομετρικές μετρήσεις, μετρήσεις αρτηριακής πίεσης και βιοχημικές μετρήσεις που αφορούσαν κυρίως στον μεταβολισμό της γλυκόζης και στον μεταβολισμό και την κυκλοφορία λιπιδίων στο αίμα. Για να ορισθεί το Μεταβολικό Σύνδρομο στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια κατά την ομάδα εργασίας NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III), σύμφωνα με την αναθεώρηση AHA και NHLBI (2005), κριτήρια που χαίρουν ευρείας αποδοχής σε παγκόσμια κλίμακα. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, "Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)" 2001)

Επί του παρόντος, στη διεθνή βιβλιογραφία, κρίνεται ως μάλλον ελλιπής η συμμετοχή πληθυσμών μεσογειακής καταγωγής στις μελέτες συσχέτισης των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, ιδίως δε του Μεταβολικού Συνδρόμου, με διαταραχές στην οστική υγεία και αντοχή, ενώ είναι γνωστό ότι τα επιμέρους δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι συνήθειες του τρόπου ζωής, οι συνθήκες διαβίωσης, αλλά και ορισμένες συννοσηρότητες μπορεί, ενδεχομένως, να αποτελέσουν συγχυτικούς παράγοντες και να επηρεάσουν τη σχέση των δύο αυτών συστημάτων. (K. Sun *et al.* 2014, Xue *et al.* 2012) Η παρούσα μελέτη εξυπηρετεί ανάγκες σχετιζόμενες με ένα κατά το δυνατόν εκτενές και ομοιόμορφο, ελληνικής καταγωγής, δείγμα γυναικών, διαπιστωμένα εντός του μετεμνηνοπαυσιακού σταδίου, χωρίς άλλα έκδηλα

(πλην των παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου) προβλήματα υγείας ή άλλες επιπλοκές, χωρίς να λαμβάνουν αντι-οστεοπορωτική θεραπεία ή ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, οποιουδήποτε είδους. Επιπλέον, για όλες τις γυναίκες του δείγματος πραγματοποιήθηκε καταγραφή δημογραφικών χαρακτηριστικών, συνηθειών τρόπου ζωής και στοιχείων εκ του ατομικού αναμνηστικού, με στόχο την ανίχνευση και καταλογισμό πιθανών συγχυτικών επιδράσεων στη σχέση μεταξύ καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου και οστικών παραμέτρων. Εν κατακλείδι, η παρούσα διατριβή στόχευσε στην περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης καρδιομεταβολικού κινδύνου και οστικής αντοχής - οστεοπόρωσης, σε γυναίκες που εισέρχονται ή βρίσκονται στην κλιμακτήριο, έχοντας υπόψιν τις ιδιαιτερότητες και τα θέματα ειδικής μέριμνας που προκύπτουν σε σχέση με το ευαίσθητο αυτό κομμάτι του γυναικείου πληθυσμού.

Θα ήθελα να εκφράσω βαθειά ευγνωμοσύνη στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κυρία Ειρήνη Λαμπρινουδάκη, Ενδοκρινολόγο και επιστημονικά υπεύθυνη του ιατρείου Εμμηνόπαυσης - Οστεοπόρωσης της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του «Αρεταίειου» Νοσοκομείου, στο οποίο παρίσταται και επιβλέπει καθημερινά, για την επιστημονική της καθοδήγηση κατά τον σχεδιασμό και την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης, σε σχέση με ένα επίκαιρο και παγκόσμιας κλίμακας θέμα, για την αμέριστη συμπαράσταση και ενθάρρυνση κατά την εξέλιξη της διατριβής, σε ερευνητικό αλλά και σε προσωπικό επίπεδο, καθώς και για τη μεγάλη εμπιστοσύνη που μου έχει δείξει σε όλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας, στην οποία χρωστάω μεγάλο επιστημονικό και ηθικό όφελος.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κύριο Κωνσταντίνο Πανουλή, Μαιευτήρα - Γυναικολόγο, επιβλέποντα της παρούσας διατριβής, επιστημονικά συν-υπεύθυνο στο ιατρείο Εμμηνόπαυσης - Οστεοπόρωσης της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του «Αρεταίειου» Νοσοκομείου, για την επιστημονική του διαύγεια και την αμεσότητα και πληρότητα στην επικοινωνία μας, κατά την διεξαγωγή της παρούσας μελέτης, αλλά και για το ενδιαφέρον που εμφυσά σχετικά με τη φροντίδα των γυναικολογικών ασθενών, ιδίως δε σε

σχέση με τον ευαίσθητο πληθυσμό των γυναικών που άπτονται του σταδίου της κλιμακτηρίου, τις οποίες προσεγγίζει με προθυμία, ανιδιοτέλεια και επαγρύπνηση.

Θερμές ευχαριστίες απευθύνονται στον Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κύριο Αριστεΐδη Αντωνίου, Ακτινολόγο και επιστημονικά υπεύθυνο του Τμήματος Υπερήχων του Α' Ακτινολογικού Εργαστηρίου του «Αρεταίειου» Νοσοκομείου, για την επιστημονική υποστήριξη, ιδίως στο κομμάτι της ακτινολογικής εκτίμησης των ασθενών, σκέλος χωρίς το οποίο η παρούσα μελέτη δεν θα διέθετε ιδιαίτερο ενδιαφέρον ή αξιοπιστία, καθώς και για την αρτιότητα και το πολύπλευρο της διαγνωστικής του σκέψης, αλλά και το ενδιαφέρον για καινοτόμες μεθόδους διερεύνησης ασθενών, τα οποία και γενναιόδωρα μεταλαμπαδεύει.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά και να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον Καθηγητή Μαιευτικής - Γυναικολογίας της Ιατρικής Σχολής και τέως Αντιπρύτανη του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κύριο Γεώργιο Κρεατσά, Μαιευτήρα - Γυναικολόγο, Διευθυντή της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του «Αρεταίειου» Νοσοκομείου, για την πίστη στο θέμα της παρούσας μελέτης και την έμπρακτη συμπαράσταση κατά τη διεξαγωγή αυτής, με την απρόσκοπτη παραχώρηση του χώρου και του έμφυχου και εμπράγματος υλικού της Κλινικής του, όπως απαιτήθηκε για τους σκοπούς της μελέτης, και, με αυτόν τον τρόπο, για τη μεγάλη ευκαιρία που έδωσε στους συντελεστές της μελέτης να διερευνήσουν ένα καίριο ζήτημα, καθώς και για το ενδιαφέρον του καθ'όλη τη διάρκεια της προσπάθειας αυτής.

Τέλος, η παρούσα διδακτορική διατριβή δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την έμπρακτη συνεισφορά του προσωπικού του ιατρείου Εμμηνόπαυσης - Οστεοπόρωσης του «Αρεταίειου» Νοσοκομείου, που καθημερινά φροντίζουν για την κλινική και παρακλινική διερεύνηση των ασθενών που το επισκέπτονται, πάντοτε με ευγένεια και αξιοπρέπεια στην προσέγγιση αυτών, καθώς και για την ορθή και διαρκή ενημέρωση των αρχείων του ιατρείου, υλικό στο οποίο βασίστηκε η παρούσα μελέτη, γι' αυτό και τους ευχαριστώ όλους θερμά.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΟΣΤΟΥΝ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

A.1 Εισαγωγή

Το ερειστικό σύστημα του ανθρώπου συμπεριλαμβάνει σύνολο άκαμπτων εσωτερικών οργάνων, των οστών, που, μαζί με τους χόνδρους και τις αρθρώσεις, διαμορφώνουν τον ανθρώπινο ενδο-σκελετό, πάνω και γύρω από τον οποίο υπάρχουν και «ερείδονται», δηλαδή στηρίζονται, όλα τα υπόλοιπα όργανα του ανθρώπινου σώματος, όπως εξάλλου συμβαίνει σε όλα τα θηλαστικά. Κατά τη γέννηση ενός ανθρώπου, στο σώμα του υπάρχουν 270 διακριτά οστά, τα οποία, με την πάροδο του χρόνου και την συνένωση ορισμένων εξ αυτών, καταλήγουν σε 206 οστά κατά την ενηλικίωση. Ο ανθρώπινος σκελετός, πέραν του ερειστικού του ρόλου και τη διατήρηση του σχήματος του ανθρώπινου σώματος και των επιμέρους περιοχών αυτού, καλείται να επιτελέσει και να συμμετέχει σε πληθώρα άλλων λειτουργιών, όπως είναι η προστασία ευπαθών οργάνων και η δημιουργία κατάλληλων χώρων για τη δραστηριότητα αυτών (π.χ. εντός του κρανίου, του θωρακικού κλωβού, της πυέλου, του νωτιαίου σωλήνα), η κίνηση του σώματος (με την πρόσφυση μυών, τενόντων και συνδέσμων), η αποθήκευση και η ομοιοστασία διαφόρων μεταλλικών στοιχείων (κυρίως του ασβεστίου) και η συμβολή στην οξεοβασική ισορροπία, η αιμοποιητική δραστηριότητα και ορισμένες ενδοκρινείς λειτουργίες (π.χ. με την παραγωγή οστεοκαλσίνης). (Feng *et al.* 2011, Parfitt 2002) Τα ανθρώπινα οστά, παρότι εμφανίζουν μεγάλη, σε σχέση με τα γύρω όργανα, αντοχή και σκληρότητα, ταυτόχρονα παραμένουν ελαφριά και, παρά τη στατική τους εμφάνιση, διατηρούνται σε δυναμική, μεταβαλλόμενη κατάσταση, ώστε να εξυπηρετούν την πληθώρα των λειτουργιών που επιτελούνται από αυτά. (Feng *et al.* 2011) Από όλα τα μεταβολικά νοσήματα που προσβάλλουν τον ανθρώπινο σκελετό και μπορούν να εμποδίσουν την ορθή λειτουργία του, το πιο συνηθισμένο νόσημα είναι η εκδήλωση οστεοπόρωσης, συχνό πρόβλημα σε ανθρώπους μεγάλης ηλικίας.

A.2 Στοιχεία φυσιολογίας

Τα οστά αποτελούνται κυρίως από οστίτη ιστό, που αποτελεί είδος συνδετικού ιστού. Σε μακροσκοπικό επίπεδο, ο κύριος όγκος κάθε οστού αποτελείται από δύο διακριτά στρώματα, το εξωτερικό, συμπαγές ή φλοιώδες τμήμα, και το εσωτερικό, δοκιδώδες ή σπογγώδες, τα οποία αποτελούν διαφορετικής υφής και αρχιτεκτονικής είδη οστίτη ιστού, ενώ η αναλογία μεταξύ φλοιώδους και σπογγώδους τμήματος δεν είναι η ίδια σε όλα τα οστά. (Chim *et al.* 2013) Το φλοιώδες τμήμα του οστού, που αποτελεί συνολικά περίπου το 80% της μάζας του ανθρώπινου σκελετού, με μορφολογία ομόκεντρων στρωμάτων του συστήματος του Havers (γνωστού και ως «οστεώνα»), εντοπίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό στα μακρά οστά και θεωρείται περισσότερο ανένδοτος οστίτης ιστός, που προσδίδει μηχανική σταθερότητα. (Chim *et al.* 2013, Feng *et al.* 2011, Pacifici 2010) Το σπογγώδες τμήμα, το οποίο είναι πορώδες, με μεγαλύτερη αναλογία επιφάνειας προς όγκο, ελαστικότητα και αντοχή σε παραμορφώσεις, με μορφολογία δοκίδων (π.χ. σπόνδυλοι) ή πλακών (π.χ. πλατέα οστά) και στο οποίο επιτελείται το μεγαλύτερο ποσοστό των μεταβολικών διαδικασιών του οστού και υποστηρίζεται η δραστηριότητα του μυελού των οστών, εντοπίζεται κυρίως στους σπόνδυλους, στη διπλή των πλατέων και στις μεταφύσεις των μακρών οστών. (Croucher *et al.* 1996, Feng *et al.* 2011) Άλλοι ιστοί και σχηματισμοί που συνυπάρχουν στο ανθρώπινο οστό και που υποστηρίζουν τη λειτουργία του, πέραν του οστίτη ιστού, είναι το ενδόστεο, το περιόστεο, νεύρα, αγγεία, χόνδρος αλλά και, όπως αναφέρθηκε, ο μυελός των οστών. Οι βασικές μορφολογικές δομές του οστού σε μακροσκοπικό επίπεδο απεικονίζονται στην Εικόνα A.2.1.

Σε μικροσκοπικό επίπεδο, εντός του οστίτη ιστού, υφίστανται πληθώρα κυττάρων, με διακριτές λειτουργίες, τα οποία όμως συνολικά απαρτίζουν μόλις το 10% της μάζας του οστίτη ιστού, εντός και πέραν ειδικά κατασκευασμένης και οργανωμένης εξωκυτταρίου οργανικής και ανόργανης ουσίας (κρυστάλλους υδροξυαπατίτη), που απαρτίζουν περίπου 30% και 60% της μάζας του οστίτη ιστού, αντίστοιχα. (Feng *et al.* 2011) Η ιεραρχία και η δομή των στρωμάτων των κυττάρων και της εξωκυτταρίας ουσίας είναι ζωτικής σημασίας για την επιτέλεση της καθημερινής λειτουργίας και αυτο-συντήρησης των οστών. Τα ανόργανα στοιχεία της εξωκυτταρίας ουσίας κάνουν το οστό σκληρό και ανθεκτικό όταν εναποτεθούν στα οργανικά,

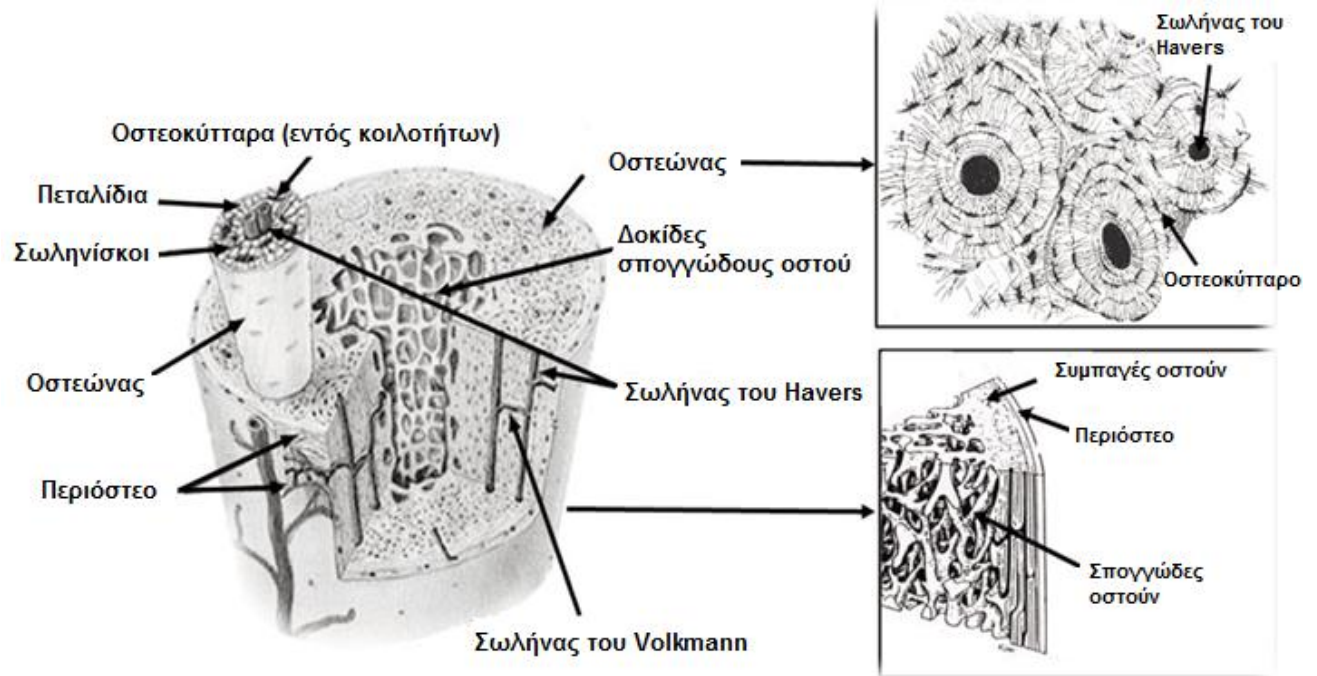
που έχουν συγκεκριμένη διάταξη στον χώρο, και τα οποία δίνουν προσαρμοστικότητα και ελαστικότητα, ώστε να απορροφώνται εξωτερικές πιέσεις παραμόρφωσης. (Torres-del-Piiego *et al.* 2013)

Ο οστεοβλάστης, κύτταρο που προέρχεται από τη μεσεγχυματική σειρά, αποτελεί το οστεοπαραγωγό κύτταρο του οστίτη ιστού, συνθέτει δηλαδή την εξωκυττάρια οργανική (θεμέλια) ουσία (αποτελούμενη από κολλαγόνο τύπου I, περί το 90% της συνολικής της μάζας, και, κατά δεύτερο λόγο, γλυκοζαμινογλυκάνες, οστεοκαλσίνη, οστενεκτίνη, οστεοποντίνη και άλλες, μη-κολλαγονικές πρωτεΐνες, που αποκαλείται και οστεοειδές) και ευθύνεται για την επιμετάλλωσή της, την εναπόθεση δηλαδή ανόργανων μεταλλικών στοιχείων (κυρίως κρυστάλλων υδροξυαπατίτη), με σκοπό τη μηχανική ενδυνάμωση και σταθεροποίησή της. (Feng *et al.* 2011, Neve *et al.* 2013, Torres-del-Piiego *et al.* 2013) Οι οστεοβλάστες, μετά την ενεργοποίησή τους και την παραγωγή και επιμετάλλωση του οστεοειδούς, είτε εγκλωβίζονται εντός αποτιτανωμένης θεμέλιας ουσίας και μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα, είτε μετατρέπονται σε ανενεργά επενδυματικά κύτταρα που καλύπτουν εσωτερικές οστικές επιφάνειες και μπορούν, εν δυνάμει, να ενεργοποιηθούν στο μέλλον, είτε, στην πλειονότητα αυτών, έχοντας επιτελέσει το έργο τους, τελικά αποπίπτουν. (Lynch *et al.* 1998, Webster *et al.* 2013)

Τα οστεοκύτταρα, τα πιο πολυάριθμα κύτταρα του οστίτη ιστού (πάνω από το 90% του συνόλου των κυττάρων), παρότι έχουν απωλέσει την οστεοσυνθετική λειτουργία, έχουν μεγάλη διάρκεια ζωής και δημιουργούν δίκτυο επικοινωνίας με τις κυτταροπλασματικές προσεκβολές τους, μεταξύ τους αλλά και με τους λοιπούς κυτταρικούς πληθυσμούς, και η κυριότερη λειτουργία τους είναι η αντίληψη και η περαιτέρω μετάδοση, με κατάλληλες βιοχημικές οδούς, εξωτερικών μηχανικών ερεθισμάτων, αποτελούν δηλαδή τον βασικό «μηχανοστάτη» του οστού. (Jilka *et al.* 2013, Ozcivici *et al.* 2010, Rachner *et al.* 2011, Webster *et al.* 2013) Επιπλέον, η επιβίωση και η απόπτωση των οστεοκυττάρων φαίνεται ότι ρυθμίζει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, ειδικά σε περιοχές έντονης μηχανικής φόρτισης, συνεπώς η παρουσία των οστεοκυττάρων φαίνεται να επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τον

δυναμικό μεταβολισμό εντός του οστίτη ιστού. (Jilka *et al.* 2013, O'Brien *et al.* 2013, Ozcivici *et al.* 2010)

Η οστεοκλάστη προέρχεται από τη σειρά των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, συγκεκριμένα από τη σειρά των μονοκυττάρων - μακροφάγων, μετά από σύντηξη πολλών προ-οστεοκλαστών σε ώριμη οστεοκλάστη, και κατά βάση αποτελεί το οστεοαπορροφητικό κύτταρο του οστίτη ιστού. (Takahashi *et al.* 1988) Ο κύριος ρόλος της ώριμης οστεοκλάστης είναι η αποδόμηση και, στη συνέχεια, απορρόφηση τόσο της ανόργανης όσο και της οργανικής φάσης του οστεοειδούς, στις περιοχές που τα κύτταρα αυτά θα επιστρατευτούν. (Boyce 2013) Όταν η ώριμη οστεοκλάστη επιτελέσει τον ρόλο της στον οστικό καταβολισμό, είτε συνεχίζει να αποδομεί οστεοειδές, όσο συντρέχουν κατάλληλες συνθήκες, είτε αποπίπτει. (Boyce 2013)



Εικόνα A.2.1. Βασικές μορφολογικές δομές οστού σε μακροσκοπικό επίπεδο. (Stagi *et al.* 2013)

A.3 Οστική ανακατασκευή

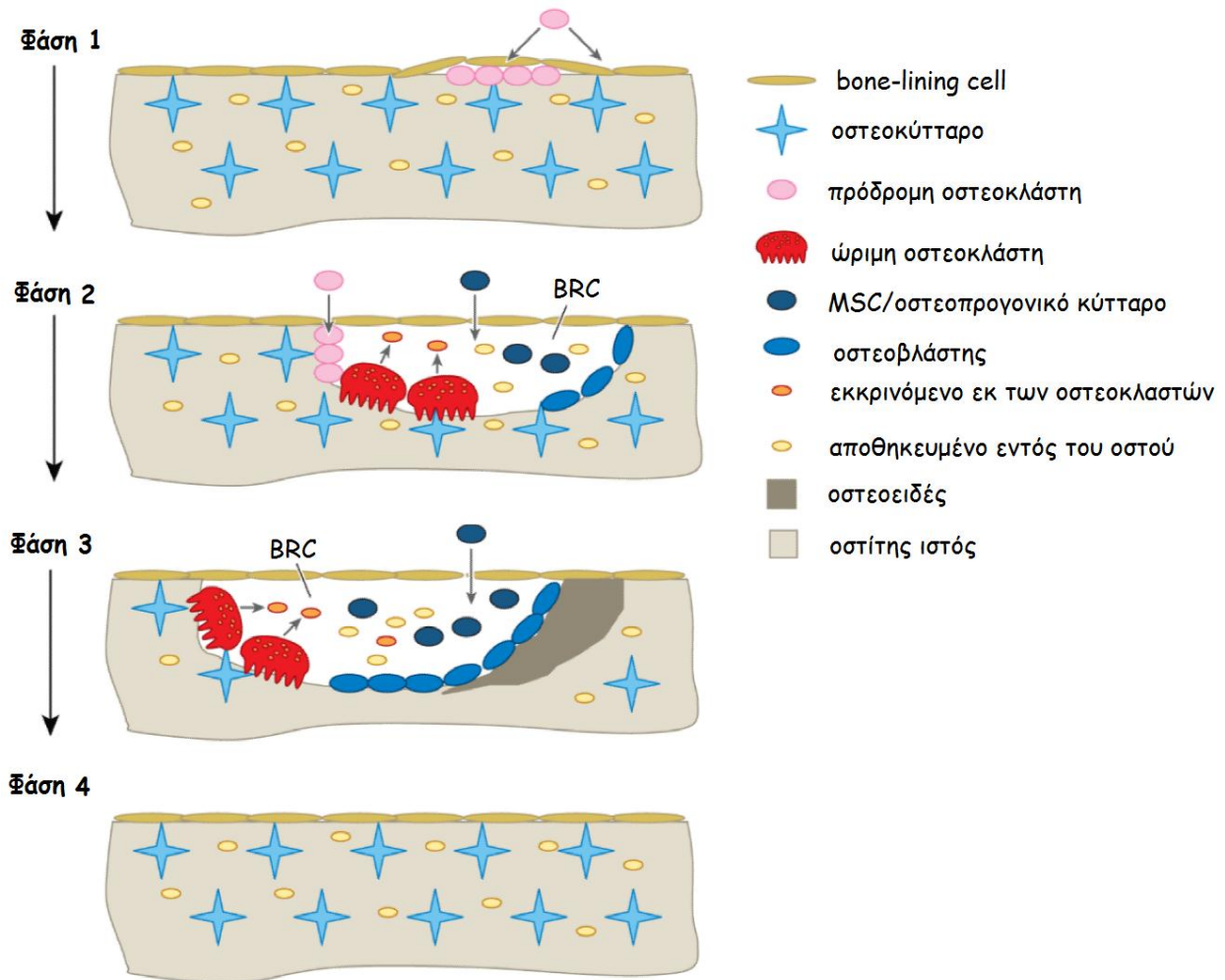
Ο οσίτης ιστός, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί ιστό με ενεργό και διαρκή μεταβολισμό, με την ικανότητα να προσαρμόζεται δομικά στις εξωτερικές συνθήκες που υφίσταται και να αναγεννάται μετά από κακώσεις. (Parfitt 2002, Parra-Torres *et al.* 2013) Οι διαδικασίες του οστικού καταβολισμού και αναβολισμού, παρότι κατά κύριο λόγο συμβαίνουν από διαφορετικούς μεταξύ τους κυτταρικούς πληθυσμούς, παραμένουν στενά συνδεδεμένες και αλληλο-επηρεαζόμενες, αποτελώντας μέρη του φαινομένου της «σύζευξης» και διαδοχής της οστικής απορρόφησης και σύνθεσης, που συνοπτικά ονομάζεται «οστική ανακατασκευή» (bone remodeling), με τελικό σκοπό τη βέλτιστη προσαρμογή της αντοχής του οστού στις συνθήκες που το περιβάλλουν. (Hadjidakis *et al.* 2006, Harada *et al.* 2003, Martin *et al.* 2005, Parfitt 2002, Parra-Torres *et al.* 2013, Sievanen 2010, Teitelbaum 2000) Εξάλλου, μια επιπλέον λειτουργία του οσίτη ιστού που επιτελείται μέσω της οστικής ανακατασκευής είναι και η ομοιοστασία μεταλλικών στοιχείων (κυρίως του ασβεστίου) στη συστηματική κυκλοφορία. (Lieben *et al.* 2013, Parfitt 2002) Για την επιτυχή ανακατασκευή του οστού, στις περιοχές που χρειάζεται, ενεργοποιείται μια πολυπληθής ομάδα συνεργαζόμενων κυττάρων, διαφορετικής καταβολής, τα οποία, εκτός του ότι συνυπάρχουν, συνεργάζονται αρμονικά, αλληλεπιδρώντας διαρκώς μεταξύ τους. Τα κύτταρα αυτά συναποτελούν την οστική «βασική πολυκυτταρική μονάδα» (basic multicellular unit, BMU), εντός ενός «διαμερίσματος οστικής ανακατασκευής» (bone remodeling compartment, BRC), και διακρίνονται σε οστεοκλάστες, που προπορεύονται και απορροφούν οστική επιφάνεια, σε οστεοβλάστες, που εναποθέτουν νεοσχηματιζόμενο οστεοειδές, οστεοκύτταρα, επενδυματικά κύτταρα και αιμοφόρα αγγεία, από τα οποία τροφοδοτείται η «μονάδα» (Εικόνα A.3.1). (Chim *et al.* 2013, Hadjidakis *et al.* 2006, Parfitt 2002, Parra-Torres *et al.* 2013) Το φαινόμενο της οστικής ανακατασκευής πραγματοποιείται διαρκώς κατά τη διάρκεια ζωής ενός ανθρώπου (σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή εντός του σκελετού ενός ανθρώπου υφίστανται περί τα 1 - 2 εκατομμύρια ενεργείς BMU), εντός και των δύο ειδών οσίτη ιστού (φλοιώδης, σπογγώδης), με διαφορετική πάντως ταχύτητα και πρότυπο μετακίνησης της BMU (πιο ταχεία και επιμήκης εντός του φλοιώδους ιστού), ενώ το φαινόμενο είναι πολλαπλάσιο σε ισχύ και πιο εκτεταμένο, σε κανονικές συνθήκες, εντός του

σπογγώδους τμήματος του οστού (Εικόνα Α.3.2). (Feng *et al.* 2011, NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis 2001, Seeman 2013)

Σε καθημερινή βάση, ο ανθρώπινος σκελετός υφίσταται καταπόνηση και μικροφθορές από την άσκηση εξωτερικών δυνάμεων κατά τη στήριξη, την κίνηση και τη φυσική δραστηριότητα κάθε ατόμου. Οι μηχανικές φορτίσεις κατά την καθημερινή φυσική δραστηριότητα, οι μικροτραυματισμοί που δημιουργούνται εντός του οστίτη ιστού, αλλά και ποικίλλες άλλες καταστάσεις (ορμονολογικές επιδράσεις, τοπικοί παράγοντες), προσδίδουν ερεθίσματα, που, μέσω της σειράς των οστεοκυττάρων αλλά και των οστεοβλαστών, μεταφράζονται σε έκκριση ορμονών, κυτοκινών και άλλων χημικών παραγόντων που ενεργοποιούν, αρχικά, τη σειρά των πρόδρομων οστεοκλαστικών κυττάρων και οδηγούν σε δημιουργία ώριμων οστεοκλαστών («φάση ενεργοποίησης»), επιστράτευση στα απαιτούμενα σημεία του οστίτη ιστού και αποδόμηση και απορρόφηση καταπονημένου και, τελικά, μηχανικά ακατάλληλου οστού («φάση οστικής απορρόφησης»), διαδικασία που συνήθως κρατά από 2 έως 10 εβδομάδες. (Hadjidakis *et al.* 2006, Jilka *et al.* 2013, Parra-Torres *et al.* 2013, Sievanen 2010, Tanaka 2007, Tanaka *et al.* 2003) Όταν ολοκληρωθεί η αποδόμηση του οστού στα σημεία αυτά, ενεργοποιείται και διαφοροποιείται, με τη σειρά του, ο κυτταρικός πληθυσμός των οστεοβλαστών («φάση αναστροφής»), οπότε και πραγματοποιείται η, με κατάλληλη διάταξη και εκ νέου, σύνθεση και επιμετάλλωση οστεοειδούς («φάση οστικής παραγωγής» και «φάση επιμετάλλωσης»), διαδικασία που διαρκεί από 2 έως 6 μήνες και με την οποία επιτυγχάνεται η τελική προσαρμογή του οστού στις εξωτερικές συνθήκες και δυνάμεις που του ασκούνται. (Hadjidakis *et al.* 2006, Harada *et al.* 2003, Parra-Torres *et al.* 2013, Takeda 2009, Teitelbaum 2000, Teitelbaum *et al.* 2003) Τέλος, η περιοχή του οστού επιστρέφει σε «φάση ηρεμίας», είτε με απόπτωση των ενεργοποιημένων οστεοβλαστών, είτε μετατροπή τους σε επενδυματικά κύτταρα ή σε οστεοκύτταρα. (Lynch *et al.* 1998)

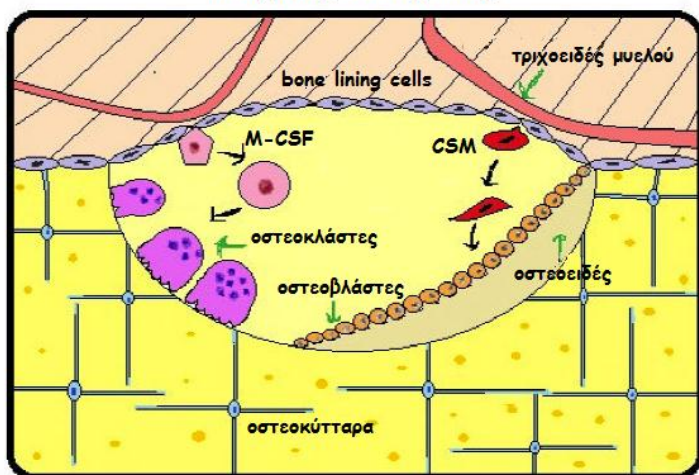
Το φαινόμενο της οστικής ανακατασκευής αποτελεί συνεχές φαινόμενο που επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες (ορμονικούς, γενετικούς, από την ηλικία, κ.λπ.), η ένταση και η κατεύθυνση, ωστόσο, του φαινομένου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μηχανικό ερέθισμα που δέχεται το οστό, με αποτέλεσμα την επιτυχή ανακατασκευή οστού σε

φυσιολογικής (καθημερινής) έντασης και συχνά, μεταβαλλόμενα («δυναμικά») μηχανικά ερεθίσματα. (Carter *et al.* 2014, Cheung *et al.* 2012, Ozcivici *et al.* 2010, Sievanen 2010, Viljakainen *et al.* 2011) Όταν τα μηχανικά ερεθίσματα που δέχεται ένα οστό είναι μηδαμινά (π.χ. σε παρατεταμένη ακινητοποίηση) και ενώ η οστική απορρόφηση συνεχίζει σε κανονικούς ρυθμούς, απενεργοποιείται η σύζευξη με τη φάση παραγωγής νέου οστού, η οποία μειώνεται σε μεγάλο βαθμό, και η όλη διαδικασία καταλήγει σε απώλεια οστικής μάζας, ενώ απώλεια οστικής μάζας παρατηρείται επίσης και σε μεγάλα αλλά σταθερά («στατικά») μηχανικά φορτία, πιθανώς λόγω απευαισθητοποίησης του οστικού «μηχανοστάτη». (Ozcivici *et al.* 2010, Viljakainen *et al.* 2011) Εξάλλου, έντονη καταπόνηση του οστού, πέραν των ορίων αντοχής του, μπορεί να οδηγήσει σε οστική βλάβη, μηχανική αποτυχία και κάταγμα. (Ozcivici *et al.* 2010) Τέλος, όταν, για οποιονδήποτε λόγο, αυξηθεί υπερβολικά ο ρυθμός της οστικής ανακατασκευής, το οστόν οδηγείται σε έντονη απορρόφηση και, παράλληλα, σύνθεση, με μειωμένη όμως επιμετάλλωση, σε αναποτελεσματικό δηλαδή σχηματισμό νέου οστού, με απώτερο αποτέλεσμα, εάν αυτό συνεχισθεί, την ελάττωση της αντοχής του οστού και, πιθανώς, τη μηχανική αστοχία και το κάταγμα. (Boivin *et al.* 2008, Follet *et al.* 2004, Ozcivici *et al.* 2010, Vasikaran *et al.* 2011)

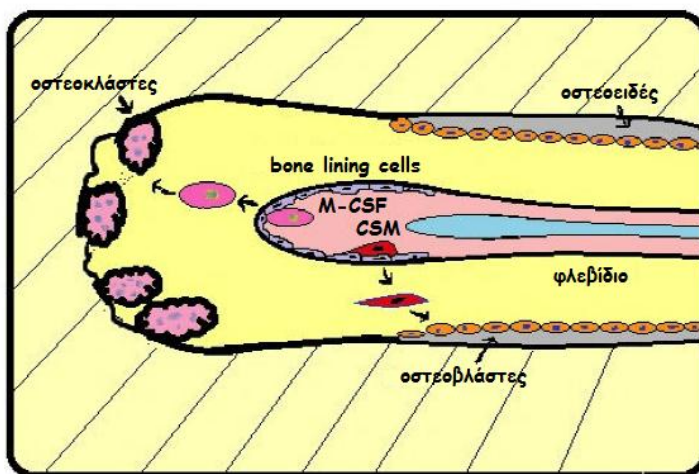


Εικόνα A.3.1. Κύκλος οστικής ανακατασκευής. Η διαδικασία της οστικής ανακατασκευής θα μπορούσε να διαχωριστεί σε 4 φάσεις, που υπερκαλύπτονται χρονικά. Φάση 1: Ενεργοποίηση της οστικής ανακατασκευής σε συγκεκριμένο σημείο («φάση ενεργοποίησης»). Φάση 2: Οστική απορρόφηση και στράτευση MSCs (Mesenchymal Stem Cells) και οστεοπρογονικών κυττάρων («φάση οστικής απορρόφησης»). Φάση 3: Διαφοροποίηση οστεοβλαστών και έναρξη της λειτουργίας τους (σύνθεση οστεοειδούς) («φάση αναστροφής»). Φάση 4: Ολοκλήρωση της σύνθεσης και επιμετάλλωσης του οστεοειδούς, επιστροφή σε κατάσταση ηρεμίας («φάση οστικής παραγωγής» και «επιμετάλλωσης» και επιστροφή σε «φάση ηρεμίας»). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, μετά από την ολοκλήρωση του κύκλου της οστικής ανακατασκευής, δεν υφίσταται ποσοτική αλλαγή στην οστική μάζα ή στην οστική αντοχή. BRC: Bone Remodeling Compartment. (Feng *et al.* 2011)

σπογγώδης οστίτης ιστός



φλοιώδης οστίτης ιστός



Εικόνα A.3.2. Σχηματική απεικόνιση σπογγώδους και φλοιώδους ιστού και BMU (Basic Multicellular Unit). Στο σπογγώδες οστόν, οι οστεοκλάστες δημιουργούν κενά, τα βοθρία του Howship, που ξαναγεμίζονται με ιστό από τους οστεοβλάστες, ενώ στο φλοιώδες οστόν οι οστεοκλάστες διαβρώνουν τον οστίτη ιστό επιμήκως και ακολουθούνται από τους οστεοβλάστες που γεμίζουν το κενό με νεοσηματιζόμενο οστό. CSM: Cell Surface Molecules, M-CSF: Monocyte/Macrophage Colony Stimulating Factor. (Parra-Torres *et al.* 2013)

A.4 Ρυθμιστικοί μηχανισμοί οστικής ανακατασκευής

Η ποιοτική και ποσοτική ρύθμιση του φαινομένου της οστικής ανακατασκευής είναι πολύπλοκη διαδικασία, στην οποία συμμετέχουν αρκετοί γνωστοί οδοί σηματοδότησης, σε βάση γενετική, ηλικιακή αλλά και περιβαλλοντική (συστηματικοί παράγοντες ή παράγοντες του τοπικού μικροπεριβάλλοντος του οστού), περιλαμβάνοντας μόρια με δράση ενδοκρινική, αυτοκρινική και παρακρινική και πολλά μεταγραφικά μονοπάτια. (Hadjidakis *et al.* 2006) Αρχικά, η διαδικασία της οστικής ανακατασκευής ξεκινά με ενεργοποίηση των προγονικών κυττάρων της οστεοκλαστικής σειράς, τη διαφοροποίησή τους σε ώριμες οστεοκλάστες και, τελικά, τη στράτευσή τους στα σημεία του οστού που χρήζουν αναδόμησης, πολύ πιθανά μέσω της μετάδοσης χημικών ερεθισμάτων από τα οστεοκύτταρα που βρίσκονται στην περιοχή του οστού που έχει υποστεί μηχανική καταπόνηση ή και μέσω της απόπτωσης αυτών. (Jilka *et al.* 2013) Η διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης απαιτεί τη διαφοροποίηση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων προς τη σειρά των μονοκυττάρων - μακροφάγων, κάτι που επιτελείται κυρίως με τη δράση παραγόντων όπως ο M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor), ο οποίος εκκρίνεται από πληθώρα κυττάρων, όπως μεσεγχυματικά κύτταρα, οστεοβλάστες και ενεργοποιημένα μακροφάγα, ιδίως μετά από διέγερση με παραθορμόνη και φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-1 (ιντερλευκίνη, Interleukin -1) και ο TNF- α (Tumor Necrosis Factor - α). (Boyle *et al.* 2003, Takahashi *et al.* 1988) Ο M-CSF, αλλά και ο GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), σε συνεργασία με τον παράγοντα RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor κ B Ligand), επάγουν τη διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων σε ώριμες οστεοκλάστες. (Boyle *et al.* 2003, Hadjidakis *et al.* 2006, Martin *et al.* 2005, Rachner *et al.* 2011)

Ο παράγοντας RANKL παράγεται από κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς και οστεοκύτταρα (ειδικά δε επάγεται από την απόπτωση οστεοκυττάρων), από μεσεγχυματικά (στρωματικά) κύτταρα αλλά και από T και B λεμφοκύτταρα, και υφίσταται ως διαμεμβρανική πρωτεΐνη αλλά και σε διαλυτή μορφή (soluble RANKL, sRANKL), και, όταν συνδεθεί με τον διαμεμβρανικό υποδοχέα RANK στην κυτταρική μεμβράνη προδρόμων κυττάρων της οστεοκλαστικής σειράς, συμπαρασύρει πληθώρα σηματοδοτικών μονοπατιών για τη

διαφοροποίηση των κυττάρων αυτών σε ώριμες οστεοκλάστες. (Hadjidakis *et al.* 2006, O'Brien *et al.* 2013, Pacifici 2010, Rachner *et al.* 2011, Van Campenhout *et al.* 2009) Ωστόσο, τα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς, τα μεσεγχυματικά κύτταρα αλλά και τα (κυρίως Β) λεμφοκύτταρα (όπως και άλλα κύτταρα π.χ. στην καρδιά, στο ήπαρ, στους νεφρούς κ.λπ.) επίσης παράγουν τον φυσικό ανταγωνιστή του RANKL (που δρα ως ψευδο-υποδοχέας του RANK), την οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin, OPG), που συνδεόμενη με τον υποδοχέα RANK στην επιφάνεια των κυττάρων της οστεοκλαστικής σειράς, εμποδίζει τις δράσεις του RANKL, δηλαδή την περαιτέρω διαφοροποίηση και ενεργότητα των οστεοκλαστικών κυττάρων και, άρα, την περαιτέρω οστική απορρόφηση. (Martin *et al.* 2005, Rachner *et al.* 2011) Υπο φυσιολογικές συνθήκες, η αναλογία των μορίων RANKL/OPG επηρεάζεται από τη φάση της οστικής ανακατασκευής (τοπικό μικροπεριβάλλον), ώστε κατά τις αρχικές φάσεις της οστικής ανακατασκευής και για την επίτευξη της οστικής απορρόφησης, τα επίπεδα παραγωγής RANKL παραμένουν υψηλά και τα επίπεδα OPG χαμηλά και στη συνέχεια η αναλογία αντιστρέφεται. Η αναλογία έκκρισης των μορίων RANKL/OPG μπορεί επίσης να επηρεαστεί από άλλους παράγοντες (κυτοκίνες και ορμόνες, π.χ. IL-1, IL-6, προσταγλανδίνη E2, παραθορμόνη, 1,25(OH)₂βιταμίνη D) που, σε παθολογικές καταστάσεις, οδηγούν σε δυσαναλογία της οστικής απορρόφησης σε σχέση με την οστεοσύνθεση. (Hadjidakis *et al.* 2006, Lieben *et al.* 2013, Pacifici 2010)

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα μόρια του συστήματος OPG/RANK/RANKL αποτελούν πρωτεΐνες της υπερ-οικογένειας κυτοκινών TNF, με πολλαπλές εξωσκελετικές δράσεις και υποθέσεις για τη συμμετοχή τους σε συστήματα όπως το ανοσοποιητικό και το καρδιαγγειακό και αποτελούν κύριους ρυθμιστές του ρυθμού και της κατεύθυνσης της οστικής ανακατασκευής. (Hadjidakis *et al.* 2006, Pacifici 2010, Van Campenhout *et al.* 2009) Άλλοι παράγοντες που επάγουν την οστεοκλαστογένεση, και άρα προάγουν την οστική απορρόφηση, είναι οι κυτοκίνες οξείας φάσης απάντησης σε φλεγμονή, όπως οι TNF (α και β), οι IL-1, IL-6, IL-7, IL-17, κ.ά., που παράγονται σε μεγάλο βαθμό από (κυρίως Τ) λεμφοκύτταρα και στρωματικά κύτταρα, οι περισσότερες από τις οποίες εξάλλου ενεργοποιούν την παραγωγή RANKL. (Boyce 2013) Τα Τ-λεμφοκύτταρα ωστόσο παράγουν και ανασταλτικούς για την οστεοκλαστογένεση παράγοντες, όπως είναι οι IFN-γ (ιντερφερόνη, Interferon -γ), IL-4, IL-10, κ.ά. (Martin *et al.*

2005, Pacifici 2010) Ο ρόλος ειδικά της IFN- γ , πάντως, στην οστική ανακατασκευή παραμένει διφορούμενος, καθώς υπό ορισμένες συνθήκες (π.χ. εμμηνόπαυση, κυκλοφορούσες ενδοτοξίνες) η δράση της φαίνεται να ευνοεί το σκέλος της οστικής απορρόφησης. (Pacifici 2010) Η τελική επίδραση των κυτοκινών επί του οστικού μεταβολισμού εξαρτάται από το ισοζύγιο των παραγόντων (προ- και αντι- οστεοκλαστογενετικών), το οποίο εξαρτάται από το ερέθισμα που προβάλλεται στο ανοσοποιητικό, και παίζει μεγαλύτερο ρόλο στην οστική απορρόφηση, που ενισχύεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις (ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού) και στην εμμηνόπαυση, παρά κατά την καθημερινή, φυσιολογική οστική καταπόνηση. (Pacifici 2010)

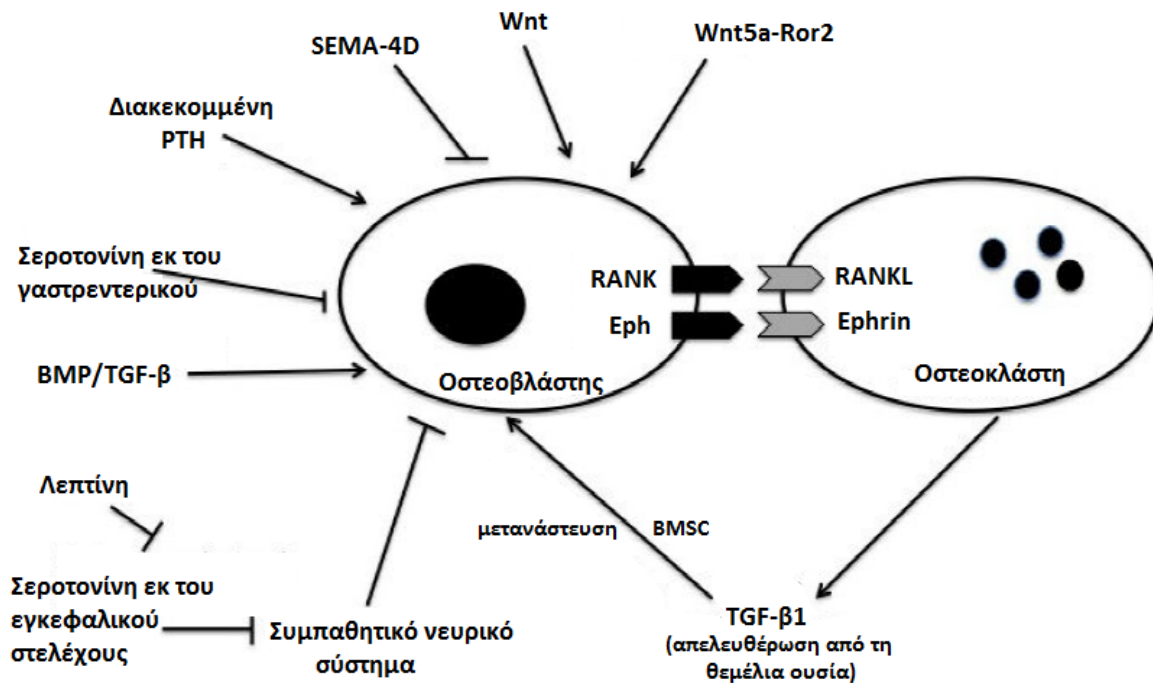
Όσο η οστική απορρόφηση συνεχίζεται, η οστική παραγωγή αναστέλλεται και τα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς παραμένουν ανενεργά ή/και απομακρυσμένα. Κατά τη φάση της αναστροφής, αντίθετα, καταστέλλεται η λειτουργία των οστεοκλαστών, που τελικά αποπίπτουν, ενώ ενεργοποιείται ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, που τελικά επιστρατεύονται στο σημείο της οστικής ανακατασκευής. (S. Kang *et al.* 2013, Martin *et al.* 2005) Για τα παραπάνω έχουν πρόσφατα προταθεί, ως χημικοί σηματοδότες, οι πρωτεΐνες της οικογένειας των σεμαφορινών, τόσο για καταστολή των οστεοβλαστών άμεσα από τους οστεοκλάστες, όσο και για το ανάποδο κατά τη φάση αναστροφής. (Boyce *et al.* 2012, S. Kang *et al.* 2013) Κατά τη φάση αναστροφής, εξάλλου, οι οστεοβλάστες παράγουν OPG με αποτέλεσμα την απενεργοποίηση της οστεοκλαστικής σειράς. (Tanaka 2007)

Βασικοί παράγοντες που επάγουν την τελική ενεργοποίηση, διαφοροποίηση, και στράτευση των οστεοβλαστών κατά το φαινόμενο της οστικής ανακατασκευής είναι πρωτεΐνες της σειράς των BMPs (Bone Morphogenetic Proteins), των αυξητικών παραγόντων IGF (Insulin-like Growth Factors, 1 και 2), TGF- β (Transforming Growth Factors β , 1 και 2), FGF (Fibroblast Growth Factor), PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), EGF (Epidermal Growth Factor), οι οποίοι μάλιστα βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες εντός της θεμέλιας ουσίας που αποδομείται και απελευθερώνονται κατά την οστική απορρόφηση από τις οστεοκλάστες (Εικόνες A.4.1, A.4.2, A.4.3, A.4.4). (Boyce *et al.* 2012, Hadjidakis *et al.* 2006, S. Kang *et al.* 2013, Martin *et al.*

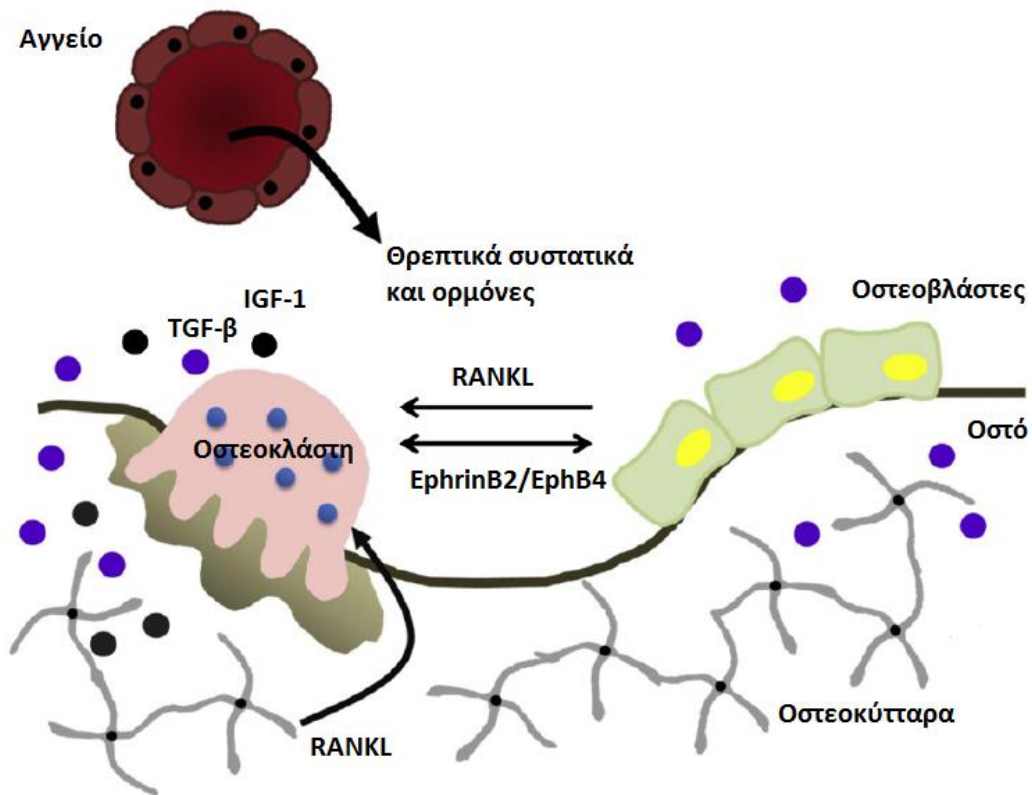
2005, Parra-Torres *et al.* 2013, Reddi 1997, Tanaka 2007, Tanaka *et al.* 2003) Μεγάλο ρόλο στη διαφοροποίηση αλλά και στράτευση των οστεοβλαστών παίζει το σηματοδοτικό μονοπάτι των πρωτεϊνών «Wnt» που προσδένονται σε υποδοχείς είτε του «κανονικού» (canonical) Wnt μονοπατιού / μονοπατιού της β-κατενίνης, δηλαδή σε μεμβρανικούς υποδοχείς «Frizzled» όπου επιφέρουν αποτέλεσμα με συμμετοχή των συν-υποδοχέων «LRP» (Low-density lipoprotein Receptor-related Proteins) 5 και 6, στη μεμβράνη των οστεοβλαστών, είτε μέσω εναλλακτικών (μη-κανονικών, non-canonical) μονοπατιών με σύνδεση με G-πρωτεϊνικούς υποδοχείς (μονοπάτι Wnt/ασβεστίου και Wnt/cAMP) ή με το μονοπάτι JNK. (Bodine *et al.* 2006, Parra-Torres *et al.* 2013) Μέσω όλων αυτών των σηματοδοτικών μονοπατιών, όπως ήδη αναφέρθηκε, ρυθμίζεται η διαφοροποίηση και ενεργοποίηση της σειράς των οστεοβλαστών, κυρίως με μεταγραφή παραγόντων που συνδέονται με οστεοβλαστική διαφοροποίηση (κυρίως των Runx-2 και Osterix), ενώ έμμεσα, μέσω της δραστηριότητας των οστεοβλαστών, πραγματοποιείται και ρύθμιση των λειτουργιών της οστεοκλαστικής σειράς. (Bodine *et al.* 2006, Ishtiaq *et al.* 2014) Οι οστεοβλάστες δρουν επιπλέον παρακρινικά, για την περαιτέρω διαφοροποίηση και στράτευση περισσότερων οστεοβλαστικών κυττάρων, μέσω της έκκρισης της PTHrp (Parathyroid Hormone related peptide), που δρα ποικιλοτρόπως. (Martin 2005) Αξίζει να σημειωθεί ότι τα οστεοκύτταρα εκκρίνουν μια πρωτεΐνη, την σκληροστίνη, που φυσιολογικά αναστέλει την ενεργοποίηση των οστεοβλαστών. (Bellido *et al.* 2013, Cheung *et al.* 2012, Costa *et al.* 2012, Racher *et al.* 2011) Υπό συνθήκες όμως μηχανικής φόρτισης ή έκκρισης παραθορμόνης ή PTHrp, τα επίπεδα εκκρινόμενης σκληροστίνης μειώνονται και, άρα, επάγεται ο οστικός αναβολισμός. (Bellido *et al.* 2013, Cheung *et al.* 2012, Costa *et al.* 2012, Parra-Torres *et al.* 2013, Poole *et al.* 2005)

Είναι προφανής η αλληλεπίδραση οστεοπαραγωγών, οστεοαπορροφητικών και οστεορρυθμιστικών κυττάρων (οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, οστεοκύτταρα) αλλά και του ανοσοποιητικού συστήματος στην ενεργοποίηση και την κατεύθυνση της οστικής ανακατασκευής (Εικόνες Α.4.1, Α.4.2, Α.4.3, Α.4.4.). Επιπλέον, στη ρύθμιση του βαθμού αλλά και της κατεύθυνσης της οστικής ανακατασκευής συνεισφέρουν αρκετές συστηματικά εκκρινόμενες ορμόνες, με επικράτηση της οστικής απορρόφησης από υπερέκκριση ορμονών όπως η θυροξίνη, η παραθορμόνη και τα γλυκοκορτικοειδή, ενώ οι ορμόνες του φύλου σε

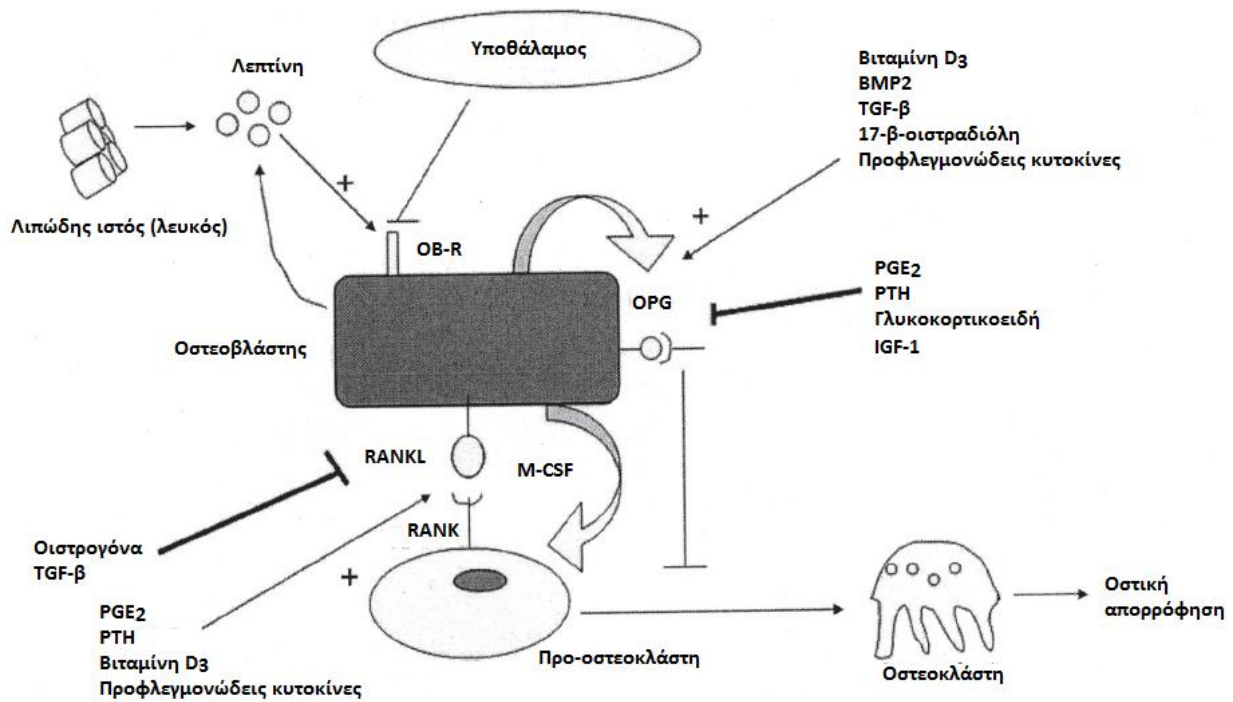
ικανοποιητικά κυκλοφορούντα επίπεδα γενικά μειώνουν το ρυθμό και την έκταση της οστικής απορρόφησης (Εικόνα Α.4.4). (Martin *et al.* 2005, Parra-Torres *et al.* 2013) Η 1,25(OH)βιταμίνη D, αν και η άμεση επίδρασή της στα οστά είναι η οστεοκλαστογένεση, η αναστολή της δραστηριότητας των οστεοβλαστών και, άρα, η οστική απορρόφηση, ευνοεί έμμεσα την κατεύθυνση της οστικής παραγωγής, αυξάνοντας τα επίπεδα του ασβεστίου ορού, κυρίως με απορρόφηση ασβεστίου από το πεπτικό και με νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου, και αναστέλλοντας τη δράση της παραθορμόνης (Εικόνα Α.4.4). (Cole *et al.* 2011, Hadjidakis *et al.* 2006, Lieben *et al.* 2013, Martin *et al.* 2005)



Εικόνα Α.4.1. Σχηματική απεικόνιση σημαντικών σηματοδοτικών μονοπατιών ρύθμισης της οστεοβλαστογένεσης κατά την οστική ανακατασκευή. Όλα εκ των BMP, TGF-β, Wnt και διακεκομμένη (intermittent) έκκριση PTH προωθούν την οστεοβλαστική διαφοροποίηση. Η σύνδεση Ephrin-Eph και RANK-RANKL διαμεσολαβεί στην αλληλεπίδραση μεταξύ οστεοβλαστών και οστεοκλαστών. Η απελευθέρωση TGF-β1 από τη θεμέλια ουσία, λόγω οστεοκλαστικής απορρόφησης οστού, προκαλεί τη μετανάστευση των BMSCs και την έναρξη οστικού σχηματισμού. Η λεπτίνη (που παρεμποδίζει την εκ του εγκεφαλικού στελέχους εκκρινόμενη σεροτονίνη), το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και η Σεμαφορίνη 4D καταστέλλουν την οστεοβλαστική επιβίωση, ενώ η σεροτονίνη εκ του γαστρεντερικού επίσης παρεμποδίζει την οστεοβλαστική επιβίωση. BMSC: Bone Marrow Stromal Cells, BMP: Bone Morphogenetic Proteins, PTH: Παραθορμόνη, RANK: Receptor Activator of Nuclear Factor κB, RANKL: RANK ligand, SEMA: Σεμαφορίνη (Semaphorin), TGF: Transforming Growth Factor. (Parra-Torres *et al.* 2013)



Εικόνα Α.4.2. Κυτταρικές αλληλεπιδράσεις στην οστική ανακατασκευή. Η μονάδα ανακατασκευής οστού αποτελείται από οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, οστεοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα, που λειτουργούν έτσι ώστε να διασφαλίζεται η σκελετική ομοιόσταση. Το φαινόμενο ρυθμίζεται από παράγοντες «σύζευξης», που προωθούν κατάλληλα την (προσωρινή) ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση κάθε τύπου κυττάρου. EphrinB2/EphB4: σύμπλεγμα Ephrin B2 και του προσδέτη της (EphB4), IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1, RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor κB ligand, TGF-β: Transforming Growth Factor β. (S. Kang *et al.* 2013)



Εικόνα Α.4.4. Σχηματική απεικόνιση ενδοκρινικών σηματοδοτικών μονοπατιών σε σχέση με τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. BMP: Bone Morphogenetic Protein, IGF: Insulin-like Growth Factor, OB-R: Υποδοχείς λεπτίνης ObR, OPG: Osteoprotegerin, RANK: Receptor Activator of Nuclear Factor κB, RANKL: RANK ligand, PG: Προσταγλανδίνη, PTH: Παραθορμόνη, TGF: Transforming Growth Factor. (Tsartsalis *et al.* 2012)

A.5 Δείκτες οστικού μεταβολισμού

Οι διάφορες φάσεις της οστικής ανακατασκευής αντιστοιχούν σε παραγωγή ή απελευθέρωση προϊόντων της θεμέλιας ουσίας, ενζύμων και άλλων μορίων. Πολλά από τα μόρια αυτά δύναται να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες του οστικού μεταβολισμού, ανιχνευόμενοι στο αίμα ή στα ούρα του ανθρώπου, διευκολύνοντας έτσι την εκτίμηση του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής. (Seibel 2005) Ανάλογα με το εάν οι δείκτες αυτοί αντιστοιχούν πρωτίστως στη διαδικασία οστεοσύνθεσης ή σε αυτή της οστικής απορρόφησης, χαρακτηρίζονται ως δείκτες οστικού σχηματισμού ή δείκτες οστικής απορρόφησης, παρότι, σε συνθήκες ταχείας ή πολύ βραδείας οστικής ανακατασκευής, λόγω του φαινομένου σύζευξης, αυξάνονται ή ελαττώνονται, αντίστοιχα, τα επίπεδα όλων των δεικτών οστικού μεταβολισμού. (Dreyer *et al.* 2010, Szulc 2012b, Vasikaran *et al.* 2011) Ιδανικά, κατά τη χρήση δεικτών οστικού μεταβολισμού για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τον μεταβολισμό του οστίτη ιστού, απαιτούνται δείκτες με ειδικότητα σε σχέση με τον οστικό μεταβολισμό (και με τη φάση αυτού), με κατά το δυνατόν μικρότερη εγγενή μεταβλητότητα, επαρκείς και εύκολες μεθόδους μέτρησης και δυνατότητα χειρισμού και φύλαξης δειγμάτων σε καθημερινές κλινικές συνθήκες. (Biver *et al.* 2012, Vasikaran *et al.* 2011) Οι δείκτες θα πρέπει, επίσης, ιδανικά να μεταβάλλονται σύντομα και αποτελεσματικά, όταν γίνονται τροποποιήσεις ή παρεμβάσεις στην κατεύθυνση του οστικού μεταβολισμού (π.χ. αλλαγή των συνθηκών ή/και θεραπεία) και, επίσης ιδανικά, να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να διαχωρίσουν άτομα με υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης μηχανικής αστοχίας των οστών - καταγμάτων. (Biver *et al.* 2012, Vasikaran *et al.* 2011)

Η εκτίμηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής μέσω της χρήσης δεικτών οστικού μεταβολισμού είναι σημαντική για την εκτίμηση της κατάστασης και της ακεραιότητας της σκελετικής υγείας, οι δείκτες χρησιμοποιούνται δε αρκετά συχνά για την παρακολούθηση μεταβολικών νοσημάτων των οστών, στα οποία συγκαταλέγεται και η οστεοπόρωση, για την εκτίμηση του οστικού μεταβολισμού και, κατ' επέκταση, του ρυθμού μεταβολής της (συνολικής) οστικής μάζας. Η εγγενής εργαστηριακή, κirkαδιανή και πληθυσμιακή μεταβλητότητα των υφιστάμενων δεικτών οστικού μεταβολισμού, με αδυναμία προτύπωσης

των μεθόδων μέτρησης και, ακόμα περισσότερο, καθορισμού «παθολογικής» περιοχής τιμών, στον γενικό ή σε ειδικότερους πληθυσμούς, κάνουν πιο κατάλληλη τη χρήση τους στη διαχρονική παρακολούθηση θεραπευτικών παρεμβάσεων σε μεταβολικά νοσήματα των οστών, όπου αναμένεται μεταβολή των επιπέδων τους (και όχι στην εκτίμηση για μεμονωμένη χρονική στιγμή, με βάση μια μοναδική μέτρηση, π.χ. για εντοπισμό ασθενών). (Biver *et al.* 2012, Eastell *et al.* 2012, Szulc 2012b) Λόγω του φαινομένου της σύζευξης, οποιαδήποτε επιτυχή θεραπευτική παρέμβαση αναμένεται να επηρεάσει τα επίπεδα των δεικτών και των δύο σκελών της οστικής ανακατασκευής, αλλά με συγκεκριμένη χρονική σειρά και κατεύθυνση, αναλόγως του είδους της παρέμβασης: αντικαταβολική ή αναβολική θεραπεία επιφέρουν αντίθετες, αλλά και με αντίστροφη σειρά, μεταβολές στους δείκτες απορρόφησης και σχηματισμού (π.χ. η αντικαταβολική θεραπεία επηρεάζει σε πρώτη φάση τους δείκτες οστικής απορρόφησης, τους οποίους και ελαττώνει σε σχέση με την προ της θεραπείας τιμή τους, ενώ σε δεύτερο χρόνο ακολουθεί, λόγω του φαινομένου της σύζευξης, ελάττωση και των δεικτών οστικού σχηματισμού, με τελικώς παρατηρούμενο κλινικό αποτέλεσμα την εξοικονόμηση οστικής μάζας ή και την αύξηση αυτής). (Biver *et al.* 2012, Chopin *et al.* 2012, Szulc 2012b, Vasikaran *et al.* 2011)

Είναι σημαντικό το γεγονός ότι, εκτός από την άμεση σύνδεσή τους με την οστική πυκνότητα, αφού σχετίζονται με το ρυθμό σχηματισμού ή απώλειας οστού, οι δείκτες οστικού μεταβολισμού επίσης σχετίζονται με την μικρο-αρχιτεκτονική και, εν γένει, με την ποιότητα του οστού και, στο παράδειγμα της οστεοπόρωσης, αν και δεν μπορεί εύκολα να ταξινομηθεί ένα άτομο ως πάσχον ή μη με βάση τις εργαστηριακές τιμές των δεικτών οστικού μεταβολισμού, λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας και της έλλειψης ερμηνείας των ορίων των δεικτών όπως προαναφέρθηκε, ωστόσο φαίνεται ότι οι τιμές των δεικτών οστικού μεταβολισμού συνδέονται απευθείας με τον κίνδυνο για εκδήλωση καταγμάτων, ανεξάρτητα μάλιστα από τις τιμές οστικής πυκνότητας, και, άρα, δρουν συμπληρωματικά στην παρακολούθηση ασθενών και σε πιθανές αποφάσεις για διαγνωστική διερεύνηση, αλλά και για θεραπευτική παρέμβαση, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για κάταγμα. (Bergmann *et al.* 2009, Biver *et al.* 2012, Dreyer *et al.* 2010, Eastell *et al.* 2012, Eastell *et al.* 2008, Szulc 2012b, Vasikaran *et al.* 2011) Επίσης, σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιαδήποτε θεραπεία

(αντικαταβολική ή αναβολική), η χρήση των δεικτών οστικού μεταβολισμού είναι σημαντική για την εκτίμηση της συμμόρφωσης και της ανταπόκρισης στη συστηνόμενη θεραπεία, μάλιστα η εργαστηριακή ανταπόκριση είναι ταχύτερη και ευκολότερο να διαπιστωθεί, με αναμενόμενη κατεύθυνση αλλά και αναμενόμενη ποσοστιαία διαφορά τιμών από τις αρχικές, από την απεικονιστική - ακτινολογική (π.χ. μέτρηση οστικής πυκνότητας) ανταπόκριση και άρα μπορεί να επηρεάσει πιο άμεσα τις αποφάσεις για συνέχιση ή αλλαγή της θεραπευτικής προσέγγισης. (Dreyer *et al.* 2010, Eastell *et al.* 2008, Funck-Brentano *et al.* 2011, Szulc 2012b)

Οι κυριότεροι δείκτες οστικού σχηματισμού που προτείνονται και χρησιμοποιούνται, πλέον, μετρώμενοι αρχικά και σε τακτά χρονικά διαστήματα για παρακολούθηση της συμμόρφωσης και του αποτελέσματος μιας θεραπείας, ειδικά στα πλαίσια της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης, είναι η bsALP και το PINP (αναφέρονται αναλυτικά κατωτέρω), που έχουν τη γρηγορότερη ανταπόκριση σε οστεο-αναβολικές θεραπευτικές παρεμβάσεις και για τα οποία υπάρχουν αξιόπιστες, απλές μέθοδοι μετρήσεων, ενώ ο κυριότερος χρησιμοποιούμενος δείκτης οστικής απορρόφησης είναι το CTx ορού (επίσης αναφέρεται αναλυτικά κατωτέρω), που ανταποκρίνεται σε μεγάλο βαθμό ειδικά σε αντικαταβολικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. (Bergmann *et al.* 2009, Chopin *et al.* 2012, Vasikaran *et al.* 2011) Αναλυτικά, οι δείκτες οστικού μεταβολισμού που μπορούν να μετρηθούν στην καθημερινή κλινική πράξη είναι οι κάτωθι (Εικόνα Α.5.1):

A.5.1. Αλκαλική φωσφατάση (Alkaline Phosphatase, ALP) και σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (bone specific ALP, bsALP), ορού: Το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης αποτελεί την προερχόμενη από τα οστά ισομορφή του ενζύμου της αλκαλικής φωσφατάσης, αφού το τελευταίο συναθροίζει ένζυμο που μπορεί να έχει οποιαδήποτε προέλευση (οστική, ηπατική, νεφρική, εντερική, πλακουντιακή, κ.λπ.). Στα οστά, η οστική αλκαλική φωσφατάση σηματοδοτεί τη δραστηριότητα των (άωρων) οστεοβλαστών, στην κυτταρική επιφάνεια των οποίων εκφράζεται, συνεπώς χαρακτηρίζει τη διαδικασία της οστεοσύνθεσης και αποτελεί δείκτη οστικού σχηματισμού, ενώ μετράται σε αυξημένα επίπεδα σε οποιαδήποτε κατάσταση προκαλεί εντατικοποίηση της οστικής ανακατασκευής. (Bergmann *et al.* 2009, Vasikaran *et al.* 2011) Η μέτρηση της (ολικής) αλκαλικής φωσφατάσης έχει χαμηλό

κόστος, αλλά η εξέταση αυτή δεν αποτελεί ειδική μέτρηση σχετικά με τον οστικό μεταβολισμό και μπορεί μόνο αδρά να βοηθήσει στην εκτίμησή του, επί απουσίας παθολογικών καταστάσεων που μπορεί να επηρεάζουν τα επίπεδα της εξω-σκελετικής παραγωγής της. (Vasikaran *et al.* 2011) Η μέτρηση της οστικής ισομορφής, όπως και της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης, γίνεται σχετικά εύκολα, με ορό αίματος σε συνθήκες εργαστηρίου, ενώ δεν παρουσιάζει έντονο το φαινόμενο της ημερήσιας μεταβλητότητας (έχει χρόνο ημιζωής 1-2 ημέρες), ούτε επηρεάζεται από τη λήψη γευμάτων, επομένως αποτελεί δείκτη που μπορεί να βοηθήσει στη διερεύνηση του οστικού μεταβολισμού. (Vasikaran *et al.* 2011) Ωστόσο, ακόμα και ο προσδιορισμός του οστικού κλάσματος εμφανίζει ορισμένου βαθμού διασταυρούμενη αντίδραση (μέχρι και κατά ποσοστό 20%) με το συνολικά κυκλοφορούν ένζυμο, που συναποτελείται κυρίως από την ηπατική ισομορφή, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται σημαντικά σε περιπτώσεις ηπατικής νόσου. (Bergmann *et al.* 2009, Vasikaran *et al.* 2011)

A.5.2. Οστεοκαλσίνη (Osteocalcin, OC) ή BGLaP (Bone Gamma-carboxyglutamic Acid-containing Protein), ορού και ούρων: Παράγεται από ώριμους οστεοβλάστες κατά τη σύνθεση της θεμέλιας ουσίας, οπότε και ενσωματώνεται σε αυτή και αποτελεί βασικό συστατικό της, ωστόσο παράλληλα ευοδώνει την ορθή επιμετάλλωση του οστεοειδούς. Η έκκρισή της συνδέεται κυρίως με τη διαδικασία της σύνθεσης νέου οστού, ωστόσο, επειδή από τις οστεοκλάστες απελευθερώνεται στο αίμα, μπορεί να θεωρηθεί μεικτός δείκτης οστικού σχηματισμού αλλά και οστικής απορρόφησης, ενώ τα επίπεδά της στο αίμα συνδέονται, γενικά, με έντονους ρυθμούς οστικής ανακατασκευής. Τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης στο αίμα, πάντως, επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τη νυχθημερινή μεταβλητότητα και από την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και, σε μικρότερο βαθμό, από τη λήψη τροφής και απαιτούν ειδική λήψη και άμεση επεξεργασία, σε δείγμα ορού αίματος. (Vasikaran *et al.* 2011) Η μέτρησή της οστεοκαλσίνης μπορεί επίσης να γίνει σε δείγμα ούρων, με αναγωγή σχετικά με την κρεατινίνη ούρων. (Vasikaran *et al.* 2011)

A.5.3. Αμινοτελικό προπεπτίδιο του κολλαγόνου I (Procollagen type I N-terminal Propeptide, PINP) και καρβοξυτελικό προπεπτίδιο του κολλαγόνου I (Procollagen type I C-terminal Propeptide, PICP), ορού: Αποτελούν δευτερεύοντα προϊόντα της διαδικασίας

σύνθεσης και εναπόθεσης του κολλαγόνου I στη θεμέλια ουσία από τους οστεοβλάστες. Η συγκέντρωσή τους στο αίμα συνδέεται με την οστεοβλαστική δραστηριότητα, παρότι συμπεριλαμβάνεται και η (αμελητέα) ινοβλαστική δραστηριότητα. (Vasikaran *et al.* 2011) Τα δύο αυτά προπεπτίδια επηρεάζονται ελάχιστα από συνθήκες νηστείας, αλλά εμφανίζουν ημερήσια μεταβλητότητα, ενώ συνήθως μετράται το PINP λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας και ανταπόκρισής του σε περιπτώσεις τροποποίησης του οστικού μεταβολισμού. (Vasikaran *et al.* 2011)

A.5.4. Αναλογία ασβεστίου προς κρεατινίνη, ούρων: Αν και χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν λόγω του χαμηλού κόστους και της εύκολης μέτρησης, για εκτίμηση του μεταβολισμού του ασβεστίου και ως αδρός δείκτης οστικής απορρόφησης, σε δείγμα ούρων νηστείας ή εικοσιτετράωρου, πλέον δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη. Εμφανίζει μεγάλη μεταβλητότητα και επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από συνθήκες λήψης τροφής και είδος διατροφής. (McCormick 2007) Λόγω της χαμηλής διαγνωστικής ακρίβειάς του, δεν συνεισφέρει ιδιαίτερα στην παρακολούθηση νοσημάτων των οστών. (McCormick 2007)

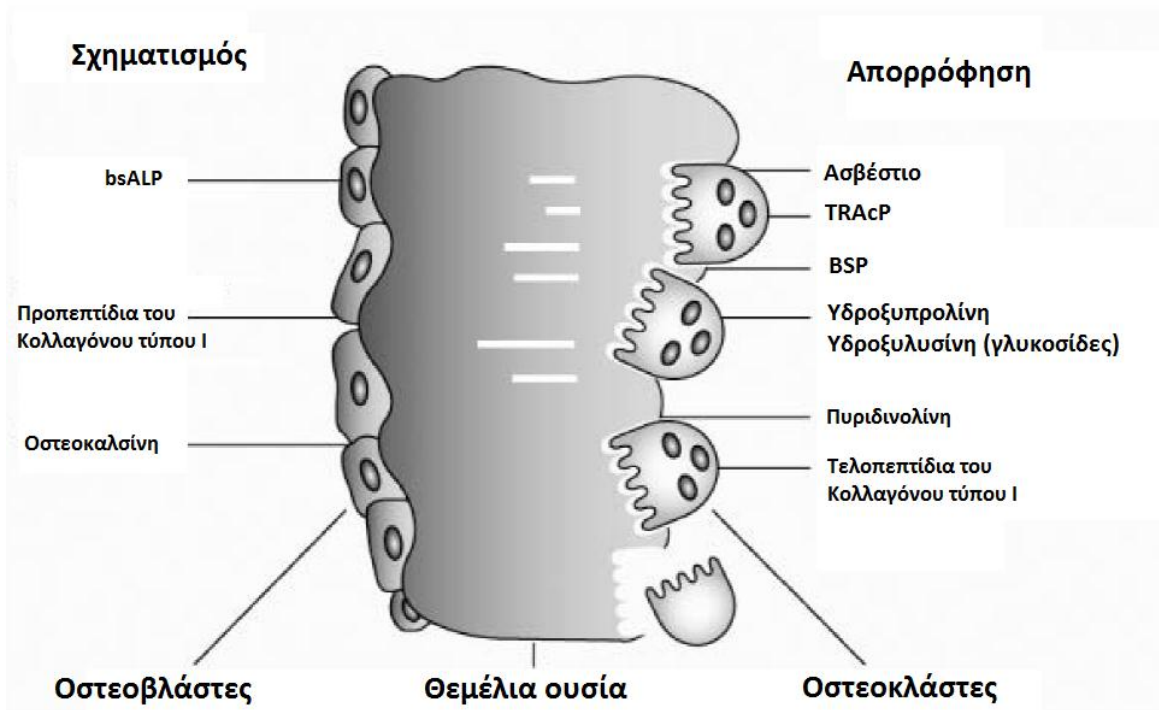
A.5.5. Υδροξυπρολίνη, ούρων: Αποτελεί προϊόν διάσπασης του κολλαγόνου, οστικής αλλά και εξω-σκελετικής προέλευσης, συμπεριλαμβάνοντας τα εκ των έξωθεν προσλαμβανόμενα (με τη διατροφή) κολλαγόνο και υδροξυπρολίνη. Επομένως η μέτρησή της, σε ούρα νηστείας, εμφανίζει διατροφικές ιδιαιτερότητες (ανάγκη προετοιμασίας), ενώ είναι έντονη η μεταβλητότητά της κατά τη διάρκεια της ημέρας. Επιπλέον, αν και, υπο ιδανικές συνθήκες λήψης, είναι σχετικά ευαίσθητος δείκτης οστικής απορρόφησης, δεν διαθέτει μεγάλη ειδικότητα και, πλέον, δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη. (Seibel 2005)

A.5.6. Πυριδινολίνη (Pyridinoline, PYD), δεοξυπυριδινολίνη (Deoxypyridinoline, DPD) και αναλογία PYD/DPD, ούρων: Αποτελούν προϊόντα αποδόμησης του ώριμου, σταθεροποιημένου κολλαγόνου και χαρακτηρίζουν τη φάση της οστικής απορρόφησης, με μεγάλη ειδικότητα για οστική προέλευση του αποδομούμενου κολλαγόνου (ειδικά η DPD), ενώ δεν επηρεάζονται από διατροφικές συνήθειες (είδη τροφής), παρά ελάχιστα από τη λήψη τροφής (γενικά), όμως μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της ημέρας, γι αυτό και προσδιορίζονται σε (πρωινά) ούρα νηστείας, ενώ οι μετρήσεις PYD επηρεάζονται από την

ηπατική λειτουργία. Προτιμώνται οι ολικές μετρήσεις των πεπτιδίων στα ούρα, ως πιο αντιπροσωπευτικές, με αναγωγή ως προς την κρεατινίνη ούρων. (Vasikaran *et al.* 2011) Εναλλακτικά, μπορεί να μετρηθεί η ελεύθερη συγκέντρωση ή η αναλογία μεταξύ τους. (Vasikaran *et al.* 2011)

A.5.7. Αμινοτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (N-terminal crosslinked Telopeptide of type I collagen, NTx) και καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (C-terminal crosslinked Telopeptide of type I collagen, CTx), ορού και ούρων: Τα τελοπεπτίδια αυτά αποτελούν τη μη-ελικοειδή περιοχή του κολλαγόνου τύπου I, όπου προσφύονται οι διασταυρούμενοι δεσμοί πυριδινίου, και αποτελούν προϊόντα αποδόμησης αυτού. Και τα δύο τελοπεπτίδια μετρώνται είτε σε ούρα (νηστείας), με αναγωγή ως προς την κρεατινίνη ούρων, είτε στον ορό του αίματος, ενώ υφίστανται μεγάλες διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας, αλλά και επίδραση της ηπατικής λειτουργίας και των συνθηκών νηστείας (αν και δεν επηρεάζονται συγκεκριμένα από διατροφική λήψη κολλαγόνου), κυρίως στις μετρήσεις του CTx στον ορό (το οποίο για τον λόγο αυτό προτείνεται να μετράται μετά από ολονύχτια νηστεία). Έχουν μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για οστική αποδόμηση κολλαγόνου και ειδικά το CTx έχει καθιερωθεί ως εκλεκτικός δείκτης οστικής απορρόφησης, ενώ υπάρχουν διάφορες ισομορφές αυτού που μετρώνται με διαφορετικές μεθόδους. (Bergmann *et al.* 2009, Vasikaran *et al.* 2011)

A.5.8. Ώξινη φωσφατάση ανθεκτική στο τρυγικό οξύ (Tartrate-Resistant Acid Phosphatase, TRACP), ορού: Συνδέεται με τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών και την οστική απορρόφηση, κατά τη διάρκεια της οποίας απελευθερώνονται από τα κύτταρα της οστεοκλαστικής σειράς, ενώ διαφέρει από την όξινη φωσφατάση με αλλότρια προέλευση, επειδή ανθίσταται (δεν αναστέλλεται) στο τρυγικό οξύ. Δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα από νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, ενώ προσδιορίζεται στον ορό αίματος, δεν επηρεάζεται από τη νηστεία, έχει πάντως υπαρκτή ημερήσια μεταβλητότητα και τα αποτελέσματα επηρεάζονται από αιμόλυση ή σχηματισμό πηγμάτων στο δείγμα του αίματος. (Vasikaran *et al.* 2011)

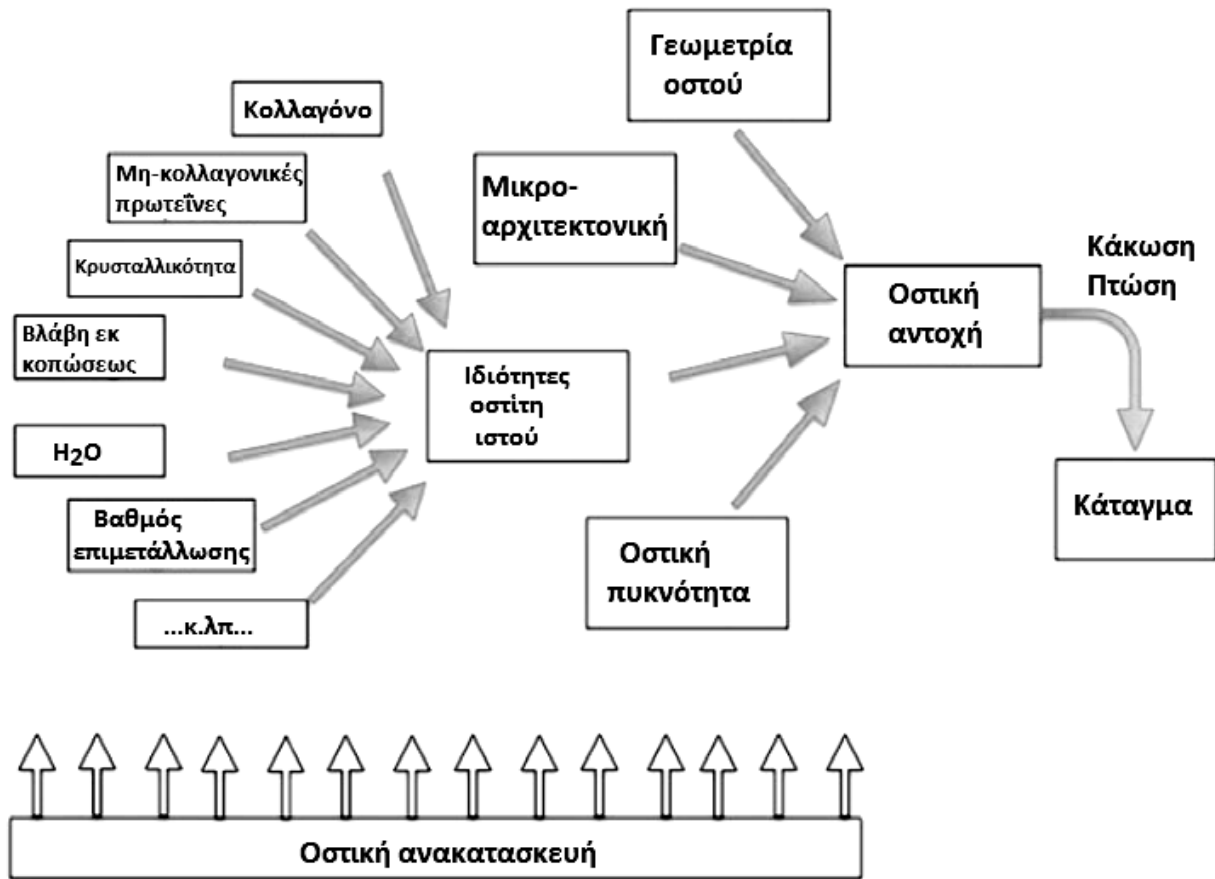


Εικόνα Α.5.1. Βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού. bsALP: bone-specific Alkaline Phosphatase (σκελετική ισομορφή της αλκαλικής φωσφατάσης), BSP: Bone Sialoprotein (Οστική Σιαλοπρωτεΐνη), TRAcP: Tartrate-Resistant Acid Phosphatase (Όξινη φωσφατάση ανθεκτική στο τρυγικό οξύ). (Seibel 2005)

A.6 Οστική πυκνότητα και οστική αντοχή

Για κάθε δεδομένη χρονική στιγμή στη ζωή ενός ανθρώπου, τα οστά καταλαμβάνουν συγκεκριμένο όγκο, σχήμα και μάζα, από τα οποία εξαρτάται, εν μέρει, η λειτουργία τους και η αντοχή τους σε μηχανική φόρτιση. Η συνολική (αλλά και ανά οστό) μάζα των οστών του ανθρώπου είναι δύσκολο να εκτιμηθεί και να παρακολουθηθεί κατά τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου, όπως είναι εύκολο να συμπεράνει κανείς. Μια παράμετρος, όμως, του οστίτη ιστού, που συσχετίζεται με την οστική μάζα αλλά και με την αντοχή των οστών στις εξωτερικές δυνάμεις, η οποία και αποτελεί βασικό σημείο ενδιαφέροντος στις ποσοτικές μετρήσεις, είναι η μάζα επιμεταλλωμένου ιστού, και η αναλογία της στον υπαρκτό οστίτη ιστό. (Cole *et al.* 2011, Reid 2010, Torres-del-Piiego *et al.* 2013) Καθότι και η συνολική (ή ανά οστό) μάζα επιμεταλλωμένου ιστού είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, μια ποσοτική προσέγγιση αυτής αποτελεί η εκτίμηση με νεότερες μεθόδους, όπως είναι η «απορροφησιομετρία με ακτίνες-X διπλής δέσμης (ενέργειας)» (Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DXA) και η «ποσοτική αξονική τομογραφία» (Quantitative Computed Tomography, QCT), που μετρούν την ποσότητα επιμεταλλωμένου οστού για ορισμένη περιοχή οστού που σαρώνεται (σε γραμμάρια, g) και την ανάγουν σε πυκνότητα, δηλαδή μάζα ανά μονάδα επιφανείας (g/cm^2 , στην DXA) ή ανά μονάδα όγκου σάρωσης οστού (g/cm^3 , στην QCT). (Link 2012, Reid 2010) Ενώ ο όρος «οστική μάζα» (bone mass) αναφέρεται στο σύνολο της ανατομικής δομής ενός οστού ή (συνολικά) ολόκληρου του σκελετού και είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, όπως αναφέρθηκε, για τις μετρήσεις της ποσότητας επιμεταλλωμένου οστού (Bone Mineral Content, BMC) που ανάγονται σε μονάδα επιφανείας (area) ή όγκου (volume) χρησιμοποιείται ο όρος «οστική πυκνότητα» (Bone Mineral Density, BMD, και μάλιστα «areal» ή «volumetric» BMD αντίστοιχα με την αναγωγή σε επιφάνεια ή σε όγκο) και θεωρείται ότι αποτελούν έμμεση εκτίμηση της ποσότητας οστικής μάζας και, άρα, οστικής αντοχής, στις διάφορες περιοχές του σκελετού όπου μετρώνται. (Link 2012, Reid 2010, Torres-del-Piiego *et al.* 2013) Οι σχετικές μετρήσεις μπορούν με ευκολία και ακρίβεια να επαναληφθούν και, άρα, να υφίσταται διαχρονική εκτίμηση και ποσοτική παρακολούθηση της της ομοιοστασίας και μεταβολισμού του σκελετού, χωρίς την άμεση ανάγκη περισσότερο παρεμβατικών μεθόδων, όπως π.χ. οστικής βιοψίας. (Faulkner *et al.* 1991, Link 2012)

Αξίζει να σημειωθεί ότι, παρότι η αντοχή ενός οστού σχετίζεται ισχυρά με την οστική μάζα και, άρα, και την οστική πυκνότητα των επιμεταλλωμένων ιστών, ποσοτική προσέγγιση της οποίας είναι η μετρούμενη οστική πυκνότητα (BMD), εξαρτάται επίσης σε μεγάλο βαθμό και από το μέγεθος αλλά και ποιοτικές παραμέτρους, όπως είναι το σχήμα και η γεωμετρία του οστού, η μικρο-αρχιτεκτονική του (κατεύθυνση και ποιότητα δοκίδων και πορωτικότητα του οστίτη ιστού) και η ποιότητα του κολλαγόνου και, εν γένει, της θεμέλιας ουσίας που εναποτίθεται και της επιμετάλλωσης που υφίσταται (Εικόνα Α.6.1). (Cheung *et al.* 2012, Cole *et al.* 2011, Torres-del-Piiego *et al.* 2013, Vasikaran *et al.* 2011) Επίσης, αν και η ανόργανη ουσία απαιτείται στη σταθεροποίηση του οστεοειδούς, η αναλογία ανόργανης προς οργανική ουσία βρίσκεται σε ισορροπία, πέρα από το βέλτιστο σημείο της οποίας, ακόμα και προς την κατεύθυνση της πιο έντονης επιμετάλλωσης, το οστό χάνει την αντοχή του και γίνεται πιο εύθραυστο, ενώ γενικά τα οστά τείνουν να διατηρούν την απαιτούμενη λειτουργικότητά με το ελάχιστο δυνατόν βάρος. (Torres-del-Piiego *et al.* 2013) Επιπλέον, η μετρούμενη οστική πυκνότητα, ακόμα και με νεότερες απεικονιστικές μεθόδους, παρουσιάζει σφάλματα μέτρησης, σε σχέση με την πραγματική οστική πυκνότητα. (Link 2012) Παρόλα αυτά, η μέτρηση της οστικής πυκνότητας παραμένει η πιο διαδεδομένη ποσοτική εκτίμηση της οστικής μάζας και, κυρίως, της οστικής αντοχής (η μετρώμενη με DXA BMD εξηγεί περί το 70% της μηχανικής οστικής αντοχής), ειδικά με το σκοπό της διαχρονικής παρακολούθησης. (Link 2012)



Εικόνα Α.6.1. Σχηματική απεικόνιση των διαφορετικών συνιστωσών της οστικής αντοχής και της αντίστασης σε κάταγμα, από μοριακό μέχρι μακροσκοπικό επίπεδο. Η οστική ανακατασκευή είναι ο κοινός ρυθμιστής όλων αυτών των στοιχείων. (Torres-del-Piiego *et al.* 2013)

A.7 Μέτρηση οστικής πυκνότητας

Παλαιότερα, ο μόνος τρόπος για να διαγνωσθεί κάποια διαταραχή στην οστική πυκνότητα ήταν να επισυμβεί κάταγμα, το οποίο να απεικονίζεται σε απλή ακτινογραφία. Για να συμβεί κάτι τέτοιο, θα έπρεπε ο σκελετός να έχει χάσει περίπου το 30% της οστικής του μάζας, δηλαδή να υφίσταται ήδη προχωρημένου σταδίου απώλεια οστικής πυκνότητας (οστεοπόρωση). Τις τελευταίες δεκαετίες έχει αναπτυχθεί σωρεία μεθόδων για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας, η μέθοδος όμως που έχει πλέον κλινικά επικρατήσει είναι «η απορροφησιομετρία με ακτίνες-Χ διπλής δέσμης (ενέργειας)» (Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DXA). (Adams 2013, Blake *et al.* 2007, Eastell 1996, Faulkner *et al.* 1991, J. F. Griffith *et al.* 2008, Link 2012) Η «απορροφησιομετρία φωτονίων» είτε με μονοενεργειακά είτε με διπλοενεργειακά φωτόνια (Single ή Dual Photon Absorptiometry, SPA ή DPA), εκπεμπόμενα από ραδιενεργό πηγή, αλλά και η (κλασική) «ποσοτική» αξονική τομογραφία (Quantitative Computed Tomography, QCT) έχουν πλέον περάσει ως δευτερεύουσες μέθοδοι στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Οι πρώτες δύο μέθοδοι αντιμετώπισαν εγγενή προβλήματα από την απαίτηση ραδιενεργού πηγής, ενώ η τελευταία, αν και χρησιμοποιείται αρκετά συχνά ως εργαστηριακή μέθοδος σε κλινικές μελέτες και της οποίας τα αποτελέσματα πλεονεκτούν της DXA κατά το ότι είναι ογκομετρικά και λαμβάνουν υπ' όψιν το συνολικό μέγεθος του οστού, αλλά και επιπλέον ιδιότητες της κατασκευής του, όπως τη γεωμετρία του αλλά και το είδος του οστίτη ιστού (σπογγώδης, φλοιώδης) και τη μικρο-αρχιτεκτονική του, ωστόσο επιβαρύνει με ακτινοβολία τον εξεταζόμενο, η διαθεσιμότητα των σχετικών μηχανημάτων δεν είναι ευρεία, ενώ το κόστος παραμένει μεγαλύτερο και, άρα, επί του παρόντος δεν συνιστάται για μακροχρόνια παρακολούθηση με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. (Adams 2013, Link 2012, Macdonald *et al.* 2011, Njeh *et al.* 1999, Yang *et al.* 2012) Ως πιθανοί αντικαταστάτες των παραπάνω μεθόδων, έχουν εμφανισθεί τρεις νέες τεχνικές μέτρησης στον περιφερικό σκελετό: η «απορροφησιομετρία με ακτίνες-Χ μονής δέσμης» (Single X-Ray Absorptiometry, SXA), η «περιφερική απορροφησιομετρία με ακτίνες-Χ διπλής δέσμης» (peripheral Dual Energy X-ray Absorptiometry, pDXA) και η «περιφερική» QCT (peripheral Quantitative Computed Tomography, pQCT) και μάλιστα η pQCT «υψηλής ευκρίνειας» (High-Resolution pQCT, HR-pQCT). (Adams 2013, J. F. Griffith *et al.* 2008) Τα μηχανήματα που χρησιμοποιούνται για τις

μεθόδους αυτές είναι φθηνότερα, καταλαμβάνουν μικρότερο χώρο, εκπέμπουν λιγότερη ακτινοβολία (ειδικά η HR-pQTC) και δίνουν χρήσιμα κλινικά αποτελέσματα, οπότε αναμένεται να κερδίσουν έδαφος στη μέτρηση οστικής πυκνότητας στο μέλλον. Τέλος, οι υπέρηχοι, με το χαμηλό κόστος, την ευκολία εφαρμογής τους (και μάλιστα σε οποιαδήποτε ανατομική θέση) και την αποφυγή οποιασδήποτε ακτινοβολίας, έχουν χρησιμοποιηθεί περισσότερο τα τελευταία χρόνια για μετρήσεις στον περιφερικό σκελετό, με την εξέλιξη της τεχνικής της «ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας» (Quantitative UltraSound, QUS), ωστόσο τα αποτελέσματά τους εμφανίζουν αρκετά μεγάλη μεταβλητότητα και δεν συστήνονται ως πρώτης γραμμής απεικονιστική μέθοδος στην εκτίμηση της οστικής πυκνότητας. (Adams 2013, J. F. Griffith *et al.* 2008, Link 2012, Njeh *et al.* 1999) Περαιτέρω υπαρκτές μέθοδοι, όπως ο μαγνητικός συντονισμός (Magnetic Resonance Imaging, MRI) και παραλλαγές αυτού, προσφέροντας πολυεπίπεδη και σε κάθε ανατομική περιοχή απεικόνιση του συνολικού όγκου ενός οστού, και η οστική ιστομορφομετρία - οστική βιοψία, χρησιμοποιούνται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις, κυρίως όπου υφίσταται δυσκολία διαφοροδιάγνωσης μεταβολικών νοσημάτων από κακοήθη νοσήματα ή φλεγμονώδεις διεργασίες. (Adams 2013, J. F. Griffith *et al.* 2008, Link 2012, Torres-del-Piiego *et al.* 2013)

Συνοπτικά, μπορούμε να πούμε ότι η DXA έχει γίνει η περισσότερο διαδεδομένη μέθοδος μέτρησης της οστικής πυκνότητας λόγω: (α) του χαμηλού σφάλματος επανάληψης, της υψηλής αναπαραγωγικότητας και, άρα, της υψηλής ακρίβειας μέτρησης (precision), (β) της χαμηλής δόσης ακτινοβολίας του εξεταζομένου, (γ) της μεγάλης ταχύτητας (μικρός απαιτούμενος χρόνος) εκτέλεσης της εξέτασης, και, (δ) της δυνατότητας μέτρησης σε οποιαδήποτε, ουσιαστικά, ανατομική θέση. (Adams 2013, Blake *et al.* 2007) Τα σύγχρονα μηχανήματα DXA επιτρέπουν την εκτέλεση ολόσωμων μετρήσεων αλλά και τη λήψη πλάγιων προβολών, οπότε και απαλείφονται από την περιοχή της μέτρησης εξωσκελετικές ασβεστώσεις που παλαιότερα αποτελούσαν πηγές σφαλμάτων. Η δόση από μια εξέταση DXA εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, π.χ. το ρεύμα της λυχνίας παραγωγής ακτίνων-Χ, τη διάρκεια της εξέτασης, τη γεωμετρία σάρωσης, κ.ά. Πρακτικά, οι δόσεις ακτινοβολίας που λαμβάνονται με μετρήσεις DXA είναι ασήμαντες, αν κανείς σκεφθεί ότι, για μια συνηθισμένη εξέταση DXA σπονδυλικής στήλης, η δόση στις ωσθήκες μιας γυναίκας είναι λιγότερη από 5

μSv (το μισό περίπου της ημερήσιας δόσης από τη φυσική ακτινοβολία του περιβάλλοντος). (Adams 2013, J. F. Griffith *et al.* 2008, Link 2012, Njeh *et al.* 1999) Ισοδύναμα, 10 μετρήσεις οστικής πυκνότητας αντιστοιχούν περίπου στην ακτινοβολία που προσλαμβάνει κανείς σε ένα υπερατλαντικό αεροπορικό ταξίδι ή σε μια ακτινογραφία δοντιού (50-60 μSv). (Adams 2013, J. F. Griffith *et al.* 2008, Link 2012, Njeh *et al.* 1999)

Η DXA χρησιμοποιεί ταυτόχρονα φωτόνια δυο διαφορετικών ενεργειών: η μια δέσμη ενέργειας απορροφάται κυρίως από τους μαλακούς ιστούς και η άλλη κατά κύριο λόγο από το οστό. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η διόρθωση του λάθους μέτρησης που προέρχεται από το υπερκείμενο λίπος και τους μαλακούς ιστούς που περιβάλλουν το οστό, ιδιαίτερα όταν η θέση μέτρησης βρίσκεται βαθιά μέσα στο σώμα, όπως ισχύει για την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. (Cummings *et al.* 1993, Link 2012) Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως οστική πυκνότητα (bone mineral density, BMD), σε g/cm^2 , δηλαδή ως το πηλίκο της ποσότητας επιμεταλλωμένου οστού (Bone Mineral Content, BMC) προς την προβαλλόμενη επιφάνεια της περιοχής του οστού που μετρήθηκε. Οι μετρήσεις της οστικής πυκνότητας με DXA μπορούν, εκτός από g/cm^2 , να εκφραστούν με πολλούς (παράλληλους) επιπλέον τρόπους, καθένας από τους οποίους χρησιμοποιείται για διαφορετικό σκοπό (Εικόνα Α.7.1): (Blake *et al.* 2007, Link 2012)

(1) Ως ποσοστό της μέσης «φυσιολογικής» τιμής, σε σχέση με τη μέση τιμή νεαρών ενηλίκων ή υγιών συνομηλίκων, ίδιου φύλου και φυλής, το οποίο είναι ο πιο κατανοητός από τους ασθενείς τρόπος έκφρασης των αποτελεσμάτων, ωστόσο δεν λαμβάνεται υπ'όψιν το εύρος (διακύμανση) των τιμών του υγιούς πληθυσμού σύγκρισης και επομένως δεν δίνονται πληροφορίες για το πόσο η μετρηθείσα τιμή απέχει από τη «φυσιολογική» περιοχή τιμών.

(2) Ως Z-score, δηλαδή ως πόσες τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation, SD) απέχει η μετρηθείσα τιμή από τη μέση τιμή ατόμων ίδιου φύλου, ηλικίας και φυλής: **Z-score = (BMD – μέση τιμή ομηλίκων) / SD ομηλίκων**

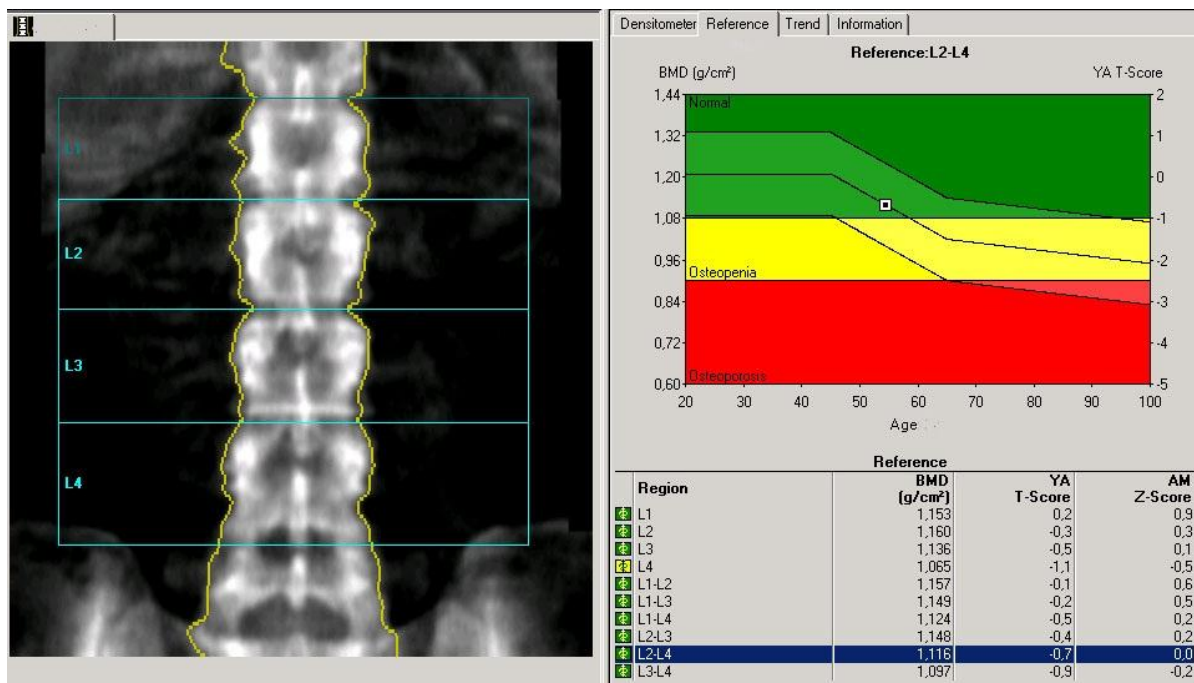
(3) Ως T-score, δηλαδή ως πόσες τυπικές αποκλίσεις απέχει η μετρηθείσα τιμή από τη μέση τιμή νεαρών ενηλίκων (25-35 ετών), ίδιου φύλου και φυλής, που αποτελεί και την πιο

χρησιμοποιούμενη έκφραση για την κλινική παρακολούθηση ασθενών: **T-score = (BMD – μέση τιμή νεαρών ενηλίκων) / SD νεαρών**

(4) Σε σύγκριση με το «κατώφλι κατάγματος» (fracture threshold) για την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και τη μετρούμενη ανατομική θέση. Το κατώφλι κατάγματος τις περισσότερες φορές ορίζεται ως συγκεκριμένο σημείο απόκλισης από μια αναμενόμενη τιμή, με διάφορες όμως τρόπους έκφρασης, π.χ. μπορεί να αντιστοιχεί σε μείον δύο τυπικές αποκλίσεις (SD) (σε σχέση με τη μέση τιμή ενηλίκων, ίδιου φύλου και φυλής) ή στην 90^η εκατοστιαία θέση (ενός ορισμένου πληθυσμού). Όταν η μετρηθείσα τιμή βρίσκεται κάτω από το «κατώφλι» αυτό, θεωρείται ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κατάγματος.

Όπως γίνεται κατανοητό από τα προαναφερθέντα, τα αποτελέσματα της οστικής πυκνότητας, για να έχουν κλινική σημασία, πρέπει να συσχετισθούν με αντίστοιχες τιμές που αντιστοιχούν σε έναν «φυσιολογικό» πληθυσμό αναφοράς. (Petley *et al.* 1996) Ο «φυσιολογικός» πληθυσμός αναφοράς (νεαροί ενήλικες ή ομήλικοι) περιγράφεται από τη μέση τιμή οστικής πυκνότητας και την τυπική απόκλιση του πληθυσμού ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη φυλή (και ίσως την περιοχή διαμονής). Η αξιοπιστία των «φυσιολογικών» τιμών, που παρέχονται από τους κατασκευαστές των μηχανημάτων οστικής πυκνομετρίας, είναι βασική για τη σωστή κλινική ερμηνεία μιας μέτρησης. Τρεις βασικές εταιρείες δραστηριοποιούνται στο χώρο μέτρησης οστικής πυκνότητας με DXA, με πολλά μοντέλα μέτρησης η κάθε μια: η Hologic, η Lunar και η Norland. Τα διάφορα μηχανήματα έχουν διαφορετική σχεδίαση, διαφορετικούς αλγορίθμους, διαφορετική βαθμονόμηση (calibration) και χρησιμοποιούν διαφορετικές «φυσιολογικές» τιμές οστικής πυκνότητας (ομηλίκων, νεαρών ενηλίκων). Τελικά, οι τιμές BMD ασθενούς που λαμβάνονται από μηχανήματα μέτρησης της οστικής μάζας διαφορετικών εταιρειών συνήθως διαφέρουν μεταξύ τους, ιδιαίτερα δε διαφέρουν σε μετρήσεις στον αυχένα του μηριαίου. (Ahmed *et al.* 2006) Τα T-scores, ωστόσο, είναι παραπλήσια αρκεί να χρησιμοποιούνται συγκρίσιμοι πληθυσμοί αναφοράς για τον ορισμό των «φυσιολογικών» τιμών. (Blake *et al.* 2007, Levasseur *et al.* 2003) Για να υπερκεραστούν αυτά τα προβλήματα έχουν διεξαχθεί μελέτες υπό την επίβλεψη της International DXA Standardization Committee, οπότε και έχουν καταρτιστεί αλγόριθμοι

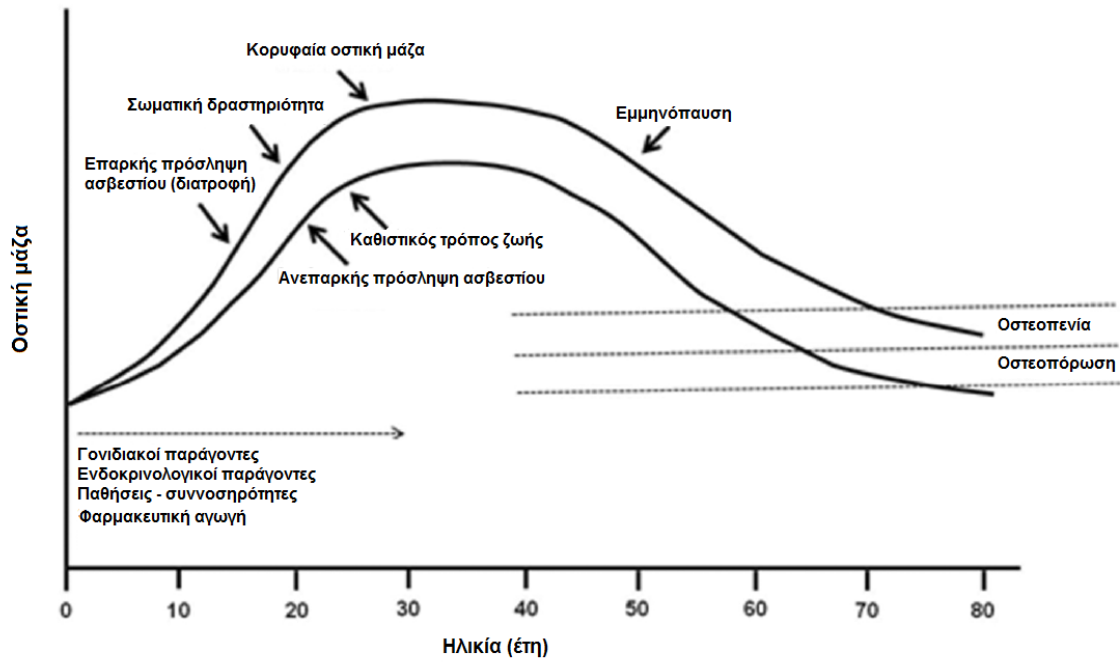
μετατροπής (ισοδυναμίας) των τιμών των μετρήσεων της οστικής πυκνότητας, μεταξύ των μηχανημάτων διαφορετικών εταιρειών. Μια νέα έκφραση της BMD, η standardized BMD (sBMD), η οποία είναι ανεξάρτητη από το μηχάνημα μέτρησης, χρησιμοποιείται τα τελευταία έτη, καθιστώντας δυνατή την απευθείας σύγκριση αποτελεσμάτων από διαφορετικά μηχανήματα. (Steiger 1995) Ωστόσο, οι αλγόριθμοι μετατροπής είναι λύσεις ανάγκης και, ιδανικά, πρέπει πάντα να μετράται η οστική πυκνότητα στο ίδιο μηχάνημα και με τις ίδιες συνθήκες.



Εικόνα Α.7.1. Αναπαράσταση αποτελεσμάτων κατά τη μέτρηση οστικής πυκνότητας με το μέθοδο DXA στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Κάτω δεξιά, τα αριθμητικά αποτελέσματα εκφράζονται ως απόλυτη τιμή οστικής πυκνότητας (g/cm^2), ως T-score και ως Z-score. Αριστερά απεικονίζεται η αδρή ακτινολογική εικόνα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης που εξετάζεται, ενώ πάνω δεξιά τα αποτελέσματα της εξέτασης συγκρίνονται διαγραμματικά με τον πληθυσμό αναφοράς. Για την τελική εκτίμηση της ασθενούς, λαμβάνονται υπόψιν τα αποτελέσματα που αντιστοιχούν στους σπόνδυλους O₂-O₄. (Υλικό παραχωρηθέν από αρχείο του Ιατρείου Εμμηνόπαυσης-Οστεοπόρωσης της Β' Μαιευτικής Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών)

A.8 Κορυφαία οστική μάζα

Όπως είναι αναμενόμενο, λόγω της σωματικής ανάπτυξης αλλά και του φαινομένου της οστικής ανακατασκευής, η οστική μάζα δεν παραμένει σταθερή κατά τη διάρκεια ζωής ενός ανθρώπου. Μέχρι τα πρώτα χρόνια της ενηλικίου ζωής, τα οστά αυξάνονται σε μέγεθος και μαζί τους αυξάνεται η συνολική οστική μάζα, αφού κατά την περίοδο αυτή σαφώς υπερσχύει η οστική παραγωγή, σε σχέση με την οστική απορρόφηση. Μετά την ολοκλήρωση της σωματικής ανάπτυξης, οι ρυθμοί οστικής ανακατασκευής ελατώνονται και η οστική μάζα σταθεροποιείται στο μέγιστο αυτής, στην «κορυφαία οστική μάζα» (peak bone mass), εντός μιας δεκαετίας από τη στιγμή της ολοκλήρωσης της σκελετικής ανάπτυξης, σε ηλικία 25 έως 35 ετών. (Stagi *et al.* 2013, Stagi *et al.* 2014) Παράγοντες που επηρεάζουν την επιτυγχανόμενη κορυφαία οστική μάζα είναι το φύλο, η κληρονομικότητα (η φυλή, αλλά και συγκεκριμένοι γονιδιακοί πολυμορφισμοί), οι διατροφικές και γενικότερες συνήθειες (πρόσληψη ασβεστίου, σωματική άσκηση, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, πρόσληψη, αλλά και ενδογενής παραγωγή βιταμίνης D), το σωματικό βάρος, διαταραχές ορμονικών παραμέτρων αλλά και η εξωγενής χορήγηση αυτών (ορμόνες του φύλου, κορτιζόνη, θυρεοειδικές ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες, παραθορμόνη) και βαρεια νοσήματα που επηρεάζουν τον γενικό μεταβολισμό (π.χ. μεσογειακή αναιμία) ή απαιτούν μακρόχρονη ακινητοποίηση (Εικόνα A.8.1). (Kanis 1994, Ralston 2010, Stagi *et al.* 2013, Stagi *et al.* 2014) Χαμηλότερη κορυφαία οστική μάζα θεωρείται ότι προδιαθέτει σε χαμηλότερη οστική αντοχή και κατάγματα, αφού η οστική μάζα και αντοχή συνδέονται.



Εικόνα Α.8.1. Σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την κορυφαία οστική μάζα και αυξάνουν τις πιθανότητες για οστεοπενία και οστεοπόρωση. (Stagi *et al.* 2013)

A.9 Οστεοπόρωση και οστεοπενία

Η οστεοπόρωση έχει χαρακτηριστεί πολλάκις ως μια «σιωπηλή επιδημία», αφού τα συμπτώματα που δίνει (π.χ. άλγος, κατάγματα) εκδηλώνονται σε προχωρημένη οστική νόσο (απώλεια οστικής πυκνότητας 30% και πάνω). Υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός της ελαττωμένης οστικής πυκνότητας (οστεοπενία και οστεοπόρωση) αφορά στο 10% περίπου του γενικού πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες, ωστόσο ο αριθμός των οστεοπορωτικών ατόμων προοδευτικά μεγαλώνει, καθώς παρατηρείται συνωστισμός σε μεγαλύτερες ηλικίες. Όπως ήδη αναφέρθηκε, αποτελεί το πιο συνηθισμένο μεταβολικό νόσημα των οστών σε κατά τα άλλα υγιείς ενήλικες, ειδικά όταν γηράσκουν. Εκτιμάται ότι περίπου οι μισές εκ των μεσήλικων (άνω των 50 ετών) γυναικών και περίπου 20% των μεσήλικων ανδρών της Καυκάσιας φυλής θα εκδηλώσουν, έστω μια φορά στη ζωή τους, οστεοπορωτικό κάταγμα, στη σπονδυλική στήλη, στο ισχίο ή στον καρπό, διαγνωσθέν ή μη, ενώ, γενικά, η επίπτωση της οστεοπόρωσης αφορά σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό το γυναικείο φύλο απ' ό,τι το ανδρικό. (Clarke *et al.* 2010a, Edwards *et al.* 2013, Link 2012) Εκ των ασθενών που θα υποστούν κάταγμα ισχίου, περίπου το 20% θα καταλήξουν εντός του επόμενου (από το κάταγμα) ημερολογιακού έτους, ενώ ακόμα 20% θα υποστούν μόνιμη αναπηρία και θα απαιτούν κατ' οίκον φροντίδα - νοσηλεία. (Clarke *et al.* 2010a, Edwards *et al.* 2013, Link 2012) Τα ανωτέρω καθιστούν εμφανές το ότι η ελαττωμένη οστική πυκνότητα και η οστεοπόρωση αποτελούν μείζονα προβλήματα υγείας στις γυναίκες, ειδικά σε μεγαλύτερη ηλικία, και ότι, όταν αναφερόμαστε σε οστική υγεία στον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, το ζήτημα διερεύνησης της οστικής πυκνότητας θεωρείται πρωτεύουσας σημασίας.

Η οστεοπόρωση, όρος που χρησιμοποιείται παγκοσμίως για να περιγράψει την πορώδη υφή των οστών στους νοσούντες από αυτή την κατάσταση, δημιουργήθηκε από τα συνθετικά των ελληνικών λέξεων «οστόν» και «πόρος». Η νοσολογική αυτή οντότητα έχει κλινικά ορισθεί ως «μια συστηματική νόσος του σκελετού που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και διαταραχή της μικρο-αρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, που έχουν σαν επακόλουθο την αυξημένη ευθραυστότητα των οστών με συνέπεια αυτά να γίνονται επιρρεπή σε κατάγματα», με συνιστώσες που αναφέρονται, επομένως, συνολικά στην οστική αντοχή, ποσοτικά (οστική μάζα και πυκνότητα) αλλά και, επιπλέον, ποιοτικά (μικρο-αρχιτεκτονική,

επιμετάλλωση σχηματιζόμενου οστού). (Boivin *et al.* 2008, "Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis" 1993, Follet *et al.* 2004, Genant *et al.* 1999) Κατάγματα και καθιζήσεις οστών που προκαλούνται λόγω της οστεοπόρωσης ευθύνονται, μεταξύ άλλων, για άλγος, παραμορφώσεις (π.χ. κύφωση, απώλεια ύψους), απώλεια της κινητικότητας και επιβάρυνση της αναπνευστικής λειτουργίας, ανικανότητα και απώλεια ανεξαρτησίας, χαμηλή ποιότητα ζωής και καταθλιπτική συνδρομή, χωρίς να γίνονται εξάλλου άμεσα αντιληπτά, ενώ μπορεί να οδηγήσουν σε χειρουργικές επεμβάσεις και ενίοτε, άμεσα ή έμμεσα (λόγω επιπλοκών), στον πρόωρο θάνατο. Στην οστεοπόρωση, κατάγματα προκαλούνται ακόμα και χωρίς να ασκηθεί στα οστά αξιόλογη εξωτερική δύναμη («αυτόματα» ή «παθολογικά» κατάγματα ή κατάγματα «χαμηλής ισχύος», δηλαδή προκαλούμενα από δυνάμεις που δεν αναμένεται να προκαλούσαν κάταγμα, π.χ. πτώση εξ ιδίου ύψους).

Ο όρος οστεοπενία (με συνθετικά από το «οστούν» και την «πενία», φτωχό δηλαδή σε κατασκευή και αντοχή οστούν) αφορά μεν σε ελαττωμένη οστική πυκνότητα, σε σημείο ωστόσο που να μην θεωρείται ότι κινδυνεύει άμεσα ο ασθενής από την πρόκληση κατάγματος, και χρησιμοποιείται ως ενδιάμεσο μετρικό στάδιο μεταξύ ατόμων με φυσιολογική και αυτών με πορωτική υφή οστών. Τα άτομα που διαγιγνώσκονται ως οστεοπενικά εμφανίζουν μεν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης στο άμεσο μέλλον (εξάλλου όσα άτομα γίνονται οστεοπορωτικά έχουν υπάρξει οστεοπενικά), ωστόσο ο όρος χρησιμοποιείται περισσότερο για δοκιμασίες ανίχνευσης (screening) και πρόληψης και δεν συσχετίζεται απευθείας με τη νοσογόνο οντότητα της οστεοπόρωσης. (Feng *et al.* 2011)

Ανάλογα με την πρωταρχική αιτιολογία του φαινομένου, η οστεοπόρωση έχει κατηγοριοποιηθεί με πολλούς διαφορετικούς τρόπους. Αρχικά, η οστεοπόρωση διακρίνεται σε κληρονομική, που αφορά σε γνωστή (γενετική) διαταραχή που εξ αρχής και κατεξοχήν επηρεάζει τον σκελετό (ατελής οστεογένεση, ομοκυστινουρία), σε πρωτοπαθή, που αφορά σε διαχρονική εκφύλιση της οστικής μάζας (συμβαίνει μετά από την εμμηνόπαυση ή στο γήρας), σε δευτεροπαθή, που αφορά σε γενικότερα συστηματικά νοσήματα και καταστάσεις που επηρεάζουν, τελικά, και την οστική πυκνότητα (π.χ. αιματολογικές νόσοι και κακοήθειες,

κορτιζονοθεραπεία, νεφρική ανεπάρκεια, υπερθυρεοειδισμός) ή σε ιδιοπαθή, εάν η αιτιολογία της δεν είναι σαφής και έχουν αποκλεισθεί τα υπόλοιπα γνωστά και σαφή αίτια (ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση, ιδιοπαθής οστεοπόρωση των ενηλίκων και ιδιοπαθής οστεοπόρωση της εγκυμοσύνης), η οποία ωστόσο συνήθως αφορά σε παροδικό φαινόμενο. (Feng *et al.* 2011, NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis 2001) Περαιτέρω, ειδικά για την πρωτοπαθή οστεοπόρωση, σε προηγουμένως υγιή δηλαδή σκελετό και με σαφή εικόνα, αιτιολογία και χρονική περίοδο έναρξης της παθοφυσιολογίας, που αποτελεί και την πλειονότητα των περιπτώσεων και σημείο ενδιαφέροντος στην παρούσα μελέτη, διακρίνονται δύο βασικοί τύποι, ο «τύπος I» ή «μετεμνηνοπαυσιακή» οστεοπόρωση, που απαντάται σε γυναίκες κατά τα έτη αμέσως μετά από την εμμηνόπαυση και που αφορά κατεξοχήν σε κατάγματα σε σπογγώδη τμήματα οστών, κυρίως δε στα σώματα των σπονδύλων (ιδίως της οσφυϊκής μοίρας), στη λεκάνη και στον καρπό, και ο «τύπος II» ή «γεροντική» οστεοπόρωση, που απαντάται και στα δύο φύλα, συνήθως κατά την 8^η δεκαετία της ζωής, με επίσης πάντως μεγαλύτερη αναλογία των γυναικών, και που αφορά σε κατάγματα ακόμα και σε τμήματα οστών με σχετικά φλοιώδη σύσταση, όπως το άνω άκρο του μηριαίου οστού. (Feng *et al.* 2011, Riggs *et al.* 1982)

Αν και η ελαττωμένη οστική πυκνότητα αποτελεί γνωστό, για πολλές δεκαετίες, πρόβλημα στις μεγαλύτερες ηλικίες, ειδικά στις μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες, με πολλούς ανθρώπους να υφίστανται κατάγματα και τις επιπλοκές αυτών, μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε ομοφωνία για το πότε μια τιμή μέτρησης οστικής πυκνότητας θεωρείται «παθολογική», δηλαδή για το πότε υποδηλώνει οστεοπενία ή οστεοπόρωση. Διάφοροι διεθνείς οργανισμοί (το European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease, το National Osteoporosis Foundation των Η.Π.Α. και ο World Health Organization) έχουν προτείνει από κοινού εναρμονισμένα κριτήρια για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης, ανάλογα με το T-score της μέτρησης με DXA, που αποτελεί και την κατά κύριο λόγο μέθοδο παρακολούθησης ατόμων με γνωστό ή πιθανολογούμενο πρόβλημα (οστεοπενία ή οστεοπόρωση ή κίνδυνο για την εμφάνιση αυτών). Συγκεκριμένα, σημείο που αφορά και στην παρούσα μελέτη, ασθενείς με τιμές T-score ανώτερες ή ίσες με -1 θεωρούνται ότι διαθέτουν «φυσιολογική» οστική πυκνότητα, ασθενείς με τιμές μεταξύ $-2,5$ και -1 θεωρούνται «οστεοπενικοί/ές» και ασθενείς

με τιμές κατώτερες ή ίσες με $-2,5$ θεωρούνται «οστεοπορωτικοί/ές», ενώ, επιπλέον, ορίζεται ως «εγκατεστημένη» οστεοπόρωση ο συνδυασμός τιμής μέτρησης T-score κατώτερης ή ίσης με $-2,5$ και τουλάχιστον ένα κάταγμα «χαμηλής ισχύος» («οστεοπορωτικό»). (Kanis 1994, "World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group" 1994)

A.10 Παθοφυσιολογία οστεοπόρωσης

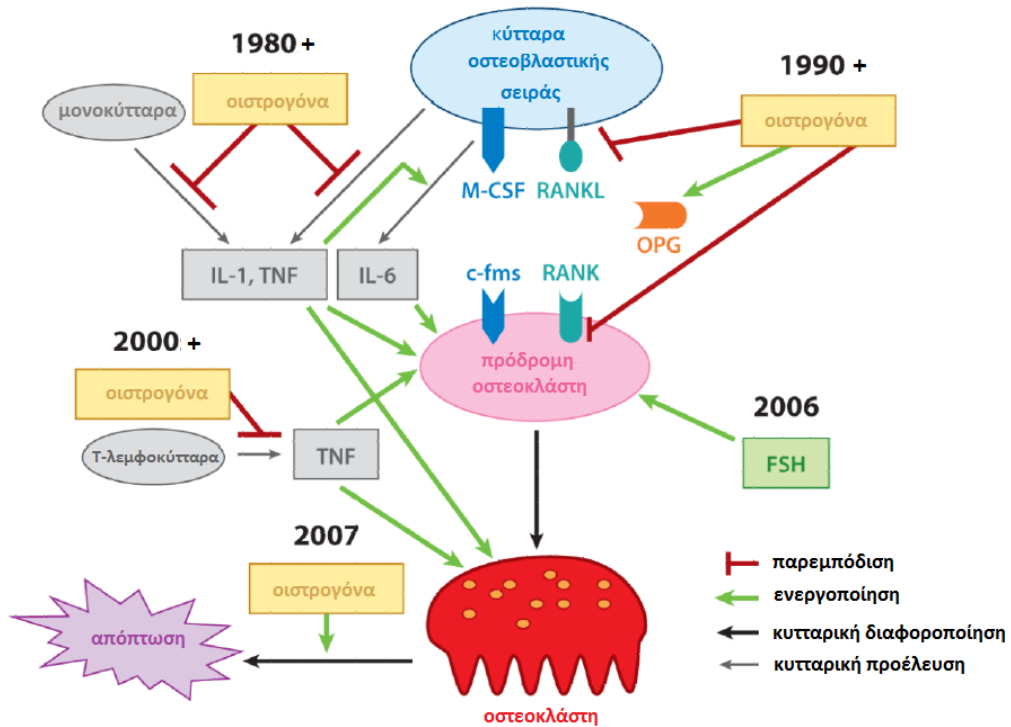
Κάθε μορφή οστεοπόρωσης, παρότι, εν τέλει, χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και ευθραυστότητα των οστών, θεωρείται ότι αντιστοιχεί σε διαφορετικούς βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που έχουν οδηγήσει στην κατάσταση αυτή. Στην πρωτοπαθή οστεοπόρωση τύπου I («μετεμμηνοπαυσιακή») θεωρείται ότι πρωταρχικό ρόλο διαδραματίζει η δραματική μείωση των επιπέδων των κυκλοφορούντων οιστρογόνων (και ίσως και η αύξηση των επιπέδων της θυλακιοτρόπου ορμόνης, Follicle Stimulating Hormone - FSH) κατά τα πρώτα έτη της εμμηνόπαυσης, φαινόμενο που επάγει την οστεοκλαστική δραστηριότητα άμεσα λόγω οιστρογονικών υποδοχέων (μέσω παρεμπόδισης της αναστολής και της απόπτωσης των οστεοκλαστών που κανονικά επάγουν τα οιστρογόνα) αλλά και με την αυξημένη έκφραση, εκ του ανοσοποιητικού συστήματος, των στρωματικών κυττάρων και των οστεοβλαστών, του παράγοντα RANKL (σε σχέση με την OPG), αλλά και προσταγλανδινών και προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως IL-1, IL-6 και TNF-α, που επάγουν περαιτέρω την οστεοκλαστική δραστηριότητα αφού σηματοδοτούν την έκκριση παραγόντων που αυξάνουν την οστεοκλαστογένεση (M-CSF, RANKL), σε σημείο που η έντονη οστική ανακατασκευή που παρατηρείται να αφορά κυρίως σε οστική απορρόφηση (αύξηση οστικής απορρόφησης μέχρι 90% και αύξηση οστικού σχηματισμού μέχρι μόνο 45%, κατά μέσο όρο, με βάση μελέτες δεικτών οστικού μεταβολισμού), ενώ η όλη διαδικασία δρα ανάδρομα για την παραγωγή 1,25(OH)₂ βιταμίνης D και ευνοεί το αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου στον οργανισμό, μέσω ελαττωμένης εντερικής απορρόφησης και αυξημένης νεφρικής απέκκρισης (Εικόνες A.10.1, A.10.2). (Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Feng *et al.* 2011, Lieben *et al.* 2013, L. Sun *et al.* 2006)

Στην πρωτοπαθή οστεοπόρωση τύπου II («γεροντική»), εξάλλου, σημαντικό ρόλο έχει η ελάττωση της διαφοροποίησης και της δραστηριότητας των οστεοβλαστών και, τελικά, ο ελαττωμένος οστικός σχηματισμός, ενώ συνυπάρχει έντονη οστική απορρόφηση, μέσω πολλαπλών ορμονολογικών, βιοχημικών και γενικότερων συνθηκών που αφορούν στο γήρας (η οστική απορρόφηση είναι πιο έντονη στις γυναίκες, στις οποίες η μεγάλη ηλικία σημαίνει ότι ήδη βρίσκονται σε εμμηνόπαυση). (Pacifici 2010, Syed *et al.* 2010) Φαίνεται ότι και στην

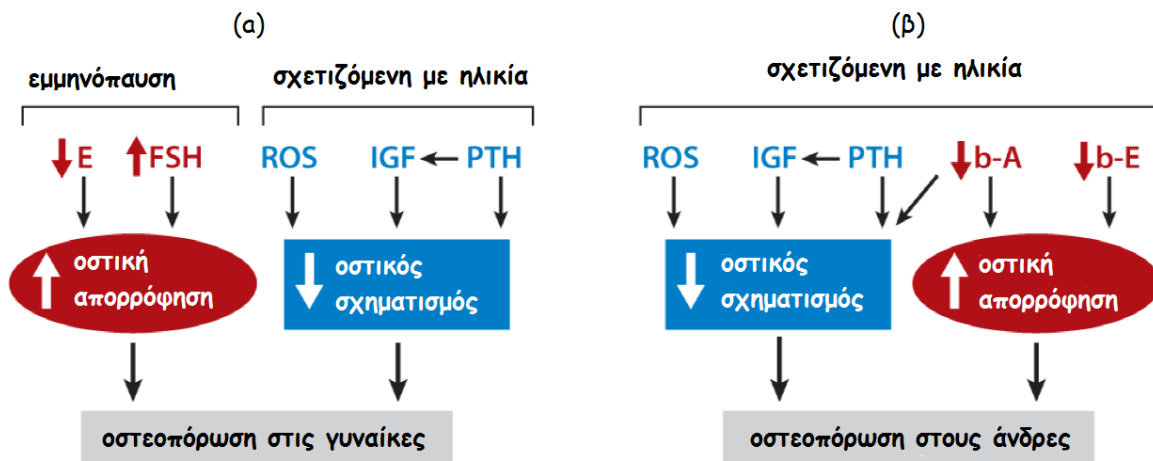
παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης τύπου II παίζει σημαντικό ρόλο η ελάττωση των επιπέδων ορμονών του φύλου, των ανδρογόνων αλλά και των οιστρογόνων σε αμφότερα τα φύλα (έχει σημειωθεί σημαντική συσχέτιση των κυκλοφορούντων ορμονών του φύλου με την οστική πυκνότητα σε ηλικιωμένα άτομα και των δύο φύλων), και το οξειδωτικό στρες, όμως σημαντικό ρόλο παίζει και η ελάττωση των κυκλοφορούντων και τοπικών αυξητικών παραγόντων (π.χ. IGF) και η ελαττωμένη απορρόφηση (διατροφική), παραγωγή (ελαττωμένη έκθεση στον ήλιο), αλλά και δράση της 1,25(OH)₂βιταμίνης D, στα όργανα-στόχους, σε σημείο που να προκαλείται, έστω υποκλινικά, δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (Εικόνα A.10.2). (Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Feng *et al.* 2011, Pacifici 2010, Syed *et al.* 2010) Ανεξάρτητα, εξάλλου, από τη δράση της βιταμίνης D, σε προχωρημένη ηλικία, παρατηρούνται αλλαγές σωματικών λειτουργιών που προδιαθέτουν σε αρνητικό ισοζύγιο οστού, όπως δυσκολία στην πρόσληψη (λόγω διαιτητικών περιορισμών) αλλά και την εντερική απορρόφηση ασβεστίου και λιγότερο έντονη καθημερινή φυσική δραστηριότητα. (Clarke *et al.* 2010b, Feng *et al.* 2011, Syed *et al.* 2010) Ως προς την πρόκληση καταγμάτων στη γεροντική οστεοπόρωση, υφίστανται, επιπλέον, πολλοί, ανεξάρτητοι με την οστική πυκνότητα, παράγοντες που προδιαθέτουν σε πτώσεις και οστεοπορωτικά κατάγματα (σαρκοπενία, μειωμένα αντανακλαστικά, χρήση ηρεμηστικών φαρμάκων, διαταραχές αισθητηρίων οργάνων και ισορροπίας, ορθοστατική υπόταση, κ.λπ.). (Syed *et al.* 2010)

Έχει δειχθεί εξάλλου, σε σχέση με έκαστο φύλο και με την ηλικία, ότι η απώλεια οστού και, κατ' επέκταση, η συχνότητα εκδήλωσης (οστεοπορωτικών) καταγμάτων ακολουθούν διαφορετικά πρότυπα σε σχέση με τα ανατομικά σημεία, στο σύνολο του σκελετού, αλλά και εντός έκαστου οστού (φλοιώδης ή σπογγώδης περιοχή του οστίτη ιστού) (Εικόνα A.10.3). (Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Khosla *et al.* 2005, Macdonald *et al.* 2011, Pacifici 2010, Walsh *et al.* 2013, Walsh *et al.* 2010b) Στις γυναίκες, παρατηρείται μεγάλη απώλεια οστού κατά τη χρονική περίοδο αμέσως μετά την (απότομη) ελάττωση της ορμονοπαραγωγικής διαδικασίας εκ των ωοθηκών στην εμμηνόπαυση, η οποία μπορεί να διαρκέσει 8-10 έτη μετεμμηνόπαυσιακά, και σε αυτή τη φάση φαίνεται να επηρεάζεται τόσο ο φλοιώδης όσο και ο σπογγώδης οστίτης ιστός, ο δεύτερος δε πιο έντονα από τον πρώτο και κυρίως με απώλεια του αριθμού των οστικών δοκίδων που φαίνεται να αντιστοιχεί σε μεγάλη αποδυνάμωση της

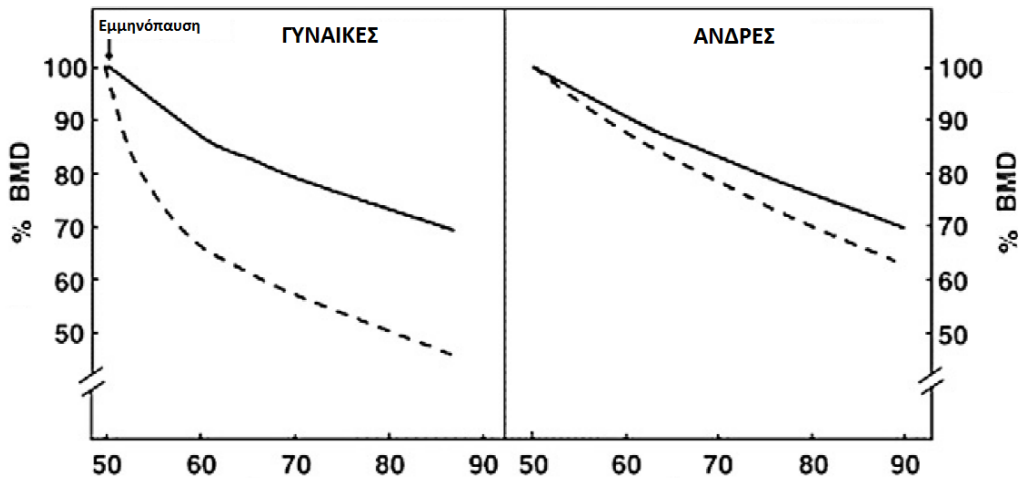
οστικής αντοχής (σε σώματα σπονδύλων, λεκάνη, περιφερικό αντιβράχιο, όπου και εκδηλώνονται πολύ συχνά οστεοπορωτικά κατάγματα στις γυναίκες). (Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Khosla *et al.* 2005, Macdonald *et al.* 2011, Walsh *et al.* 2013) Ωστόσο, η απώλεια οστικής μάζας εκ του σπογγώδους ιστού φαίνεται να ξεκινά πολύ νωρίτερα από την εμμηνόπαυση, πιθανώς κατά την νεαρή ενήλικη ζωή, και εν τέλει, με την πάροδο του χρόνου, ο ρυθμός απώλειας αυτο-περιορίζεται, πιθανώς επειδή ελαττώνεται η διαθέσιμη προς απορρόφηση επιφάνεια σπογγώδους ιστού και δοκίδων, σε μεγαλύτερη ηλικία. (Clarke *et al.* 2010a, Khosla *et al.* 2005, Macdonald *et al.* 2011, Seeman 2013, Walsh *et al.* 2013) Αντίθετα, ο φλοιώδης ιστός φαίνεται να συνεχίζει να αναπτύσσεται σε αντοχή (κυρίως μέσω ελάττωσης της πορωτικότητάς του) για κάποια χρόνια μετά το τέλος της σκελετικής ανάπτυξης και να παραμένει σχετικά σταθερός σε οστική μάζα μέχρι τη μέση ηλικία οπότε και φθίνει, κυρίως μετά την εμμηνόπαυση. (Clarke *et al.* 2010a, Seeman 2013, Walsh *et al.* 2013) Στους άνδρες, για τους οποίους δεν υφίσταται φαινόμενο αντίστοιχο της εμμηνόπαυσης, ο ρυθμός απώλειας οστού είναι, σε γενικές γραμμές, λιγότερο εκσεσημασμένος και σχετικά σταθερός και αφορά σε μεγαλύτερες ηλικίες και διαχρονική απώλεια φλοιώδους και σπογγώδους οστού, στον σπογγώδη δε τύπο οστίτη ιστού κυρίως αφορά σε λέπτυνση (και όχι ελάττωση αριθμού, σε αντίθεση με τις γυναίκες) οστικών δοκίδων. (Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Khosla *et al.* 2005, Macdonald *et al.* 2011, Pacifici 2010, Walsh *et al.* 2013) Εν τέλει, για ολόκληρο το ηλικιακό φάσμα, ακόμα δηλαδή και στη νεαρή ενήλικη ζωή, οι άνδρες έχουν πιο παχείς και λιγότερο πορωτικές περιοχές φλοιώδους οστίτη ιστού, καλύτερη μικρο-αρχιτεκτονική σπογγώδους ιστού αλλά και πιο μεγάλο μέγεθος οστών, ιδιότητες που προσδίδουν μεγαλύτερη οστική αντοχή. (Macdonald *et al.* 2011)



Εικόνα A.10.1. Μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση: προτεινόμενοι μηχανισμοί παθοφυσιολογίας. Οι χρονολογίες αντιστοιχούν στον χρόνο ανακάλυψης του αντίστοιχου μηχανισμού/διαδικασίας. FSH: Θυλακιοτρόπος ορμόνη, IL: Ιντερλευκίνη, M-CSF: Monocyte/Macrophage Colony Stimulating Factor, OPG: Osteoprotegerin, RANK: Receptor Activator of Nuclear Factor κ B, RANKL: RANK ligand, TNF: Tumor Necrosis Factor. (Feng *et al.* 2011)



Εικόνα A.10.2. Προτεινόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οστεοπόρωσης, σχετιζόμενης με την ηλικία και την εμμηνόπαυση. Μηχανισμοί οστεοπόρωσης (α) στις γυναίκες και (β) στους άνδρες. Τα βέλη καταδεικνύουν αυξήσεις και ελαττώσεις, αντίστοιχα, ανάλογα με τα ερεθίσματα. A: Ανδρογόνα, b: βιοδιαθέσιμα, E: Οιστρογόνα, FSH: Θυλακιοτρόπος ορμόνη, IGF: Insulin-like Growth Factor, PTH: Παραθορμόνη, ROS: Reactive Oxygen Species. (Feng *et al.* 2011)



Εικόνα A.10.3. Πρότυπο σχετιζόμενης με την ηλικία απώλειας οστικής μάζας, σε γυναίκες και άνδρες, ξεκινώντας από τη μέση ηλικία. Οι διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν σε απώλεια στον σπογγώδη οστίτη ιστό ενώ οι συνεχείς σε απώλεια στον φλοιώδη οστίτη ιστό (εκτίμηση με τη μέθοδο DXA). Αν και η οστική πυκνότητα εκφράζεται σε ποσοστό % ανά χρονική στιγμή, σε σχέση με την αρχική τιμή (που αντιστοιχεί σε ηλικία 50 ετών), η οστική πυκνότητα (τόσο η αρχική όσο και, για το ίδιο ποσοστό, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή) σε ποσοτική μέτρηση (g/cm^2) αντιστοιχεί σε υψηλότερη τιμή στους άνδρες, σε σχέση με τις γυναίκες. BMD: Bone Mineral Density (Οστική πυκνότητα). (Clarke *et al.* 2010a)

A.11 Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση

Από τη στιγμή που επιτευχθεί η κορυφαία οστική μάζα και έπειτα και, παρά την κατά κανόνα σύζευξη (εκτός παθολογικών ή ειδικών περιπτώσεων) των σκελών της οστικής ανακατασκευής, η απορρόφηση του οστού επιτελείται, γενικά, εντονότερα από τον σχηματισμό νέου οστού, με φυσιολογική συνέπεια τη διαδοχική, ετήσια μείωση της οστικής μάζας πέραν αυτού του χρονικού σημείου (μετά από την τρίτη δεκαετία της ζωής του ανθρώπου). (Walsh *et al.* 2010b) Χαμηλή κορυφαία οστική μάζα προδιαθέτει σε οστεοπενία ή/και οστεοπόρωση, σε μετέπειτα στάδια της ενήλικου ζωής, μιας και το περιθώριο για απώλεια οστικής μάζας, που συμβαίνει σε μεγαλύτερη ηλικία, γίνεται μικρότερο του επιθυμητού. (Genant *et al.* 1999, Walsh *et al.* 2010b) Επιπλέον, ο ρυθμός απώλειας οστικής μάζας δεν είναι σταθερός κατά τη διάρκεια ζωής του ανθρώπου, ούτε είναι ίδιος σε όλα τα άτομα ή σε όλες τις ανατομικές περιοχές του σκελετού, και, σε ορισμένες περιπτώσεις, επιταχύνεται αρκετά και μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλή οστική πυκνότητα και, κατ' επέκταση, κίνδυνο για μηχανική αποτυχία και οστικά κατάγματα. (Feng *et al.* 2011, Walsh *et al.* 2010b) Ο ρυθμός απώλειας οστική ιστού μπορεί να οφείλεται σε υπερβολική δραστηριότητα του σκέλους της οστικής απορρόφησης, σε μεγάλη ελάττωση του σκέλους του οστικού σχηματισμού ή και σε συνδυασμό των δύο αυτών παραμέτρων. (Feng *et al.* 2011) Εάν η οστική μάζα ελαττωθεί σε μεγάλο βαθμό, θεωρείται ότι ο άνθρωπος προσεγγίζει την οστεοπενία ή, σε ακόμα μεγαλύτερο βαθμό, την οστεοπόρωση και ότι κινδυνεύει να εκδηλώσει παθολογικά κατάγματα.

Γενικά, η τελικά μετρούμενη, ανά δεδομένη χρονική στιγμή, οστική πυκνότητα (και άρα η οστική μάζα) στον ανθρώπινο σκελετό, εξαρτάται από την αρχικώς αποκτηθείσα κορυφαία οστική μάζα (στην πρώιμη ενήλικη ζωή), από τον εκάστοτε ρυθμό απώλειας οστού (υπό ή άνευ παρεμβάσεων) και από την πάροδο του χρόνου. (Feng *et al.* 2011, Genant *et al.* 1999, NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis 2001) Πολύ σημαντική, τόσο για την επιτυγχανόμενη κορυφαία οστική πυκνότητα, όσο και για τους ρυθμούς οστικής ανακατασκευής, είναι η κληρονομικότητα, τόσο σε φυλετικό όσο και σε γονιδιακό επίπεδο (π.χ. γυναίκες Ασιάτισες ή της λευκής φυλής και γυναίκες των οποίων η μητέρα είχε υποστεί οστεοπορωτικό κάταγμα έχουν αυξημένο κίνδυνο για οστεοπόρωση), αφού φαίνεται να εξηγεί

το μεγαλύτερο ποσοστό διακύμανσης (50-80%) της (κορυφαίας) οστικής πυκνότητας, του οστικού μεταβολισμού (έως και το 70%) και του κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα (πέρι το 50%). (Ferrari 2008, Ralston 2010) Άλλοι αναμενόμενοι και γνωστοί παράγοντες κινδύνου πέραν της κληρονομικότητας, για οστεοπόρωση, και για, γενικότερα, χαμηλή οστική πυκνότητα είναι η χαμηλή επιτυγχανόμενη κορυφαία οστική μάζα (κακές διατροφικές συνήθειες και περιορισμένη σωματική άσκηση, βαρεία συστηματικά νοσήματα στην παιδική και την εφηβική ηλικία, κ.λπ.), η φυσική διαδικασία της γήρανσης (προχωρημένη ηλικία), και ο αυξημένος ρυθμός απώλειας οστικής μάζας κατά την ενήλικη ζωή, για τον οποίο έχουν ενοχοποιηθεί σειρά παραγόντων, όπως είναι η ισχνότητα, γυναικολογικές παράμετροι (όψιμη εμμηναρχή και πρόωπη εμμηνόπαυση, ατεκνία, μακροχρόνιος θηλασμός), συνήθειες της καθημερινής ζωής (υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ ή καφεΐνης, υπερβολικό κάπνισμα, κακές διατροφικές συνήθειες που οδηγούν σε έλλειψη ασβεστίου και βιταμίνης D, έλλειψη σωματικής άσκησης ή ακινητοποίηση ή, αντίθετα, υπερβολικά έντονη άσκηση για τις γυναίκες), διάφορες ενδοκρινολογικές και άλλες νοσολογικές οντότητες (υπογοναδισμό, υπερθυρεοειδισμό, υπερπαραθυρεοειδισμό, νεφροπάθειες, νόσοι του συνδετικού ιστού, αιματολογικές νόσοι, κακοήθειες, σύνδρομα δυσσαπορρόφησης, ηπατοπάθειες, νευρογενής ανορεξία, αμυλοείδωση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, μεταμόσχευση οργάνων) και χρήση φαρμάκων (κορτικοειδή, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, ηπαρίνη, κυτταροστατικά). (Genant *et al.* 1999, Hudec *et al.* 2013, NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis 2001)

Αξίζει να τονιστεί και πάλι, ότι πέραν της οστικής πυκνότητας και ανεξάρτητα από αυτή, προδιάθεση για κατάγματα «χαμηλής ισχύος» στο οστεοπορωτικό οστόν, προσδίδει η διαταραγμένη μακροσκοπική αρχιτεκτονική του (γεωμετρικό σχήμα) και η ελάττωση της ποιότητάς του, με συσσώρευση μικροβλαβών που δεν επιδιορθώνονται, με μεταβολή συγκεκριμένων δομών της μικρο-αρχιτεκτονικής του (ελαττωμένες και λιγότερο παχειές συνεκτικές εγκάρσιες δοκίδες στο σπογγώδες οστόν, αυξημένη πορωτικότητα στο φλοιώδες οστόν), με χαμηλότερη ποιότητα εναποτιθέμενου κολλαγόνου και χαλαρότητα των διασταυρούμενων δεσμών των ινών του και με ελαττωματική επιμετάλλωση. (Boivin *et al.* 2008, Cole *et al.* 2011, Follet *et al.* 2004) Εξωγενώς προς το οστόν, εξάλλου, ανεξάρτητα

δηλαδή από την οντότητα και τη σύνθεσή του, προδιάθεση για κατάγματα «χαμηλής ισχύος» προσδίδουν επιβαρυντικοί παράγοντες των οποίων η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία και σε ειδικές καταστάσεις, σημαντικό γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπ'όψιν για τη δευτερογενή πρόληψη των καταγμάτων σε οστεοπορωτικά άτομα (π.χ. παράγοντες που αφορούν σε συχνές πτώσεις). (Feng *et al.* 2011, Syed *et al.* 2010)

Με βάση το δημοφιλές εργαλείο FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool από τον World Health Organization), που εκτιμά τον 10-ετή κίνδυνο (οστεοπορωτικού) κατάγματος, σε ενήλικες ηλικίας 40 έως 90 ετών, οι βασικότεροι προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου για κάταγμα εντός της επόμενης δεκαετίας ζωής είναι η ηλικία, το φύλο, η σωματική κατασκευή (βάρους, ύψος), το ατομικό αναμνηστικό προηγούμενου κατάγματος, το κληρονομικό ιστορικό (γονέων) κατάγματος (ισχίου), το κάπνισμα, η χρήση κορτικοειδών, η ύπαρξη ρευματοειδούς αρθρίτιδος, η δευτεροπαθής οστεοπόρωση, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και η χαμηλή οστική πυκνότητα (ισχίου). ("FRAX® WHO Fracture Risk Assessment Tool" 2014) Εν τέλει, είναι δεδομένο ότι, οποιαδήποτε κλινική προσέγγιση της οστεοπόρωσης, στοχεύει μεν πρωτίστως στην εκτίμηση, διατήρηση και βελτίωση της οστικής μάζας, ειδικά πάνω από το «κατώφλι κατάγματος», το οποίο, θεωρητικά, αν ξεπεραστεί, τότε οι συνηθισμένες δυνάμεις που εξασκούνται πάνω στα οστά μπορεί να προκαλέσουν κάταγμα, αλλά επιπλέον αξιολογείται η συνολική δυνατότητα βελτίωσης της επίπτωσης των καταγμάτων, που αποτελούν και το βασικότερο πρόβλημα (σκελετικής και γενικότερης) κατάστασης υγείας σε ασθενείς με οστεοπόρωση, ακόμα και ανεξάρτητα προς την οστική πυκνότητα.

B. ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

B.1 Εισαγωγή

Ολόκληρο το κλινικό φάσμα της καρδιαγγειακής νόσου, της δυσλειτουργίας δηλαδή που εκφέρεται με ποικιλία σημείων και συμπτωμάτων, και αφορά από πρώιμες εκδηλώσεις, όπως είναι η υποκλινική αθηρωμάτωση, μέχρι στην εγκατεστημένη νόσο, και που μπορεί να εντοπίζεται στην καρδιά (στεφανιαία ισχαιμία και έμφραγμα του μυοκαρδίου, εκφυλιστικές βαλβιδοπάθειες, καρδιακή ανεπάρκεια), στα αγγεία του εγκεφάλου (στένωση καρωτίδων ή σπονδυλοβασικού συστήματος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) αλλά και άλλων ανατομικών περιοχών και οργάνων (περιφερική αποφρακτική αγγειοπάθεια, ισχαιμική νεφροπάθεια και νεφροσκλήρυνση), αποτελεί αποτέλεσμα πολύχρονης, πολύπλοκης διεργασίας στην οποία εμπλέκεται η συμμετοχή πολλών πιθανών παραγόντων. Η παραπάνω διαδικασία έχει παραδοσιακά συσχετιστεί με την ύπαρξη μιας ακόμα χρόνιας διεργασίας, που αφορά σε διαταραχή στον μεταβολισμό και την ομοιοστασία της γλυκόζης και, περαιτέρω, με την ύπαρξη κλινικά έκδηλου Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2. Δεδομένης της προοδευτικής συν-εξέλιξης, με πληθώρα μονοπατιών σηματοδότησης και αλληλεπίδρασης, των δύο αυτών χρόνιων νοσηρών διεργασιών, προέκυψε η ανάγκη από κοινού θεώρησης της καρδιαγγειακής και μεταβολικής συνιστώσας, αφού οι διαταραχές αυτές φαίνεται να επιδρούν από κοινού στη νοσηρότητα και τη θνητότητα που πηγάζει από το καρδιαγγειακό σύστημα. Για να καλύψει, λοιπόν, αυτήν την ανάγκη, χρησιμοποιήθηκε ο όρος (συνολικός) «καρδιομεταβολικός κίνδυνος», περιλαμβάνοντας, θεωρητικά, το σύνολο των παραγόντων κινδύνου που μπορεί να οδηγήσουν είτε σε καρδιαγγειακή νόσο είτε σε εκδήλωση Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 είτε αμφοτέρων, με παθοφυσιολογική διαπλοκή και προς τις 2 αυτές κατευθύνσεις. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a)

B.2 Στοιχεία παθοφυσιολογίας

Τα μονοπάτια της παθοφυσιολογίας που φαίνεται να διαπλέκονται στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο εστιάζουν σε συγκεκριμένα όργανα και ιστούς του ανθρώπινου σώματος, καίρια τοποθετημένους ανατομικά και λειτουργικά στην πληθώρα των σωματικών διεργασιών, που μεταξύ τους αλληλεπιδρούν ποικιλοτρόπως και διαρκώς, συγκεκριμένα στο πάγκρεας, στο ήπαρ, στον λιπώδη ιστό, στους μύες και στο ενδοθήλιο, με τελευταία προτεινόμενο τον εγκέφαλο ως ολοκληρωτή των διεργασιών αυτών. Αν και δεν έχει, επί του παρόντος, αποσαφηνιστεί πλήρως ο σηματοδοτικός καταρράκτης που υφίσταται πίσω από τις διεργασίες της καρδιαγγειακής και δυσμεταβολικής επιβάρυνσης, φαίνεται ότι δύο μηχανισμοί, η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού, είναι οι περισσότερο αιτιολογικοί και διαμεσολαβούν στη συνολική αύξηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου. (Bruce *et al.* 2009, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011b, Huang 2009, Leroith 2012, Wiernsperger 2013) Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα τις λειτουργίες του ήπατος, του λιπώδους ιστού και των μυών, ενώ η σπλαχνική παχυσαρκία και ο σχηματισμός έκτοπου λίπους, που συνολικά συνδέονται με δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού, οδηγούν επιπλέον στην ενεργοποίηση κυτοκινών, πηγή πολλών έτερων παθοφυσιολογικών φαινομένων.

Είναι, πλέον, γνωστό ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού συνυπάρχουν σε μεγάλο βαθμό σε άτομα υψηλού καρδιομεταβολικού κινδύνου, οδηγώντας σε έναν φαύλο κύκλο, όπου το ένα σκέλος επιβαρύνει ιδιαίτερα το άλλο και αντίστροφα, και σε πιο γρήγορη, αθροιστικά, εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Δεν έχει, ωστόσο, καταστεί ακόμα σαφές ποιά είναι, εκ των δύο, η πρωτογενής διαταραχή, αλλά ούτε και τα πρωτογενή οργανικά αίτια που πυροδοτούν αυτόν τον φαύλο κύκλο, έχει όμως υποτεθεί ότι η αιτιολογία του φαινομένου είναι πολυπαραγοντική και ότι οφείλεται εν μέρει σε κληρονομικούς και εν μέρει σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, που εμπλέκονται στη δυσλειτουργία καίριων οργάνων-στόχων, και που μπορεί να αφορούν τόσο νωρίς στη ζωή του ατόμου όσο ακόμα και κατά την περίοδο της ενδομήτριας ανάπτυξης. (Bruce *et al.* 2009, Despres *et al.* 2008a, Despres *et al.* 2008b, Leroith 2012) Για παράδειγμα, η υπερβολική

συσσώρευση τριγλυκεριδίων στους μύες, αλλά και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες σε αυξημένες ποσότητες, καταστάσεις που προκύπτουν σε άτομα με έντονα θερμιδογόνο ενεργειακό ισοζύγιο ή/και με σπλαχνική παχυσαρκία, μπορεί να επιφέρουν συσσώρευση λίπους ενδοηπατικά και, άρα, επιπλέον αντίσταση στην ινσουλίνη, καθιστώντας σαφή τη συμβολή του περιβάλλοντος σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα αλλά και την (αμφίδρομη) αλληλεπίδραση των οργάνων-στόχων. (Leroith 2012, Wiernsperger 2013)

B.3 Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η φυσιολογική δράση της ινσουλίνης, που εκκρίνεται από το πάγκρεας, μετά τη σύνδεσή της στους υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων-στόχων, πρωτίστως αφορά στην ενεργοποίηση της μεταφοράς γλυκόζης εντός των κυττάρων, στην απομάκρυνσή της δηλαδή από την κυκλοφορία, και στην άμεση χρήση της ως πηγή ενέργειας (γλυκόλυση) ή στη μετατροπή της σε ενεργειακά αποθηκευτικά μόρια, δηλαδή σε γλυκαγόνο ή λίπος, με τελικό στόχο την απομάκρυνση της περίσσειας γλυκόζης και τη χρησιμοποίησή της στον κυτταρικό μεταβολισμό και στη διαφύλαξη ενέργειας. Για να πραγματοποιηθεί το τελευταίο, η ινσουλίνη, που εκκρίνεται από το πάγκρεας, επιδρά, στα μεν κύτταρα του λιπώδους ιστού απενεργοποιώντας τη λιπόλυση και την κετογένεση και ενεργοποιώντας την ενεργειακή μετατροπή της προσλαμβανόμενης γλυκόζης σε λίπος (τριγλυκερίδια), στα δε ηπατοκύτταρα και στους σκελετικούς μύες ενεργοποιώντας την γλυκογονογένεση και εμποδίζοντας τη γλυκογονόλυση, και, επιπλέον στα ηπατοκύτταρα, αποτρέποντας τη νεογλυκογένεση. (Huang 2009) Η ινσουλίνη επίσης, υπο φυσιολογικές συνθήκες, προωθεί την μεταφορά των κυκλοφορούντων αμινοξέων εντός των κυττάρων, όπου αυτά χρησιμοποιούνται σε αναβολικές διαδικασίες για πρωτεϊνοσύνθεση, ευοδώνει τη μεταφορά Καλίου εντός των κυττάρων και επίσης παρεμποδίζει, μέσω της αναβολικής της φύσης, την πρωτεόλυση. Μετά από την ανάπτυξη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στα κύτταρα-στόχους που προαναφέρθηκαν, η φυσιολογικά παραγόμενη ποσότητα ινσουλίνης από το πάγκρεας δεν επαρκεί για ενεργοποίηση των παραπάνω μηχανισμών ενεργειακού μεταβολισμού και ευγλυκαιμικής ρύθμισης. Στην προσπάθειά του, λοιπόν, να υπερνικήσει την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και να επιτύχει νορμογλυκαιμία, το πάγκρεας εκκρίνει όλο και μεγαλύτερες ποσότητες ινσουλίνης, αντίστοιχα προς το αρχικό γλυκαιμικό ερέθισμα, προκαλώντας υπερινσουλιναιμία.

Ωστόσο, πέραν της (πιθανής) υπεργλυκαιμίας και της υπερινσουλιναιμίας, η αντίσταση των ιστών (ήπαρ, λιπώδης ιστός, σκελετικοί μύες) στη δράση της ινσουλίνης προκαλεί και άλλες δυσαναλογίες κυκλοφορούντων παραγόντων στο αίμα, αφού, λόγω της ενεργοποίησης της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό απελευθερώνονται μεγάλες ποσότητες ελεύθερων λιπαρών

οξέων (free fatty acids, FFA) που, με τη σειρά τους, καταλήγοντας στο ήπαρ, επάγουν τη σύνθεση και την επιπλέον απελευθέρωση γλυκόζης στην κυκλοφορία, αλλά και την αυξημένη παραγωγή τριγλυκεριδίων (triglycerides, TG) και απολιποπρωτεΐνης Β, που μπορεί να οδηγήσει σε μη-αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) και απελευθέρωση λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας (Very Low Density Lipoprotein, VLDL) στην κυκλοφορία, αντίστοιχα. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Leroith 2012) Η αυξημένη κυκλοφορία VLDL, μέσω της σταδιακής αφαίρεσης τριγλυκεριδίων, με τη λιποπρωτεϊνική λιπάση (Lipoprotein Lipase, LPL), και της ανταλλαγής εστέρων χοληστερόλης, με την πρωτεΐνη μεταφοράς των εστέρων χοληστερόλης (Cholesterol Ester Transport Protein, CETP), περαιτέρω προκαλεί την αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoprotein cholesterol, LDLc), και μάλιστα της «μικρής, πυκνής» μορφής σωματιδίων LDLc, και την ελάττωση των επιπέδων της χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoprotein cholesterol, HDLc) στο αίμα, αντίστοιχα, ενώ επιπλέον αυξάνεται η ηπατική απομάκρυνση της HDLc από την κυκλοφορία με σκοπό τη χρησιμοποίηση των δομικών μορίων της στο σχηματισμό τριγλυκεριδίων και VLDL. (Leroith 2012)

Εξάλλου, η αυξημένη κυκλοφορία ελεύθερων λιπαρών οξέων προκαλεί επιπλέον ελάττωση της ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης (ιδίως στον μυϊκό ιστό), και ερέθισμα στα β-κύτταρα του παγκρέατος για παραγωγή επιπλέον ποσοτήτων ινσουλίνης, δημιουργώντας φαύλο κύκλο και επιδεινώνοντας το φαινόμενο της υπερινσουλιναϊμίας, αλλά και «λιποτοξικότητα» στο πάγκρεας, το οποίο, με τη συνυπάρχουσα «γλυκοτοξικότητα» που έχει δημιουργηθεί, δυσκολεύεται περαιτέρω στην ομαλή λειτουργία του και στην απέκκριση ινσουλίνης. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Leroith 2012) Τελικά, σε γενετικά προδιατεθειμένους ανθρώπους, εάν η δυνατότητα του παγκρέατος να εκκρίνει ινσουλίνη κορεσθεί και ελαττωθεί, δυσανάλογα μάλιστα προς την ανθεκτικότητα των ιστών στη δράση της, παύει να υφίσταται νορμογλυκαιμία, ενώ οι φυσιολογικές διεργασίες που θα ακολουθούσαν την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού, των σκελετικών μυών και του ήπατος, αναβάλλονται. Σε μια τέτοια περίπτωση, αρχικά εκδηλώνεται διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης, δηλαδή διαταραχή της γλυκόζης

νηστείας (IFG, impaired fasting glucose) ή διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη μεταγευματικά (IGT, impaired glucose tolerance), και, σε απώτερα στάδια, κλινικά έκδηλος Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2). (Leroith 2012)

Η ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη μπορεί να οφείλεται σε διαταραχή είτε σε στάδιο πριν είτε μετά από τη σύνδεση της ινσουλίνης με τον κυτταρομεμβρανικό υποδοχέα της. (Bruce *et al.* 2009) Η δράση της ινσουλίνης μετά από τη σύνδεσή της σε κυτταρομεμβρανικούς υποδοχείς, φαίνεται να αφορά σε δύο διακριτά μονοπάτια σηματοδότησης, μέσω κινασών του κυτταροπλάσματος. Το πρώτο μονοπάτι, αυτό της φωσφοϊνοσιτιδικής κινάσης 3 (Phosphoinositide 3-Kinase, PI3K), είναι, μεταξύ άλλων, υπεύθυνο για τη μετατόπιση των GLUT-4 (Glucose Transporter type 4) υποδοχέων στην επιφάνεια των μυϊκών κυττάρων και των λιποκυττάρων, που οδηγεί σε πρόσληψη της γλυκόζης, και για τη σύνθεση του (αγγειοπροστατευτικού) νιτρικού οξειδίου (Nitric Oxide, NO) από το ενδοθήλιο μέσω της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS), που οδηγεί σε επιστράτευση των τριχοειδών και αγγειοδιαστολή, με τελικό σκοπό τη διάθεση της γλυκόζης σε ιστούς στην περιφέρεια. (Bruce *et al.* 2009, Huang 2009, Leroith 2012) Το δεύτερο σηματοδοτικό μονοπάτι, αυτό της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνα (Mitogen Activated Protein kinase, MAP kinase), συνδέεται με την ενεργοποίηση ενδοθηλίνης 1 (Endothelin-1, ET1), που οδηγεί σε αγγειοσυσπαση, ενεργοποίηση προσκολλητικών μορίων και μεταβολές στα κύτταρα των αγγειακών λείων μυϊκών ινών. (Huang 2009, Leroith 2012) Κατά την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, το σηματοδοτικό μονοπάτι PI3K επηρεάζεται, ενώ το μονοπάτι της MAP κινάσης όχι. (Bruce *et al.* 2009, Huang 2009, Leroith 2012)

Συνοπτικά, λόγω της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, ευνοείται η αυξημένη παραγωγή τριγλυκεριδίων, VLDL και LDLc και η ελαττωμένη κυκλοφορία HDLc, που αντιστοιχούν σε αθηρωματογόνο προφίλ κυκλοφορούντων λιπιδίων και συμβάλλουν στον σχηματισμό ενδαγγειακών αθηρωματικών πλακών και στη δυσλειτουργία και στεάτωση του ήπατος. Επιπλέον, η αυξημένη κυκλοφορία ελεύθερων λιπαρών οξέων και η υπεργλυκαιμία, συνηθισμένος μεταγευματικός συνδυασμός σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη, έχουν

απευθείας τοξικές συνέπειες για τη λειτουργία του ενδοθηλίου και συμμετέχουν στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011b) Η υπερινσουλιναϊμία, αλλά και η αυξημένη κυκλοφορία ελεύθερων λιπαρών οξέων, προκαλούν αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου, μέσω ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, και αυξημένη ανταπόκριση του συμπαθητικού σκέλους του αυτόνομου νευρικού συστήματος και, άρα, μπορούν να συμβάλουν σε εκδήλωση αρτηριακής υπέρτασης και αρρυθμιών. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Kirk *et al.* 2009, Leroith 2012) Εξάλλου, λόγω της εκλεκτικής απενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού PI3K της ινσουλίνης, αλλά υπερδραστηριοποίησης του μονοπατιού της MAP κινάσης, το τελικό αποτέλεσμα της υπερινσουλιναϊμίας περιλαμβάνει την υπερίσχυση επιβαρυντικών, για το καρδιαγγειακό, μηχανισμών (υπεργλυκαιμία, αγγειοσύσπαση, διαταραχές που οδηγούν σε σχηματισμό και μεγιστοποίηση αθηρωματικών πλακών). (Huang 2009, Leroith 2012) Όλα τα ανωτέρω καθιστούν σαφή τη σύνδεση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης με την προαγωγή της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης και με την αύξηση του συνολικού καρδιομεταβολικού κινδύνου, μέσα από πολλές διαφορετικές διεργασίες.

B.4 Δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού

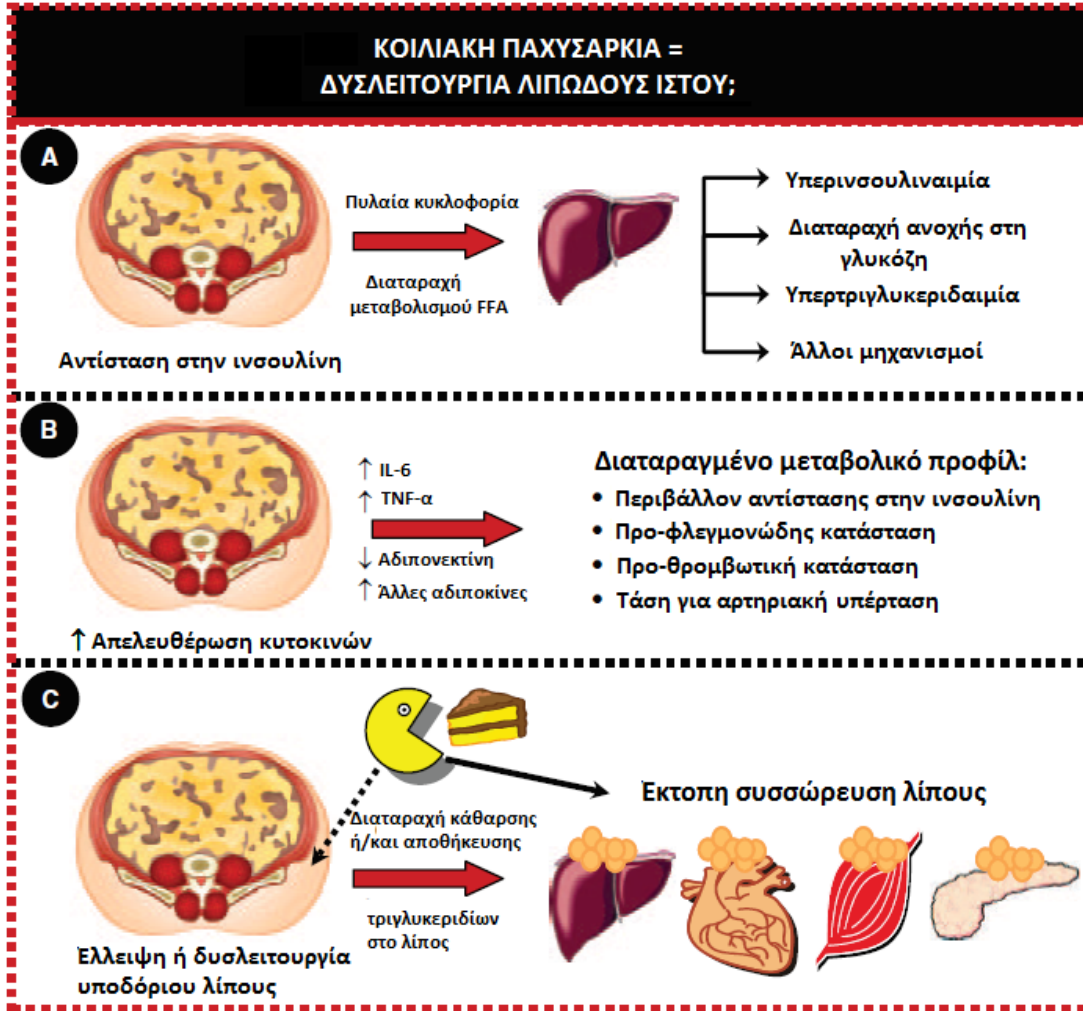
Η φυσιολογική λειτουργία του λιπώδους ιστού περιλαμβάνει την αποθήκευση λίπους, ως πυκνού, σε ενέργεια, αποθηκευτικού μορίου, το οποίο φυλάσσεται για να χρησιμοποιηθεί σε περιόδους ενεργειακής ένδειας, αλλά και ορμονοπαραγωγική δραστηριότητα. Ο λιπώδης ιστός, αναλόγως με την εντόπισή του, μπορεί να αφορά σε σπλαχνικό λίπος, που εντοπίζεται, κυρίως, στην κοιλιακή χώρα και περιβάλλει τα όργανα εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας (αλλά και επικαρδιακά σε μικρότερη βαθμό), και σε υποδόριο λίπος, που εντοπίζεται κάτω από την επιδερμίδα, ενώ έκτοπο ονομάζεται το λίπος που αφορά στην άθροιση λιπιδίων (κυρίως τριγλυκεριδίων) που συγκεντρώνονται σε σημεία και όργανα όπου δεν αναμένεται φυσιολογικά να συγκεντρωθούν, εκτός δηλαδή των σημείων που αναπτύσσεται φυσιολογικά λιπώδης ιστός (π.χ. στο μυοκάρδιο, στο πάγκρεας, ενδοηπατικά, ενδομυϊκά, περιαγγειακά). (Snel *et al.* 2012)

Έχουν προταθεί αρκετοί μηχανισμοί, που εστιάζονται στη συσσώρευση σπλαχνικού και έκτοπου λίπους και στην επακόλουθη επίταση της αντίστασης στην ινσουλίνη, με τους οποίους θεωρείται ότι συμβάλει η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο και την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης, χωρίς να είναι ξεκάθαρο εάν η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται γενεσιουργό ερέθισμα ή αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας αυτής (Εικόνα B.4.1). Λόγω πιθανής αντίστασης που εμφανίζει ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός στη δράση της ινσουλίνης και της αυξημένης λιπόλυσης που υφίσταται, θεωρείται ότι πραγματοποιείται απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων απευθείας στην πυλαία κυκλοφορία και το ήπαρ, με αποτέλεσμα να ενισχύεται περαιτέρω το φαινόμενο της αντίστασης στην ινσουλίνη, αλλά και της υπεργλυκαιμίας, της υπερινσουλιναιμίας και του αθηρωματογόνου λιπιδιακού προφίλ, σύμφωνα με όσα ελέχθησαν σε σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Despres *et al.* 2008b, Huang 2009, Leroith 2012) Επιπλέον, λόγω της καταπόνησης και της στρεσογόνου κατάστασης στην οποία βρίσκεται ο υπετροφικός, σπλαχνικός λιπώδης ιστός και της διήθησής του από κύτταρα του ανοσοποιητικού (κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα) που ενεργοποιούνται, απελευθερώνονται στη κυκλοφορία κυτοκίνες και άλλες ουσίες, όπως IL-6, TNF- α , Plasminogen

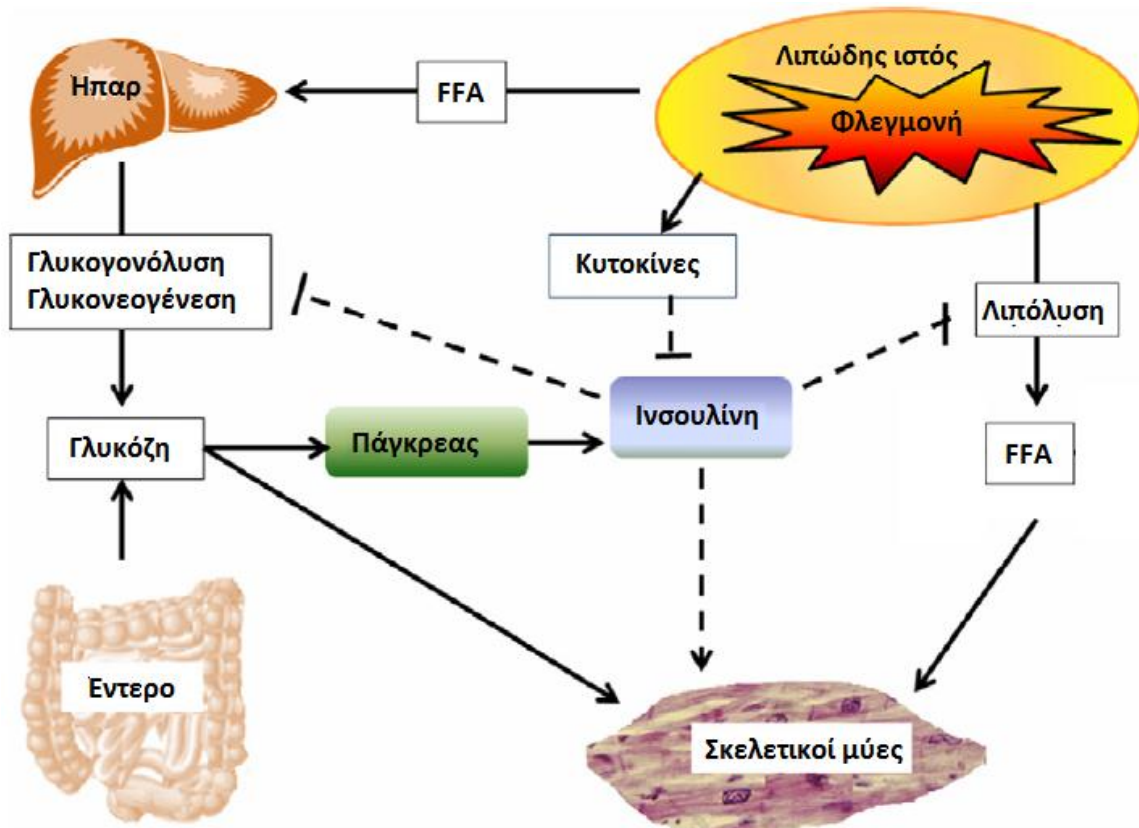
Activator Inhibitor-1 (PAI-1) και αγγειοτενσινογόνο, που, συνολικά, μπορούν να επάγουν το φαινόμενο της αντίστασης στην ινσουλίνη, με ό,τι αυτό συνεπάγεται, αλλά και να συμβάλλουν σε έναν καταρράκτη χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού («chronic low grade inflammation»), με περαιτέρω έκκριση κυτοκινών και ουσιών κυρίως εκ του ήπατος, π.χ. C-αντιδώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP) και ινωδογόνου, και σε μια προθρομβωτική κατάσταση, ενώ επιπλέον επάγουν την αρτηριακή υπέρταση και, γενικότερα, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Εικόνες Β.4.1, Β.4.2, Β.4.3). (Balagopal *et al.* 2011, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Cildir *et al.* 2013, Despres *et al.* 2008b, Huang 2009, Leroith 2012)

Περαιτέρω, σε άτομα με θερμιδικό πλεόνασμα (λόγω ακατάλληλης διατροφής, καθιστικού τρόπου ζωής, κ.λπ.) ή με υπόβαθρο νευροενδοκρινικής διαταραχής, η συσσώρευση σπλαχνικού λίπους θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την αστοχία του λιπώδους ιστού να επιτελέσει το αποθηκευτικό του έργο, που φυσιολογικά πραγματοποιείται μέσω, πρωτίστως, υπερπλασίας του υποδορίου λίπους, και συνδέεται με ανάπτυξη έκτοπου λίπους σε όργανα όπως η καρδιά, το ήπαρ, οι σκελετικοί μύες και το πάγκρεας, και, συνεπώς, με τη δυσλειτουργία αυτών (Εικόνα Β.4.1). (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Despres *et al.* 2008b, Katsiki *et al.* 2013d, Kirk *et al.* 2009, Leroith 2012) Παρεμπιπτόντως, μια επιπλέον επιβαρυντική συνεισφορά της ακατάλληλης (αυξημένης αναλογίας λιπαρών) διατροφής φαίνεται να είναι και η μεταβολή της εντερικής χλωρίδας και η αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού βλεννογόνου, που οδηγεί σε συσσώρευση επιβλαβών ουσιών, αλλά και επίταση του φαινομένου της φλεγμονής ενδοηπατικά, με πιθανό αποτέλεσμα την έκτοπη, ενδοηπατική συσσώρευση λίπους (οδηγώντας σε NAFLD) και την αντίσταση στην ινσουλίνη. (Wiernsperger 2013) Γενικά, ο ρόλος που διαδραματίζει η εντόπιση του λιπώδους ιστού σε σχέση με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο φαίνεται να είναι μεγάλος, δεδομένης της μεγάλης συσχέτισης του σπλαχνικού και του έκτοπου λίπους με την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, σε αντίθεση με το υποδόριο λίπος, που δεν φαίνεται να διαδραματίζει ιδιαίτερο ρόλο παρά μόνο σε περιπτώσεις όπου φαίνεται ότι υπερνικάται κατά πολύ η δυνατότητά του να λειτουργήσει υπερπλαστικά και αποθηκευτικά και ενεργοποιείται η δυσμεταβολική υπερτροφία του. (Despres *et al.* 2008b)

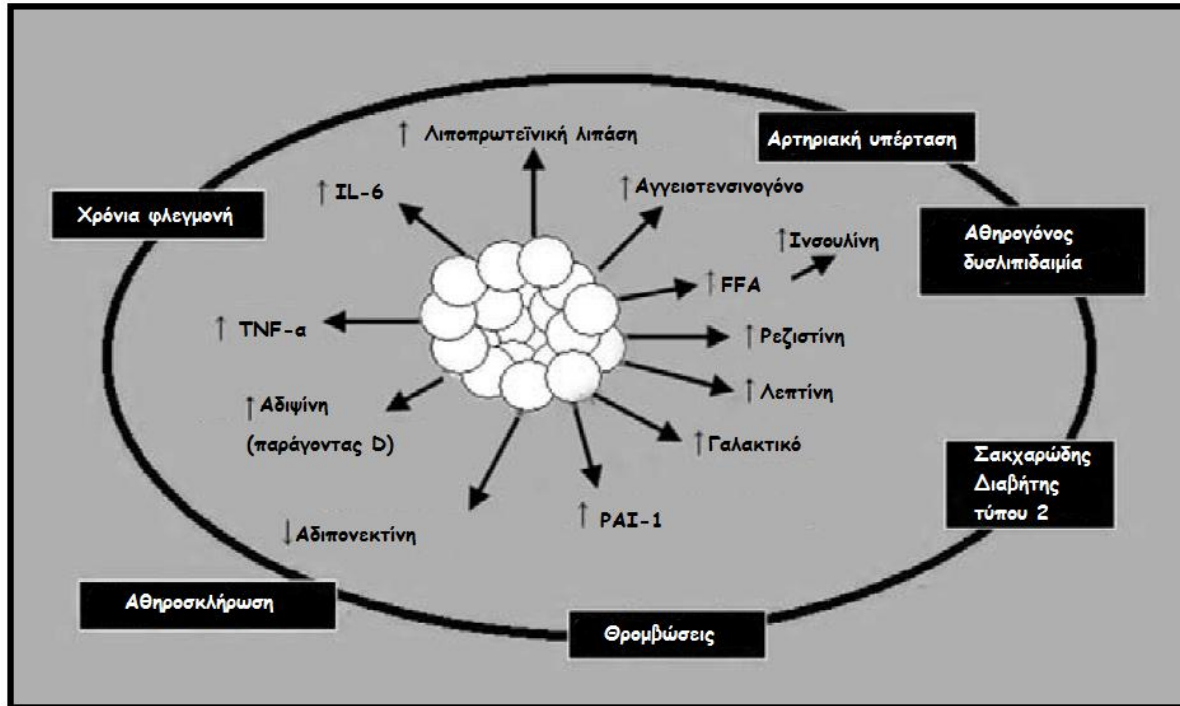
Τέλος, ο λιπώδης ιστός συνδέεται με την απέκκριση αδιποκινών, όπως η ρεζιστίνη αλλά και η λεπτίνη, τα αυξημένα επίπεδα των οποίων σχετίζονται με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (τα αυξημένα επίπεδα της λεπτίνης πιθανώς λόγω αντίστασης του οργανισμού στη δράση της ίδιας), και η αδιπονεκτίνη, που προάγει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και διαθέτει αντιφλεγμονώδεις, αντιαθηρωματικές ιδιότητες, μέσω των οποίων τελικά ρυθμίζεται ο σχηματισμός, η αποθήκευση και η εντόπιση λίπους και ολοκληρώνεται η ορμονική αλληλεπίδραση του μεταβολισμού σε επίπεδο οργανισμού (Εικόνα Β.4.3). Σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη και (κοιλιακή) παχυσαρκία, και παρά τη συσσώρευση λιπώδους ιστού, τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης ελαττώνονται συγκριτικά με τις άλλες αδιποκίνες (συσχετίζεται αρνητικά με τη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους), με αποτέλεσμα την απώλεια του ευαισθητοποιού στην ινσουλίνη, αντιφλεγμονώδους, αντιαθηρωματογόνου αποτελέσματος της αδιποκίνης αυτής. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Leroith 2012, Reid 2010)



Εικόνα Β.4.1. Προτεινόμενοι μηχανισμοί με τους οποίους η κοιλιακή παχυσαρκία, η πιο επικίνδυνη μορφή παχυσαρκίας, μπορεί να συνδεθεί με αθηρο-θρομβωτικές και προ-φλεγμονώδεις διαταραχές, που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. FFA: Ελεύθερα λιπαρά οξέα (Free Fatty Acids), IL-6: Ιντερλευκίνη-6, TNF-α: Tumor Necrosis Factor α. (Despres *et al.* 2008b)



Εικόνα Β.4.2. Σχηματική απεικόνιση της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη υπό φυσιολογικές συνθήκες εμποδίζει την ηπατική παραγωγή και απελευθέρωση γλυκόζης, προάγει την είσοδό της εντός των σκελετικών μυϊκών κυττάρων και αποτρέπει τη λιπόλυση. Μια χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονή του λιπώδους ιστού στην παχυσαρκία προκαλεί περίσσεια έκκρισης προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, που εξασθενούν το αποτέλεσμα της δράσης της ινσουλίνης στους προαναφερθέντες ιστούς-στόχους (αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης). FFA: Ελεύθερα λιπαρά οξέα (Free Fatty Acids). (Kalupahana *et al.* 2012)



Εικόνα Β.4.3. Σχηματική απεικόνιση καρδιο-μεταβολικών παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με περισπλάχνια συσσώρευση λίπους. FFA: Ελεύθερα λιπαρά οξέα (Free Fatty Acids), IL-6: Ιντερλευκίνη-6, PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor 1, TNF-α: Tumor Necrosis Factor α. (Mouslech *et al.* 2009)

B.5 Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα

Ο εγκέφαλος, όπως ήδη ελέγχθη, φαίνεται επίσης να παίζει ρόλο στον καρδιομεταβολικό κίνδυνο, ιδίως μέσω της λειτουργίας του, ρυθμιστικού για την όρεξη, τη θερμογένεση και το ισοζύγιο ενέργειας, ενδοκανναβινοειδούς συστήματος. Ο υποδοχέας CB1 (Cannabinoid Receptor 1) του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος έχει εντοπισθεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα αλλά και στον γαστρεντερικό σωλήνα, στο ήπαρ, στο πάγκρεας, στην καρδιά, στον λιπώδη και στον μυϊκό ιστό, όργανα των οποίων τη λειτουργία επηρεάζει, ενώ τελικά, μέσω της ενεργοποίησης του CB1, μέσα από διάφορα ορμονικά μονοπάτια και αλληλεπίδραση νευρικών συνάψεων, προκαλούνται ορεξιόγωνα ερεθίσματα (κυρίως από τον υποθάλαμο, αλλά και μέσω ρύθμισης του αισθήματος κορεσμού περιφερικά και με την περιφερική έκκριση νευρο-ενδοκρινών παραγόντων), αυξάνονται η ηπατική παραγωγή λιποπρωτεϊνών και λιπιδίων (ειδικά ελεύθερων λιπαρών οξέων), η λιπογένεση και ο σχηματισμός (έκτοπου) λίπους και ελαττώνονται η ενδοκυτταρική μεταφορά γλυκόζης στον μυϊκό ιστό, η ινσουλινοευαισθησία, αλλά και τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο περιφερικό αίμα. (Leroith 2012, Mouslech *et al.* 2009) Επομένως, και το (κεντρικό) νευρικό σύστημα συνεισφέρει στη ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού και διαταχές της λειτουργίας του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος μπορούν να μεταφραστούν σε αύξηση σωματικού βάρους και, μάλιστα, σχηματισμό σπλαχνικού και έκτοπου λίπους, αθηρωματογόνο προφίλ λιπιδίων, αρτηριακή υπέρταση, και, άρα, τελικά, αύξηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου. (Bluher 2013, Despres *et al.* 2008a, Despres *et al.* 2008b) Στο παρελθόν, εξάλλου, η οδός αυτή είχε αποτελέσει πρόσφορο έδαφος για προσεγγίσεις που στόχευαν σε βελτίωση των προαναφερθέντων καρδιομεταβολικών παραμέτρων, εν μέρει μέσω κεντρικής δράσης στον υποθάλαμο και της προκαλούμενης απώλειας βάρους, αν και τελικά οι συγκεκριμένες φαρμακευτικές ουσίες αποσύρθηκαν λόγω αυξημένων ψυχοτρόπων παρενεργειών. (Leroith 2012, Mouslech *et al.* 2009)

Εξ' άλλου, μέσω των CB2 (Cannabinoid Receptor 2) υποδοχέων του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος, οι οποίοι επίσης εκφράζονται, αλλά σε μικρότερο βαθμό, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και κυρίως αφορούν σε κύτταρα του αιμοποιητικού και του

ανοσοποιητικού, επηρεάζεται η φλεγμονώδης ανταπόκριση του οργανισμού και η ανταπόκριση σε αλγινά ερεθίσματα, η ρύθμιση του μεταβολισμού, και, εν μέρει και συνδυαστικά, η εκδήλωση της αθηροσκλήρωσης αλλά και η αντίσταση στην ινσουλίνη, γεγονός που αναδεικνύει το ενδοκανναβινοειδές σύστημα σε πιθανό, ισχυρό τροποποιητή του καρδιομεταβολικού κινδύνου. (Mouslech *et al.* 2009) Οι δε υποδοχείς CB1 και CB2 φαίνεται να διαδραματίζουν αντίθετο ρόλο ειδικά στη γλυκαιμική ρύθμιση (διέγερση των CB2 αντισταθμίζει αναμενόμενη υπεργλυκαιμία από διέγερση των CB1), γεγονός που καταδεικνύει τη λεπτή ισορροπία μεταξύ διαφόρων νευροενδοκρινών παραγόντων, εντός του ίδιου σηματοδοτικού συστήματος, στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου. (Mouslech *et al.* 2009)

B.6 Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Αποτέλεσμα των νοσηρών διεργασιών της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και της δυσλειτουργίας του λιπώδους ιστού, σε άτομα με υπαρκτό καρδιομεταβολικό κίνδυνο, είναι η ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, μέσω της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου. Τα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου φυσιολογικά ανταποκρίνονται σε διάφορα ερεθίσματα με την έκκριση αγγειοδραστικών παραγόντων, όπως το NO και η ενδοθηλίνη, αλληλεπιδρούν με κύτταρα του αιμοποιητικού (λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια), αλλά και συμμετέχουν στη ρύθμιση του αγγειακού (μυϊκού) τόνου, έτσι ώστε το ενδοθήλιο να προστατεύεται και να εξασφαλίζεται η ομαλή λειτουργία της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης. (Huang 2009) Ωστόσο, σε περιπτώσεις μηχανικού τραυματισμού ή σε υπερβολική κυκλοφορία οξειδωτικών παραγόντων (ελεύθερα λιπαρά οξέα, κυτοκίνες, υπεργλυκαιμία και προϊόντα γλυκοζυλίωσης, αθηρωματογόνες αδιποκίνες), τα κύτταρα του ενδοθηλίου πρωτοστατούν σε διαδικασίες που ευνοούν την αγγειοσύσπαση και την αρτηριακή υπέρταση, τη φλεγμονή και τη θρόμβωση, και, άρα, που οδηγούν σε ανάπτυξη και εκφύλιση αθηροσκληρωτικών ελκών και πλακών. (Huang 2009)

Συνηθισμένη βιοχημική διαταραχή που διαπιστώνεται κατά τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, σε άτομα υπαρκτού καρδιομεταβολικού κινδύνου, είναι η δυσλειτουργία της φωσφορυλίωσης της συνθετάσης του NO (eNOS), που οδηγεί σε ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα του αγγειοπροστατευτικού NO. Η δυσλειτουργία της φωσφορυλίωσης της eNOS παρατηρείται συχνά σε άτομα με διαταραχές του μεταβολισμού γλυκόζης, με δυσλιπιδαιμία, με νοσογόνο παχυσαρκία και αποφρακτική υπνική άπνοια, ενώ π.χ. τα οιστρογόνα, η χρήση στατίνης, η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη αυξάνουν, αν και με διαφορετικά σηματοδοτικά μονοπάτια, την φωσφορυλίωση της eNOS, άρα δρουν εν δυνάμει αγγειοπροστατευτικά. (Drager *et al.* 2013, Huang 2009) Κατά την ανάπτυξη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, σε άτομα με διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης ή σπλαχνική παχυσαρκία, όπως ήδη αναφέρθηκε, αναστέλλεται η μέσω του PI3K μονοπατιού φωσφορυλίωση της eNOS, οπότε και ελαττώνονται συνολικά οι αιμοδυναμικές αγγειοπροστατευτικές δράσεις του NO και η διάθεση ινσουλίνης και γλυκόζης στην

περιφέρεια, ενισχύοντας περαιτέρω το φαινόμενο της αντίστασης στην ινσουλίνη, και, επιπλέον, παραμένει, όπως επίσης αναφέρθηκε, δραστήριο το μονοπάτι της MAP κινάσης, που οδηγεί σε παραγωγή ενδοθηλίνης 1 που δρα αγγειοσυσπαστικά, αλλά και σε ενίσχυση του αγγειακού τόνου μέσω υπερπλασίας των αγγειακών λείων μυϊκών ινών, επιδεινώνοντας τόσο την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αλλά και την αντίσταση στην ινσουλίνη. (Huang 2009, Leroith 2012) Επίσης, κατά τη δημιουργία έκτοπου και σπλαχνικού λίπους, επιπλέον δε με την υποξία που παρατηρείται στην αποφρακτική υπνική άπνοια, ο καταρράκτης ελεύθερων λιπαρών οξέων, κυτοκινών και αδιποκινών που εκκρίνονται παρεμποδίζει την ορθή λειτουργία της eNOS και επιπλέον οδηγεί σε οξειδωτικό στρες του ενδοθηλίου και υπερβολική δραστηριοποίηση του συμπαθητικού σκέλους του αυτόνομου νευρικού συστήματος (και άρα, πέραν της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, σε αρτηριακή υπέρταση και αρρυθμίες). (Drager *et al.* 2013, Huang 2009, Leroith 2012) Σε βάθος χρόνου, άτομα υψηλού καρδιομεταβολικού κινδύνου, μέσω των προαναφερόμενων μηχανισμών δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, αναπτύσσουν αθηροσκλήρωση, οδηγούνται σε δυσμεταβολική υπεργλυκαιμία αλλά και σε έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο.

B.7 Παράγοντες και δείκτες καρδιομεταβολικού κινδύνου

Εξ ορισμού, ο όρος «καρδιομεταβολικός κίνδυνος» δεν αποτελεί καθορισμένη και στατική οντότητα, αλλά δημιουργήθηκε για να προάγει τη διεξοδική διερεύνηση και αναζήτηση ενός θεωρητικού συνεχούς παραγόντων που συνδέονται με αύξηση του συνολικού κινδύνου εκδήλωσης καρδιαγγειακής και δυσγλυκαιμικής νόσου και, αντιστοίχως, της καρδιαγγειακής θνητότητας, μέσω αυτών των δύο. Οι παράγοντες κινδύνου που παραδοσιακά έχουν ενοχοποιηθεί ως «καρδιομεταβολικοί», μπορούν να ταξινομηθούν σε 2 βασικές κατηγορίες, σε μη-τροποποιήσιμους και σε τροποποιήσιμους. Η πρώτη κατηγορία αφορά σε παράγοντες κινδύνου που συμβαδίζουν με την οντότητα του ανθρώπινου οργανισμού και στους οποίους δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε παρέμβαση και αφορούν στην (μεγάλη) ηλικία, στο άρρεν φύλο και στην κληρονομικότητα (σε επίπεδο φυλής, αλλά και οικογενειακού ιστορικού π.χ. καρδιαγγειακής νόσου σε νεαρή ηλικία, Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκίας ή αρτηριακής υπέρτασης).

Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, που εν δυνάμει αντιστοιχούν σε προληπτικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις και γι' αυτό και απασχολούν περισσότερο, ως καθοριστικοί για τη μεταβολή του συνολικού καρδιομεταβολικού κινδύνου, ενώ περιλαμβάνουν και σχετικά νεότερες παραμέτρους, αφορούν σε διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και υπερινσουλιναμία (προ-διαβήτης, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2), σε διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων (αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, απολιποπρωτεΐνης Β100, ολικής ή LDL χοληστερόλης, ελαττωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης, δομικές διαταραχές των αναφερθέντων λιπιδίων, π.χ. «μικρά, πυκνά» σωματίδια LDLc, «μικρά» σωματίδια HDLc), σε αυξημένη αρτηριακή πίεση, σε παχυσαρκία και αύξηση του σπλαχνικού και έκτοπου λίπους, σε καθιστική ζωή (έλλειψη σωματικής άσκησης), στο κάπνισμα, σε έντονα θερμιδογόνο ή ανθυγιεινή διατροφή (π.χ. ελλιπής σε φρούτα και λαχανικά, με υπερβολική πρόσληψη αλατιού, κ.λπ.), σε ψυχο-κοινωνικά στρεσογόνα ερεθίσματα και καταστάσεις, σε αποφρακτική υπνική άπνοια και άλλες διαταραχές του ύπνου, σε φλεγμονώδεις, υπερπηκτικές ή δυσμεταβολικές χρόνιες καταστάσεις (π.χ. συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών - PCOS, κ.λπ.), σε λήψη φαρμάκων (π.χ. στεροειδών, κορτιζόλης, χημειοθεραπευτικών), σε χρήση ουσιών, σε χαμηλό (σε σχέση με την ηλικία κύησης) ή πολύ

υψηλό βάρος γέννησης, επιγενετικά συμβάντα ή συμβάντα κατά την περιγεννητική περίοδο. (Balagopal *et al.* 2011, Bruce *et al.* 2009, Desai *et al.* 2013, Despres *et al.* 2008b, Drager *et al.* 2013, Kandaraki *et al.* 2009, Katsiki *et al.* 2013a, Randeve *et al.* 2012, Slopen *et al.* 2013, Wiernsperger 2013)

Στους γνωστούς, καθολικά αποδεκτούς παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου έρχονται να προστεθούν, κατά καιρούς, πιθανές μεταβλητές που συσχετίζονται με την καρδιομεταβολική παθοφυσιολογία, με σκοπό να εξηγηθεί, να αποτιμηθεί, να παρακολουθηθεί και, πιθανώς, να προληφθεί η εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου, στο βαθμό που αυτό γίνεται κάθε φορά εφικτό. Οι μεταβλητές αυτές μπορεί παράλληλα να συσχετίζονται αιτιολογικά με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο, να αποτελούν δηλαδή «μη-παραδοσιακούς» παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου, αλλά και να βοηθούν στην μακροχρόνια παρακολούθηση του φαινομένου, να αποτελούν δηλαδή παράλληλα βιοδείκτες της αθηροσκλήρωσης, όπως είναι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, δηλαδή η (high sensitivity) hs-CRP (κυρίως), η IL-6 και ο TNF- α , οι ήδη αναφερθείσες αδιποκίνες, δηλαδή η αδιπονεκτίνη, η λεπτίνη και η ρεζιστίνη, ορισμένοι προθρομβωτικοί παράγοντες, όπως ο PAI-1 ή η ομοκυστεΐνη, ορμόνες που εκκρίνονται από το πεπτικό, όπως η γκρελίνη και το πεπτίδιο ΥΥ (peptide YY, PYY), διαταραχές του ενδογενούς ενδοκανναβινοειδούς συστήματος, όπως ήδη αναφέρθηκε, λιγότερο παραδοσιακοί λιπιδιακοί παράγοντες, όπως η λιποπρωτεΐνη (α), αλλά και αναλογίες και συνδυασμοί πιο παραδοσιακών παραγόντων που φαίνεται να αποδίδουν καλύτερα σε σχέση με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο, όπως η αναλογία απολιποπρωτεΐνης B100 προς απολιποπρωτεΐνη AI ή συνδυαστικοί δείκτες που αφορούν σε ποσοτική εκτίμηση της διαταραχής του άξονα γλυκόζης-ινσουλίνης, άμεσα, όπως ο δείκτης εκτίμησης της ομοιόστασης της αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), ή έμμεσα, όπως ο φαινότυπος της «υπερτριγλυκεριδαμικής περιμέτρου μέσης» («hypertriglyceridemic waist»), δηλαδή ο συνδυασμός κοιλιακής παχυσαρκίας και υπερτριγλυκεριδαμίας, που παραπέμπει σε αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού. (Balagopal *et al.* 2011, Borai *et al.* 2011, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011b, Despres *et al.* 2008b, Helfand *et al.* 2009, Katsiki *et al.* 2013a, Randeve *et al.* 2012)

Έτεροι μη-παραδοσιακά χρησιμοποιούμενοι παράγοντες, που σχετίζονται μεν με το φαινόμενο της καρδιομεταβολικής δυσλειτουργίας, αλλά αποτελούν κυρίως συνυπάρχουσες εκδηλώσεις, απλούς βιοδείκτες δηλαδή, και όχι αιτιολογικούς παράγοντες του φαινομένου, αφορούν σε παρακλινικές μετρήσεις, ιδίως υποκλινικής αθηρωμάτωσης, όπως ο δείκτης αποτιάνωσης των στεφανιαίων αρτηριών (coronary artery calcification score), ο κνημο-βραχιόνιος δείκτης (ankle-brachial index), η υπερηχογραφική απεικόνιση των καρωτιδικών πλάκων (carotid plaque) ή του πάχους του έσω-μέσω χιτώνα των καρωτίδων (carotid artery intima-media thickness) ή ο καρδιακός ρυθμός μετά από μέγιστη καρδιοπνευμονική φόρτιση (heart rate recovery), και σε επίπεδα μετρούμενων παραγόντων στο αίμα, όπως της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), της σχετιζόμενης με λιποπρωτεΐνη φωσφολιπάσης A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2) ή του νατριοουρητικού πεπτιδίου εγκεφαλικού τύπου (brain-type natriuretic peptide, nBNP). (Balagopal *et al.* 2011, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Helfand *et al.* 2009, Randeve *et al.* 2012) Εξάλλου, υπάρχει έντονη συζήτηση για ορισμένους παράγοντες, σχετικά με το εάν αποτελούν αποτέλεσμα (βιοδείκτες) ή ενδιάμεσο, επιβαρυντικό μονοπάτι του φαινομένου του καρδιομεταβολικού κινδύνου, όπως για παράδειγμα για τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D και για τα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα ή για τη μη-αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD), με τον ζυγό, πάντως, να κλείνει υπέρ της ενεργούς συνεισφοράς στη δυσμεταβολική, αθηρογόνο διεργασία. (Bhatia *et al.* 2012, Gaggini *et al.* 2013, Kanbay *et al.* 2013b, Karlas *et al.* 2013, Katsiki *et al.* 2013c, Katsiki *et al.* 2013f, Motiwala *et al.* 2011, Pittas *et al.* 2010, Sung *et al.* 2012, Wiernsperger 2013)

Αξίζει να σημειωθεί ότι, αν και χρησιμοποιώντας τους πιο «παραδοσιακούς» παράγοντες κινδύνου δεν εξηγείται θεωρητικά ο «συνολικός» καρδιομεταβολικός κίνδυνος που διατρέχουν οι ασθενείς (παραμένει «υπολειπόμενος» κίνδυνος), ειδικά σε νεότερους πληθυσμούς, ωστόσο εξηγείται το μεγαλύτερο μέρος του σχετικού κινδύνου και των συμβάντων που αφορούν σε καρδιαγγειακή νόσο, με παράγοντες όπως η ηλικία, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, οι διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, η αρτηριακή υπέρταση, η κοιλιακή (σπλαχνική) παχυσαρκία, το ψυχο-κοινωνικό στρες, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, η κληρονομικότητα και η ανθυγιεινή διατροφή να εξηγούν μέχρι

και το 95% των συνολικών καρδιαγγειακών συμβάντων, ανάλογα με την ακριβή εκδήλωση και τον πληθυσμό υπό εξέταση. (Balagopal *et al.* 2011, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a) Με βάση το δεδομένο αυτό και σχετικά με την αποτίμηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου υφίστανται απλοί αλγόριθμοι, που χρησιμοποιούν κυρίως «παραδοσιακούς» παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου, μετρημένους με απλό, ποσοτικό ή διχοτομικό, τρόπο, σε συνθήκες καθημερινής, κλινικής ευκολίας.

Στην πράξη σήμερα υφίστανται οι παρακάτω εγκεκριμένοι αλγόριθμοι εκτίμησης καρδιομεταβολικού κινδύνου: (α) το ευρωπαϊκό SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation, με τη συνδρομή της European Society of Cardiology), που χρησιμοποιεί ως παράγοντες κινδύνου για τον υπολογισμό του 10-ετούς κινδύνου θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάντος το φύλο, την ηλικία, τη συστολική αρτηριακή πίεση, την ολική χοληστερόλη και τις καπνιστικές συνήθειες, για κατοίκους Ευρωπαϊκών χωρών, για τις οποίες και έχει αποτιμηθεί, σε επίπεδο πληθυσμιακό, εάν βρίσκονται σε «υψηλό» ή «χαμηλό» καρδιαγγειακό κίνδυνο, ("SCORE Risk Charts") (β) το αμερικανικό Framingham Risk Score (βασίστηκε στη μελέτη Framingham Heart Study, της πόλης Framingham στη Μασσαχουσέτη των ΗΠΑ, με τη σύμπραξη του National Heart, Lung and Blood Institute και του Πανεπιστημίου της Βοστώνης), που πρωτίστως συνίστατο σε χρήση παραμέτρων που αφορούσαν στην ηλικία, στην ύπαρξη Σακχαρώδους Διαβήτη, στις καπνιστικές συνήθειες, στη συστολική αρτηριακή πίεση, σε ολική και HDL χοληστερόλη και στον ΔΜΣ, για την εκτίμηση του 10-ετούς ή 30-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου, ωστόσο έχει επεκταθεί και σε εφαρμογές αλγορίθμων κινδύνου που αφορούν είτε σε συγκεκριμένα καρδιαγγειακά νοσήματα (π.χ. κολπική μαρμαρυγή, στεφανιαία νόσος, υπέρταση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) είτε και στην εμφάνιση Σακχαρώδους Διαβήτη (με τη χρήση παραμέτρων που αφορούν στην ηλικία, στο φύλο, σε μετρήσεις γλυκόζης νηστείας, στον ΔΜΣ, στη HDL χοληστερόλη και στα τριγλυκερίδια, στην αρτηριακή πίεση και σε κληρονομικό ιστορικό ΣΔτ2, για την εκτίμηση 8-ετούς κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ2), καλύπτοντας το πλήρες «καρδιομεταβολικό» φάσμα, ("Framingham Risk Score") και (γ) ο πιο πρόσφατος, διεθνής αλγόριθμος PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster της μελέτης Munster Heart Study, της ιρλανδικής πόλης Munster, από την International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease) που χρησιμοποιεί μεταβλητές όπως ηλικία, φύλο, παρουσία

Σακχαρώδους Διαβήτη ή αυξημένης γλυκόζης νηστείας, καπνιστικές συνήθειες, κληρονομικό ιστορικό, συστολική αρτηριακή πίεση, βάρος / ύψος, LDL και HDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια και χρήση αντιυπερτασικής αγωγής, σε 2 εναλλακτικούς (ανάλογα με τα παρεχόμενα στοιχεία) αλγόριθμους για τον υπολογισμό 10-ετούς κινδύνου για στεφανιαίο συμβάν. ("PROCAM") Οι αλγόριθμοι που αναφέρθηκαν είναι κοινώς αποδεκτοί από μεγάλες ομάδες μελέτης καρδιομεταβολικών συμβάντων (American Diabetes Association, ADA, και the European Association for the Study of Diabetes, EASD) ως οι πιο αξιόπιστοι. (Despres *et al.* 2008b)

Όλες οι αναφερθείσες μεταβλητές, «παραδοσιακά» χρησιμοποιούμενες ή όχι, που σχετίζονται, αιτιολογικά (παράγοντες κινδύνου) ή μη (βιοδείκτες), με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο, μπορούν να χρησιμεύσουν στην εκτίμηση του κινδύνου που διατρέχουν συγκεκριμένοι ασθενείς να εκδηλώσουν είτε τη δυσμεταβολική είτε την καρδιαγγειακή συνιστώσα της χρόνιας, νοσηρής διεργασίας που περιγράφηκε, αλλά και να αποτελέσουν σημεία ελέγχου του αποτελέσματος πιθανών τροποποιητικών προσεγγίσεων και να βοηθήσουν σε μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών. Πολλοί παράγοντες, όπως είναι σαφές, αναφέρονται σε ποσοτικές μεταβλητές, ενώ λιγότεροι σε φυσικά διχοτομούμενες παραμέτρους (π.χ. ύπαρξη - ή όχι - νόσου, κληρονομικής προδιάθεσης, κ.λπ.), ωστόσο οι περισσότερες ποσοτικές παράμετροι μπορούν επιπλέον να χωριστούν σε ποσοστημόρια ή σε κατηγορίες, όπως είναι και συνήθης πρακτική π.χ. στους αλγόριθμους εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου, με σκοπό την κλινική απλούστευση, αποδυναμώνοντας, ωστόσο, την ποσοτική, συνεχή συσχέτιση που διαθέτουν οι παράγοντες αυτοί με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο, δημιουργώντας δηλαδή προβλήματα στην ατομική προβλεψιμότητα καρδιομεταβολικών εκδηλώσεων με βάση τους χρησιμοποιούμενους αλγόριθμους. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Despres *et al.* 2008b) Τέλος, παρότι στους περισσότερο παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, ειδικά δε σε αυτούς που αναφέρονται σε μετρήσεις βιοχημικών ή σωματομετρικών χαρακτηριστικών, υπάρχουν δοκιμασμένες μέθοδοι που αποτιμούν αξιόπιστα το μέγεθός τους, για τους νεότερους παράγοντες οι μετρήσεις συχνά δεν είναι καθολικά προτυπωμένες, τις περισσότερες φορές εξάλλου δεν είναι σαφώς καθορισμένα τα όρια «φυσιολογικού» εύρους - και αυτό αποτελεί

πρόσθετο πρόβλημα στη χρήση τους ως δείκτες καρδιομεταβολικού κινδύνου. (Balagopal *et al.* 2011, Despres *et al.* 2008b)

B.8 Το Μεταβολικό Σύνδρομο

Από το 1988, με τις διαλέξεις του Gerald Reaven, είχε ήδη συζητηθεί το «σύνδρομο Χ» ή, όπως παράλληλα μετονομάστηκε, «Σύνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη», που αποτελείτο από συνάθροιση παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου, η ταυτόχρονη συνύπαρξη των οποίων ήταν συχνότερη από την αναμενόμενη (με βάση τον επιπολασμό έκαστου παράγοντα) και άκρως επικίνδυνη, για εκδήλωση Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 αλλά και για εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Oda 2012, Reaven 1988) Η αρχικά προτεινόμενη, από τον Reaven, παθοφυσιολογική αιτιολογία αυτού του φαινομένου εστιαζόταν στην ανάπτυξη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, όπως μαρτυρά και η ονομασία του, συνέπεια της οποίας ήταν να αθροίζονται οι καρδιομεταβολικές συνιστώσες του, που συνίστανται, όπως εξετάστηκε με λεπτομέρεια στη συνέχεια, σε αθηρογόνο προφίλ λιπιδιακών παραγόντων, αυξημένη αρτηριακή πίεση και διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης, και οι οποίες, όπως ήδη αναφέρθηκε σε προηγούμενα εδάφια, έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζονται αιτιολογικά με την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (Εικόνα B.8.1). (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Despres *et al.* 2008b)

Στον αρχικά προτεινόμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό του Συνδρόμου Χ, αλλά και στην αρχικά προτεινόμενη περιγραφή του, ο Reaven δεν είχε συμπεριλάβει την παχυσαρκία ή την άθροιση λίπους, οποιασδήποτε μορφής. (Oda 2012, Reaven 1988, Reaven 2011) Ωστόσο, το έκτοτε μετονομαζόμενο σε «Καρδιομεταβολικό Σύνδρομο (Χ)» ή, απλά, «Μεταβολικό Σύνδρομο» (Metabolic Syndrome, MetS), εξελίχθηκε να αφορά αιτιοπαθολογικά σε μεγάλο βαθμό άτομα με παχυσαρκία και υπέρμετρη ή έκτοπη συνάθροιση και λίπους (δυσλειτουργία και υπερτροφία του λιπώδους ιστού), ειδικά κοιλιακής (σπλαχνικής) και ενδοηπατικής εντόπισης, με τα οποία εξάλλου φαίνεται να συσχετίζεται η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και ο καρδιομεταβολικός κίνδυνος. (Bruce *et al.* 2009, Oda 2012) Αν και δεν είναι, όπως ήδη αναφέρθηκε, σαφές ποιά από τις δύο διαταραχές (αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού) αρχικά επικρατεί και προκαλεί την έναρξη του δυσμεταβολικού καταρράκτη, αμφότερες συνδέονται με έναν φαύλο κύκλο αλληλεπίδρασης και εξέλιξης του φαινομένου της αθηρωμάτωσης, του καρδιαγγειακού κινδύνου και της

δυσγλυκαιμίας. Τελικά, λοιπόν, το Μεταβολικό Σύνδρομο έχει καταλήξει να χαρακτηρίζεται από αθηρογόνο προφίλ λιπιδίων (υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων τριγλυκεριδίων και απολιποπρωτεΐνης Β, υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων «μικρών πυκνών» σωματιδίων της LDLc, χαμηλά επίπεδα και μικρότερη διάμετρος κυκλοφορούντων σωματιδίων HDLc), την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης, την κοιλιακή (σπλαχνική) παχυσαρκία και διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης. (Bruce *et al.* 2009, Despres *et al.* 2008b) Το Μεταβολικό Σύνδρομο, εξάλλου, έχει συσχετισθεί και με άλλες νοσολογικές οντότητες καρδιομεταβολικού κινδύνου, όπως PCOS, NAFLD, και, γενικότερα, με μια προθρομβωτική, προφλεγμονώδη και προάγουσα το οξειδωτικό στρες κατάσταση του οργανισμού (Εικόνα Β.8.2). (Bruce *et al.* 2009)

Η παθοφυσιολογία του Μεταβολικού Συνδρόμου, στενά συνδεδεμένη με την εξέλιξη του καρδιομεταβολικού κινδύνου, δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως, φαίνεται όμως ότι τόσο η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης όσο και η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και, κατ' επέκταση, η κοιλιακή (σπλαχνική) παχυσαρκία, σύμφωνα με όσα ήδη αναφέρθηκαν και περί καρδιομεταβολικού κινδύνου, κατέχουν πρωτεύοντα ρόλο στην εκδήλωση των κλινικών παραμέτρων που αποτελούν τον φαινότυπο του MetS. Η σχέση μεταξύ αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και δυσλειτουργίας του λιπώδους ιστού είναι αμφίδρομη και επιβαρυντική και προς τις δύο κατευθύνσεις, ενώ τα όργανα-στόχοι που επηρεάζονται από την δυσμεταβολική αυτή κατάσταση επίσης φαίνεται να επικοινωνούν και να αλληλεπιδρούν επιβαρυντικά, όπως επίσης ήδη αναφέρθηκε, με τελική κατάληξη τη συσσώρευση έκτοπου λίπους και τη χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή. (Bruce *et al.* 2009, Despres *et al.* 2008b, Leroith 2012, Wiernsperger 2013) Αιτιοπαθολογικά, για την έναρξη του φαύλου αυτού κύκλου έχουν υποτεθεί γενετικές αλλά και επιγενετικές παράμετροι (ενδομήτριο περιβάλλον, περιγεννητική περίοδος), καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ. ανθυγιεινή διατροφή, έλλειψη σωματικής άσκησης), συνδυασμός των οποίων φαίνεται να απαιτείται για την τελική εκδήλωση του MetS (Εικόνες Β.8.2, Β.8.3). (Blackett *et al.* 2013, Bruce *et al.* 2009, Desai *et al.* 2013, Despres *et al.* 2008b, Garcia-Rios *et al.* 2012, Kelishadi *et al.* 2014, Sebert *et al.* 2011)

Οι ορισμοί του Μεταβολικού Συνδρόμου, με βάση τα κριτήρια που απαιτούνται για τη διάγνωσή του, για πολλά χρόνια χρησιμοποιήθηκαν με παραλλαγές από ομάδα έρευνας σε

άλλη ομάδα. (Oda 2012) Βασικές και πρωτοπόρες ομάδες διερεύνησης του Μεταβολικού Συνδρόμου, που ασχολήθηκαν με τον προσδιορισμό της νοσολογικής οντότητάς του, υπήρξαν: (α) Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO), (Organization. 1999) (β) η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (European Group for the Study of Insulin Resistance, EGIR), (Balkau *et al.* 1999) (γ) η ομάδα NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III), ("Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)" 2001) (δ) η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association, AHA) μαζί με το National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), (Grundy *et al.* 2005) και (ε) η Διεθνής Ομοσπονδία για τον Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF). (Alberti *et al.* 2006) Τα βασικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν από όλες τις ομάδες, με διαφορετική όμως προτεραιότητα, ανάλογα με το παθοφυσιολογικό σκεπτικό, που όπως αναφέρθηκε παραμένει πολύπλοκο και όχι πλήρως καθορισμένο, αντιστοιχούν σε αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, (κοιλιακή) παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία και αρτηριακή υπέρταση (Εικόνα Β.8.1 και Πίνακας Β.8.1). (Oda 2012)

Οι δύο πρώτες ομάδες (WHO, το 1998, και EGIR, το 1999) για τον ορισμό του MetS χρησιμοποίησαν κριτήρια που βασιζόνταν, ως προς τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, στην αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, με βάση την οποία διαγιγνώσκετο το MetS (Πίνακας Β.8.1). (Balkau *et al.* 1999, Organization. 1999) Το κριτήριο της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, που υπήρξε εν ολίγοις προαπαιτούμενο για τη διάγνωση του MetS σύμφωνα με τις ομάδες αυτές, είναι δύσκολο να διερευνηθεί, ειδικά σε άτομα που δεν έχουν εκδηλώσει κλινικά εμφανείς διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης (Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, προ-διαβήτη) και, άρα, δύσκολο να οριστεί με αυτόν τον τρόπο, σε καθημερινές κλινικές συνθήκες ή σε μεγάλες επιδημιολογικές σειρές, ο μη-διαβητικός πάσχων από MetS. (Huang 2009) Η ομάδα NCEP ATP III υπήρξε καινοτόμος στον προσδιορισμό αμιγώς κλινικών και εύχρηστων κριτηρίων, με βάση τα οποία ορίσθηκε η διάγνωση του MetS, το 2001, δίνοντας ισότιμη σημασία στην αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και την παχυσαρκία, ως πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. ("Executive Summary of The Third Report of The National

Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)" 2001) Τα κριτήρια αυτά αναθεωρήθηκαν από AHA και NHLBI, το 2005, ώστε να αντιστοιχούν σε γενικότερες, κλινικά ορισμένες παθολογικές καταστάσεις (π.χ. η υπεργλυκαιμία νηστείας να αντιστοιχεί σε γλυκόζη αίματος νηστείας >100mg/dl από 110 mg/dl, όπως πλέον υφίσταται και στον ορισμό του IFG) και αποτελούν έναν από τους περισσότερο χρησιμοποιημένους ορισμούς του MetS σε διεθνείς μελέτες (Πίνακας Β.8.1). (Grundy *et al.* 2005, Huang 2009, Kirk *et al.* 2009)

Τέλος, τα παραπάνω κριτήρια του NCEP ATP III χρησιμοποιήθηκαν, ελαφρώς τροποποιημένα, και από την IDF, το 2005, αλλά με την κοιλιακή παχυσαρκία να προβάλεται ως προαπαιτούμενο κριτήριο, για το οποίο εξάλλου δέχθηκαν διεθνή κριτική, και να υφίστανται φυλετικές (εθνικές) διακυμάνσεις στον ορισμό της, με το τελευταίο να φαίνεται πάντως να ευσταθεί με βάση την διαφορετική ανατομική κατατομή, ανάλογα με τη φυλή και την εθνικότητα (Πίνακας Β.8.1). (Alberti *et al.* 2006, Despres *et al.* 2008a, Huang 2009, Leroith 2012) Πρόσφατα, το 2009, πολλές διεθνείς ομάδες μελέτης του καρδιομεταβολικού κινδύνου (IDF, AHA, NHLBI, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity), κατέληξαν σε έναν εναρμονισμένο, από κοινού, ορισμό του Μεταβολικού Συνδρόμου, που περιλαμβάνει 5 κριτήρια, από τα οποία απαιτούνται οποιαδήποτε 3 για τη διάγνωση του MetS, προσομοιάζοντας στον αρχικό, κλινικό ορισμό του NCEP ATP III (Πίνακας Β.8.1). (Alberti *et al.* 2009, Leroith 2012)

Η κλινική σημασία της θεώρησης του Μεταβολικού Συνδρόμου ως κάτι παραπάνω από απλή συνάθροιση επιμέρους παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου, έχει μελετηθεί διεξοδικά, ειδικά σε σχέση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. (Galassi *et al.* 2006, Gami *et al.* 2007) Αν και η ύπαρξη του MetS δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για προβλέψεις σχετικά με τον (συνολικό) καρδιομεταβολικό κίνδυνο (π.χ. για εκτίμηση του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου), εκτιμάται ότι, με τη διάγνωσή του, αυξάνεται ο κίνδυνος εκδήλωσης ΣΔτ2 κατά 3 - 5 φορές, σε όσους ασθενείς δεν είναι ήδη διαβητικοί, καθώς επίσης αυξάνεται, ανεξάρτητα από το προηγούμενο, ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου κατά 1,5 - 2 φορές. (Bruce *et al.* 2009, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a,

Despres *et al.* 2008a, Despres *et al.* 2008b, Grundy *et al.* 2004, Oda 2012, Reaven 2011) Αξίζει να σημειωθεί ότι η διάγνωση του Μεταβολικού Συνδρόμου, για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, πραγματοποιείται με τα κριτήρια των ομάδων που προαναφέρθηκαν, συνήθως δε χρησιμοποιούνται τα κριτήρια NCEP ATP III (αναθεώρηση 2005), τα οποία αποτελούν τον περισσότερο συσχετιζόμενο με εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό ορισμό, και ότι, γενικότερα, το MetS συζητάται ως επιπρόσθετη, ανεξάρτητη παράμετρος κινδύνου σε ασθενείς που, επιπλέον, αξιολογούνται σχετικά με τον συνολικό κίνδυνο που διατρέχουν με βάση επιμέρους παράγοντες, οι οποίοι μπορεί και να αφορούν στον ίδιο τον ορισμό του MetS (π.χ. διαταραχές μεταβολισμού γλυκόζης ή HDLc), δηλαδή η εκδήλωση του MetS ως κλινικού συνδρόμου φαίνεται να δρά «πολλαπλασιαστικά» σε σχέση με τον κίνδυνο από τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου, ενώ δεν έχει αποκλεισθεί να δρα «πολλαπλασιαστικά» ακόμα και προς τις ίδιες τις καρδιομεταβολικές παραμέτρους των οποίων το άθροισμα αντιπροσωπεύει, αν και κάτι τέτοιο δεν υποστηρίζεται σαφώς επί του παρόντος. (Bruce *et al.* 2009, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Despres *et al.* 2008a, Despres *et al.* 2008b, Grundy *et al.* 2004, Huang 2009)

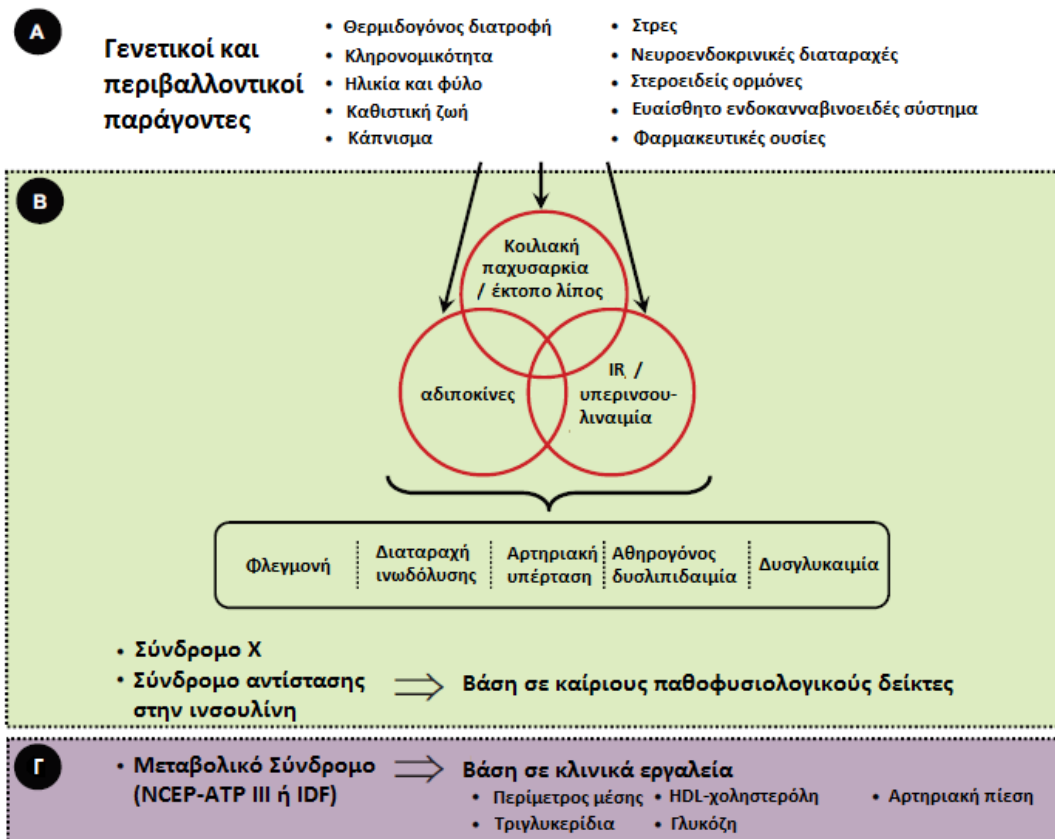
Η διάγνωση του MetS σύμφωνα με τους ορισμούς των ομάδων που προαναφέρθηκαν, ανάλογα με τον πληθυσμό υπό εξέταση και τα συγκεκριμένα κριτήρια που θα χρησιμοποιηθούν, αντιστοιχεί σε 20% - 30% επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό, με αρκετά μεγάλες πάντως διακυμάνσεις (από 10% έως και 40%) ανάλογα με περιοχή, εθνικότητα, φύλο, ηλικιακή ομάδα και συνθήκες διαβίωσης, παρουσιάζοντας αυξητικές τάσεις τα τελευταία έτη, συμπορευόμενο, κατά πάσα πιθανότητα, με την «πανδημία» της (κοιλιακής) παχυσαρκίας και την έλλειψη σωματικής άσκησης, ειδικά στις ανεπτυγμένες χώρες. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Despres *et al.* 2008b, Leroith 2012, Wiernsperger 2013) Ωστόσο, για να χαρακτηριστεί κάποιος ως «πάσχων» από το Μεταβολικό Σύνδρομο, αρκεί να πληροί έναν συγκεκριμένο αριθμό κριτηρίων (π.χ. οποιαδήποτε 3 από τα 5, σύμφωνα με τον ορισμό NCEP ATP III), χωρίς αυτό να σημαίνει ότι άτομα που χαρακτηρίζονται ως έχοντα το MetS θα αποτελούν ομοιόμορφο πληθυσμό ασθενών. (Despres *et al.* 2008b) Υπάρχουν, παραδείγματος χάριν, άτομα με ΣΔτ2, τα οποία παρουσιάζουν

αρτηριακή υπέρταση και παχυσαρκία, χωρίς όμως να έχουν δυσλιπιδαιμία, που θα χαρακτηρίζονταν ως έχοντα MetS, όπως επίσης και άτομα παχύσαρκα με συνυπάρχουσα δυσλιπιδαιμία (χαμηλά επίπεδα HDLc, υψηλά επίπεδα TG), χωρίς όμως αρτηριακή υπέρταση ή διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, που επίσης θα χαρακτηρίζονταν ως έχοντα MetS, με διαφορετικά καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά και, πιθανότατα, διαφορετική προγνωστική αξία του MetS μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. (Despres *et al.* 2008b)

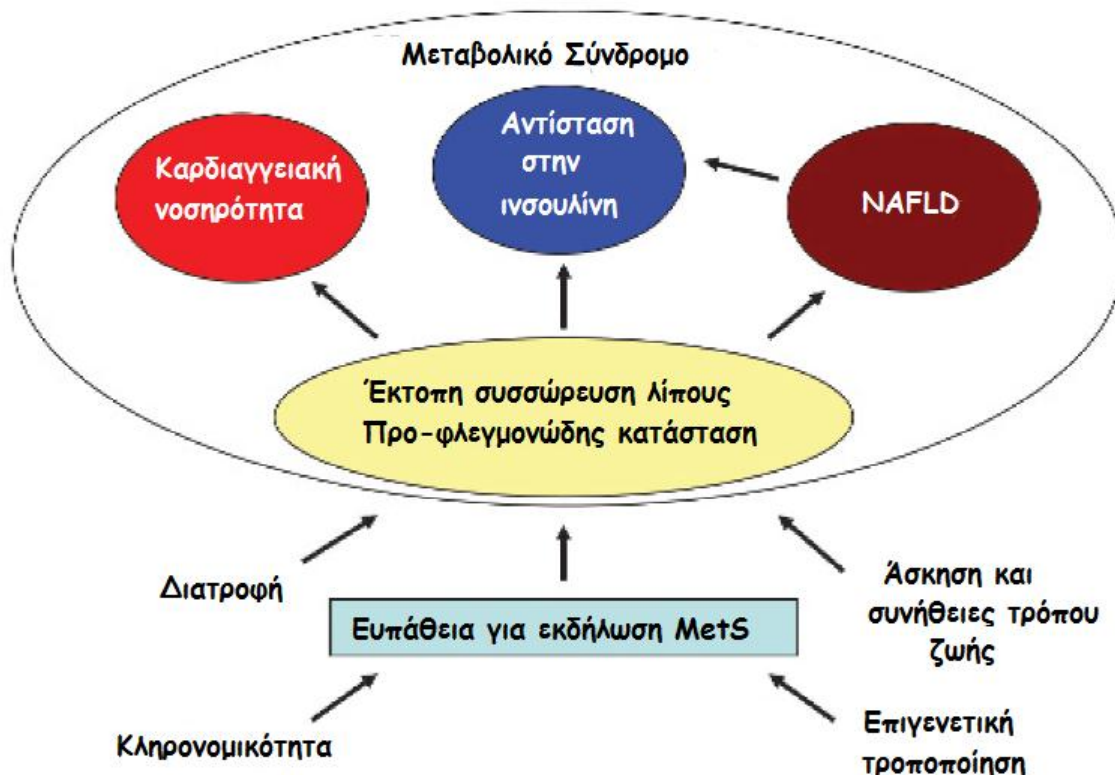
Γενικά, η διάγνωση του MetS αφορά ανομοιογενές δείγμα του γενικού πληθυσμού, αφού υπάρχει σε άτομα με διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης ή απλώς υπερινσουλιναίμια, αλλά και σε άτομα χωρίς αυτές, υπάρχει σε άτομα παχύσαρκα, αλλά και σε άτομα νορμοβαρή, μπορεί να εκδηλωθεί ή όχι με NAFLD, ενώ, αφού τα διαγνωστικά κριτήρια για τη διαπίστωση του MetS, αν και αναφέρονται σε ποσοτικές μεταβλητές, διχοτομούνται, άτομα με οριακές τιμές μπορεί να περιληφθούν, για δεδομένη χρονική στιγμή, είτε στους έχοντες, είτε στους μη έχοντες MetS, χωρίς όμως να αναμένεται μεγάλη ουσιαστική διαφοροποίηση στη συνολική καρδιομεταβολική τους συμπεριφορά. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Despres *et al.* 2008b, Leroith 2012, Wiernsperger 2013) Εξάλλου, το γεγονός της (πιθανότατα αυθαίρετης) διχοτόμησης αλλά και της θεωρητικής «ισοτιμίας» των διαγνωστικών κριτηρίων του MetS, αν και αποτελεί ευκολία προσαρμογής και αξιολόγησης του Σύνδρομου σε καθημερινές συνθήκες, δεν λαμβάνει υπ'όψιν την ποσοτική σχέση που υφίσταται μεταξύ επιπέδων, αλλά και χρόνου έκθεσης, σε παράγοντες κινδύνου και στον αναμενόμενο, εξ αυτών, καρδιομεταβολικό κίνδυνο ή στη διαφορετική βαρύτητα που μπορεί να κατέχει ο κάθε μεμονωμένος παράγοντας σε σχέση με τον μελλοντικό κίνδυνο του ασθενούς. (Bruce *et al.* 2009, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Despres *et al.* 2008b)

Ωστόσο, το Μεταβολικό Σύνδρομο, αποτελεί κλινική οντότητα που συνεχίζει να απασχολεί τη διεθνή βιβλιογραφία, ως ενιαίος, πιθανός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ή δυσμεταβολικές διαταραχές, πέρα από την επιμέρους αξία των παραμέτρων από τις οποίες αποτελείται, όπως επίσης συνεχίζει να αφυπνίζει σχετικά με την αλληλεπίδραση πολλαπλών οργάνων-στόχων και την ανάγκη ταυτόχρονης, ολιστικής

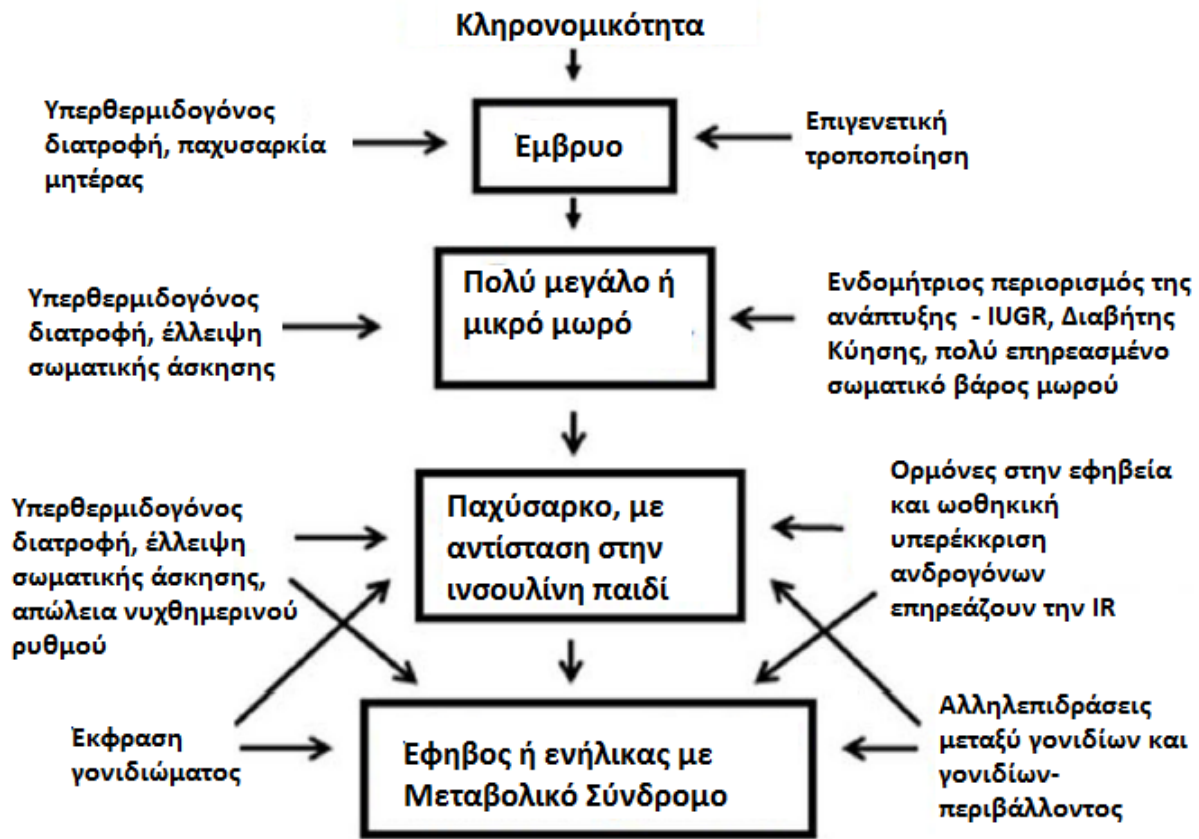
θεώρησης και αντιμετώπισης πολλών παραμέτρων καρδιομεταβολικής υγείας για την πρόληψη της αθηροσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών συμβάντων. (Despres *et al.* 2008b)



Εικόνα Β.8.1. Σχηματική απεικόνιση πιθανών συνδέσεων (Α) της αντίστασης στην ινσουλίνη, που συχνά ανευρίσκεται σε άτομα με περίσσεια περισπλάχνιου / έκτοπου λίπους, με καρδιο-μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Η διάγνωση του «Συνδρόμου X» (κατά Reaven) ή «Συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη» βασίζεται σε παθοφυσιολογικές αντιλήψεις (Β), ενώ ο ορισμός του Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP-ATP III ή κατά IDF αντιστοιχεί σε κλινική οντότητα που μπορεί να εκτιμηθεί στην καθημερινή κλινική πράξη, με απλά κλινικά εργαλεία (Γ). IR: Insulin Resistance (αντίσταση στην ινσουλίνη). (Despres *et al.* 2008b)



Εικόνα Β.8.2. Σχηματική απεικόνιση σύνδεσης επιμέρους παθοφυσιολογικών συνιστωσών του Μεταβολικού Συνδρόμου (MetS). Το ενδομήτριο και πρώιμο εξωτερικό περιβάλλον μπορεί να προκαλέσουν επιγενετική τροποποίηση στην μεταβολική ικανότητα ιστών-στόχων και, σε συνδυασμό με την κληρονομικότητα, μπορεί να προδιαθέσουν σε εκδήλωση MetS. Η τελική έκφρασή MetS εξαρτάται από το συνδυασμό με συνήθειες τρόπου ζωής, κατά τη διάρκεια της ζωής. Η έκτοπη συσσώρευση λίπους (όπως για παράδειγμα στην NAFLD - Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - σε συνδυασμό με περισπλάχνια συσσώρευση) και η χρόνια προ-φλεγμονώδης κατάσταση φαίνεται ότι αποτελούν σημεία-κλειδιά για την εκδήλωση MetS. (Bruce *et al.* 2009)



Εικόνα Β.8.3. Σχηματική απεικόνιση προτεινόμενης αλληλουχίας συμβάντων και μηχανισμών, από την εμβρυϊκή μέχρι την ενήλικη ζωή, με τελικό αποτέλεσμα την εκδήλωση Μεταβολικού Συνδρόμου. Το έμβρυο, έχοντας γονιδιακές καταβολές, εκτίθεται επιπλέον στο ενδομήτριο περιβάλλον, όπου και μπορεί να εκδηλώσει ευαισθησία της μεταβολικής του ικανότητας και να επαναπρογραμματισθεί μεταβολικά, ανάλογα με την έκθεση σε ορμονικά, θρεπτικά και στρεσογόνα ερεθίσματα. Ο επαναπρογραμματισμός συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, ιδίως της πρώιμης, οδηγώντας σε χαρακτηριστικά συναφή με το Μεταβολικό Σύνδρομο. IR: Insulin Resistance (αντίσταση στην ινσουλίνη), IUGR: Intrauterine Growth Restriction. (Blackett *et al.* 2013)

Πίνακας Β.8.1. Ορισμός του Μεταβολικού Συνδρόμου από διάφορες ομάδες μελέτης

Ομάδα	WHO (1998)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)	IDF (2005)	Κοινός ορισμός (2009) *
Διάγνωση	διαταραχή γλυκόζης ή υπερινσουλιναμία + 2 ακόμα κριτήρια	υπερινσουλιναμία (> 75° ποσοστημόριο μη-διαβητικών) + 2 ακόμα κριτήρια	3 τουλάχιστον (οποιαδήποτε) κριτήρια	κοιλιακή παχυσαρκία + 2 ακόμα κριτήρια	3 τουλάχιστον (οποιαδήποτε) κριτήρια
Μεταβολισμός γλυκόζης	ΣΔτ2, IFG, IGT ή αντίσταση στην ινσουλίνη † (προσπατιούμενο)	(1) γλυκόζη νηστείας ≥110 mg/dl (χωρίς διάγνωση ΣΔτ2)	(1) γλυκόζη νηστείας ≥100 mg/dl ή υπό θεραπεία	(1) γλυκόζη νηστείας ≥100 mg/dl (ή διάγνωση ΣΔτ2)	(1) γλυκόζη νηστείας ≥100 mg/dl ή υπό θεραπεία
Σωματομετρικά χαρακτηριστικά	(1) WHR >0.9 (άνδρες) ή >0.85 (γυναίκες) ή ΔΜΣ > 30 kg/m ²	(2) περίμετρος μέσης ≥94 cm (άνδρες) ή ≥80 cm (γυναίκες)	(2) περίμετρος μέσης >102 cm (άνδρες) ή >88 cm (γυναίκες)	περίμετρος μέσης ≥ εθνικά όρια ‡ ή ΔΜΣ >30 kg/m ² (προσπατιούμενο)	(2) περίμετρος μέσης ≥ εθνικά όρια §
Λιπίδια	(2) τριγλυκερίδια ≥ 150mg/dl και/ή HDLc <35 mg/dl (άνδρες) ή <39 mg/dl (γυναίκες)	(3) τριγλυκερίδια ≥ 177 mg/dl και/ή HDLc <39 mg/dl ή υπό θεραπεία	(3) τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dl ή υπό θεραπεία (4) HDLc <40 mg/dl (άνδρες) ή <50 mg/dl (γυναίκες) ή υπό θεραπεία	(2) τριγλυκερίδια ≥ 150mg/dl ή υπό θεραπεία (3) HDLc <40 mg/dl (άνδρες) ή <50 mg/dl (γυναίκες) ή υπό θεραπεία	(3) τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dl ή υπό θεραπεία (4) HDLc <40 mg/dl (άνδρες) ή <50 mg/dl (γυναίκες) ή υπό θεραπεία
Αρτηριακή πίεση	(3) ≥140/≥90 mmHg	(4) ≥140/≥90 mmHg ή υπό θεραπεία	(5) ≥130/≥85 mmHg ή υπό θεραπεία	(4) ≥130/≥85 mmHg ή υπό θεραπεία	(5) ≥130/≥85 mmHg ή υπό θεραπεία
Άλλο	(4) ρυθμός απέκκρισης αλβουμίνης (ούρων) >20 μg/min ή ACR (ούρων) ≥30 mg/g	-	-	-	-

WHO: World Health Organization, EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance, NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, AHA: American Heart Association, NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute, IDF: International Diabetes Federation, ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, IFG: Impaired Fasting Glucose, IGT: Impaired Glucose Tolerance, WHR: Waist-to-hip ratio (αναλογία περιμέτρου μέσης / ισχίων), ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HDLc: HDL χοληστερόλη, ACR: Albumin-to-Creatinine Ratio (αναλογία αλβουμίνης προς κρεατινίνη)

* από International Diabetes Federation - American Heart Association - National Heart, Lung and Blood Institute - World Heart Federation - International Atherosclerosis Society - International Association for the Study of Obesity

† όπως διαπιστώνεται από ευγλυκαιμικές μετρήσεις με αντλίες έγχυσης (euglycemic clamps)

‡ εθνικά όρια (α) για Ευρωπαϊκής καταγωγής, υπο-Σαχαρίου Αφρικής, Ανατολικής Μεσογείου ή Μέσης Ανατολής (Άραβες): 94 cm (άνδρες) ή 80 cm (γυναίκες) και (β) για (Νότιας) Ασίας, Κίνας, Ιαπωνίας, Μαλαισίας, Ινδίας ή γηγενείς Κεντρικής ή Νότιας Αμερικής: 90 cm (άνδρες) ή 80 cm (γυναίκες).

§ Για πληθυσμούς μη-Ευρωπαϊκής καταγωγής προτείνονται τα εθνικά όρια IDF (2005), για Ευρωπαϊκής καταγωγής πληθυσμούς προτείνονται είτε τα εθνικά όρια IDF (2005) είτε τα όρια NCEP ATP III (αναθεώρηση 2005).

Γ. ΣΥΝΔΕΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Γ.1 Εισαγωγή

Η οστική υγεία και φυσιολογία, ειδικά σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, αφορούν σε μεγάλο βαθμό στην εκδήλωση του συχνότερου μεταβολικού νοσήματος των οστών, δηλαδή της οστεοπόρωσης, αλλά και του βασικού σημείου και συμπτώματος της νόσου αυτής, δηλαδή στην εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων. Έτερες πολύ συχνές νοσογόνες καταστάσεις, στις ίδιες ηλικιακές ομάδες, είναι η εκδήλωση νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος και διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης ή/και των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών, δηλαδή καταστάσεις που αφορούν στο σύνολο του καρδιομεταβολικού κινδύνου και της εκδήλωσης αθηροσκλήρωσης. Πέραν της αυστηρά ημερολογιακής ηλικίας, η οστεοπορωτική νόσος και ο καρδιομεταβολικός κίνδυνος αποτελούν ζητήματα μείζονος σημασίας για τον ευαίσθητο πληθυσμό των γυναικών στη φάση μετάβασης στην εμμηνόπαυση. Κατά τα πρώτα έτη μετά από την εμμηνόπαυση επιτελείται πληθώρα ορμονικών και μεταβολικών αλλαγών στο γυναικείο σώμα, ενώ η χρονική περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από αυξημένο ρυθμό απώλειας οστικής μάζας, αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης οστεοπόρωσης ή κατάγματος, αλλά και αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου, διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (IFG, IGT ή/και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2) ή στον μεταβολισμό των λιπιδίων, ενώ η νόσηση από οποιαδήποτε από αυτές τις καταστάσεις στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο αυξάνει σε μεγάλο βαθμό τη συνολική νοσηρότητα και θνητότητα. (Braithwaite *et al.* 2003, I. Hopper *et al.* 2011, Qu *et al.* 2013, Riddle 2011, Sanon *et al.* 2012, Warraich *et al.* 2013, Wenger 2003)

Πέραν όμως από την απλή, τυχαία, συνύπαρξη οστεοπόρωσης και εμφάνισης καρδιομεταβολικών διαταραχών στη μετεμμηνοπαυσιακή και, γενικότερα, σε μεγάλη ηλικία, έχει παρατηρηθεί ότι οι νοσογόνες αυτές καταστάσεις συνδέονται σε μεγαλύτερο βαθμό από τον αναμενόμενο, με βάση τον πληθυσμιακό επιπολασμό τους, με τρόπους μάλιστα που φαίνεται να αφορούν εν μέρει ξεχωριστά σε έκαστη, συγκεκριμένη συνιστώσα καρδιομεταβολικού κινδύνου, δηλαδή στην καρδιαγγειακή και στη δυσμεταβολική. (Eastell *et*

al. 2010, Hamerman 2005, Sealand *et al.* 2013, Szulc 2012a, Tanko *et al.* 2005, Tremollieres *et al.* 2010, Yamaguchi *et al.* 2012) Από διεθνείς πληθυσιακές μελέτες και σειρές, φαίνεται ότι η οστεοπόρωση και, γενικά, η χαμηλή οστική πυκνότητα και τα κατάγματα συσχετίζονται με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα, αλλά και την εκδήλωση διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης, συσχετίσεις που, πολλές φορές, αφορούν σε φαινομενικά αντικρουόμενα αποτελέσματα. (Kado *et al.* 2000, Sealand *et al.* 2013, Suzuki *et al.* 2010, Szulc 2010, von der Recke *et al.* 1999, Yamaguchi *et al.* 2012) Φαίνεται, επίσης, ότι η εκδήλωση και εξέλιξη του ενός εκ των δύο νοσογόνων μονοπατιών (καρδιομεταβολικών εκδηλώσεων, επηρεασμένης οστικής πυκνότητας) σχετίζεται με την εξέλιξη και του άλλου, δηλαδή ότι πιθανώς υφίσταται ποιοτική και ποσοτική συσχέτιση ανάμεσα στην πορεία νόσου της καρδιομεταβολικής σφαίρας και του οστικού μεταβολισμού, που μπορεί να υποδηλώνει κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς αλλά και, πιθανώς, τροποποιητική επίδραση μεταξύ τους, και μάλιστα με αμφίδρομη κατεύθυνση. (Eastell *et al.* 2010, Hofbauer *et al.* 2007, Motyl *et al.* 2010, Ng 2011, Szulc 2012a, Tanko *et al.* 2005, Tremollieres *et al.* 2010, Vestergaard 2007)

Άτομα που εκδηλώνουν καρδιαγγειακό συμβάν, ανάλογα και με το είδος και τη σοβαρότητα του συμβάντος, μπορεί να εκδηλώσουν προβλήματα σε σχέση με την οστική τους πυκνότητα, αλλά και να κινδυνεύσουν με εκδήλωση οστεοπορωτικών καταγμάτων. (Eastell *et al.* 2010, Szulc 2012a, Tremollieres *et al.* 2010) Επιπλέον, η εκδήλωση αλλά και η συγκεκριμένη εξέλιξη (ρύθμιση, επιπλοκές) του Σακχαρώδους Διαβήτη φαίνεται να επηρεάζει σε κάποιο βαθμό τη μεταβολή της οστικής πυκνότητας, αλλά και του κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων, όχι απαραίτητα και τα δύο προς την ίδια κατεύθυνση (π.χ. χαμηλότερη οστική πυκνότητα και μεγαλύτερος κίνδυνος καταγμάτων σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, υψηλότερη οστική πυκνότητα αλλά επίσης μεγαλύτερος κίνδυνος καταγμάτων σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2). (Bonds *et al.* 2006, Eastell *et al.* 2010, Hofbauer *et al.* 2007, Khazai *et al.* 2009, Vestergaard 2007, Yamaguchi *et al.* 2012) Η σχέση λιπιδίων και οστεοπόρωσης - οστεοπορωτικών καταγμάτων διαφαίνεται λιγότερο ξεκαθαρισμένη, με πολλές αντιφατικές αναφορές τόσο υπέρ όσο και κατά μιας πιθανής επίδρασης διαφόρων λιπιδιακών παραγόντων (ή και της δυσλιπιδαιμίας εν γένει) επί του οστικού μεταβολισμού, στην οποία πιθανόν διαδραματίζουν ρόλο πλήθος συγχυτικών επιδράσεων. (Adami *et al.* 2004,

Afshinnia *et al.* 2007, Bagger *et al.* 2007, Begic *et al.* 2012, Brownbill *et al.* 2006, Cui *et al.* 2005, D'Amelio *et al.* 2008, Dennison *et al.* 2007, Go *et al.* 2012, Hernandez *et al.* 2010b, Hsu *et al.* 2006, Jeon *et al.* 2011, Jeong *et al.* 2010, Kinjo *et al.* 2007, Lawlor *et al.* 2012, Makovey *et al.* 2009, Orozco 2004, Pliatsika *et al.* 2012, Poli *et al.* 2003, Samelson *et al.* 2004, Sivas *et al.* 2009, Solomon *et al.* 2005, Tanko *et al.* 2003b, L. Y. Wu *et al.* 2003, Xue *et al.* 2012, Yamaguchi *et al.* 2009, Yamaguchi *et al.* 2002) Τέλος, ως προς το αμφίδρομο της κατεύθυνσης συσχέτισης οστικής και καρδιομεταβολικής φυσιολογίας, άτομα με (εκσεσημασμένα) χαμηλή οστική πυκνότητα ή εκδηλωμένο οστεοπορωτικό κάταγμα θεωρείται ότι βρίσκονται σε μεγαλύτερο μελλοντικό κίνδυνο για εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβάντων (αθηρωμάτωση και αρτηριακή επασβέστωση, στεφανιαίο συμβάν, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανακοπή, περιφερική αρτηριοπάθεια) και ότι εμφανίζουν αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα, ενώ τα τελευταία χρόνια έχει συζητηθεί και το ότι ο οστικός μεταβολισμός συσχετίζεται με το ενεργειακό ισοζύγιο και τον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών, ειδικά δε με τη ρύθμιση της γλυκόζης. (Eastell *et al.* 2010, N. K. Lee *et al.* 2007, Motyl *et al.* 2010, Qu *et al.* 2013, Szulc 2012a, Tanko *et al.* 2005, Tremollieres *et al.* 2010)

Οι λόγοι και οι παράγοντες στους οποίους εστιάζεται η πιθανότητα η οστική και η καρδιομεταβολική φυσιολογία να συμπορεύονται, πιθανώς τροποποιητικά, προς διάφορες πάντως κατευθύνσεις και όχι πάντα παράλληλα, αμφιμονοσήμαντα και ντετερμινιστικά, είναι πολλοί, διαπλεκόμενοι και, πιθανώς κάποιες φορές, ανταγωνιστικοί, σε σημείο που να μην είναι εύκολη η διατύπωση μιας απλής αιτιολογικής συσχέτισης των φαινομένων της οστεοπόρωσης και του καρδιομεταβολικού κινδύνου. Πιθανοί μηχανισμοί που μπορεί να υπεισέρχονται στο φαινόμενο της διαπλοκής αυτής αφορούν, καταρχάς, σε συγχυτικούς παράγοντες, όπως είναι τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι συνήθειες του τρόπου ζωής και πιθανές συννοσηρότητες, αλλά και η σωματική κατασκευή και ανάπτυξη (σε νεαρή ηλικία) ενός ατόμου που επηρεάζουν, αιτιολογικά, το οστικό αλλά και το καρδιομεταβολικό πρότυπο λειτουργίας. (Anagnostis *et al.* 2009, Eastell *et al.* 2010, Hamerman 2005, Warburton *et al.* 2007) Επιπλέον, πέραν των κοινών παραγόντων κινδύνου, υφίστανται πολλαπλές αιτιολογικές θεωρίες για διαπλοκή του οστικού μεταβολισμού στη δομή και λειτουργία του αγγειακού δικτύου (αθηρωμάτωση, αγγειακή ασβέστωση), για πολύπλοκα και αμφίδρομα ορμονολογικά

συστήματα δράσης και ανάδρασης με πολλαπλά κύτταρα-στόχους, για την (ιστολογικά) εγγύς καταβολή προδρόμων κυττάρων που αφορούν ή επηρεάζουν στον οστικό μεταβολισμό αλλά και στο καρδιαγγειακό και στον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών, για τον γενικότερο ρόλο της χαμηλού βαθμού φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες, για κοινούς γονιδιακούς επιτόπους και κοινά ορμονικά και μεταβολικά μονοπάτια με, πιθανώς, κοινούς φαρμακολογικούς στόχους και, σημαντικό για την παρούσα διατριβή, για συστηματικές αλλαγές και αλληλεπιδράσεις που υπεισέρχονται στο προσκήνιο με την έλευση της εμμηνόπαυσης. (Anagnostis *et al.* 2009, Eastell *et al.* 2010, Hamerman 2005, Warburton *et al.* 2007) Γενικά, η σύνδεση της οστικής υγείας και φυσιολογίας με παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου θεωρείται από πολλούς αιτιολογική, με πολύπλοκο όμως τρόπο αλληλεπίδρασης που εξαρτάται από πολλούς συγχυτικούς παράγοντες και βιολογικούς μηχανισμούς, εμπλεκόμενους και εν μέρει αντιφατικούς μεταξύ τους, γεγονός που καταστά δύσκολη την πρόβλεψη του τελικού αποτελέσματος επίδρασης του ενός συστήματος στο άλλο.

Γ.2 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Η αυξημένη συχνότητα της οστεοπορωτικής σκελετικής νόσου και εκδηλώσεων εκ του καρδιαγγειακού παραδοσιακά βασίστηκε σε πληθυσμιακές μελέτες που αφορούσαν, αρχικά τουλάχιστον, σε άτομα μεγάλης ηλικίας, σημείο που αποτέλεσε και προβληματισμό σχετικά με την ύπαρξη ή όχι ανεξάρτητης συσχέτισης μεταξύ των δύο συστημάτων. (Eastell *et al.* 2010, Hamerman 2005, Szulc 2012a, Tanko *et al.* 2005) Ο κίνδυνος για οστεοπόρωση ή οστεοπορωτικό κάταγμα αλλά και ο καρδιομεταβολικός κίνδυνος, είτε σε σχέση με επιμέρους συνιστώσες (π.χ. διαταραχές μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων, αθηροσκλήρωση, σαρκοπενία αλλά με αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους) είτε συνολικά, πολλαπλασιάζονται προϊούσας της ηλικίας, λόγω της αναμενόμενης φυσικής φθοράς των οργανικών συστημάτων, όπως προκύπτει με βάση την παθοφυσιολογία τους, συνεπώς είναι λογικό να εμφανίζονται ως συννοσηρότητες σε άτομα μεγάλης ηλικίας, πιο πιθανά δε σε γηραιά άτομα που έχουν «εύθραυστη» κατατομή και γενικότερη βιολογική επιβάρυνση. (Anagnostis *et al.* 2009, Eastell *et al.* 2010) Η μεγάλη ηλικία, πέραν της οστικής μάζας που προοδευτικά ελαττώνεται και αυξάνει τον κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα, σχετίζεται και με ελαττωματική ποιότητα και (μικρο)αρχιτεκτονική νεοσχηματιζόμενου οστού, ενώ η αθροιστική έκθεση ενός ατόμου σε περιβάλλον οξειδωτικού στρες, το οποίο εξάλλου επιδεινώνεται με την ηλικία, επηρεάζει τόσο τον οστικό μεταβολισμό όσο και την καρδιαγγειακή υγεία, την εκδήλωση αθηροσκλήρωσης, αλλά και τη φυσιολογία της διαχείρισης γλυκόζης και λιπιδίων, άρα περαιτέρω συνδέει την οστεοπόρωση και τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο, όπως θα αναφερθεί σε σχετικό εδάφιο. (Manolagas *et al.* 2007) Είναι δεδομένο, συνεπώς, ότι η ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου σε σχέση με την απώλεια οστικής μάζας, εκδήλωσης της οστεοπόρωσης και κατάγματος, αλλά και με εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό ή εκ του ισοζυγίου της ενέργειας και, άρα, μπορεί να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα στην εξέταση των μεταξύ τους σχέσεων. (Anagnostis *et al.* 2009, Hamerman 2005, Szulc 2012a, Tanko *et al.* 2005)

Εξάλλου, με βάση την παθοφυσιολογία και την επιδημιολογία του καρδιομεταβολικού κινδύνου και της οστεοπόρωσης, κάθε φύλο και, μάλιστα, σε κάθε ηλικία εμφανίζει διαφορετικό αναμενόμενο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιομεταβολικής ή σκελετικής νόσου

(οστεοπόρωσης ή οστεοπορωτικού κατάγματος), με τους άνδρες να υπερτερούν στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε μέσες ηλικίες, σε σχέση με προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, κάτι που αλλάζει μετά την εμμηνόπαυση, αφού η εμμηνόπαυση στις γυναίκες συνδέεται με μεγάλη αύξηση του καρδιομεταβολικού κινδύνου, σε σημείο που, σε μεγαλύτερη ηλικία σχεδόν να εξισώνεται ο κίνδυνος καρδιαγγειακής θνητότητας και στα δύο φύλα, ενώ, αντίθετα, στις γυναίκες, από μικρότερη ηλικία (αλλά ακόμα περισσότερο μετά από την εμμηνόπαυση), φαίνεται να είναι σαφώς μεγαλύτερος ο κίνδυνος εκδήλωσης οστεοπενίας, οστεοπορωτικής νόσου (εξ ου και ο τύπος της «μετεμμηνόπαυσιακής» οστεοπόρωσης) ή κατάγματος. (Atsma *et al.* 2006, Clarke *et al.* 2010a, Edwards *et al.* 2013, Walsh *et al.* 2013, Wellons 2011, Wenger 2003) Συνεπώς, το φύλο και η ωοθηκική λειτουργία (στις γυναίκες) παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην καρδιομεταβολική όσο και στην οστική υγεία και καλό είναι να λαμβάνονται υπ' όψιν ως σημαντικοί συγχυτικοί παράγοντες στις μεταξύ τους σχέσεις. (Clarke *et al.* 2010a, Kannel *et al.* 1976, Wellons 2011)

Γ.3 Κάπνισμα

Πέρα από την ηλικία και το φύλο ενός ατόμου, συγχυτικοί παράγοντες που επηρεάζουν στον κίνδυνο για οστεοπόρωση ή για καρδιομεταβολικές εκδηλώσεις και νοσήματα αφορούν σε πολλές από τις καθημερινές ανθρώπινες συνήθειες και έξεις. (Anagnostis *et al.* 2009, Eastell *et al.* 2010, Tanko *et al.* 2005) Μεταξύ αυτών, το κάπνισμα είναι γνωστό ότι προκαλεί επιβάρυνση στο καρδιαγγειακό σύστημα και αποτελεί παραδοσιακό και τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιομεταβολικού κινδύνου, ενώ τις τελευταίες δεκαετίες έχει καταστεί σαφές ότι το ενεργητικό, αλλά ακόμα και το παθητικό, κάπνισμα αποτελεί επιπλέον παράγοντα κινδύνου για περιορισμό (σε μικρότερες ηλικίες) ή απώλεια οστικής μάζας και οστικής αντοχής (προδιαθέτει σε κατάγματα) και μάλιστα φαίνεται ότι η επίδραση αυτή υφίσταται στο σύνολο του σκελετού και ότι η επίδρασή, στο καρδιομεταβολικό σύστημα και στον οστικό μεταβολισμό, ξεκινά από νεαρή ηλικία, μπορεί δε μάλιστα να ξεκινήσει από την ενδομήτρια περίοδο (μητέρα που καπνίζει ή εκτίθεται σε παθητικό κάπνισμα). (J. L. Hopper *et al.* 1994, Kanis *et al.* 2005, Katsiki *et al.* 2013e, Kelishadi *et al.* 2014, Ward *et al.* 2001) Το κάπνισμα φαίνεται να επιφέρει απώλεια οστικής μάζας πιθανότατα μέσω επίδρασης στον μεταβολισμό του ασβεστίου, στον υποθαλαμο-υποφυσιακό-επινεφριδιακό άξονα, στη βιοδιαθεσιμότητα των ορμονών του φύλου, στην ποιότητα της νεοσχηματιζόμενης θεμέλιας ουσίας και των αυξητικών παραγόντων που εναποτίθενται ή και, άμεσα, επί των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών. (Yoon *et al.* 2012) Συνεπώς το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση και για καρδιομεταβολικά νοσήματα και, άρα, πιθανό συγχυτικό παράγοντα για τη συσχέτιση μεταξύ οστικής υγείας και άλλων (πλην του καπνίσματος) καρδιομεταβολικών παραγόντων, με πληθώρα εκ των οποίων εξάλλου φαίνεται να σχετίζεται άμεσα (π.χ. κακή διατροφή, παχυσαρκία, έλλειψη σωματικής άσκησης, ψυχοκοινωνικό στρες ή ψυχική νόσος). (Halperin *et al.* 2010, Jones *et al.* 1999, Ma *et al.* 2000)

Γ.4 Κατανάλωση αλκοόλ

Άλλη μια καθημερινή συνήθεια - έξη, που φαίνεται να συσχετίζεται με την καρδιομεταβολική υγεία, αλλά και την οστική πυκνότητα, και που, άρα, δύναται να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα στη μεταξύ τους συσχέτιση, είναι η κατανάλωση αλκοόλ. (C. Griffith *et al.* 2012, Poli *et al.* 2013, Warburton *et al.* 2007) Η επίδραση του αλκοόλ στην καρδιομεταβολική σφαίρα δεν είναι μονοσήμαντη, αλλά φαίνεται να υφίσταται διαφορετικού μεγέθους, αλλά και κατεύθυνσης, συσχέτιση, αναλόγως του είδους και της ποσότητας των αλκοολούχων ποτών που καταναλώνονται, αλλά και του πρότυπου κατανάλωσης (καθημερινά, περιστασιακή υπερκατανάλωση αλκοόλ μέχρι του σημείου της οξείας μέθης κ.λπ.). (C. Griffith *et al.* 2012) Η καθημερινή, χαμηλή έως μέτρια, κατανάλωση αλκοόλ (μέχρι 2 ποτά ή περίπου 30 g αιθανόλης για τους άνδρες και μέχρι 1 ποτό ή περίπου 15 g αιθανόλης για τις γυναίκες), ειδικά δε στη μορφή του (κόκκινου) κρασιού ή, με βάση πιο πρόσφατες μελέτες, στη μορφή της μπίρας, ποτών που περιέχουν πολυφαινόλες, φαίνεται να αποτελεί την περισσότερο υγιεινή επιλογή σε σχέση με εκδηλώσεις καρδιομεταβολικής νόσου σε όσους καταναλώνουν αλκοόλ, μιας και φαίνεται να σχετίζεται αρνητικά (προστατευτικά) τόσο με την ολική καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και, πιο συγκεκριμένα, με τις διαταραχές του μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων (προστατεύει από αντίσταση στην ινσουλίνη και συνδέεται με αύξηση των επιπέδων HDLc και πιθανώς και άλλων αντιαθηρογόνων λιπιδίων), με το οξειδωτικό στρες, με την αθηροσκλήρωση, με την αρτηριακή υπέρταση, με εκδήλωση στεφανιαίου συμβάντος ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, με την τάση για θρόμβωση και, εν γένει, με τη δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου, όσο και με την ολική θνητότητα, η δε επίδραση αυτή φαίνεται να είναι πιο σημαντική σε προηγουμένως υγιή, μεσήλικα άτομα και είναι πιο ισχυρή (και δοσοεξαρτώμενη) σε άρρενες. (Chiva-Blanch *et al.* 2013, Klor *et al.* 2013, O'Keefe *et al.* 2014, Poli *et al.* 2013)

Αντιθέτως, η χρόνια κατάχρηση αλκοόλ συνδέεται επιβαρυντικά με την εμφάνιση διαταραχών μεταβολισμού και γενικότερων διαταραχών (γλυκόζης, λιπιδίων, ηπατικής λιπώδους διήθησης, ηπατικής και παγκρεατικής δυσλειτουργίας, καρκίνο εκ του ήπατος ή του πεπτικού συστήματος) και οξειδωτικού στρες, με την εκδήλωση αρτηριακής υπέρτασης,

διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας, καρδιακών αρρυθμιών, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (αιμορραγικού, ισχαιμικού), αλλά και διαταραχών εκ του ανοσοποιητικού, εκ της εντερικής λειτουργίας, χλωρίδας και διαπερατότητας, τα οποία συνδέονται με την καρδιομεταβολική υγεία, ενώ η υπερκατανάλωση αλκοόλ που οδηγεί σε οξεία μέθη (πολλές φορές αποτέλεσμα περιστασιακής υπερκατανάλωσης αλκοόλ, «binge drinking») είναι σοβαρός παράγοντας κινδύνου για εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβάντων, αλλά και ακραίων συμπεριφορών και ατυχημάτων που, συνδυαστικά, οδηγούν σε αύξηση της καρδιαγγειακής και της ολικής θνητότητας όταν η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνεται από ένα μέγιστο επιτρεπόμενο όριο, σε σημείο μάλιστα όπου η κατάχρηση αλκοόλ να θεωρείται η τρίτη αιτία πρώιμου θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (μετά από το κάπνισμα και την παχυσαρκία) στις Η.Π.Α. (Chiva-Blanch *et al.* 2013, Klor *et al.* 2013, O'Keefe *et al.* 2014, Park *et al.* 2014, Poli *et al.* 2013, Walker *et al.* 2013) Η δράση συνεπώς της κατανάλωσης αλκοόλ σε σχέση με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο, με τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν (είδος ποτού, οξεία υπερκατανάλωση), μπορεί ποσοτικά να προσδιοριστεί με μια καμπύλης σχήματος «J», όπου καθόλου κατανάλωση αλλά και (χρόνια) κατάχρηση έχουν συνδεθεί με πτωχότερα αποτελέσματα εκ του καρδιαγγειακού και εκ του μεταβολισμού, ωστόσο σε άτομα που δεν συνηθίζουν να καταναλώνουν αλκοόλ επί του παρόντος δεν συνιστάται έναρξη κατανάλωσης, μιας και τα αποτελέσματα θεωρούνται ακόμα ενδεικτικά και υπάρχει πάντα το ενδεχόμενο της κατάχρησης μετά από την έναρξη. (O'Keefe *et al.* 2014, Poli *et al.* 2013, Walker *et al.* 2013)

Με βάση τη μορφή της σχέσης του αλκοόλ και του καρδιομεταβολικού κινδύνου, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι παρόμοιας μορφολογίας φαίνεται να είναι και η (ποσοτική) συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και οστικού μεταβολισμού. Μικρότερες (μέχρι ένα ποτό), καθημερινές ποσότητες κατανάλωσης αλκοόλ φαίνεται να προστατεύουν και να συνδέονται με ευνοϊκά αποτελέσματα στη σκελετική υγεία, ενώ μέτριες (2 ή 3 ποτά) ποσότητες αλκοόλ παρουσιάζουν αμφίβολα αποτελέσματα, τα οποία εξαρτώνται σε κάποιο βαθμό από το είδος του αλκοολούχου ποτού (ευνοϊκότερα αποτελέσματα με κατανάλωση κρασιού) αλλά και τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που εξετάζεται (πιο ευνοϊκά τα αποτελέσματα σε μεγαλύτερης ηλικίας, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες), μέσω πιθανώς χαμηλότερου ρυθμού οστικής ανακατασκευής και ευνοϊκού, αντιοξειδωτικού περιβάλλοντος.

(Maurel *et al.* 2012) Αντίθετα, μεγάλες ποσότητες καθημερινής, χρόνιας κατανάλωσης (αλκοολισμός) ή περιστασιακή υπερκατανάλωση αλκοόλ («binge drinking») συνδέονται με απώλεια οστικής μάζας, που μπορεί να σχετίζεται είτε με άμεση επίδραση επί των οστεοκυττάρων (απόπτωση), των οστεοβλαστών (απενεργοποίηση, παρεμπόδιση της διαφοροποίησης) και των οστεοκλαστών (ενεργοποίηση) είτε με έμμεση, λόγω επαγωγής οξειδωτικού στρες και προφλεγμονωδών κυτοκινών, διαταραχών στον μεταβολισμό και την ενεργότητα της βιταμίνης D, της καλσιτονίνης, της παραθορμόνης αλλά και των ορμονών του φύλου, ελάττωσης της μυϊκής μάζας και του συνολικού σωματικού βάρους, ελάττωσης των κυκλοφορούντων επιπέδων λεπτίνης (ο μηχανισμός δράσης της λεπτίνης αναλύεται σε επόμενη παράγραφο). (Flock *et al.* 2011, Maurel *et al.* 2012)

Εξάλλου η κατάχρηση αλκοόλ επίσης συνδέεται με πληθώρα ανθυγιεινών συνηθειών, όπως με το κάπνισμα, την κακή διατροφή (έλλειψη βασικών μεταλλικών στοιχείων, π.χ. μαγνησίου, καλίου, ασβεστίου, υπερβολική κατανάλωση αλατιού, έλλειψη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, κ.λπ.) και σύνδρομα δυσαπορρόφησης, την έλλειψη σωματικής άσκησης, την έλλειψη έκθεσης στον ήλιο (σημαντικό για τη βιταμίνη D), την ψυχική νόσο και τη χρήση ουσιών, που επηρεάζουν στην εμφάνιση καρδιομεταβολικών νοσημάτων αλλά και οστεοπόρωσης, ενώ η ανεπαρκής λειτουργική κατάσταση του ήπατος, σε χρόνια κατάχρηση αλκοόλ, αποτελεί σημαντικό συνδετικό κρίκο τόσο στη συνολική μεταβολική εικόνα, όσο και, πιο συγκεκριμένα, στον οστικό μεταβολισμό ενός ατόμου και μπορεί να συνδεθεί με δευτεροπαθή οστεοπόρωση και οστεοδυστροφία. (Chiva-Blanch *et al.* 2013, Maurel *et al.* 2012, Park *et al.* 2014) Συνεπώς, η χρήση αλκοόλ μπορεί να αποτελέσει, ανάλογα, προστατευτικό παράγοντα ή παράγοντα κινδύνου στην οστική και την καρδιομεταβολική υγεία και άρα να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα και να συσκοτίσει τις μεταξύ τους σχέσεις. (C. Griffith *et al.* 2012, Warburton *et al.* 2007)

Γ.5 Διατροφικές συνήθειες

Η διατροφή, με ό,τι συμπεριλαμβάνει (είδος, ποσοστιαία σύνθεση, θερμιδική πρόσληψη, πρότυπα και ώρες γευμάτων) είναι εν πολλοίς γνωστό ότι επηρεάζει τον μεταβολισμό του ανθρώπινου σώματος, τη διαχείριση της ενέργειας, την οστική αλλά και τη γενικότερη υγεία και την εκδήλωση νοσημάτων οποιαδήποτε σφαίρας, επομένως είναι αποδεκτό ότι ο τρόπος που τρέφεται ένα άτομο μπορεί να αποτελέσει συνδυαστικό παράγοντα μεταξύ της καρδιομεταβολικής υγείας και του οστικού μεταβολισμού, με άλλοτε άλλα αποτελέσματα. (Kelishadi *et al.* 2014, Kitchin 2013, Ott 2004) Ως προς το είδος των τροφών, εκτός από τη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ με τη μορφή κρασιού, είναι επίσης γενικώς αποδεκτό ότι η κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών φαίνεται να ευνοεί τη γενικότερη υγεία, την καρδιομεταβολική σφαίρα, αλλά και πιθανότατα τον οστικό μεταβολισμό, μέσα από πληθώρα αντιοξειδωτικών ουσιών αλλά και θρεπτικών στοιχείων, ιχνοστοιχείων και βιταμινών (βιταμίνη Κ, βιταμίνη C) που προσφέρονται στον οργανισμό. (Danaei *et al.* 2009, Macdonald *et al.* 2004, McLaughlin *et al.* 2013, Ott 2004, Sahni *et al.* 2009) Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, με προτίμηση στα λιγότερο εμπλουτισμένα σε λιπαρά (ή σε αυτά με λιγότερα κορεσμένα λιπαρά), επίσης φαίνεται να ευνοεί τόσο την καρδιομεταβολική υγεία όσο και τον οστικό μεταβολισμό, πολύ πιθανά μέσω της διατροφικής προσφοράς βιταμίνης D, ασβεστίου και της ποσότητας πρωτεΐνης που περιέχουν, στοιχεία που έχουν συνδεθεί προστατευτικά προ πολλού με την οστική υγεία και πρόσφατα και με την καρδιομεταβολική (π.χ. με την παχυσαρκία, την ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης, την εκδήλωση MetS). (Adami *et al.* 2009, Anderson *et al.* 2010, Bonjour *et al.* 2013, Champagne *et al.* 2013, Crichton *et al.* 2011, Kratz *et al.* 2013, Mastorakos *et al.* 2010, Ott 2004, Rice *et al.* 2011)

Ως προς το περιεχόμενο των προσλαμβανόμενων τροφών σε συγκεκριμένα στοιχεία, η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D με τα γεύματα ή με συμπληρώματα διατροφής είναι αδιάρρηκτα συνδεδεμένη με την οστική υγεία, υπάρχουν όμως πολλές ενδείξεις ότι η βιταμίνη D (σε επαρκή αλλά όχι υπερβολικά κυκλοφορούντα επίπεδα στο αίμα) γενικότερα συνδέεται ευνοϊκά με τη σωματική, αλλά και την ψυχική, υγεία και το καρδιομεταβολικό προφίλ των

ανθρώπων και αποτελεί βιταμίνη που μπορεί να συνδέσει την οστική υγεία με εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα (αρτηριακή πίεση, λειτουργία του ενδοθλίου, δράση στο ανοσοποιητικό σύστημα) και σχετικές με τη διαχείριση της ενέργειας (αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης) και η οποία, για διάφορους λόγους, βρίσκεται σε χαμηλότερα επίπεδα στο αίμα σε παχύσαρκα άτομα. (Bouvard *et al.* 2011, Christodoulou *et al.* 2013, Gouveri *et al.* 2012, Kienreich *et al.* 2013, Lieben *et al.* 2013, Z. M. Liu *et al.* 2013, Motiwala *et al.* 2011, Muscogiuri *et al.* 2012, Reid *et al.* 2014, Renzaho *et al.* 2011, Soares *et al.* 2012, Sung *et al.* 2012, Vaidya 2013, Zagura *et al.* 2011) Η επαρκής καθημερινή λήψη ασβεστίου εξάλλου θεωρείται κατεξοχήν ευνοϊκή για τη σκελετική υγεία, με προτίμηση, αν είναι δυνατό, στο διατροφικά λαμβανόμενο ασβέστιο ή, εν πάσει περιπτώσει, σε μικρότερες δόσεις ασβεστίου μέσω συμπληρωμάτων διατροφής (η πρακτική αυτή συνδέονται πιθανώς ευνοϊκά και με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο, ιδίως σε περιπτώσεις ελλειμματικής διατροφικής λήψης, π.χ. ελαττώνεται η αρτηριακή πίεση και η τάση για παχυσαρκία ή υπερβολική εντερική απορρόφηση λίπους, ενώ η επαρκής λήψη ασβεστίου καλό είναι να συμπορεύεται με επάρκεια βιταμίνης D, η οποία εξασφαλίζει ορθή εντερική απορρόφηση του ασβεστίου αλλά επιφέρει και προστατευτικά αποτελέσματα στην καρδιομεταβολική υγεία), αφού ασβέστιο που λαμβάνεται με τη μορφή συμπληρωμάτων δύναται, σε ακραίες πάντως περιπτώσεις, να προκαλέσει παρενέργειες από πιθανή υπερδοσολογία, αλλά και επιβαρυντικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό, πιθανώς λόγω παροδικής υπερασβεστιαμίας (αιχμές ασβεστίου ορού λόγω λήψης των συμπληρωμάτων, τα οποία δεν λαμβάνονται με γεύματα και άρα δεν επηρεάζονται ως προς την απορρόφησή τους, όπως το διατροφικά λαμβανόμενο ασβέστιο, από άλλα θρεπτικά συστατικά, π.χ. λιπαρά), αυξημένης τάσης για αγγειακή ελαστικότητα, υπερπητικότητα και επακόλουθης αρτηριακής σκληρίας. (Challoumas *et al.* 2013, Jamal *et al.* 2012, Meier *et al.* 2011, Rautiainen *et al.* 2013, Reid *et al.* 2011, Rousiere 2010) Η διατροφική λήψη ω3 πολυακόρεστων στοιχειωδών λιπαρών οξέων (Essential Fatty Acids, EFA) φαίνεται επίσης να ευνοεί το καρδιαγγειακό (χαμηλότερη αρτηριακή πίεση, χαμηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων λιπιδίων, ελάττωση κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα), αλλά πιο πρόσφατα έχει συσχετισθεί με πιθανώς ευνοϊκή επίδραση και στην σκελετική υγεία, ως προς την ελάττωση του κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα (αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις

ιδιότητες), ωστόσο η βέλτιστη αναλογία EFA ($\omega 3/\omega 6$) δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί, τουλάχιστον ως προς την σκελετική υγεία. (Danaei *et al.* 2009, Kettler 2001, Maggio *et al.* 2009, McLaughlin *et al.* 2013, Orchard *et al.* 2010, Orchard *et al.* 2012)

Τροφές που φαίνεται να έχουν μάλλον επιβαρυντική επίδραση τόσο στο καρδιομεταβολικό όσο και στο οστικό μέρος του ανθρώπινου μεταβολισμού όταν καταναλώνονται σε υπερβολικές ποσότητες αποτελούν τα λιπαρά, ειδικά με τη μορφή κορεσμένων και trans λιπαρών, που καλό είναι να αποφεύγονται και, ειδικά ως προς την καρδιομεταβολική υγεία (προφίλ λιπιδίων, σπλαχνική παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης), να αντικαθίστανται από πολυακόρεστα ή μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (προτιμώνται ως πηγή ενέργειας σε σχέση με αντικατάσταση από υδατάνθρακες), αν και, ως προς τη σκελετική τουλάχιστον υγεία και την απώλεια οστικής μάζας, επίσης φαίνεται ότι το συνολικό ποσοστό των λιπαρών στη διατροφή είναι καλό να ελαττώνεται (και να αυξάνεται αντίστοιχα, εντός ορίων πάντα, το ποσοστό της πρωτεΐνης), μιας και έχουν συνδεθεί με διαταραχές στην εντερική απορρόφηση του ασβεστίου. (Champagne *et al.* 2013, Danaei *et al.* 2009, Flock *et al.* 2011, Gillingham *et al.* 2011, Macdonald *et al.* 2004, Micha *et al.* 2010, Ott 2004) Η αυξημένη ποσότητα αλατιού (νατρίου) φαίνεται επίσης να σχετίζεται με καρδιομεταβολικά νοσήματα (συσχέτιση με καρδιαγγειακή νοσηρότητα, λόγω αρτηριακής υπέρτασης, αθηρωμάτωσης, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, αρτηριακής σκληρίας, επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας) αλλά και με την οστεοπόρωση, πιθανώς λόγω αυξημένου ρυθμού διούρησης και, άρα, απέκκρισης ασβεστίου, ενώ, αντίθετα, θετική φαίνεται να είναι η επίδραση του καλίου και, πιθανότατα, και του μαγνησίου της διατροφής και στα δύο συστήματα. (Champagne *et al.* 2013, Danaei *et al.* 2009, Devine *et al.* 1995, Kanbay *et al.* 2013a, Koliaki *et al.* 2013, Macdonald *et al.* 2004) Τέλος, ενώ η καθημερινή κατανάλωση μικρών έως μετρίων ποσοτήτων καφεΐνης, με τη μορφή ροφημάτων είτε καφέ (μέχρι 2 - 3 κούπες) είτε τσαγιού, φαίνεται να δρα ευνοϊκά κυρίως για την καρδιομεταβολική υγεία (βελτιωμένη ενδοθηλιακή απόκριση, ελάττωση συχνότητας εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων, καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση, ευνοϊκή επίδραση σε συννοσηρότητες, π.χ. σε ψυχική νόσο), η υπερκατανάλωση καφεΐνης (π.χ. περισσότερες από 4 κούπες καφέ ημερησίως) μπορεί να προκαλέσει αύξηση καρδιαγγειακών συμβάντων,

αρρυθμιών, άγχους / αϋπνίας (με ό,τι αυτό μπορεί να συνεπάγεται για το καρδιαγγειακό σύστημα), αλλά και ελάττωση της οστικής πυκνότητας, ειδικά σε άτομα με οριακή διατροφική λήψη ασβεστίου, λόγω της διουρητικής της δράσης (που προωθεί την απώλεια ασβεστίου εκ του ουροποιητικού), άρα η καθημερινή κατανάλωση ροφημάτων που περιέχουν καφεΐνη καλό είναι να περιορίζεται σε μέτρια επίπεδα. (Bhatti *et al.* 2013, O'Keefe *et al.* 2013)

Με βάση τα ανωτέρω, διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, φυτικές ίνες και πρωτεΐνες, γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά, ειδικά τα πλούσια σε $\omega 3$ λιπαρά οξέα, και μικρή σε ποσότητα κατανάλωση αλκοόλ, ιδίως με τη μορφή κρασιού, και καφεΐνης φαίνεται να ευνοούν τόσο την καρδιομεταβολική υγεία όσο και τη σκελετική υγεία και την οστική πυκνότητα. (Champagne *et al.* 2013, Ko *et al.* 2014, Ott 2004) Κορωνίδα όλων των μέχρι σήμερα προτεινόμενων διατροφικών προτύπων, σε σχέση με τα ανωτέρω, αποτελεί η Μεσογειακή διατροφή, που φαίνεται να εξασφαλίζει τις καλύτερες προϋποθέσεις για τη συνολική υγεία ενός ατόμου, με επίσης προτεινόμενη διατροφή αυτή που θα στηριχθεί σε φυτικά προϊόντα, κυρίως σε προϊόντα σόγιας, που επίσης φαίνεται να διαθέτουν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και να ευνοούν στο Μεταβολικό Σύνδρομο. (Champagne *et al.* 2013, Ko *et al.* 2014) Ωστόσο, υπάρχει μια σημαντική ειδοποιός διαφορά ως προς τις διατροφικές συνήθειες, όσον αφορά στην καρδιομεταβολική υγεία και στον κίνδυνο για οστεοπόρωση: ενώ το καρδιαγγειακό σύστημα αλλά και ο μεταβολισμός λιπιδίων και γλυκόζης φαίνεται να ευνοούνται από τον (εντός επιτρεπτών ορίων) ημερήσιο περιορισμό θερμιδικής πρόσληψης, ακόμα και στην περίπτωση μιας κατά τα άλλα ισορροπημένης διατροφής και, μάλιστα, η ευνοϊκή επίδραση του περιορισμού θερμίδων στο καρδιαγγειακό και στον μεταβολισμό φαίνεται να υφίσταται εν μέρει ανεξάρτητα από τη συγκεκριμένη σύνθεση της διατροφής, αντίθετα, ο σκελετικός μεταβολισμός φαίνεται να επιβαρύνεται από έναν τέτοιο περιορισμό. (Bales *et al.* 2013, Champagne *et al.* 2013, Ko *et al.* 2014, Ott 2004, Reid 2010, Snel *et al.* 2012) Επιπλέον, το ημερήσιο πρόγραμμα διατροφής, οι ώρες και οι ποσότητες των γευμάτων, πέραν της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης και εκτός από τη σύνδεσή τους με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο (ανάπτυξη σπλαχνικής παχυσαρκίας και αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης), φαίνεται να συνδέονται με την οστική πυκνότητα και τον οστικό αναβολισμό,

μέσω δράσης ουσιών εκκρινόμενων κυρίως από το πεπτικό σύστημα μετά από σίτιση (ινσουλίνη και αμυλίνη, ινκρετίνες, πεπτίδιο ΥΥ), ενώ σε περιπτώσεις στέρησης τροφής φαίνεται να αυξάνεται ο οστικός καταβολισμός, ώστε να εξυπηρετείται η ομοιοστασία του ασβεστίου. (Guardamagna *et al.* 2012, Kalsbeek *et al.* 2013, Ko *et al.* 2014, Reid 2010, Walsh *et al.* 2010a) Συνεπώς, οι διατροφικές συνήθειες, επηρεάζοντας τόσο την οστική υγεία αλλά και την καρδιομεταβολική σφαίρα, αποτελούν παράγοντα που μπορεί να επιδράσει στις σχέσεις μεταξύ των δύο αυτών συστημάτων, αποτελούν δηλαδή πιθανό συγχυτικό ή και τροποποιητικό παράγοντα.

Γ.6 Σωματική δραστηριότητα

Μια ακόμα πολύ σημαντική παράμετρος της καθημερινής ζωής που μπορεί να συνδέει την καρδιομεταβολική και την οστική υγεία, είναι το επίπεδο της σωματικής δραστηριότητας και άσκησης. (Anagnostis *et al.* 2009, Eastell *et al.* 2010) Συνοπτικά, η σωματική άσκηση συνδέεται ευνοϊκά τόσο με την καρδιομεταβολική υγεία (καλύτερη λειτουργία του ενδοθελίου, ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας, ελάττωση σωματικού βάρους και αρτηριακής πίεσης, ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης, βελτίωση του λιπιδιακού προφίλ), αλλά και με την επιτυχή οστική ανακατασκευή και ενδυνάμωση της οστικής αντοχής (αύξηση οστικής πυκνότητας και μεγέθους, βελτίωση της οστικής γεωμετρίας), ενώ, αντίστροφα, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και η (μακρόχρονη) ακινητοποίηση επίσης συνδέονται παράλληλα, αλλά επιβαρυντικά, με την καρδιομεταβολική και την οστική υγεία. (Carter *et al.* 2014, Cheung *et al.* 2012, Church 2011, Kelishadi *et al.* 2014, Ozcivici *et al.* 2010, Roque *et al.* 2013, Sievanen 2010, Snel *et al.* 2012, Wilmot *et al.* 2012) Η αύξηση του επιπέδου και του χρόνου της καθημερινής σωματικής άσκησης, με προτίμηση στην αερόβια άσκηση με δυναμική φόρτιση, φαίνεται να επιφέρει τα μέγιστα αποτελέσματα και στα δύο συστήματα, χωρίς να παραβλέπεται η σημασία των ασκήσεων μυϊκής ενδυνάμωσης και ισορροπίας, ιδίως στον τομέα της σκελετικής υγείας και της αποφυγής πτώσεων και καταγμάτων. (Cheung *et al.* 2012, Church 2011, Ozcivici *et al.* 2010, Roque *et al.* 2013, Wilmot *et al.* 2012) Συνεπώς, το επίπεδο και το είδος της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας συνδέεται (κατεξοχήν) παράλληλα και, άρα, μπορεί να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα στις σχέσεις μεταξύ παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου και στην εκδήλωση χαμηλής οστικής πυκνότητας ή καταγμάτων. (Cheung *et al.* 2012, Church 2011, Ozcivici *et al.* 2010, Roque *et al.* 2013, Sievanen 2010)

Γ.7 Συνθήκες διαβίωσης

Πέραν από μεμονωμένες, σχετικά, συνήθειες της καθημερινής ζωής, που μπορούν να κατονομαστούν και να καταμετρηθούν με σχετική ευκολία, το συνολικότερο κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο (οικονομική κατάσταση, εκπαίδευση, είδος εργασιακής απασχόλησης, οικογενειακή κατάσταση, τόπος και χώρος κατοικίας) και οι συνθήκες διαβίωσης, που μπορεί να αφορούν σε ατομικό, οικογενειακό ή και πληθυσμιακό επίπεδο αναφοράς (και είναι μάλλον δυσκολότερο να απομονωθούν και να καταμεριστούν σε αυτές πιθανές επιρροές), φαίνεται να επιδρούν τόσο στη νοσηρότητα και θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία, όσο και, συγκεκριμένα, στην καρδιομεταβολική και οστική υγεία. (S. L. Brennan *et al.* 2009, S. L. Brennan *et al.* 2011, Sharon L. Brennan *et al.* 2012, A. M. Davis *et al.* 2007, Kelishadi *et al.* 2014, Shaw *et al.* 2014) Πολυάριθμες έρευνες έχουν συσχετίσει παραμέτρους του κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου με την εκδήλωση καρδιομεταβολικών νοσημάτων και νοσημάτων της σκελετικής υγείας, με έμφαση στη σύνδεση του κατώτερου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου με ανθυγιεινές συνήθειες καθημερινής συμπεριφοράς (κάπνισμα, υπερκατανάλωση αλκοόλ, ανθυγιεινή διατροφή, έλλειψη σωματικής άσκησης, παχυσαρκία) και με γενικά χαμηλότερο επίπεδο υγιεινής. (S. L. Brennan *et al.* 2009, S. L. Brennan *et al.* 2011, A. M. Davis *et al.* 2007, Giskes *et al.* 2007, Kelishadi *et al.* 2014, Knutson 2013, Michos *et al.* 2009, Shaw *et al.* 2014, Sobal *et al.* 1989)

Η έλλειψη οικονομικών πόρων και εκπαίδευσης κάνει πιο δύσκολη την κατανόηση και υιοθέτηση προστατευτικών συμπεριφορών και αναζήτηση και εξασφάλιση κατάλληλης ιατρικής παρακολούθησης ή/και θεραπείας όταν χρειάζεται, ενώ πολλαπλασιάζει τα στρεσογόνα ερεθίσματα και κάνει δυσκολότερη τη διαχείρισή τους (έλλειψη δομών υποστήριξης και αυτοεκτίμησης) και χειροτερεύει την ποιότητα της βραδινής ανάπαυσης, η έλλειψη συντροφικότητας (άγαμοι, χήροι, διαζευγμένοι) στερεί τη δυνατότητα πρακτικής υποστήριξης τόσο προληπτικά όσο και δευτερογενώς (θεραπευτικά), η διαμονή σε μικρούς, περιορισμένους χώρους μπορεί να προδιαθέσει σε στρεσογόνα ερεθίσματα και ατυχήματα, ενώ η ύπαρξη και το είδος της εργασίας παίζει ρόλο στην ψυχική και σωματική κατάσταση του ατόμου (καθημερινή δραστηριότητα, καταπόνηση, βάρδιες εργασίας, ατυχήματα, ποιότητα

ύπνου, αίσθηση αβεβαιότητας), με πλήρως υιοθετούμενο «καθιστικό» πρότυπο ή έλλειψη εργασίας ή, αντίθετα, πολύ έντονα χειρονακτική εργασία, αλλά και εργασία που επιτελείται σε κυλιόμενα ωράρια (ειδικά νυχτερινά), να έχουν τις περισσότερες επιβαρυντικές επιδράσεις σε όλα τα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. (S. L. Brennan *et al.* 2009, S. L. Brennan *et al.* 2011, Sharon L. Brennan *et al.* 2012, Burke *et al.* 2001, Knutson 2013, Michos *et al.* 2009, Shaw *et al.* 2014, Van Cauter *et al.* 1999)

Το χαμηλότερο κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο φαίνεται να επιδρά στον κίνδυνο εκδήλωσης νοσημάτων στην ενήλικη ζωή, ειδικά δε στη μέση ηλικία και αργότερα, ωστόσο η επίδραση των συνθηκών διαβίωσης αφορά πιο γενικά σε καταστάσεις και συνήθειες που απαντώνται σε πολύ νεαρότερη ηλικία (παιδική ή εφηβική), στην οποία οι επιρροές που δημιουργούνται σε ψυχικό και σωματικό επίπεδο φαίνεται να συμπορεύονται με το άτομο και να τροποποιούν τη μετέπειτα εξέλιξή του, ενώ η ενδομήτρια περίοδος, και οι περιγεννητικές συνθήκες διαβίωσης παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση καρδιομεταβολικών νοσημάτων, αλλά και στην εξασφάλιση οστικής υγείας και επαρκούς οστικής πυκνότητας, στην ενήλικη ζωή. (S. L. Brennan *et al.* 2011, Dokos *et al.* 2013, Kelishadi *et al.* 2014, Shaw *et al.* 2014, Slopen *et al.* 2013, Victora *et al.* 2008) Επιπλέον, οι επιδράσεις του ατομικά καθοριζόμενου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου φαίνεται να εξαρτώνται ή και να τροποποιούνται, εν μέρει, από το πληθυσμιακό επίπεδο συνθηκών διαβίωσης (π.χ. ηλιοφάνεια, κλιματολογικές συνθήκες, έκθεση σε λοιμώδεις παράγοντες, περιβαλλοντική ρύπανση από ατμοσφαιρικούς ρύπους, από μόλυβδο κ.λπ.) ή από την εθνικότητα (π.χ. λόγω κληρονομικότητας ή συνηθειών στα πλαίσια των παραδόσεων), ενώ άτομα που «ξεχωρίζουν» από τον μέσο όρο των συνθηκών διαβίωσης αλλά και άτομα που διαμένουν σε κοινωνίες με μικρό βαθμό συνεκτικότητας φαίνεται να έχουν τις περισσότερες πιθανότητες να επηρεαστούν αρνητικά ως προς το επίπεδο της υγείας τους. (Kelishadi *et al.* 2014, Knutson 2013, Wilkinson 1997)

Όλα τα προαναφερθέντα φαίνεται να καταλήγουν σε τροποποίηση του κινδύνου εκδήλωσης νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος, εκδήλωσης διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων και εκδήλωσης οστεοπόρωσης ή/και

οστεοπορωτικών καταγμάτων με βάση τις συνθήκες διαβίωσης ενός ατόμου, πράγμα που σημαίνει ότι το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο μπορεί να επηρεάζει τις σχέσεις μεταξύ καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου και οστικής υγείας, ως πιθανός συγχυτικός παράγοντας, με τρόπο πάντως πολύπλοκο, εν μέρει συνδεδεμένο με βλαπτικές συνήθειες και συμπεριφορές, και χωρίς να υπάρχει τελεσίδικος καθορισμός της επιρροής εκάστης εκ των συνιστωσών των συνθηκών διαβίωσης στους κινδύνους για την υγεία του ατόμου, επί του παρόντος. (S. L. Brennan *et al.* 2009, S. L. Brennan *et al.* 2011, Sharon L. Brennan *et al.* 2012, Navarro Mdel *et al.* 2013, Slopen *et al.* 2013)

Γ.8 Συννοσηρότητες

Πέραν από τις (δυσνητικά) τροποποιήσιμες συνήθειες και συνθήκες διαβίωσης ενός ατόμου, με βάση το κοινωνικο-οικονομικό του επίπεδο και την πληθυσμιακή κοινότητα στην οποία εντάσσεται, το ατομικό επίπεδο υγείας (ατομικό αναμνηστικό) και οι πιθανώς εκδηλούμενες νόσοι, εκτός του αυστηρά καθοριζόμενου φάσματος του καρδιαγγειακού συστήματος, των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης και της σκελετικής υγείας, μπορεί να αποτελέσουν σημαντικό παράγοντα επίδρασης στα συστήματα αυτά. (David *et al.* 2010, Katsiki *et al.* 2013b) Κατεξοχήν επιβαρυντική, τόσο στην καρδιομεταβολική υγεία όσο και στο μυοσκελετικό σύστημα, είναι η εκδήλωση νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά του βαθμού που χρήζει εφαρμογής εξωνεφρικής κάθαρσης, αλλά και η οποιασδήποτε μορφής ηπατική νόσος που καταλήγει σε εκδήλωση ηπατικής δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας. (Alem *et al.* 2000, Eastell *et al.* 2010, Gupta 2014, Katsiki *et al.* 2013b, Musso *et al.* 2013, Park *et al.* 2014, Wiernsperger 2013, Yilmaz 2012) Εξάλλου, νόσοι των ενδοκρινών αδένων, πλην της κατεξοχήν εκδήλωσης Σακχαρώδους Διαβήτη, όπως οι παθήσεις του θυρεοειδούς αδένου (ειδικά ο υπερθυρεοειδισμός), των παραθυρεοειδών (υπερπαραθυρεοειδισμός) ή παθήσεις του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων (π.χ. σύνδρομο Cushing, φαιοχρωμοκύττωμα, πρωτοπαθής αλδοστερονισμός) συνδέονται με επίδραση στον μεταβολισμό της γλυκόζης, με καρδιαγγειακές εκδηλώσεις και με τον οστικό μεταβολισμό. (Bertorini *et al.* 2014, Danzi *et al.* 2014, David *et al.* 2010, Del Fattore *et al.* 2010, Pimenta *et al.* 2012, Tomaschitz *et al.* 2014, Waung *et al.* 2012, Williams 2013, Wojcicka *et al.* 2013)

Περαιτέρω, αυτοάνοσες παθήσεις του συνδετικού ιστού (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτις), παθήσεις του γαστρεντερικού (δυσασπορρόφηση θρεπτικών συστατικών, μεγάλη απώλεια βάρους, εκδηλώσεις πέραν του πεπτικού συστήματος), του αναπνευστικού (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) ή του νευρικού συστήματος (ακινητοποίηση ή κινητικές διαταραχές, διαταραχές αισθητηρίων οργάνων, ορμονολογικές επιδράσεις), κακοήθειες, αλλά και η ψυχική νόσος, με έμφαση στην κατάθλιψη, στη νευρογενή ανορεξία και στην εκδήλωση αγχωδών διαταραχών, έχουν συσχετισθεί, πολλές φορές αμφίδρομα, με καρδιομεταβολικές εκδηλώσεις (καρδιαγγειακά συμβάντα, εκδήλωση ΣΔτ2) αλλά και με την οστική πυκνότητα και

τα οστεοπορωτικά κατάγματα. (Austin *et al.* 2013, Bertorini *et al.* 2014, David *et al.* 2010, Dombrowski *et al.* 2014, Fan *et al.* 2014, Ferraccioli *et al.* 2011, Hare *et al.* 2014, Marrie *et al.* 2013, McElroy *et al.* 2014, Mitani *et al.* 2010, Olmos *et al.* 2008, Romme *et al.* 2013, Tomlinson *et al.* 2013, T. P. van Staa *et al.* 2006, Zhu *et al.* 2014) Η θεραπευτική αγωγή, εξάλλου, για όλα τα προαναφερθέντα νοσήματα (π.χ. λήψη αντικαταθλιπτικών, αντιεπιληπτικών, ηρεμηστικών, θυροξίνης, αντιόξινων, ασβεστίου σε μορφή συμπληρωμάτων, ηπαρίνης, κορτιζόνης, χημειοθεραπευτικών) επίσης φαίνεται να επιδρά (και άρα να συσκοτίζει τις μεταξύ τους σχέσεις) στην καρδιομεταβολική και τη σκελετική υγεία. (Bendjama *et al.* 2014, David *et al.* 2010, Goudochnikov 2011, Hudec *et al.* 2013, Olmos *et al.* 2008, Suter *et al.* 2013, T. P. van Staa *et al.* 2006)

Συνεπώς, σωματικές και ψυχικές παθήσεις που επηρεάζουν σημαντικά τον μεταβολισμό του ανθρώπινου οργανισμού, αλλά και η θεραπεία των παθήσεων αυτών, μπορούν να θεωρηθούν συγχυτικοί παράγοντες στην εξέταση της συσχέτισης καρδιομεταβολικής υγείας και οστικής υγείας και πυκνότητας.

Γ.9 Σωματομετρικά χαρακτηριστικά

Η σωματική κατασκευή ενός ατόμου, κυρίως δηλαδή το σωματικό βάρος και η κατανομή αυτού (μυϊκή ή σκελετική μάζα, μάζα λιπώδους ιστού), φαίνεται να συνδέεται αιτιολογικά και να αποτελεί διαπλεκόμενο συγχυτικό παράγοντα, τόσο με την οστική πυκνότητα και τα κατάγματα, όσο και με την καρδιομεταβολική υγεία. Το πλεονάζον σωματικό βάρος, με τη μορφή της παχυσαρκίας, παραδοσιακά έχει συσχετισθεί με επιβαρυντικές επιδράσεις στην καρδιομεταβολική υγεία, όπως εξάλλου προκύπτει από τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ανάπτυξης αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και της δυσλειτουργίας του λιπώδους ιστού, που συνδέονται ιδίως με την κοιλιακή (σπλαχνική) παχυσαρκία, ενώ, αντίθετα, το αυξημένο σωματικό βάρος, στην ενήλικη ζωή και μάλιστα κατά την περι- και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο στις γυναίκες, παραδοσιακά θεωρείτο ευνοϊκό ως προς την οστική πυκνότητα αλλά και την εκδήλωση (οστεοπορωτικών) καταγμάτων, γεγονός που ερμηνεύεται κυρίως με βάση την πιθανή ενεργοποίηση του οστικού μηχανοστάτη και τη διατήρηση της οστικής ανακατασκευής σε ρυθμό και κατεύθυνση που να αποτρέπεται η απώλεια οστίτη ιστού. (S. R. Davis *et al.* 2012, De Laet *et al.* 2005, Dimitri *et al.* 2012, Eastell *et al.* 2010, Reid 2010, Ruscica *et al.* 2012)

Με μια προσεκτικότερη, πάντως, ματιά στα δεδομένα, φαίνεται ότι η συσχέτιση σωματικού βάρους με την καρδιομεταβολική και οστική υγεία δεν είναι δεδομένης έντασης, ούτε καν δεδομένης κατεύθυνσης, και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό, σύμφωνα με μελέτες που βασίστηκαν σε νεότερες απεικονιστικές μεθόδους, από την ποσοστιαία αναλογία σωματικού βάρους, αλλά και την εντόπιση του λιπώδους ιστού, στοιχείο, εξάλλου, που συνδέεται με πιθανή δυσλειτουργία και υπερτροφία αυτού. (S. R. Davis *et al.* 2012, Dimitri *et al.* 2012, Eastell *et al.* 2010, Gilsanz *et al.* 2009, Pajunen *et al.* 2011, Reid 2008, Reid 2010) Η αύξηση του σωματικού βάρους ως αποτέλεσμα της αύξησης της «ελεύθερης λίπους» μάζας (lean body mass, ολική μάζα μείον τη μάζα του λιπώδους ιστού), που αντιστοιχεί σε αυξημένη μυϊκή και σκελετική μάζα, όπως είναι αναμενόμενο, συνδέεται ευνοϊκά με τη σκελετική υγεία και την οστική πυκνότητα, αλλά και με την καρδιομεταβολική υγεία, ενώ, αντίθετα, η αύξηση της αναλογίας ή της μάζας του λιπώδους ιστού (fat mass), έχει συνδεθεί με την οστική αλλά και

την καρδιομεταβολική υγεία με κατεύθυνση που φαίνεται να τροποποιείται ανάλογα με την εντόπιση του λιπώδους ιστού και τα χαρακτηριστικά του ατόμου. (Bastien *et al.* 2014, Cha *et al.* 2012, Gilsanz *et al.* 2009, Karelis *et al.* 2004, K. C. Kim *et al.* 2010, Oliveros *et al.* 2014, Reid 2010, Ruscica *et al.* 2012)

Τα άτομα με αυξημένη ελεύθερη λίπους μάζα μπορεί να χαρακτηρίζονται από γενικότερη ενδυνάμωση, αλλά και, συγκεκριμένα, μυϊκή ενδυνάμωση, να αντιστοιχούν δηλαδή σε έναν οργανισμό στον οποίο προωθείται ο αναβολισμός, η (υγιής) αύξηση του μεγέθους και η άσκηση μηχανικών δυνάμεων στα οστά, λόγω σωματικού βάρους, λειτουργίας των μυών, αλλά και, πιθανώς, σωματικής άσκησης, και όλα αυτά φαίνεται να εξηγούν το ευνοϊκό αποτέλεσμα ως προς την οστική πυκνότητα και, εν γένει, την οστική κατασκευή και αντοχή, αφού, αντίθετα, η σαρκοπενία συνδέεται με φτωχά αποτελέσματα επί του σκελετού. (Clarke *et al.* 2010a, L. J. Lu *et al.* 2009, Petit *et al.* 2005, Reid 2008) Εξάλλου, σε άτομα με αυξημένη ελεύθερη λίπους μάζα, μπορεί άμεσα να αντιστοιχεί μεγαλύτερη σκελετική μάζα (μεγαλύτερη οστική πυκνότητα ή μέγεθος οστών) και, άρα, είναι αναμενόμενο να έχουν καλύτερη οστική συμπεριφορά και μεγαλύτερη αντοχή σε μηχανικές δοκιμασίες. Ένας υγιώς αναπτυσσόμενος ή διατηρούμενος οργανισμός, με φυσιολογική ή αυξημένη ελεύθερη λίπους μάζα, επιπλέον θεωρείται ότι αντιστοιχεί σε καλύτερη καρδιομεταβολική υγεία, ιδίως σε μεγάλη ηλικία, όπου η αυξημένη ελεύθερη λίπους μάζα φαίνεται να συνδέεται ευνοϊκά με κυκλοφορούντα επίπεδα ορμονών του φύλου, καθημερινή δραστηριότητα, καρδιαγγειακές παραμέτρους (π.χ. ενδοθηλιακή λειτουργία) και ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης. (Beijers *et al.* 2014, Chowdhury *et al.* 2014, Kardassis *et al.* 2014, Lavie *et al.* 2012) Εξάλλου, σε μεγάλη ηλικία, η σαρκοπενία είναι σύνηθες φαινόμενο και πολλές φορές συνδυάζεται, επιπλέον, με αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους («σαρκοπενική παχυσαρκία») και με αύξηση καρδιομεταβολικών διαταραχών και θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία, ενώ προσοχή πρέπει να δίνεται σε προσπάθειες απώλειας σωματικού βάρους σε τέτοια ηλικία, μιας και η απώλεια αυτή μπορεί να αφορά σε μυϊκή και σκελετική μάζα, με όλα τα βλαπτικά αποτελέσματα αυτής. (Batsis *et al.* 2014, Beaufriere *et al.* 2000, Lavie *et al.* 2012, Miller *et al.* 2008, Misigoj-Durakovic *et al.* 2014, Waters *et al.* 2013a, Waters *et al.* 2013b)

Αντίθετα, άτομα με δυσμεταβολική υπετροφία του λιπώδους ιστού, δηλαδή σπλαχνικού και έκτοπου λίπους, σχετίζονται, όπως έχει ήδη αναφερθεί, με μια κατάσταση χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής που κατεξοχήν επιδεινώνει το καρδιομεταβολικό προφίλ των ατόμων, ενώ ο δυσλειτουργικός λιπώδης ιστός, λόγω ενεργοποίησης προφλεγμονωδών κυτοκινών και της δράσης τους στα οστά, αλλά και, πιθανώς, βλαπτικής επίδρασης των ελεύθερων λιπαρών οξέων και τοξινών που αθροίζονται στο ήπαρ, μπορεί επιπλέον να ευθύνεται για ελάττωση της ποσότητας (οστική πυκνότητα) και της ποιότητας του σχηματιζόμενου οστίτη ιστού και να συνδέεται με απώλεια οστικής μάζας και αντοχής. (Bastien *et al.* 2014, S. R. Davis *et al.* 2012, Eastell *et al.* 2010, Fearon *et al.* 2009, K. C. Kim *et al.* 2010, Koh *et al.* 2005, Oliveros *et al.* 2014, Reid 2010, Sadie-Van Gijsen *et al.* 2013, Viljakainen *et al.* 2011) Η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού δεν συνδέεται απόλυτα με το συνολικό σωματικό βάρος, καθώς υφίστανται νορμοβαρή άτομα, με αυξημένη πάντως αναλογία ολικού, σπλαχνικού και έκτοπου λίπους, που εμφανίζουν καρδιομεταβολικές διαταραχές αντίστοιχες με άτομα με εκσεσημασμένη (κοιλιακή) παχυσαρκία. (Batsis *et al.* 2014, Karelis *et al.* 2004, Oliveros *et al.* 2014, Peppas *et al.* 2013) Η βλαπτική επίδραση του σπλαχνικού και έκτοπου λίπους φαίνεται να εξαρτάται από το επίπεδο ενεργοποίησης μηχανισμών που συνδέονται με φλεγμονή (ενεργοποιημένα κύτταρα του ανοσοποιητικού εντός του λιπώδους ιστού, εκδήλωση NAFLD, κ.λπ.) και να είναι μεγαλύτερη σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, δεδομένης της προστατευτικής (αντιφλεγμονώδους) δράσης των οιστρογόνων στην προεμμηνόπαυσιακή ηλικία. (Eastell *et al.* 2010, Fearon *et al.* 2009, Karelis *et al.* 2004, Koh *et al.* 2005, Rajunen *et al.* 2011, Reid 2010) Η (κοιλιακή) παχυσαρκία έχει, επίσης, συνδεθεί με χαμηλότερη κορυφαία οστική μάζα στην εφηβική ηλικία (και επιπλέον υψηλότερο κίνδυνο για κατάγματα, ιδίως άκρων), πιθανώς μέσω χαμηλότερου βαθμού απενεργοποίησης (εξοικείωσης) του οστικού μηχανοστάτη (μόνιμα υπέρβαρο άτομο, «στατικότητα» ερεθισμάτων), ανεπιτυχούς ποιότητας (μικρο-αρχιτεκτονικής, γεωμετρίας, μεγέθους) σχηματισμού νέου οστού, και συνυπάρχοντων ανθυγιεινών συνηθειών (π.χ. διαιτητικών, σωματικής δραστηριότητας), και, άρα, μπορεί να ενοχοποιηθεί για αύξηση του κινδύνου οστεοπόρωσης σε μεγαλύτερη ηλικία, ενώ επίσης έχει πολλάκις ενοχοποιηθεί για μετέπειτα ανάπτυξη καρδιομεταβολικών διαταραχών, στην ενήλικη ζωή. (Dimitri *et al.* 2012, Janicka *et al.*

2007, Karelis *et al.* 2004, Kelishadi *et al.* 2014, Lobstein *et al.* 2004, Oliveros *et al.* 2014, Roa *et al.* 2010, Viljakainen *et al.* 2011)

Η παχυσαρκία, όπως ήδη έγινε λόγος στην παράγραφο των διατροφικών συνηθειών, έχει επίσης συνδεθεί με ελαττωμένα κυκλοφορούντα επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα, μάλλον αιτιολογικά, με πολλούς πιθανούς μηχανισμούς (κακή διατροφή, περιορισμένη έκθεση στον ήλιο, μη ευνοϊκή σχέση σωματικής επιφάνειας / όγκου, ελάττωση βιοδιαθεσιμότητας της βιταμίνης λόγω δέσμευσης στον λιπώδη ιστό, διαταραχές μεταβολισμού, γονιδιακές παράμετροι), γεγονός που, θεωρητικά, θα μπορούσε να επηρεάσει την καρδιομεταβολική και την οστική υγεία των παχύσαρκων ατόμων, με βάση την ευνοϊκή επίδραση της βιταμίνης στον σκελετό, αλλά και στην καρδιαγγειακή και γενικότερη μεταβολική υγεία (εκδήλωση ΣΔτ2) και στο ανοσοποιητικό, γεγονός που λαμβάνει ιδιαίτερη σημασία σε χώρες με κατεξοχήν περιορισμένη χρονική περίοδο ηλιοφάνειας. (Bouvard *et al.* 2011, Renzaho *et al.* 2011, Soares *et al.* 2012) Η παχυσαρκία συνδέεται, εξάλλου, με σωρεία ανθυγιεινών συμπεριφορών (κακή διατροφή, έλλειψη άσκησης - ακινησία λόγω συννοσηροτήτων, κάπνισμα, κακές συνθήκες υγιεινής, κ.λπ.) και εν μέρει μπορεί αυτή η σύνδεση να επιδεινώνει τις βλαπτικές επιδράσεις προς την καρδιομεταβολική και οστική υγεία, αθροίζοντας πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου στο ίδιο άτομο. (A. M. Davis *et al.* 2007) Η παχυσαρκία, επίσης, συνδέεται με νευροενδοκρινικές διαφοροποιήσεις, ως προς τη συμπεριφορά αναζήτησης γευμάτων αλλά και την (ορμονική) σηματοδότηση μετά από αυτά, σε σχέση με μη-παχύσαρκα άτομα, οπότε και αυτός θα μπορούσε να είναι ένας πιθανός μηχανισμός επίδρασης στην καρδιομεταβολική υγεία και στον οστικό μεταβολισμό, σε αμφότερα εκ των οποίων φαίνεται να υπάρχει έντονο το στοιχείο της νευροενδοκρινικής ρύθμισης. (Flock *et al.* 2011, Rothmund *et al.* 2007)

Το πλεονάζον βάρος, ωστόσο, θεωρείται πιθανώς προστατευτικό για την ωοθηκική λειτουργία (έφηβες με χαμηλό ποσοστό λιπώδους μάζας καθυστερούν να εκδηλώσουν εμμηναρχή, γυναίκες με χαμηλό σωματικό βάρος ή/και χαμηλό ποσοστό λιπώδους μάζας έχουν περισσότερες διαταραχές του καταμηνίου κύκλου και εκδηλώνουν εμμηνόπαυση σε μικρότερη ηλικία κατά μέσο όρο), ειδικά δε η υποδόρια άθροιση λιπώδους ιστού, που κατά κανόνα δεν συνοδεύεται από εκδήλωση συστηματικής φλεγμονής, μπορεί να ευνοήσει το

ορμονικό προφίλ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, παρέχοντας μια έτερη, πιθανώς σημαντική, εξω-ωοθηκική πηγή οιστρογόνων (μέσω περιφερικής αρωματοποίησης των κυκλοφορούντων ανδρογόνων, τα οποία και αποτελούν τα κυρίως παραγόμενα στεροειδή μόρια μετεμμηνοπαυσιακά), με αναμενόμενα ευνοϊκή δράση στην οστική ανακατασκευή, ελαττώνοντας τον ρυθμό απώλειας οστικής μάζας. (Bastien *et al.* 2014, Beck *et al.* 2009, S. R. Davis *et al.* 2012, Dimitri *et al.* 2012, Gilsanz *et al.* 2009, Karelis *et al.* 2004, Reid 2010, Sadie-Van Gijsen *et al.* 2013, Viljakainen *et al.* 2011) Έχει δειχθεί ότι, σε μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία, η σκελετική αλλά και η καρδιομεταβολική υγεία επηρεάζονται ευνοϊκά από τα κυκλοφορούντα επίπεδα ενδογενών οιστρογόνων, ακόμα και αν αυτά είναι κατά πολύ κατώτερα από τα προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα ορμονών του φύλου, συνεπώς ο πλεονάζον υποδόριος λιπώδης ιστός, στο βαθμό που δεν σχετίζεται με υπερτροφία και φλεγμονή ή με ανθυγιεινές συνήθειες, μπορεί να θεωρηθεί λιγότερο επιζήμιος και ίσως, υπο ορισμένο πρίσμα, προστατευτικός ως προς την εκδήλωση οστεοπόρωσης, πιθανώς δε να δρα ευνοϊκά έναντι και των καρδιομεταβολικών νοσημάτων, ειδικά στην εμμηνόπαυση, λόγω αυξημένης περιφερικής αρωματοποίησης ανδρογόνων σε οιστρογόνα. (Cignarella *et al.* 2010, Clarke *et al.* 2010a, S. R. Davis *et al.* 2012, Gilsanz *et al.* 2009, Reid 2010, Sadie-Van Gijsen *et al.* 2013, Simpson 2003) Η έννοια του «μεταβολικώς υγιή παχυσάρκου» (metabolically healthy obese), με παχυσαρκία μεν αλλά έλλειψη καρδιομεταβολικών εκδηλώσεων, έχει εξάλλου συσχετισθεί με συσσώρευση λίπους υποδορίως, αντί για άθροιση και φλεγμονή λίπους περιπλαχνικά, και με ορθή λειτουργία αυτού ως ενεργειακώς «αποθηκευτικού» ιστού, με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται επιπλέον αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης ή φλεγμονή εντός του λιπώδους ιστού. (S. R. Davis *et al.* 2012, Denis *et al.* 2013a, Denis *et al.* 2013b, Karelis *et al.* 2004, Oliveros *et al.* 2014, Rajunen *et al.* 2011, Peppas *et al.* 2013)

Ωστόσο, ακόμα και σε παχύσαρκα άτομα που αναπτύσσουν σπλαχνική παχυσαρκία και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, σε αντίθεση με τις σαφώς επιβαρυντικές συνέπειες στην καρδιομεταβολική σφαίρα, φαίνεται ότι τα αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα ινσουλίνης μπορεί να δρουν αναβολικά για τον σκελετό και να συνδέονται με αυξημένη οστική πυκνότητα, κάτι που συζητάται σε επόμενη παράγραφο, άρα δρουν φαινομενικά αντίστροφα στην καρδιομεταβολική και στην οστική φυσιολογία, ενώ έντονη είναι η συζήτηση περί

(ευνοϊκής) επίδρασης αδιποκινών (π.χ. λεπτίνης), αλλά και ορμονών που εκκρίνονται από το πεπτικό κατά τη σίτιση, σε σχέση με την οστική πυκνότητα. (Dimitri *et al.* 2012, Reid 2010, Ruscica *et al.* 2012) Ο υποδόριος λιπώδης ιστός της περιοχής των γλουτών και των μηρών θεωρείται, εξάλλου, ανεξάρτητα από την επίδραση στην οστική πυκνότητα, καθαυτό προστατευτικός ως προς την εκδήλωση οστεοπορωτικών καταγμάτων (πιθανώς λόγω άμεσης προφύλαξης από κάκωση σε περίπτωση πτώσης), ιδίως ισχίου και ιδίως σε μεγαλύτερες ηλικίες, ενώ, αντίθετα, ο συνολικά πλεονάζων λιπώδης ιστός σε οποιοδήποτε σημείο (και το πλεονάζον σωματικό βάρος) θεωρείται παράγοντας κινδύνου για κατάγματα στα άκρα (πιο συχνές πτώσεις, μεγαλύτερη φόρτιση σε περίπτωση πτώσης, πιθανώς διαφορετική ορμονική ανταπόκριση των σκελετικών σημείων στο πλεονάζον λίπος), και, γενικότερα, η σχέση σωματικού βάρους - λιπώδους ιστού - οστικής υγείας φαίνεται να εξαρτάται από τη μέθοδο της εκτίμησης εκάστης παραμέτρου (οστική πυκνότητα ή επίπτωση καταγμάτων, μέτρηση και κατανομή λιπώδους ιστού), την ανατομική περιοχή του σκελετού και τα χαρακτηριστικά του ατόμου (φύλο, ηλικία, επίπεδα ορμονών του φύλου). (Beck *et al.* 2009, Dimitri *et al.* 2012, Dimitri *et al.* 2011, Eastell *et al.* 2010, Reid 2010, Sadie-Van Gijzen *et al.* 2013, Viljakainen *et al.* 2011)

Με βάση όλα τα παραπάνω, το σωματικό βάρος ενός ατόμου αναμένεται να έχει ευνοϊκότερες επιδράσεις στη σκελετική υγεία όταν συνδέεται με αυξημένη ελεύθερη λίπους μάζα ή, δευτερευόντως, με αύξηση του υποδόριου λίπους, ειδικά στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο στις γυναίκες, ενώ αντίστοιχες θεωρούνται οι αναμενόμενες επιδράσεις στην καρδιομεταβολική υγεία, με έντονα πάντως βλαπτική για την τελευταία την ανάπτυξη (σπλαχνικής) παχυσαρκίας. (Bastien *et al.* 2014, Gillsanz *et al.* 2009, Karelis *et al.* 2004, Petit *et al.* 2005) Η απώλεια, εξάλλου, σωματικού βάρους, ειδικά όταν σχετίζεται με τη σαρκοπενία ή με υπερβολική (περαν του φυσιολογικού) απώλεια λιπώδους ιστού και καχεξία, είτε κατά την περίοδο της ανάπτυξης είτε στην ενήλικη ζωή, φαίνεται να είναι περισσότερο βλαπτική για τη σκελετική, παρά για την καρδιομεταβολική υγεία. (Clarke *et al.* 2010a, Ruscica *et al.* 2012, Viljakainen *et al.* 2011) Συνεπώς, υπερβολικά υποθερμιδικές δίαιτες σε παχύσαρκους ασθενείς που βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο για απώλεια οστού, π.χ. σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, συνιστάται να αποφεύγονται, με γνώμονα την παράλληλη θεώρηση και της σκελετικής υγείας

και της νοσηρότητα - αλλά και θνητότητας - μετά από κάταγμα, ενώ, γενικότερα, η ισορροπημένη (διατροφικά) ενεργειακή πρόσληψη και σωματική άσκηση μεγιστοποιούν τα πιθανά οφέλη που προέρχονται από άθροιση σωματικής μάζας, τόσο για το καρδιομεταβολικό όσο και για το σκελετικό σύστημα. (Clarke *et al.* 2010a, S. R. Davis *et al.* 2012, Ott 2004)

Γ.10 Σωματική ανάπτυξη σε νεαρή ηλικία

Η σωματική κατασκευή ενός ατόμου, σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, εκτός από τις οποιοσδήποτε συσχετίσεις στην ενήλικη ζωή, φαίνεται να διαδραματίζει ενεργό ρόλο στην υγεία από πολύ μικρή ηλικία, ακόμα και κατά την ενδομήτρια χρονική περίοδο, αφού έχει διαπιστωθεί ότι διαταραχές στην κατασκευή των οστών αλλά και καρδιομεταβολικές διαταραχές, στην παιδική αλλά και την ενήλικη ζωή, συνδέονται με διαταραχές στην ενδομήτριο ανάπτυξη, με προωρότητα και με αποκλίσεις (από τον αναμενόμενο μέσο όρο) του σωματικού βάρους γέννησης ή της σωματικής ανάπτυξης κατά τη νεογνική, βρεφική και πρώιμη παιδική περίοδο,. (Barker 2007, Cooper *et al.* 2006, Kajantie 2008, Kelishadi *et al.* 2014, Luo *et al.* 2006, Rogers *et al.* 2011, Victora *et al.* 2008) Το χαμηλό βάρος γέννησης και η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη θεωρούνται επιβαρυντικά τόσο για την καρδιομεταβολική υγεία, όσο και για τον οστικό μεταβολισμό, με βρέφη που γεννιούνται ελλιποβαρή να εμφανίζουν συνηθέστερα σπλαχνική παχυσαρκία, καρδιαγγειακά νοσήματα και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 στην ενήλικη ζωή τους, αλλά και ελλατωμένη οστική πυκνότητα και επιμετάλλωση στην παιδική ηλικία και πιθανώς και αργότερα, ενώ και το υψηλότερο του φυσιολογικού βάρους γέννησης επίσης συνδέεται με μετέπειτα ανάπτυξη καρδιομεταβολικών προβλημάτων και εκδήλωση παχυσαρκίας. (Baird *et al.* 2011, Barker 2007, Cooper *et al.* 2006, Kajantie 2008, Kelishadi *et al.* 2014, Luo *et al.* 2006, Martinez-Mesa *et al.* 2013, Oken *et al.* 2003, Rogers *et al.* 2011, Victora *et al.* 2008) Η πολύ απότομη ή, αντίθετα, πολύ καθυστερημένη σωματική αύξηση, κατά τη βρεφική και πρώιμη παιδική ηλικία, επίσης έχουν συσχετισθεί επιβαρυντικά με την οστική και καρδιομεταβολική υγεία, ειδικά όταν συνδυάζονται με επηρεασμένο βάρος γέννησης. (Cooper *et al.* 2006, Dennison *et al.* 2005, Luo *et al.* 2006, Martinez-Mesa *et al.* 2013, Oken *et al.* 2003, Pollock *et al.* 2011, Victora *et al.* 2008)

Η επίδραση του χαμηλού βάρους γέννησης φαίνεται ότι εν μέρει μπορεί να οφείλεται σε ενδεχόμενη υπολειπόμενη ανάπτυξη, που με τη σειρά της συνδέεται με σωρεία καταστάσεων σε σχέση με τη μητρική υγεία και την ακεραιότητα και λειτουργία του πλακούντα, ενώ μπορεί επίσης να οφείλεται σε προωρότητα και όλες τις περιγεννητικές καταστάσεις που μπορεί να έχουν οδηγήσει σε αυτή. (Luo *et al.* 2006, Rogers *et al.* 2011,

Sebert *et al.* 2011, Victora *et al.* 2008) Διαταραχές της υγείας της μητέρας (κακή διατροφή, υποσιτισμός, σακχαρώδης διαβήτης κυήσεως, προεκλαμψία, φλεγμονή, κακές συνήθειες, π.χ. κάπνισμα) συνδέονται με φτωχή ενδομήτριο ανάπτυξη και φτωχά μαιευτικά αποτελέσματα και μπορούν να προδιαθέσουν, είτε μέσω περιορισμού των θρεπτικών συστατικών και του οξυγόνου που παρέχονται στο έμβρυο, είτε μέσω της προωρότητας και της ανωριμότητας των οργανικών συστημάτων του νεογνού, είτε μέσω εμβρυϊκής δυσχέρειας κατά τον τοκετό, σε πολλαπλά προβλήματα υγείας στο νεογνό και βρέφος, τα οποία μπορεί εξάλλου να φτάνουν σε μοιραία κατάληξη, αλλά και να εξελιχθούν σε εκδήλωση νοσημάτων στην παιδική ή και αργότερα, στην ενήλικη ζωή, όπως καρδιοαναπνευστικά προβλήματα, διαταραχές της νοητικής ανάπτυξης, διαταραχές μεταβολισμού, ενώ, επιπλέον, βλαπτική για τα οστά του νεογνού φαίνεται να είναι η άμεση επίδραση χορηγούμενης αγωγής σε περιπτώσεις προωρότητας (κορτιζόνη, διουρητικά, μεθυλοξανθίνες). (Dokos *et al.* 2013, Kelishadi *et al.* 2014, Luo *et al.* 2006, Pieltain *et al.* 2013, Rogers *et al.* 2011, Sebert *et al.* 2011, Victora *et al.* 2008) Ειδικά ως προς την κακή διατροφή που συνδέεται με προωρότητα και με χαμηλό βάρος γέννησης, σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος της βιταμίνης D και άλλων διατροφικών στοιχείων, που συνδέονται εξάλλου με τη μετέπειτα ανάπτυξη καρδιομεταβολικών διαταραχών και διαταραχών του οστικού μεταβολισμού. (Dokos *et al.* 2013, Kelishadi *et al.* 2014, Pieltain *et al.* 2013, Rogers *et al.* 2011, Victora *et al.* 2008) Τέλος, μητέρες με συγκεκριμένα προβλήματα υγείας, π.χ. σακχαρώδη διαβήτη ή υπέρταση (της κυήσεως), οστεοπενία, αλλά και μικρού σωματικού βάρους, φαίνεται ότι, μέσω κληρονομικών ή περιβαλλοντικών επιδράσεων (οργανογένεση, συνήθειες τρόπου ζωής), «μεταλαμπαδεύουν» αντίστοιχα νοσήματα, αλλά και αντίστοιχη σωματική κατασκευή, στα τέκνα τους. (Kelishadi *et al.* 2014, Luo *et al.* 2006, Rogers *et al.* 2011)

Πέραν όμως της σύνδεσης του χαμηλού βάρους γέννησης με συγκεκριμένες νοσογόνες καταστάσεις εκ της μητρός, της κύησης ή του περιβάλλοντος, φαίνεται ότι ένα υπολειπόμενο, σε ανάπτυξη, έμβρυο δέχεται επιδράσεις από το αντίξοο ενδομήτριο περιβάλλον ώστε να προσαρμοστεί στις περιορισμένες δυνατότητες που του παρέχονται και, εν μέρει, «προγραμματίζεται» επιγενετικά, τροποποιεί δηλαδή τις γονιδιακές δυνατότητές του για ανάπτυξη, με επιλεγμένη γονιδιακή έκφραση και, τελικά, δομική (οργανογενετική) και

λειτουργική (μεταβολική) διαφοροποίηση, για να ανταπεξέλθει στις συνθήκες που απαντά. (Barker 2007, Kajantie 2008, Kelishadi *et al.* 2014, Luo *et al.* 2006, Rogers *et al.* 2011, Sebert *et al.* 2011) Οι δύο κύριες θεωρίες που εξηγούν το μηχανισμό με τον οποίο αυτός ο «επαναπρογραμματισμός» μπορεί να καταλήξει σε ανεπιθύμητα καρδιομεταβολικά αποτελέσματα (π.χ. Μεταβολικό Σύνδρομο, καρδιαγγειακά νοσήματα) στην ενήλικη ζωή είναι (α) η θεωρία του «λιτού φαινοτύπου» (thrifty phenotype theory), σύμφωνα με την οποία το τέκνο, ενδομήτρια, προσαρμόζεται σε περιορισμένη παροχή θρεπτικών συστατικών, τα οποία και διοχετεύει υπέρ των ζωτικών οργάνων (π.χ. εγκέφαλος) εις βάρος άλλων (π.χ. πάγκρεας, μύες), και που καταλήγει, μεταξύ άλλων, σε υπολειπόμενη ανάπτυξη των β-κυττάρων του παγκρέατος και χαμηλότερη παραγωγή ινσουλίνης για να «σωθεί» το έμβρυο, και (β) η θεωρία της «αναπληρωματικής αύξησης» (catch-up growth theory), σύμφωνα με την οποία λόγω αναντίστοιχης υπερπροσφοράς θρεπτικών συστατικών, μετά από τον τοκετό, σε ελλιποβαρές νεογνό, το ορμονολογικό προφίλ του νεογνού μεταβάλλεται, με υπερκυκλοφορία αυξητικών παραγόντων και ινσουλίνης και συνακόλουθη ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, ώστε να αποφευχθεί η υπερβολική δράση αυτής (υπογλυκαιμία), αλλά και πιθανές μεταβολές στη σύσταση και την αποθηκευτική λειτουργία του λιπώδους ιστού. (Luo *et al.* 2006, Oken *et al.* 2003, Sebert *et al.* 2011)

Περαιτέρω, το χαμηλό βάρος γέννησης συνδέεται με σπλαχνική παχυσαρκία και καρδιομεταβολικά νοσήματα στη μετέπειτα ζωή, ενώ, επιπλέον, και το υψηλό βάρος γέννησης φαίνεται να διαδραματίζει βλαπτικό ρόλο στη μετέπειτα ανάπτυξη παχυσαρκίας και καρδιομεταβολικών διαταραχών στην ενήλικη ζωή, πιθανότατα επίσης μέσα από «επαναπρογραμματισμό» των λειτουργιών του εμβρύου και του νεογνού και ανακατανομής του σωματικού βάρους και του λιπώδους ιστού. (Kelishadi *et al.* 2014, Luo *et al.* 2006, Oken *et al.* 2003, Victora *et al.* 2008) Το χαμηλό βάρος γέννησης και η προωρότητα συνδέονται, επιπλέον, με χαμηλότερη του αναμενόμενου οστική μάζα και περιεκτικότητα επιμεταλλωμένου οστού στη βρεφική και παιδική ηλικία, πιθανώς μέσω «επαναπρογραμματισμού» και διαφοροποίησης των κυκλοφορούντων επιπέδων αυξητικών παραγόντων, που μπορεί να καταλήξει σε οστεοπενία, ευθραυστότητα και κατάγματα, αλλά ίσως και να αποτελέσει προδιαθεσικό παράγοντα για εκδήλωση οστεοπόρωσης σε

μεγαλύτερη ηλικία, πιθανώς μέσω επίτευξης χαμηλότερης κορυφαίας οστικής μάζας. (Baird *et al.* 2011, Cooper *et al.* 2011, Cooper *et al.* 2000, Cooper *et al.* 2006, Dokos *et al.* 2013, Kajantie 2008, Martinez-Mesa *et al.* 2013, Pieltain *et al.* 2013, Schlüssel *et al.* 2010, Victora *et al.* 2008)

Έχει υποθεθεί ότι, ακόμα και ανεξάρτητα από οποιαδήποτε παθοφυσιολογία μιας εγκυμοσύνης που καταλήγει σε χαμηλό ή υψηλό βάρος γέννησης (διαταραχές του πλακούντα, διαταραχές της υγείας της μητέρας, αντίξοες περιβαλλοντικές συνθήκες), το οξειδωτικό στρες (παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, Reactive Oxygen Species, ROS) στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να είναι ο μηχανισμός που συνδέει αυτές τις καταστάσεις μεταξύ τους και με τον επιγενετικό «επαναπρογραμματισμό» του νεογνού, αλλά και την επιζήμιο μετατροπή (οξειδωση) κυκλοφορούντων μορίων, προς κατευθύνσεις που αργότερα μπορεί να καταλήξουν σε καρδιομεταβολικές και σκελετικές διαταραχές, ενώ ο άξονας του υποθαλάμου-υπόφυσης-ενδοκρινών αδένων, η λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος ως προς την όρεξη, η λειτουργία του παγκρέατος και η δράση της ινσουλίνης, η ανακατανομή της σωματικής σύστασης (λίπους) και η ανταπόκριση του ενδοθηλίου και της καρδιάς στα ορμονικά ερεθίσματα φαίνεται να αποτελούν σημεία-στόχους για την τροποποίηση των λειτουργιών του αναπτυσσόμενου οργανισμού. (Cooper *et al.* 2006, Eriksson *et al.* 2000, Luo *et al.* 2006, Oken *et al.* 2003, Rogers *et al.* 2011, Sebert *et al.* 2011) Συνεπώς, το βάρος γέννησης φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την εκδήλωση καρδιομεταβολικών διαταραχών, αλλά και διαταραχών του οστικού μεταβολισμού, και, άρα, πιθανώς συνδράμει στη μεταξύ τους σύνδεση, με το χαμηλό βάρος γέννησης να αποτελεί παράγοντα κινδύνου τόσο για την καρδιομεταβολική σφαίρα όσο και για οστεοπενία. (Cooper *et al.* 2006, Kajantie 2008, Luo *et al.* 2006, Martinez-Mesa *et al.* 2013, Victora *et al.* 2008)

Πέραν του ρόλου του μετρούμενου βάρους γέννησης στην καρδιομεταβολική και οστική υγεία, ο ρυθμός σωματικής ανάπτυξης κατά τα πρώτα έτη ζωής φαίνεται επίσης να διατελεί σημαντικό ρόλο στην καρδιομεταβολική, οστική και γενικότερη υγεία. Ήδη έγινε αναφορά στην πιθανότητα του η (αναντίστοιχη) υπερπροσφορά θρεπτικών συστατικών μετά από τον τοκετό, σε νεογνά ελλιποβαρή, να κατευθύνει τον νεογνικό μεταβολισμό σε μονοπάτια που ευνοούν την εκδήλωση καρδιομεταβολικής νόσου σε μετέπειτα χρονικό

σημείο, τονίζοντας τη σημασία του μέτρου και της καταλληλότητας στην ενεργειακή (διατροφική) προσφορά κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία. (Luo *et al.* 2006, Sebert *et al.* 2011, Victora *et al.* 2008) Τα νήπια με τον μεγαλύτερο ρυθμό σωματικής αύξησης (βάρους), κάτι που είναι συνηθισμένο σε νεογνά με χαμηλότερο βάρος γέννησης ή υπολειπόμενη ανάπτυξη στη βρεφική ηλικία (π.χ. κακές συνθήκες διαβίωσης, νόσος), που τελικά φτάνουν να αυξάνονται με πιο μεγάλους ρυθμούς, αλλά και αυτά που υπερέφονται για οποιαδήποτε αιτία, φαίνεται να κινδυνεύουν περισσότερο από ανάπτυξη παχυσαρκίας, αλλά και ανεξάρτητα από αυτήν, από ανακατανομή του ποσοστού και της εντόπισης του λίπους και εκδήλωση καρδιομεταβολικών διαταραχών (καρδιαγγειακά νοσήματα, ΣΔτ2) στην ενήλικη ζωή. (Eriksson *et al.* 2000, Kelishadi *et al.* 2014, Luo *et al.* 2006, Oken *et al.* 2003, Victora *et al.* 2008) Επίσης, τα νήπια με πολύ χαμηλό ρυθμό, καθυστέρηση δηλαδή, της αύξησης, όπως είναι συνηθισμένο σε περιπτώσεις επικράτησης κακών συνθηκών διαβίωσης και υγιεινής (π.χ. συχνά νοσήματα του γαστρεντερικού με δυσασπορρόφηση, λοιμώξεις, υποσιτισμός), διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιομεταβολικών διαταραχών (π.χ. δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, διαταραχές μεταβολισμού γλυκόζης) σε μεγαλύτερη ηλικία. (Kelishadi *et al.* 2014, Victora *et al.* 2008) Οι διαταραχές του ρυθμού ανάπτυξης μπορεί να συνδέονται με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου μέσω επιγενετικής τροποποίησης ή μέσω αυξημένου στρες ή φλεγμονής κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας (λόγω των χαρακτηριστικών τους, του περιβάλλοντος, των συνηθειών τους, κ.λπ.) ή, το πιο πιθανό, μέσω και των δύο. (Kelishadi *et al.* 2014, Victora *et al.* 2008)

Εξάλλου, ο ρυθμός σωματικής αύξησης (βάρος, ύψος), αλλά και η παροχή θρεπτικών συστατικών κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία, επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την οστική ανάπτυξη, τον οστικό μεταβολισμό και την οστική μάζα. Αρχικά, στα νήπια, τα οστά εξελίσσονται με κατά μήκος αύξηση, στην οποία χρονική περίοδο μειωμένος ρυθμός αύξησης (λόγω ανεπαρκούς προσφοράς θρεπτικών συστατικών ή νόσου) αντιστοιχεί σε ανεπαρκή ποιότητα και μάζα του νεοσχηματιζόμενου οστίτη ιστού, ενώ πιο μετά, κατά την εφηβεία, όταν τα οστά των παιδιών αρχίζουν να σταθεροποιούνται ως προς το μήκος και αυξάνονται σε βάρος (πυκνότητα), οποιοσδήποτε επιβαρυντικός παράγοντας (π.χ. ακατάλληλη διατροφή) μπορεί επίσης να καταλήξει σε προβληματική οστική πυκνότητα και χαμηλή κορυφαία οστική

μάζα, με απώτερο αποτέλεσμα την εκδήλωση οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης σε μεγαλύτερη ηλικία. (Cooper *et al.* 2011, Cooper *et al.* 2006, Martinez-Mesa *et al.* 2013, Schlusssel *et al.* 2010, Viljakainen *et al.* 2011) Απότομη αύξηση σε μήκος (ύψος) χωρίς αντίστοιχη αύξηση σε βάρος, που πιθανότατα αντιστοιχεί σε λέπτυνση των οστών, κατά τα πρώτα έτη ζωής, φαίνεται να είναι επίσης επιζήμιος για το περιεχόμενο σε επιμεταλλωμένο οστίτη ιστό και για την οστική πυκνότητα κατά την παιδική ηλικία, κάτι που εν μέρει μπορεί να διατηρηθεί και αργότερα στη ζωή, και θεωρητικά θα μπορούσε να παίζει ρόλο στη μελλοντική εκδήλωση οστεοπόρωσης. (Baird *et al.* 2011, Dennison *et al.* 2005, Victora *et al.* 2008) Επιπλέον, υπερπροσφορά θρεπτικών συστατικών και υπερβολικός ρυθμός σωματικής αύξησης (βάρους) και, κυρίως, η εκδήλωση παχυσαρκίας ή αύξηση της ποσοστιαίας αναλογίας λίπους, ειδικά στην περίπτωση χαμηλού βάρους γέννησης αλλά και γενικά, επίσης φαίνεται να συνδέονται μάλλον αρνητικά με το μακροχρόνιο αποτέλεσμα στην οστική αντοχή, μιας και συνδέονται με εκδήλωση της ήβης νωρίτερα από παιδιά που δεν διαθέτουν τέτοια χαρακτηριστικά, με αποτέλεσμα χαμηλότερο τελικό ανάστημα και μικρότερο μέγεθος οστών και, σε δεύτερο χρόνο, λόγω (σπλαχνικής) παχυσαρκίας, πιθανή βλαπτική επίδραση και στην οστική πυκνότητα. (Pollock *et al.* 2011, Verkauskiene *et al.* 2013, Viljakainen *et al.* 2011)

Γενικά, μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι το σωματικό βάρος γέννησης, αλλά και ο ρυθμός και το πρότυπο ανάπτυξης, κατά τη βρεφική και πρώιμη παιδική ηλικία, όπου ο οργανισμός χαρακτηρίζεται από μεγάλη πλαστικότητα, πέραν οποιασδήποτε καθαυτού κληρονομικότητας και συγγενών καταστάσεων, μπορούν να επιφέρουν σημαντικές και μόνιμες επιδράσεις στον μεταβολισμό ενός ατόμου και να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην μετέπειτα εκδήλωση καρδιομεταβολικών και οστικών διαταραχών και, άρα, να αποτελέσουν συνδεδεμένο παράγοντα των δύο αυτών καταστάσεων. (Kajantie 2008, Kelishadi *et al.* 2014, Luo *et al.* 2006, Pollock *et al.* 2011, Rogers *et al.* 2011, Victora *et al.* 2008) Ο χειρότερος δε συνδυασμός, για τη μετέπειτα υγεία του παιδιού, ειδικά σε καρδιομεταβολικό επίπεδο, αλλά, λόγω αύξησης της ποσοστιαίας αναλογίας λιπώδους ιστού και πιθανής ανάπτυξης σπλαχνικής παχυσαρκίας, και σε επίπεδο οστικού μεταβολισμού, είναι ένα παιδί με χαμηλό βάρος γέννησης το οποίο θα αναπτυχθεί, σε βρεφική και πρώιμη παιδική ηλικία, με πολύ απότομο ρυθμό. (Cooper *et al.* 2006, Luo *et al.* 2006, Oken *et al.* 2003, Sebert *et al.* 2011, Victora *et al.*

2008) Φαίνεται ότι η λήψη κατάλληλων μέτρων για αποφυγή προωρότητας και χαμηλού βάρους γέννησης, αλλά και, μετά από τον τοκετό, η υιοθέτηση κατάλληλου προτύπου αύξησης, με διατροφή επαρκή σε θρεπτικά συστατικά και αντιοξειδωτικά, αλλά όχι υπερβολικά θερμιδογόνο σε σχέση με τις ανάγκες του παιδιού, και με κατάλληλη σωματική δραστηριότητα και ιατρική παρακολούθηση, αναμένεται να έχουν τα ευνοϊκότερα αποτελέσματα τόσο στην καρδιομεταβολική όσο και στην οστική υγεία. (Kelishadi *et al.* 2014, Luo *et al.* 2006, Sebert *et al.* 2011, Victora *et al.* 2008)

Γ.11 Αγγειακή δυσλειτουργία

Η σύνδεση καρδιομεταβολικής υγείας και οστικού μεταβολισμού, πέραν της συνδυαστικής νοσηρότητας και θνητότητας εκ των δύο αυτών καταστάσεων, βασίστηκε εν πολλοίς σε αυξημένη πιθανότητα παρατήρησης στοιχείων και δεικτών αγγειακής δυσλειτουργίας (αρτηριακή ασβέστωση, αρτηριακή σκληρία, αθηροσκλήρωση) σε άτομα με αντίστοιχα επηρεασμένη οστική υγεία (χαμηλή οστική πυκνότητα ή οστεπόρωση, διαταραχές του οστικού μεταβολισμού, κατάγματα). (Barengolts *et al.* 1998, Carr *et al.* 2008, Demer 1995, Heymann *et al.* 2012, Hyder *et al.* 2007, Montalcini *et al.* 2004, Pennisi *et al.* 2004, Szulc *et al.* 2010, Tanko *et al.* 2003a) Καταρχάς, η μεταβολική κατάσταση των οστών συνολικά επηρεάζεται από παραμέτρους που παράλληλα αφορούν σε διαταραχή της λειτουργίας των αγγείων, δηλαδή σε συγχυτικές επιδράσεις γνωστών παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, κακή διατροφή, σωματική άσκηση, κ.λπ.). Επιπλέον και ανεξάρτητα από συγκεκριμένες συγχυτικές επιδράσεις, όμως, φαίνεται ότι υφίστανται μηχανισμοί που συνδέουν τη δυναμική λειτουργία και δομή του ενδοθηλίου και, γενικότερα, των αγγείων με τη λειτουργική κατάσταση των οστών ενός ατόμου, οι οποίοι είναι αρκετοί, και, εν δυνάμει, αιτιολογικά φερόμενοι μεταξύ των δύο καταστάσεων. (Barengolts *et al.* 1998, Marcovitz *et al.* 2005, Persy *et al.* 2009, Scialla *et al.* 2011) Η πιο μακρόχρονα παρατηρούμενη σύνδεση καρδιαγγειακής και οστικής λειτουργίας αφορά στη σύνδεση της εκσεσημασμένης αγγειακής ασβέστωσης (vascular calcification) και της οστεοπόρωσης, με την εξωκυττάρια ουσία που εναποτίθεται στις αγγειακές ασβεστώσεις να προσομοιάζει στη θεμέλια ουσία που εναποτίθεται κατά τον οστικό σχηματισμό, νεότερα πάντως δεδομένα φαίνεται να συνδέουν τη γενικότερη έννοια της αθηροσκλήρωσης, όχι μόνο σε περιπτώσεις ασβέστωσης (η οποία πάντως ισχυροποιεί τη σύνδεση), με προβλήματα του οστικού μεταβολισμού, γεγονός που θα μπορούσε σημαίνει μια άμεση σύνδεση καρδιομεταβολικής και οστικής υγείας. (Demer 1995, Heymann *et al.* 2012, Hofbauer *et al.* 2004, Hyder *et al.* 2010, Nicoll *et al.* 2013, Szulc *et al.* 2010, Tanko *et al.* 2003a)

Σχετικά με την αγγειακή δυσλειτουργία, η αθηροσκλήρωση και η καρδιαγγειακή ασβέστωση αποτελούν δύο διαδικασίες στενά συνδεδεμένες, αλλά όχι ταυτόσημες, στις οποίες εν πολλοίς οφείλεται η αδυναμία του αρτηριακού δικτύου να επιτελέσει τις λειτουργίες

του. Η αθηροσκλήρωση, που συνδέεται με όλους τους γνωστούς καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, αφορά στην, για οποιονδήποτε λόγο (υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, Σακχαρώδη Διαβήτη, κ.λπ.) δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, εναπόθεση και συσσώρευση λιπιδιακών σωματιδίων στον έσω χιτώνα των αγγείων (κάτωθεν του ενδοθηλίου), ενεργοποίηση μονοκυττάρων σε μακροφάγα, μετανάστευσή τους και φαγοκύτωση των σωματιδίων, με αποτέλεσμα τη μετατροπή τους σε «αφρώδη» κύτταρα, περαιτέρω εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας πλούσιας σε λιπίδια και προϊόντα κυτταρικής νέκρωσης και, τελικά, σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας με ινώδη κάψα. (Shah 2010) Αποτέλεσμα της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας είναι η στένωση του αυλού των αγγείων, η προφλεγμονώδης δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η επηρεασμένη ελαστικότητα του αγγείου και, εάν η αθηρωματική πλάκα αποσταθεροποιηθεί ή ραγεί, η πρόκληση θρόμβωσης και ισχαιμικών συμβάντων.

Η καρδιαγγειακή ασβέστωση αφορά στην έκτοπη εναπόθεση μεταλλικών στοιχείων (ενώσεων του ασβεστίου π.χ. κρυστάλλους υδροξυαπατίτη), που καταλήγουν σε αποτιτανώσεις, στα αγγεία (αορτή, στεφανιαίες αρτηρίες, περιφερικές αρτηρίες) ή στις καρδιακές βαλβίδες (κυρίως στην αορτική) και προκαλούν εκδηλώσεις καρδιαγγειακής νόσου, ανάλογα με το σημείο και την έκταση του προβλήματος. (Hjortnaes *et al.* 2013, M. Wu *et al.* 2013) Η ασβέστωση των αρτηριών μπορεί να αφορά στον έσω (intima) ή στον μέσο (media) χιτώνα, με την μεν ασβέστωση στον έσω χιτώνα να χαρακτηρίζεται από σχετική ανομοιομορφία (κατά τόπους ασβέστωση), με στενή σύνδεση με την αθηροσκληρωτική νόσο και με στένωση του αυλού των αγγείων, τη δε ασβέστωση στον μέσο χιτώνα να αφορά σε περισσότερο ομοιόμορφη (καθολική) ασβέστωση των αρτηριών, να συνδέεται με αρτηριακή σκληρία και απώλεια της ελαστικότητας (compliance) των αγγείων, αρτηριακή υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά και με πληθυσμιακά χαρακτηριστικά που αφορούν σε μεγάλη ηλικία και παρουσία συγκεκριμένων νοσημάτων (κυρίως χρόνιας νεφρικής νόσου ή Σακχαρώδους Διαβήτη) ενώ, τέλος, η ασβέστωση των γλωχίνων της αορτικής βαλβίδας μπορεί να προκαλέσει αντίστοιχη βαλβιδοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια. (Heymann *et al.* 2012, Hjortnaes *et al.* 2013, Manghat *et al.* 2011, New *et al.* 2011, Persy *et al.* 2009, M. Wu *et al.* 2013)

Παρότι αθηρωμάτωση και αγγειακή ασβέστωση μπορούν να συνυπάρχουν, η εκδήλωση κάθε μίας κατάστασης δεν προαπαιτεί, ούτε ταυτίζεται με την εκδήλωση της άλλης. Στα σημεία όπου αναπτύσσονται αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις, όπου αρχικά είναι ενεργοποιημένη η φλεγμονώδης απόκριση του ενδοθηλίου, παρατηρείται, δευτερευόντως, ασβέστωση της αθηρωματικής πλάκας (μικροασβεστώσεις της κάψας της και, τελικά, επασβέστωση ολόκληρης της βλάβης), ενώ, και αντίστροφα, σε σημεία ασβέστωσης του έσω χιτώνα, δευτερευόντως αναπτύσσονται αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις λόγω αιμοδυναμικών διαταραχών και τοπικής φλεγμονής. (Hjortnaes *et al.* 2013, M. Wu *et al.* 2013) Αυξημένο φορτίο αρτηριακής ασβέστωσης παρατηρείται σε άτομα με αυξημένο αθηρωματικό αγγειακό φορτίο και για τον λόγο αυτό η αγγειακή ασβέστωση, που μπορεί να ανιχνευθεί με νεότερες απεικονιστικές μεθόδους (π.χ. υπερηχογραφία, αξονική τομογραφία) έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης προχωρημένης αθηροσκληρωτικής νόσου, που με τη σειρά της θεωρείται από τους σημαντικότερους δείκτες - σημεία κινδύνου για καρδιαγγειακό συμβάν, αφού συνδέεται με την ύπαρξη ευάλωτων αθηρωματικών πλακών. (Hjortnaes *et al.* 2013, Nicoll *et al.* 2013, M. Wu *et al.* 2013) Στην περίπτωση του έσω χιτώνα αρτηριών με εναπόθεση μεταλλικών στοιχείων (ασβέστωσης) που συνυπάρχουν με αθηρωματική πλάκα, φαίνεται ότι, μικροασβεστώσεις της ινώδους κάψας είναι αυτές που επιτείνουν τον κίνδυνο αποσταθεροποίησης και ρήξης της πλάκας και, άρα, εκδήλωσης ισχαιμικού επεισοδίου (π.χ. αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίου συμβάντος) και ότι, επιπλέον, συμβαίνει ρήξη και σε αθηρωματικές αλλοιώσεις με ανύπαρκτη ασβέστωση, ενώ, αντίθετα, η έντονη ασβέστωση των αθηρωματικών αλλοιώσεων, ακόμα και όταν παρεμβαίνει στο εύρος του αυλού του αγγείου (εκτός από την περίπτωση ανάπτυξης όζου), δεν συσχετίζεται ιδιαίτερα με κίνδυνο αποσταθεροποίησης και μπορεί να δρα, πιθανώς, προστατευτικά, γεγονός που καταδεικνύει τη σύνθετη σχέση αρτηριακής ασβέστωσης, αθηρωμάτωσης και καρδιαγγειακού κινδύνου. (Hjortnaes *et al.* 2013, New *et al.* 2011, Nicoll *et al.* 2013, M. Wu *et al.* 2013)

Επιπλέον, η εκτεταμένη ασβέστωση του μέσου χιτώνα (π.χ. διαβητικοί, νεφρολογικοί ασθενείς) δεν σχετίζεται άμεσα με στένωση ή απόφραξη του αυλού των αγγείων ή με την αθηρωμάτωση, εντούτοις, λόγω τη σχέσης της με την αρτηριακή σκληρία και την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης, θεωρείται ανεξάρτητος από την αθηρωμάτωση, αν και λιγότερο

σημαντικός, παράγοντας καρδιαγγειακής νοσηρότητας και περιφερικής αγγειοπάθειας. (Burton *et al.* 2010, Carr *et al.* 2008, Fahrleitner-Pammer *et al.* 2008, New *et al.* 2011, Nicoll *et al.* 2013, M. Wu *et al.* 2013) Τόσο η ανάπτυξη αρτηριακής ασβέστωσης, όσο και η αθηροσκλήρωση, ανεξάρτητα από τη μεταξύ τους σχέση, έχουν συσχετισθεί με διαταραχές στην οστική υγεία, ειδικά με χαμηλή οστική πυκνότητα, με την ανάπτυξη οστεοπόρωσης και με την εκδήλωση οστεοπορωτικού κατάγματος, φαινόμενο που υποδηλώνει πιθανή μεταβολική σύνδεση των διαταραχών που αφορούν στα δύο αυτά συστήματα και, άρα, σύνδεση του οστικού μεταβολισμού με την καρδιομεταβολική υγεία. (Barengolts *et al.* 1998, Carr *et al.* 2008, Demer 1995, Hyder *et al.* 2007, Montalcini *et al.* 2004, Pennisi *et al.* 2004, Szulc *et al.* 2010, Tanko *et al.* 2003a)

Η ανάπτυξη της καρδιαγγειακής ασβέστωσης και η συνακόλουθη αγγειακή δυσλειτουργία είναι δυναμικές εξεργασίες που ρυθμίζονται με βάση συγκεκριμένους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και που εξελίσσονται μεν προϊούσας της ηλικίας, δεν εξαρτώνται όμως απόλυτα από αυτή, ούτε μπορεί να θεωρηθούν απαραίτητα ως μέρος μιας γενικότερης, φυσικής, ηλικιακής εκφύλισης, στα πλαίσια της οποίας θα μπορούσε να συνδεθεί και ενδεχόμενη διαταραχή του οστικού μεταβολισμού. (Hjortnaes *et al.* 2013) Η αγγειακή ασβέστωση, ιδίως του έσω χιτώνα, αναπτύσσεται ιδίως σε περιπτώσεις διαταραχής της λειτουργίας ή ενεργοποίησης κυττάρων του ενδοθηλίου, πιθανώς μέσω της συσσώρευσης λιπιδιακών σωματιδίων (αθηρωμάτωση) ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας οδηγεί σε διαταραχή του τοπικού μικροπεριβάλλοντος (στρες του ενδοθηλίου, π.χ. σε αρτηριακή υπέρταση), που, με τη σειρά του, προδιαθέτει σε προσέλκυση και ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού (μακροφάγων, Τ-λεμφοκυττάρων) (Εικόνα Γ.11.1). (Hjortnaes *et al.* 2013) Ο καταρράκτης ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού φαίνεται να επηρεάζει την ενεργοποίηση, δράση, αλλά και διαφοροποίηση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (vascular smooth muscle cells, VSMC) ή, αντίστοιχα, των διάμεσων κυττάρων της καρδιακής βαλβίδας (valvular interstitial cells, VIC), που τελικά οδηγούνται προς έναν οστεοπαραγωγικό (οστεοβλαστικό) φαινότυπο και εναποθέτουν σωματίδια αντίστοιχα με την παραγωγή οστού, αρχικώς με τη μορφή μεμονωμένων ασβεστοποιημένων σωματιδίων θεμέλιας ουσίας (calcified matrix vesicles), τα οποία αποτελούν τον πυρήνα γύρω από τον οποίο τελικά επεκτείνεται η εναπόθεση

μεταλλικών στοιχείων (Εικόνες Γ.11.1, Γ.11.2). (Hjortnaes *et al.* 2013, McCarty *et al.* 2014, New *et al.* 2011, Persy *et al.* 2009)

Σε περιπτώσεις ασβέστωσης του μέσου χιτώνα, δεν είναι απαραίτητη η αρχική δυσλειτουργία του ενδοθηλίου ούτε η εναπόθεση λιπιδιακών σωματιδίων (αθηρωματικής πλάκας), αλλά, λόγω άλλων ερεθισμάτων, π.χ. ουραιμίας, τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end-products, AGEs), παραμέτρων δηλαδή που σχετίζονται με την καρδιομεταβολική υγεία, τροποποιείται ο φαινότυπος των VSMC, ομοίως με ό,τι συμβαίνει στην ασβέστωση του έσω χιτώνα. (Burton *et al.* 2010, Nicoll *et al.* 2013, Van Campenhout *et al.* 2009) Η ασβέστωση που πραγματοποιείται μετά από τη διαφοροποίηση των VSMC/VIC προκαλεί με τη σειρά της προφλεγμονώδη απάντηση κυττάρων του ανοσοποιητικού (μακροφάγων), οπότε δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος φλεγμονής και ασβέστωσης. (Hjortnaes *et al.* 2013, Nadra *et al.* 2005, Persy *et al.* 2009) Εναλλακτικά, έχει προταθεί η απόπτωση μακροφάγων ή VSMC/VIC ως παρέχουσα τη σηματοδότηση και τα (αποπτωτικά) σωματίδια για περαιτέρω σχηματισμό μικροασβεστώσεων. (Hjortnaes *et al.* 2013, McCarty *et al.* 2014, New *et al.* 2011) Εν τέλει, η ασβέστωση εξελίσσεται, σταθεροποιείται και, πλέον, παύει να εξαρτάται από την ενεργοποίηση προφλεγμονωδών μηχανισμών, ενώ από τη στιγμή που θα παγιωθεί αποτελεί μη-αναστρέψιμη (π.χ. θεωρητικά, μέσω ελάττωσης του επιπέδου της φλεγμονής) βλάβη των αγγείων (Εικόνες Γ.11.1, Γ.11.2). (Hjortnaes *et al.* 2013, New *et al.* 2011) Η διαφοροποίηση των VSMC/VIC κυττάρων σε οστεοπαραγωγά φαίνεται να ωθείται από το runt μεταφραστικό μονοπάτι, το κατεξοχήν μονοπάτι σηματοδότησης της διαφοροποίησης μεσεγχυματικών κυττάρων προς οστεοβλάστες εντός των οστών, κύριος παράγοντας του οποίου είναι το Runx-2, που προκαλεί δέσμευση προς άωρες μορφές της οστεοβλαστικής σειράς, δηλαδή η όλη διαδικασία της οστικής ασβέστωσης συνδέεται με σηματοδοτικά μονοπάτια που κλασικά αφορούν στον οστικό μεταβολισμό. (Burton *et al.* 2010, Hjortnaes *et al.* 2013)

Στοιχεία που επιπλέον συνδέουν την αγγειακή δυσλειτουργία με τον οστικό μεταβολισμό, αφορούν σε καταστάσεις, δομές και ειδικούς κυτταρικούς πληθυσμούς που φαίνεται να διαδραματίζουν κοινό ρόλο στα δύο αυτά συστήματα (Εικόνα Γ.11.3). Η

αθηροσκλήρωση πυροδοτείται από τοπική φλεγμονώδη αντίδραση, στο ενδοθήλιο των αρτηριών, και το ίδιο ισχύει, με βάση τα προαναφερθέντα, και για την ασβέστωση, ειδικά στον έσω χιτώννα, που μπορεί μάλιστα να συνοδεύεται από ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας, ωστόσο φαίνεται ότι η συστηματική φλεγμονή συνδέεται επίσης και με την ασβέστωση του μέσου χιτώννα, ενώ, όπως είναι γνωστό, η συστηματική φλεγμονή επιδρά βλαπτικά στην παραγωγή οστού, στην οστική ανακατασκευή (αυξημένη οστική απορρόφηση) και στην οστική αντοχή. (Heymann *et al.* 2012, Hyder *et al.* 2010, New *et al.* 2011, Persy *et al.* 2009) Τα κυκλοφορούντα επίπεδα φωσφόρου, η ουραιμία και οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), που συνδέονται με οξειδωτικό στρες, προωθούν την οστεοβλαστική διαφοροποίηση των αγγειακών μεσεγχυματικών κυττάρων και δικαιολογούν τη σύνδεση αυξημένου συνολικού φορτίου αγγειακής ασβέστωσης με την ηλικία, τη χρόνια νεφρική νόσο, τον πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, τον Σακχαρώδη Διαβήτη και, κατ' επέκταση, το Μεταβολικό Σύνδρομο, καταστάσεις υψηλού καρδιομεταβολικού κινδύνου που εξάλλου συνδέονται με διαταραχές του οστικού μεταβολισμού και αναντίστοιχης λειτουργίας των οστεοπαραγωγών και οστεοαπορροφητικών κυττάρων εντός του οστού. (Barengolts *et al.* 1998, Burton *et al.* 2010, Heymann *et al.* 2012, Manghat *et al.* 2011, McCarty *et al.* 2014, Pirro *et al.* 2011) Αντίθετα, το μαγνήσιο, πιθανώς λόγω της παρεμπόδισης εντερικής απορρόφησης φωσφόρου από τον οργανισμό αλλά και με απευθείας επίδραση επί των VSMC/VIC, αντιοξειδωτικές ουσίες και η επάρκεια σε βιταμίνη K και D, που συνδέονται με περιορισμό του οξειδωτικού στρες και έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, φαίνεται να έχουν ευνοϊκή επίδραση και να περιορίζουν το φαινόμενο της αγγειακής ασβέστωσης, ενώ ευνοϊκή είναι η επίδρασή τους και στον οστικό μεταβολισμό. (McCarty *et al.* 2014, Zagura *et al.* 2011)

Σε όλες τις προφλεγμονώδεις καταστάσεις που συνοδεύονται από αγγειακή δυσλειτουργία, σημαντική φαίνεται να είναι η διαμεσολάβηση ενεργοποιημένων μακροφάγων, που τροποποιούν (επιτείνουν) την εναπόθεση ασβεστίου ενδαγγειακά, αλλά και τον οστικό μεταβολισμό (υπέρ της οστικής απορρόφησης). (Heymann *et al.* 2012) Επιπλέον, τα γηραιότερα κύτταρα VSMC/VIC, τα οποία εξάλλου συνδέονται με την έκθεση σε αθροιστικά αυξημένα επίπεδα ROS και σε καταστάσεις φλεγμονής, φαίνεται να υπερκεφράζουν παράγοντες όπως το Runx-2, αλλά και ALP και κολλαγόνο τύπου I, που μαρτυρούν εκτροπή

προς οστεοβλαστική διαφοροποίηση και εναπόθεση ασβέστωσης, αγγειακά αλλά και σε περιπτώσεις εκφύλισης χόνδρων, συνδέοντας τη διαδικασία αυτή με τη βιολογική εκφύλιση, με το καρδιαγγειακό σύστημα και τον σκελετό. (Burton *et al.* 2010) Επομένως, η φλεγμονή και η συνακόλουθη έκθεση σε οξειδωτικό στρες μπορεί να αποτελεί το μηχανισμό σύνδεσης αγγειακής δυσλειτουργίας και διαταραχών του οστικού μεταβολισμού και, άρα, να συνδέει την καρδιομεταβολική και την οστική υγεία.

Μια επιπλέον, πιο άμεση, κυτταρική σύνδεση οστικής υγείας και αγγειακής ασβέστωσης αποτελεί η παρατήρηση ότι κυκλοφορούντα, πρόδρομα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς (Osteoprogenitor cells, OPC), τα οποία εκφράζουν μόρια σχετιζόμενα με τον οστικό σχηματισμό, όπως ALP, οστεοκαλσίνη, αλλά και επιφανειακούς δείκτες σχετιζόμενους με την αιμοποιητική και ενδοθηλιακή σειρά προδρόμων κυττάρων (CD34), κύτταρα που θεωρούνται ότι δρουν ευνοϊκά για το σχηματισμό οστού, σε περιπτώσεις έντονου οστικού μεταβολισμού, και που τα κυκλοφορούντα επίπεδά τους αυξάνονται στην εμμηνόπαυση και την οστεοπόρωση, επίσης αυξάνονται σε περιπτώσεις έντονης αρτηριακής ασβέστωσης. (Pirro *et al.* 2011) Τα κύτταρα OPC θεωρείται ότι μπορεί να διηθήσουν το αγγειακό ενδοθήλιο και, πιθανώς, να συνεισφέρουν στην εναπόθεση μεταλλικών στοιχείων, παρόμοια με τη διαδικασία που ακολουθούν τα VSMC μετά από την οστεοβλαστική τους διαφοροποίηση, άρα, θεωρητικά, τα OPC μπορεί να αυξάνονται (αντιρροπιστικά) σε περιπτώσεις διαταραχών του οστικού μεταβολισμού (οστεοπόρωση) και παράλληλα να δρουν επιβαρυντικά στο αγγειακό ενδοθήλιο, συνδέοντας άμεσα την οστική με την καρδιαγγειακή υγεία. (Pirro *et al.* 2011) Περαιτέρω, φαίνεται ότι και μπορεί και οι κυκλοφορούσες οστεοκλάστες να διαδραματίζουν ρόλο στην αγγειακή ασβέστωση, αφού η παρουσία αυτών επί των αγγείων θεωρείται ότι μπορεί εν μέρει να έχει προστατευτικά αποτελέσματα για την εναπόθεση μεταλλικών στοιχείων, καθότι τα κύτταρα αυτά σχετίζονται με απορρόφηση οστού και, άρα, πιθανώς και των ασβεστώσεων, η υπέρμετρη όμως ενεργοποίηση αυτών (π.χ. σε οστεοπορωτική νόσο) έχει υποτεθεί ότι επιτείνει την ασβέστωση ενδαγγειακά, συνδέοντας με αυτόν τον τρόπο τον οστικό μεταβολισμό με την αγγειακή δυσλειτουργία. (Persy *et al.* 2009, M. Wu *et al.* 2013)

Εξάλλου, έχει υποτεθεί ότι τροποποιήσεις στην ομοιόσταση των μεταλλικών στοιχείων (κυρίως του ασβεστίου) εκ του σκελετού μπορεί άμεσα να έχουν επίδραση στο φαινόμενο της αγγειακής ασβέστωσης και ότι η παρεμπόδιση της απώλειας οστικής μάζας και ο επακόλουθος περιορισμός των κυκλοφορούντων επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου, λόγω περιορισμού της οστικής απορρόφησης, στερούν το υπόβαθρο για εναπόθεση ασβεστώσεων στο αγγειακό δίκτυο, με αποτέλεσμα τη βελτίωση και τον περιορισμό της αγγειακής ασβέστωσης (και άρα, πιθανώς συνακόλουθα, και της αθηρωμάτωσης). (Barengolts *et al.* 1998, Persy *et al.* 2009) Τα επίπεδα ασβεστίου και, κυρίως, ο λόγος φωσφόρου προς πυροφωσφορικά φαίνεται να επιδρούν τοπικά, επηρεάζοντας τον βαθμό της εναπόθεσης ασβεστώσεων στα αγγεία. (Persy *et al.* 2009, Rautiainen *et al.* 2013, Rousiere 2010, M. Wu *et al.* 2013) Δεν είναι ωστόσο σαφής ο βαθμός στον οποίο τροποποίηση του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής (πολύ χαμηλός ή, αντίθετα, πολύ υψηλός ρυθμός ανακατασκευής, π.χ. στην εμμηνόπαυση) επηρεάζει το αποτέλεσμα των (πιθανώς) πλεοναζόντων κυκλοφορούντων επιπέδων μεταλλικών στοιχείων σε αγγειακές παραμέτρους και εάν τροποποιήσεις του ρυθμού αυτού, με τις αλλαγές που επιφέρουν στην ομοιόσταση μεταλλικών στοιχείων, αντιστοιχούν σε μεταβολή σε καρδιαγγειακές παραμέτρους, ενώ, δοθέντων επιβαρυντικών συνθηκών (οξειδωτικό στρες, εμμηνόπαυση, συστηματική νόσος) που αφορούν σε φλεγμονή, που εξάλλου διαιωνίζει αμφότερες τις διαταραχές των δύο συστημάτων (απώλεια οστού και αγγειακή βλάβη), η επίδραση της ομοιόστασης του ασβεστίου μπορεί να είναι περισσότερο εκσεσημασμένη. (New *et al.* 2011, Persy *et al.* 2009)

Οι κυτοκίνες του συστήματος OPG/RANK/RANKL, που κατεχοχόν διαδραματίζουν ρόλο στην οστική ανακατασκευή και στη ρύθμιση του ρυθμού και της κατεύθυνσής της, κυρίως μέσω ενεργοποίησης και διαφοροποίησης (RANKL) ή, αντίθετα, παρεμπόδισης (OPG) των οστεοκλαστών, φαίνεται να κατέχουν σημαντική θέση και στο φαινόμενο της αγγειακής ασβέστωσης, αθηρωμάτωσης και δυσλειτουργίας, με τα (συστηματικά και τοπικά) επίπεδα OPG να συνδέονται ποσοστικά με την αγγειακή ασβέστωση και την αθηροσκλήρωση, και τα επίπεδα RANKL να αυξάνονται κυρίως σε περιπτώσεις εγκατεστημένης ασβεστοποιούς βλάβης ή ασταθούς αθηρωματικής πλάκας. (Kiechl *et al.* 2006, Scialla *et al.* 2011, Van Campenhout *et al.* 2009, M. Wu *et al.* 2013) Ενώ ο παράγοντας RANKL παράγεται κυρίως από κύτταρα του

ανοσοποιητικού ή κύτταρα δρώντα προφλεγμονωδώς (T λεμφοκύτταρα, ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα) και κανονικά δεν είναι ανιχνεύσιμος στα ανθρώπινα αγγεία, και, αντίστοιχα, ο υποδοχέας του, RANK, εκφράζεται σε κύτταρα της μονοκυτταρικής / οστεοκλαστικής σειράς, και άρα τα επίπεδα RANKL/RANK μάλλον συνδέονται με το (τοπικό) επίπεδο φλεγμονής ενδαγγειακά, η OPG παράγεται από πλειάδα κυττάρων, μεταξύ των οποίων τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα VSMC, ακόμα και σε περιπτώσεις υποκλινικής αθηροσκλήρωσης ή και φυσιολογικού ενδοθηλίου, ενώ η αύξηση των επιπέδων OPG φαίνεται να συνδέεται ποσοτικά και, πιθανότατα, αιτιολογικά με το φαινόμενο της καρδιαγγειακής ασβέστωσης και της επαγόμενης αρτηριακής σκληρίας, ανεξάρτητα από έτερους συγχυτικούς παράγοντες κινδύνου, ακόμα και από διαταραχές στον οστικό μεταβολισμό (π.χ. οστική πυκνότητα) (Εικόνα Γ.11.4). (Kiechl *et al.* 2006, Scialla *et al.* 2011, Van Campenhout *et al.* 2009)

Μια πιθανή εξήγηση σχετικά με τα αυξημένα επίπεδα OPG σε αγγειακή δυσλειτουργία είναι ότι ο παράγοντας αυτός παράγεται αντιρροπιστικά και προστατευτικά, ώστε να μετριασθεί ο ήδη ενεργοποιημένος φαύλος κύκλος της φλεγμονής - αθηροσκλήρωσης - ασβέστωσης και να παρεμποδιστεί η κυτταρική απόπτωση, αφού η OPG κατά πρώτον φαίνεται να συνδέεται αιτιολογικά με ελάττωση των επιπέδων και παρεμπόδιση της ALP (η οποία δρα οστεοποιητικά και υπέρ της διαφοροποίησης σε οστεοβλάστες) και, άρα, διαταράσσεται και αποσυνδέεται ο προαναφερθείς φαύλος κύκλος, η δε OPG φαίνεται να μετριάξει την προσέλκυση και ενεργοποίηση των μακροφάγων, και, άρα, να μετριάξει την προφλεγμονώδη απόκριση, ενώ η OPG επίσης διαθέτει αντιαποπτωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (παρεμποδίζει τον RANKL αλλά και το σηματοδοτικό μονοπάτι TRAIL, TNF-related apoptosis-inducing ligand) και άρα μπορεί να προστατεύει από αγγειακή δυσλειτουργία, μιας και η απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και των VSMC/VIC πιθανώς συνδέεται με την ανάπτυξη φλεγμονής του ενδοθηλίου, παροχής ασβεστοποιών πυρήνων (αποπτωτικά σωματίδια) και αποσταθεροποίησης αθηρωματικών πλακών. (Heymann *et al.* 2012, Scialla *et al.* 2011, Van Campenhout *et al.* 2009, M. Wu *et al.* 2013) Εξάλλου, η παντελής έλλειψη OPG σε γενετικά μεταλλαγμένα (knock-out) πειραματόζωα έχει συσχετισθεί με οστεοπόρωση και, παράλληλα, αυξημένη αγγειακή ασβέστωση, ιδίως του μέσου χιτώνα, ανεξάρτητα από την ύπαρξη αθηροσκλήρωσης, την οποία επίσης επιβαρύνει (επιτείνει ιδίως τις ασβεστώσεις επί

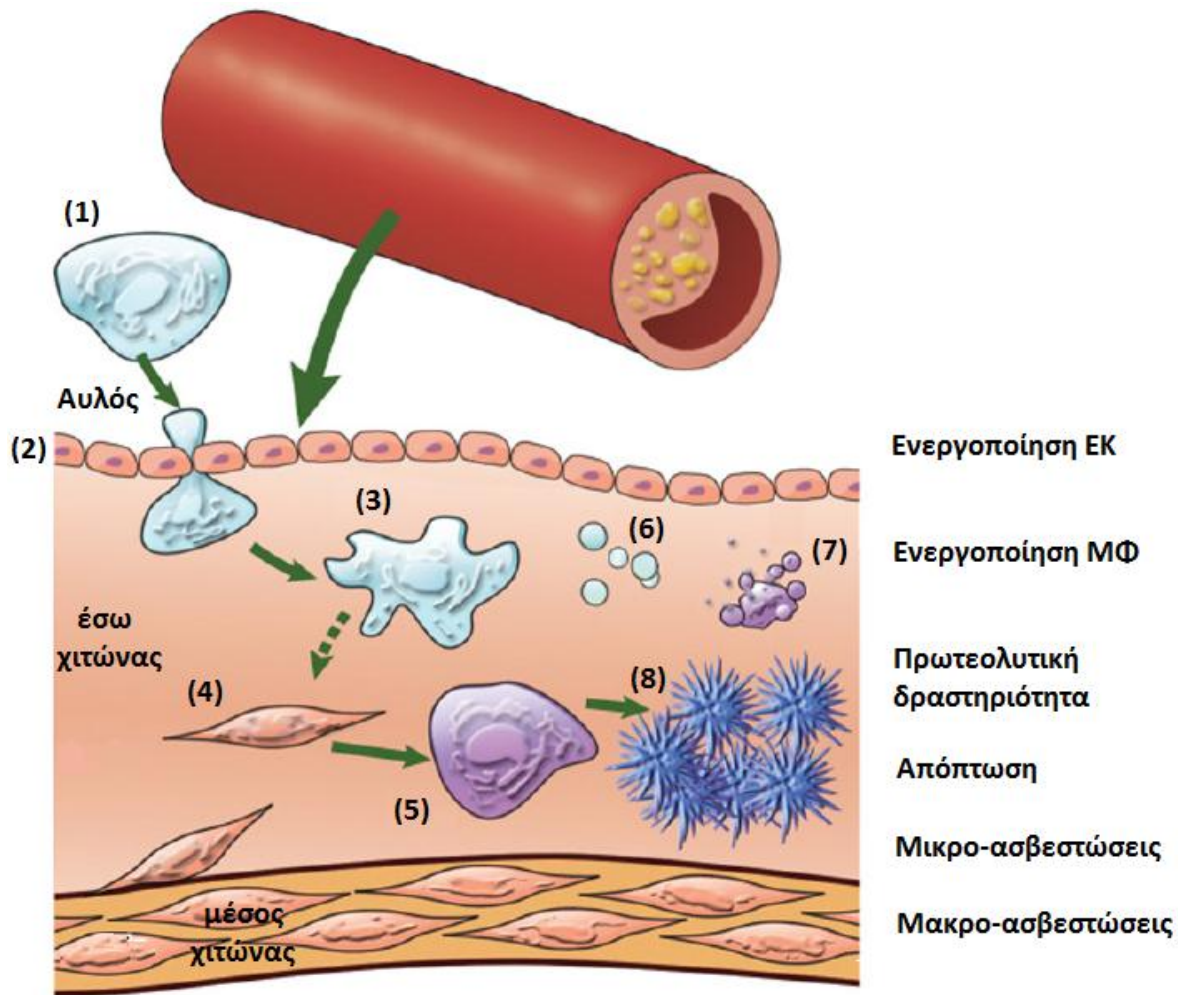
των αθηρωματικών πλακών του έσω χιτώνα), πιθανότατα ως επακόλουθο του προαναφερθέντος κύκλου ασβέστωση - φλεγμονή - αθηροσκλήρωση τον οποίο και ενεργοποιεί, γεγονός που επισημαίνει την εμπλοκή και τον πιθανό προστατευτικό ρόλο της OPG στην αγγειακή δυσλειτουργία (ιδίως στην αγγειακή ασβέστωση) και στη σύνδεση οστικού και καρδιαγγειακού μεταβολισμού, με ευνοϊκά αποτελέσματα και στα δύο συστήματα. (Heymann *et al.* 2012, Scialla *et al.* 2011, Van Campenhout *et al.* 2009) Επιπλέον, τα επίπεδα OPG συνδέονται θετικά με την ύπαρξη Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2, πιθανώς στα πλαίσια αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης (που γενικά θεωρείται ότι δρα ελαττώνοντας τα επίπεδα OPG), γεγονός που τονίζει επιπλέον μια πιθανή σύνδεση οστικής και καρδιομεταβολικής υγείας. (Malliga *et al.* 2011, Nabipour *et al.* 2010)

Μια λιγότερο πιθανή εξήγηση αύξησης των επιπέδων OPG σε άτομα με αγγειακή δυσλειτουργία θα ήταν η OPG να σχετίζεται επιβαρυντικά με την καρδιαγγειακή ασβέστωση και την αθηροσκλήρωση, αφού επίσης φαίνεται να προκαλεί αύξηση της έκφρασης προσκολλητικών μορίων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, γεγονός που προδιαθέτει σε τοπική διήθηση από κύτταρα του ανοσοποιητικού και αθηροσκλήρωση - ασβέστωση, ενώ, εμποδίζοντας τις δράσεις του RANKL, επίσης παρεμποδίζει την συνεπαγόμενη (προστατευτική) δράση της eNOS στη σύνθεση NO, που δρα αγγειοπροστατευτικά. (Van Campenhout *et al.* 2009) Εξάλλου, μπορεί η παρουσία της OPG απλώς να επισημαίνει την αύξηση του κυτταρικού πληθυσμού των οστεοπαραγωγών κυττάρων (οστεοβλαστών) και τη διήθηση από το ανοσοποιητικό, σε αγγεία όπου η διαδικασία της ασβέστωσης βρίσκεται εν εξελίξει και, άρα, να αποτελεί απλό βιοδείκτη του φαινομένου της φλεγμονής και της εναπόθεσης μεταλλικών στοιχείων, με τα οποία φαίνεται να συσχετίζεται αρκετά ικανοποιητικά και ποσοτικά. (Scialla *et al.* 2011, Van Campenhout *et al.* 2009) Τέλος, το ανιχνευόμενο RANKL (επί των αγγείων) φαίνεται να εντοπίζεται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία που περιβάλλει συσσωρεύσεις ασβεστοποιημένων στοιχείων και τα επίπεδα RANKL, στο αίμα ή επί των αγγείων, αυξάνονται σε περιπτώσεις έντονης, εγκατεστημένης βλάβης (ασβέστωσης, αθηρωμάτωσης) και έχουν συσχετισθεί κυρίως με αποσταθεροποίηση των αγγειακών βλαβών, πιθανώς λόγω της υπερδιήθησης από κύτταρα του ανοσοποιητικού και της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου, με άγνωστη, αλλά πιθανώς επιβαρυντική, περαιτέρω εμπλοκή επί του όλου φαινομένου, ενώ ο

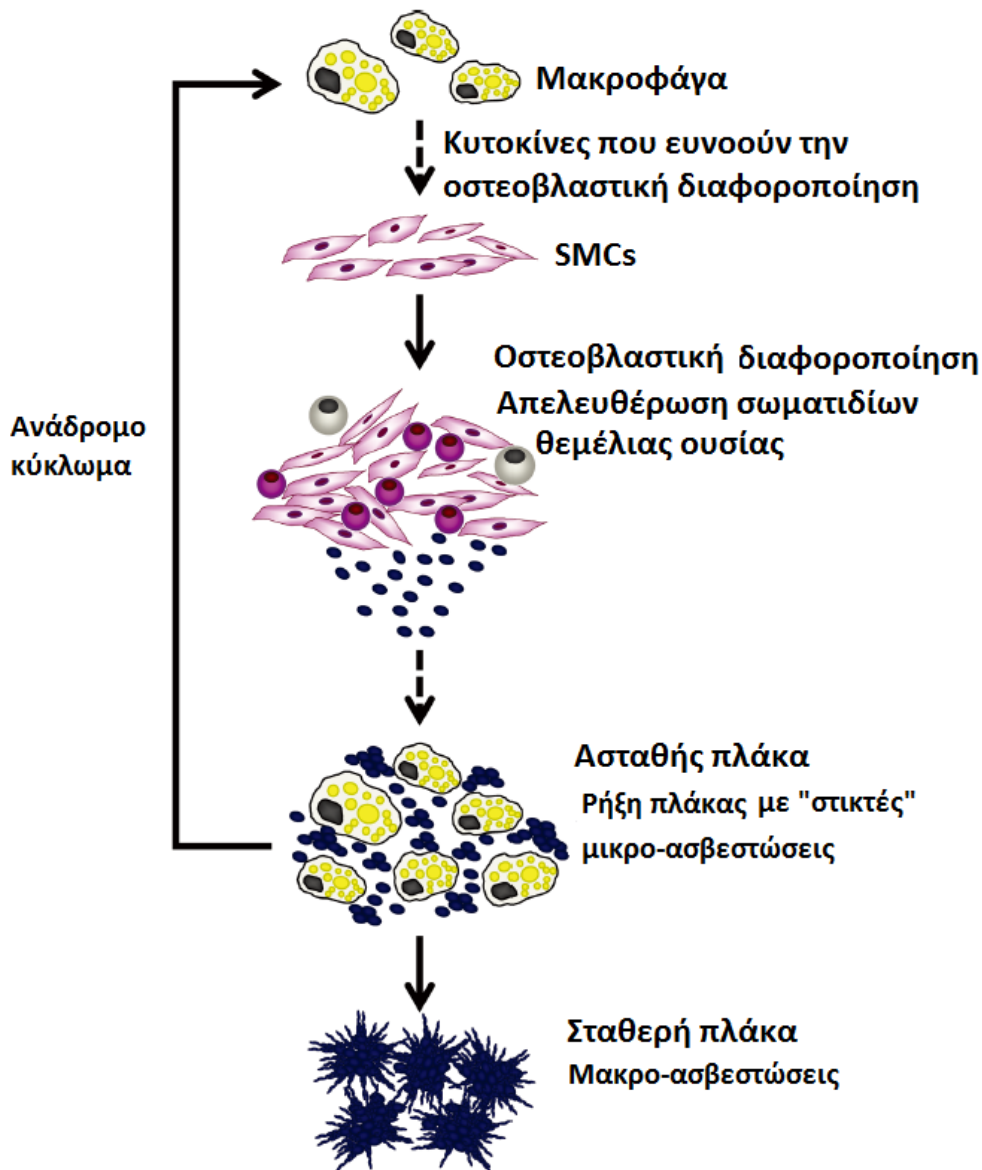
παράγοντας RANKL μπορεί επίσης να αποτελεί απλό βιοδείκτη της όλης αυτής κατάστασης. (Kiechl *et al.* 2006, Van Campenhout *et al.* 2009, M. Wu *et al.* 2013)

Γενικά, η λειτουργία του συστήματος OPG/RANK/RANKL, κατεχοχόν ρυθμιστικού συστήματος του οστικού μεταβολισμού, ως προς την αγγειακή δυσλειτουργία (ασβέστωση, αθηροσκλήρωση) μπορεί να αποτελεί συνδεδετικό μηχανισμό με τη διαδικασία οστικού σχηματισμού, στην οποία εξάλλου προσομοιάζει. Η επίδραση των ίδιων συστηματικών παραγόντων (π.χ. φλεγμονή, οξειδωτικό στρες) φαίνεται να έχει διαφορετική απάντηση στο αγγειακό δίκτυο (εναπόθεση ασβεστώσεων) και στον σκελετό (απορρόφηση οστού), αντίστοιχα ενεργοποιώντας ή απενεργοποιώντας τη διαφοροποίηση προς οστεοπαραγωγά κύτταρα, πιθανότατα μέσω του συστήματος OPG/RANK/RANKL. (Van Campenhout *et al.* 2009) Το αυξημένο πηλίκιο OPG/RANKL στα αγγεία, που παρατηρείται σε μεγάλη ηλικία και μετά την παύση της ωθητικής λειτουργίας (σε πειραματόζωα), έρχεται σε αντίθεση με το ελαττωμένο πηλίκιο OPG/RANKL εντός των οστών στους ίδιους οργανισμούς, που, όπως είναι γνωστό, καταλήγει σε απορρόφηση οστού, ενώ φαίνεται ότι η τροποποίηση της αναλογίας των δύο παραγόντων επηρεάζεται από τη δράση του παράγοντα TFG-β (transforming growth factor β), που δρα αντίστροφα (αυξάνει το πηλίκιο στο οστό, το ελαττώνει στα αγγεία) για τα 2 συστήματα, ή από τοπική επίδραση προφλεγμονωδών κυτοκινών. (Heymann *et al.* 2012, Persy *et al.* 2009, Van Campenhout *et al.* 2009) Οι αναλογίες των κυτοκινών OPG/RANKL έχουν μεγάλη σημασία για τη λειτουργία των δύο συστημάτων, δηλαδή του σκελετού και του καρδιαγγειακού, αλλά τα επίπεδά τους διαφοροποιούνται ανάλογα με το σημείο στο οποίο μετρώνται και ανάλογα με πιθανές τοπικές επιρροές, γεγονός που καταδεικνύει τη σημασία των συστηματικών, ορμονικών και τοπικών επιδράσεων και συνθηκών για το τελικό αποτέλεσμα σε κάθε όργανο και ιστό. (Heymann *et al.* 2012, Kiechl *et al.* 2006, Van Campenhout *et al.* 2009) Το σύστημα OPG/RANK/RANKL μπορεί να συνδέει τον καρδιαγγειακό και τον οστικό μεταβολισμό, ενώ διαταραχές στις αναλογίες OPG/RANK/RANKL μπορεί να συνδέονται αιτιολογικά με διαταραχές στα δύο συστήματα, πιθανώς αποτελώντας μηχανισμό στον οποίο οφείλεται η μεταξύ τους αλληλεπίδραση.

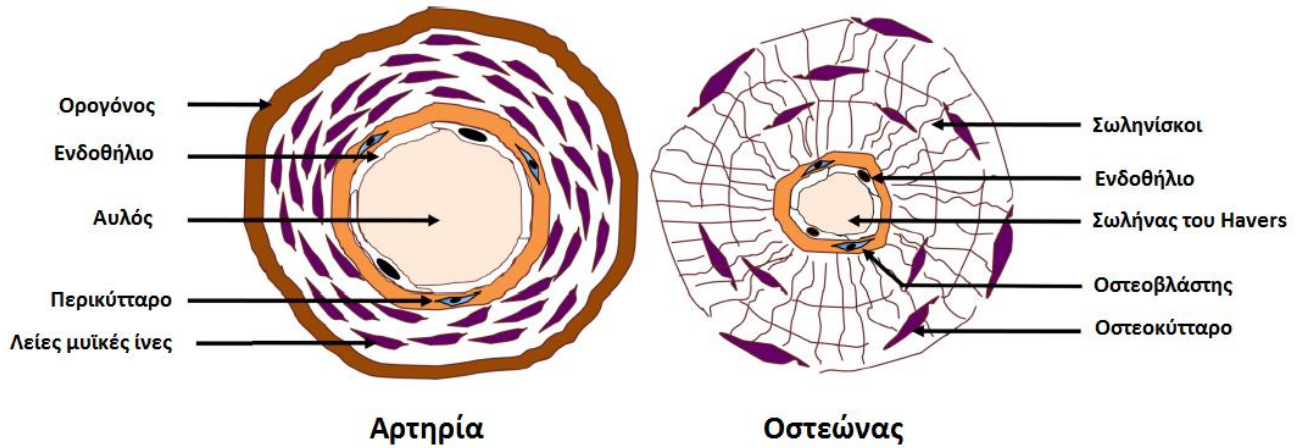
Συμπερασματικά, η ασβέστωση των αγγείων και των καρδιακών βαλβίδων, αλλά και η αθηροσκλήρωση, καταστάσεις που οδηγούν σε αγγειακή δυσλειτουργία, αρτηριακή υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμικές εκδηλώσεις και καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, αποτελούν διαδικασίες στις οποίες συμμετέχουν κύτταρα του ανοσοποιητικού και ενδοθηλιακής και μεσεγχυματικής (VSMC, VIC) προέλευσης κύτταρα, που προάγουν την εναπόθεση μεταλλικών στοιχείων επί της επιφάνειας των αγγείων, κυρίως σε προφλεγμονώδεις καταστάσεις ενεργοποίησης των κυττάρων του ανοσοποιητικού και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μέσω σηματοδοτικών μονοπατιών που αφορούν σε οστεοβλαστική διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων. (Hjortnaes *et al.* 2013, McCarty *et al.* 2014) Ειδικά το σύστημα κυτοκινών OPG/RANK/RANKL, πέραν της οστικής ανακατασκευής με την οποία εν γένει έχει ισχυρά συσχετισθεί, φαίνεται να ρυθμίζει λειτουργίες που αφορούν το ενδοθήλιο, το σχηματισμό ασβεστώσεων και τη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας. (Heymann *et al.* 2012) Εν γένει, είναι σαφές ότι οι κυτταρικοί πληθυσμοί που κατεχοχόν εμπλέκονται στο φαινόμενο της αγγειακής δυσλειτουργίας (κύτταρα του ανοσοποιητικού, οστεοπαραγωγά κύτταρα) προσομοιάζουν ή ταυτίζονται με κυτταρικούς πληθυσμούς που ρυθμίζουν το φαινόμενο της οστικής ανακατασκευής και ότι κοινά σηματοδοτικά, ορμονικά και μοριακά μονοπάτια ομοιόστασης πιθανότατα ρυθμίζουν λειτουργίες του μεταβολισμού και στα δύο αυτά συστήματα (καρδιαγγειακό, σκελετικό), με αποτέλεσμα την μεταξύ τους σύνδεση. (Persy *et al.* 2009, Pirro *et al.* 2011) Συνεπώς, η αγγειακή δυσλειτουργία μπορεί να αποτελεί ενδιάμεσο μηχανισμό σύνδεσης του καρδιομεταβολικού κινδύνου με διαταραχές της οστικής υγείας, ειδικά δε με την εκδήλωση οστεοπόρωσης.



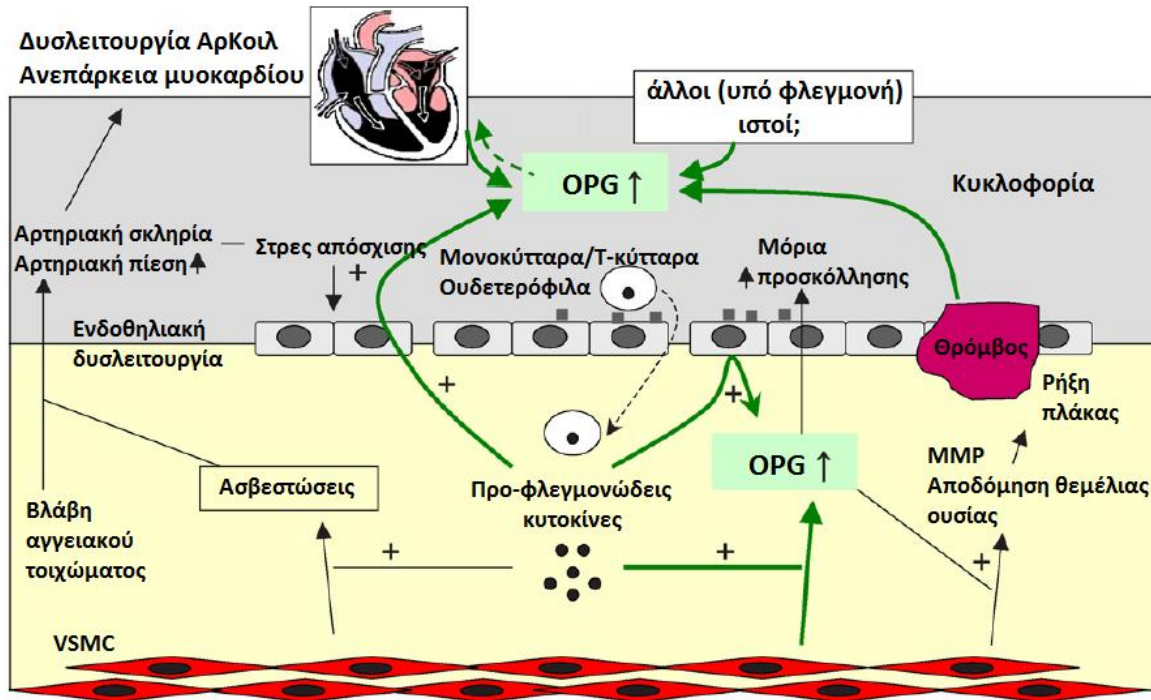
Εικόνα Γ.11.1. Αλληλουχία φαινομένου αγγειακής ασβέστωσης. Το φαινόμενο ξεκινά μετά από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ή/και φλεγμονή και καταλήγει σε ασβεστώσεις. Προ-φλεγμονώδη μονοκύτταρα (1) προσκολλώνται σε συγκεκριμένο σημείο μέσω ενεργοποιημένων / τραυματισμένων ενδοθηλιακών κυττάρων (ΕΚ). Η ενεργοποίηση των ΕΚ προκαλεί έκφραση μορίων προσκόλλησης, όπως VCAM-1 (2). Η προκαλούμενη συσσώρευση μακροφάγων (ΜΦ) (3) καταλήγει σε απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως μεταλλοπρωτεασών και καθεψινών, που προάγουν τη διαφοροποίηση των αγγειακών SMCs (Smooth Muscle Cells, κύτταρα λείων μυϊκών ινών) (4) σε οστεοβλάστες (5). Τα κύτταρα αυτά διαθέτουν οστεοπαραγωγική δραστηριότητα και εναποθέτουν σωματίδια θεμέλιας ουσίας, που τελικά αποτελούν τον πυρήνα για μικρο-ασβεστώσεις (6), ενώ η απόπτωσή τους (7) επίσης μπορεί να αποτελέσει ερέθισμα για εναπόθεση ασβεστώσεων. Τελικά, οι μικρο-ασβεστώσεις επεκτείνονται (8) και μπορεί να καταλήξουν σε μακρο-ασβεστώσεις. (Hjortnaes *et al.* 2013)



Εικόνα Γ.11.2. Ο ρόλος της φλεγμονής στον σχηματισμό αθηροσκληρωτικών ασβεστώσεων. Τα μακροφάγα, εκκρίνοντας κυτοκίνες, ευνοούν τη διαφοροποίηση προς οστεοβλαστικό φαινότυπο και απελευθέρωση σωματιδίων θεμέλιας ουσίας εκ των SMC (Smooth Muscle Cells, κύτταρα λείων μυϊκών ινών) στα αγγεία. Τα σωματίδια θεμέλιας ουσίας λειτουργούν ως πυρήνες ασβέστωσης και ευνοούν τον σχηματισμό μικρο-ασβεστώσεων. Ο συνδυασμός χρόνιας φλεγμονής και ασβεστώσεων οδηγεί σε σχηματισμό ασταθών πλακών με «στικτές» μικρο-ασβεστώσεις, που δύνανται να υποστούν ρήξη. Ανάδρομο κύκλωμα οδηγεί την εξέλιξη των αγγειακών ασβεστώσεων. Οι ασβεστώσεις δύνανται να επεκτείνονται σε μακρο-ασβεστώσεις και, με τον τρόπο αυτό, οι πλάκες να σταθεροποιούνται (ελαττωμένος κίνδυνος ρήξης). (New *et al.* 2011)



Εικόνα Γ.11.3. Σχηματική απεικόνιση σύγκριση ανατομικών δομών αρτηρίας και οστεώνα: και στις δύο περιπτώσεις υπάρχει διάταξη γύρω από κεντρικό αυλό, που περιβάλλεται από μονό ενδοθηλιακό στρώμα κυττάρων. Εξωτερικά, αυτό το στρώμα περικλείεται από βασική μεμβράνη που στεγάζει ανώριμα μεσεγχυματικά κύτταρα. Στις αρτηρίες, τα μεσεγχυματικά κύτταρα αυτά αντιστοιχούν σε περικύτταρα ή κύτταρα λείων μυϊκών ινών, ενώ στον οστεώνα αντιστοιχούν σε πρόδρομους οστεοβλάστες, τα οποία, υπό κατάλληλα ερεθίσματα, μπορούν να δράσουν οστεοπαραγωγικά. (Tintut *et al.* 2014)



Εικόνα Γ.11.4. Πιθανές καταβολές της OPG σε σχέση με την αγγειακή δυσλειτουργία. Η σύνθεση OPG από τα VSMC και τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενισχύεται από προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες και μπορεί να αντικατοπτρίζει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Επιπλέον, η πιθανή επερχόμενη ανεπάρκεια του μυοκαρδίου, η ρήξη (αθηρωματικής) πλάκας και άλλοι ιστοί που φλεγμαίνουν, μπορεί να συνεισφέρουν στα αυξημένα επίπεδα OPG στην κυκλοφορία. ΑρΚοιλ: Αριστεράς Κοιλίας, MMP: Μεταλλοπρωτεάσες θεμέλιας ουσίας (Matrix Metalloproteases), OPG: Osteoprotegerin, VSMC: Vascular Smooth Muscle Cells. (Van Campenhout *et al.* 2009)

Γ.12 Ορμονική σύνδεση μεταβολισμού οστών και ενέργειας

Η καρδιομεταβολική και η οστική φυσιολογία, όπως και κάθε άλλη οργανική λειτουργία, βρίσκονται σε διαρκή ρύθμιση από πληθώρα ενδοκρινικών και παρακρινικών διαδικασιών. Διαταραχές που αφορούν σε νοσήματα του καρδιαγγειακού και του μεταβολισμού θρεπτικών συστατικών, αλλά και στην οστική υγεία, ειδικά δε στην εμφάνιση οστεοπόρωσης ή σε μεταβολές του ρυθμού οστικής ανακατασκευής, σχετίζονται με διαταραχές στην ενδοκρινική λειτουργία διαφόρων οργάνων, πολλά από τα οποία είναι κοινά για την καρδιομεταβολική και την σκελετική σφαίρα, όπως για παράδειγμα προβλήματα που σχετίζονται με την έκκριση της παραθυρεοειδούς ορμόνης, με τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου, των γονάδων και των επινεφριδίων. Επιπλέον, διαταραχές στην έκκριση και στη σηματοδοτική λειτουργία της ινσουλίνης, παράγοντα που κατεξοχήν υπεισέρχεται σε διαταραχές που αφορούν στην καρδιομεταβολική υγεία, φαίνεται να επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό και την οστική πυκνότητα. (Thraill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010a) Ακόμα πιο σημαντικό, ωστόσο, φαίνεται να είναι το φαινόμενο της δημιουργίας ενός αμφίδρομου «κυκλώματος» (loop) επικοινωνίας μεταξύ καρδιομεταβολικής και οστικής λειτουργίας, όπου ορμόνες που σχετίζονται με το ένα μέρος της εξίσωσης επιδρούν τροποποιητικά στο άλλο και αντίστροφα, με αποτέλεσμα την άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο συστημάτων, μηχανισμού που προφανώς θα μπορούσε να ερμηνεύσει και την αιτιολογική σύνδεση μεταξύ καρδιομεταβολικών παραμέτρων και οστικού μεταβολισμού. (Motyl *et al.* 2012, Reid 2010, Wei *et al.* 2010) Ορμόνες που φαίνεται να συμμετέχουν στην αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιομεταβολικής και οστικής φυσιολογίας είναι, κατεξοχήν, οι αδιποκίνες (κυρίως η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη), εκ της σφαίρας του ενεργειακού ισοζυγίου, και η οστεοκαλσίνη, εκ της σφαίρας του οστικού μεταβολισμού. (Biver *et al.* 2011, N. K. Lee *et al.* 2008, Motyl *et al.* 2010, Ruscica *et al.* 2012, Wei *et al.* 2010) Τέλος, η παράλληλη ρύθμιση τόσο της καρδιομεταβολικής όσο και της οστικής υγείας φαίνεται να ολοκληρώνεται από νευροενδοκρινικές λειτουργίες, στις οποίες συμμετέχει και το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. (Mouslech *et al.* 2009, Takeda 2009)

Όπως ήδη αναφέρθηκε σε προηγούμενο εδάφιο, νοσηρότητες που αφορούν στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου (κυρίως ο υπερθυρεοειδισμός), των παραθυρεοειδών

αδένων (υπερπαραθυρεοειδισμός) και του άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων (π.χ. σύνδρομο Cushing, φαιοχρωμοκύττωμα, πρωτοπαθής αλδοστερονισμός) συνδέονται με ταυτόχρονη δυσμενή επίδραση στην καρδιομεταβολική και στην οστική υγεία, με εκδήλωση διαταραχών του μεταβολισμού γλυκόζης, με καρδιαγγειακά νοσήματα και με διαταραχές του οστικού μεταβολισμού και της οστικής πυκνότητας. (Bertorini *et al.* 2014, Danzi *et al.* 2014, David *et al.* 2010, Del Fattore *et al.* 2010, Pimenta *et al.* 2012, Tomaschitz *et al.* 2014, Waung *et al.* 2012, Williams 2013, Wojcicka *et al.* 2013) Ειδικά για τον υπερπαραθυρεοειδισμό, που συνδέεται, έστω και σε υποκλινικό επίπεδο, με τη μεγάλη ηλικία αλλά, εκ των καρδιομεταβολικών παραμέτρων, και με την παχυσαρκία, πιθανώς δευτερογενώς λόγω ανεπαρκών κυκλοφορούντων επιπέδων βιταμίνης D, υπάρχει ισχυρή σύνδεση με φαινόμενα οστικής απορρόφησης και, άρα, οστεοπόρωσης (ο υποκλινικός υπερπαραθυρεοειδισμός θεωρείται ένας από τους κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς πρόκλησης της «γεροντικής», τύπου II, πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης), αλλά και αγγειακής δυσλειτουργίας (ασβέστωσης) και καρδιαγγειακών εκδηλώσεων, προσθέτοντας συνεπώς έναν κρίκο στην ορμονική αλυσίδα παράλληλης ρύθμισης (αλλά και αλληλεπίδρασης, π.χ. σε παχύσαρκα άτομα) οστικής και καρδιομεταβολικής φυσιολογίας. (Bouvard *et al.* 2011, Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Feng *et al.* 2011, Pacifici 2010, Renzaho *et al.* 2011, Soares *et al.* 2012, Syed *et al.* 2010) Διαταραχές στη λειτουργία των γονάδων, αλλά και η κατά τα άλλα φυσική διαδικασία της εμμηνόπαυσης και της παύσης της ωοθηκικής λειτουργίας στις γυναίκες, φαινόμενο που αναλύεται ως προς τις επιπτώσεις του σε οργανικό επίπεδο σε επόμενη παράγραφο, επίσης παίζουν μεγάλο ρόλο στην καρδιομεταβολική και την οστική υγεία, με δυσμενή αποτελέσματα σε αμφότερα τα συστήματα όταν υφίστανται χαμηλά επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων. (Cignarella *et al.* 2010, Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Wellons 2011)

Σχετικά με διαταραχές στην έκκριση και λειτουργία της ινσουλίνης, ορμόνης που δρα κατεξοχήν στη ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού, στη διαχείριση των υδατανθράκων και των λιπιδίων, αλλά και των πρωτεϊνών (αμινοξέων), και που, πρωτίστως, σχετίζεται με την ύπαρξη Σακχαρώδους Διαβήτη, την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου και, άρα, εν γένει την καρδιομεταβολική υγεία, φαίνεται ότι σημαντική είναι η δράση της και ως προς τον οστικό

μεταβολισμό. (Thrailkill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010a) Η ινσουλίνη αποτελεί απαραίτητο παράγοντα για την φυσιολογική οστική αύξηση, όπως φαίνεται από διαταραχές στην σκελετική ανάπτυξη σε νεαρά άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, όπου η παρεμπόδιση της φυσιολογικής ανάπτυξης των οστών αποδίδεται, μεταξύ άλλων, σε διαταραχές των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης (growth hormone, GH) και των αυξητικών παραγόντων IGF (κυρίως IGF-1) που συνδέονται με την (απόλυτη) ινσουλινοπενία και τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1. (Bouillon 1991, Dimitri *et al.* 2012, Dunger *et al.* 1998, Lopez-Ibarra *et al.* 2001, Thrailkill 2000, Thrailkill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010a) Επιπλέον, η ινσουλίνη θεωρείται ορμόνη με καθαυτό αναβολική δράση στον σκελετό, γεγονός που μεταξύ άλλων προκύπτει από τη σύνδεση της υπερινσουλιναϊμίας, που παρατηρείται σε άτομα με προ-διαβήτη (IFG, IGT) ή Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, με, έστω και ήπια, αυξημένη οστική πυκνότητα. (Dimitri *et al.* 2012, Reid 2010, Strotmeyer *et al.* 2004, Sullivan *et al.* 2013, Thrailkill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010a) Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και η αντιρροπιστική (τουλάχιστον σε πρώιμα στάδια) παραγωγή και έκκριση, εκ του παγκρέατος, αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης έχουν θεωρηθεί προστατευτικοί παράγοντες ως προς τη διατήρηση της οστικής μάζας, σε άτομα μεγάλης ηλικίας (αν και αντίθετα αποτελέσματα έχουν επίσης δημοσιευθεί), γεγονός που πιθανώς συνδέεται με την εξακολούθηση της (ευνοϊκής) δράσης της ινσουλίνης στα κύτταρα που αφορούν στον οστικό μεταβολισμό και ιδίως τους οστεοβλάστες, όπου και πιθανώς συνδέεται είτε στους υποδοχείς του IGF-1 είτε σε ειδικούς ινσουλινοκούς υποδοχείς και δρα αναβολικά, αλλά και στις οστεοκλάστες, όπου επίσης υφίστανται ινσουλινοκούς υποδοχείς, με τελικό αποτέλεσμα αύξηση του οστικού σχηματισμού, περιορισμό της οστικής απορρόφησης και περιορισμό του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής (που ευνοεί την οστική μάζα σε περιπτώσεις αυξημένου ρυθμού ανακατασκευής, π.χ. μετεμμηνοπαυσιακά), παρά την αντίσταση άλλων ιστών (π.χ. μυών, ήπατος) στη δράση της ινσουλίνης και την συνακόλουθη εκδήλωση καρδιομεταβολικών διαταραχών (Εικόνα Γ.12.1). (Dimitri *et al.* 2012, el Miedany *et al.* 1999, Erbagci *et al.* 2002, Krakauer *et al.* 1995, Reid 2010, Thrailkill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010a) Η υπερέκκριση ινσουλίνης έχει επίσης συνδεθεί με αύξηση των ελεύθερων κλασμάτων κυκλοφορούντων ορμονών του φύλου, κυρίως λόγω ελάττωσης της δεσμευτικής σφαιρίνης SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), που μπορεί επίσης να ευθύνεται για την αύξηση της

οστικής μάζας σε περιπτώσεις υπερινσουλιαιμίας, ενώ παράλληλα προς την έκκριση της ινσουλίνης υπερεκκρίνονται (αφού παράγονται παράλληλα με την ινσουλίνη από τα β-κύτταρα του παγκρέατος) και άλλες ουσίες, όπως η πρεπτίνη και η αμυλίνη, που επίσης πιθανώς σχετίζονται με αναβολικό αποτέλεσμα στον σκελετό (Εικόνα Γ.12.1). (Reid 2010, Walsh *et al.* 2010a)

Φαίνεται ωστόσο ότι, παρά την όποια υπεροχή στη διατήρηση οστικής μάζας σε άτομα με υπερινσουλιαιμία, η αυξημένη οστική μάζα δεν ανταποκρίνεται σε αντίστοιχα αυξημένη οστική αντοχή ή ελάττωση της συχνότητας καταγμάτων, πιθανώς λόγω ελαττωματικής ποιότητας και μικρο-αρχιτεκτονικής του σχηματιζόμενου, υπό το καθεστώς της υπερινσουλιαιμίας, οστού, λόγω υποτιθέμενων διαταραχών ως προς τη σηματοδοτική λειτουργία αυξητικών παραγόντων (π.χ. IGF-1) σε διαβητικούς ασθενείς, αλλά πιθανότατα και λόγω της δράσης άλλων, δευτερευόντων ως προς την καθαυτό ενδοκρινική διαταραχή, παραμέτρων σε άτομα με εκδηλωμένο ΣΔτ2 (καρδιαγγειακές, νευρολογικές, νευροαισθητήριες ή κινητικές επιπλοκές της νόσου που προδιαθέτουν σε πτώσεις, οξειδωτικό στρες και αυξημένη κυκλοφορία προφλεγμονωδών κυτοκινών και προϊόντων οξείδωσης - γλυκοζυλίωσης, αρτηριακή υπέρταση ή γλυκοζουρία που προκαλούν αυξημένη διούρηση ασβεστίου, επιμέρους δράσεις αντιδιαβητικής θεραπείας - π.χ. υπογλυκαιμίες που ευθύνονται για κακώσεις ή απευθείας βλαπτική επίδραση των θειαζολιδινεδιονών στον οστικό μεταβολισμό, κ.λπ.) που συνήθως συνυπάρχουν, ενώ, εξάλλου, μετά από έτη εξέλιξης του ΣΔτ2, μπορεί να παρατηρηθεί εξάντληση της ινσουλινο-εκκριτικής ικανότητας του παγκρέατος και δευτερογενής ελάττωση των επιπέδων της ινσουλίνης, με ό,τι αυτό μπορεί να συνεπάγεται για τον σκελετό (Εικόνες Γ.12.2, Γ.12.3). (Dimitri *et al.* 2012, Ng 2011, Schwartz 2003, Schwartz *et al.* 2002, Thrailkill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010a) Επιπλέον, λόγω της μεγάλης σύνδεσης της υπερινσουλιαιμίας και του ΣΔτ2 με την αύξηση του σωματικού βάρους και του (έκτοπου) λιπώδους ιστού, είναι πολλές φορές δύσκολο να διαχωριστεί η άμεση δράση της ορμόνης επί του σκελετού και να απαλειφθούν συγχυτικές επιδράσεις της συνυπάρχουσας παχυσαρκίας και της υπερθερμιδογόνου διατροφής, στα οποία μπορεί να οφείλεται η επίδραση επί της οστικής μάζας. (Haffner *et al.* 1993, Thrailkill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010a) Γενικά, πάντως, η επίδραση της ινσουλίνης, ορμόνης που κατεξοχήν συνδέεται με διαταραχές του μεταβολισμού

της ενέργειας και καρδιαγγειακές εκδηλώσεις, φαίνεται να είναι ευνοϊκή για την οστική πυκνότητα, με αμφίβολα όμως αποτελέσματα σχετικά με το ζητούμενο της οστικής αντοχής αλλά και ποικίλες δευτερογενείς επιρροές που υπεισέρχονται, κυρίως σε άτομα με εκδηλωμένο Σακχαρώδη Διαβήτη (ιδίως τύπου 2), όπου άλλες, ανεξάρτητες δράσεις της νόσου αλλά και της ακολουθούμενης θεραπείας μπορεί επίσης να επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό και την εκδήλωση καταγμάτων, συνδέοντας, έτσι, με πολύπλοκο τρόπο την οστική με την καρδιομεταβολική υγεία. (Thraillkill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010a)

Σχετικά με τις ορμόνες που σχετίζονται με την ενδοκρινική λειτουργία του λιπώδους ιστού, τις αδιποκίνες, και την επίδρασή τους στον οστικό μεταβολισμό, οι εκτενέστερες αναφορές σχετίζονται με τη δράση της λεπτίνης επί του σκελετού. Φαίνεται ότι η δράση της αδιποκίνης αυτής, σχετικά με τον οστικό μεταβολισμό, αφορά τόσο σε άμεσα, περιφερικά αποτελέσματα όσο και σε έμμεσα αποτελέσματα, κυρίως μέσω του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. (Biver *et al.* 2011, Cock *et al.* 2003, Cohen 2006, N. K. Lee *et al.* 2008, Mantzoros *et al.* 2011, Motyl *et al.* 2012, Wei *et al.* 2010) Σε κεντρικό επίπεδο, η λεπτίνη συνδέεται με ανορεξιογόνα ερεθίσματα στον υποθάλαμο, καθώς αύξηση των επιπέδων της αντιστοιχεί σε ελάττωση της όρεξης για λήψη τροφής και σε περιφερική αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας (μέσω του μεταβολισμού και της θερμογένεσης), συνεπώς η αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης, με τον συνακόλουθο περιορισμό της λήψης θρεπτικών συστατικών, θα μπορούσε να περιορίσει τη μεταβολική (ιδίως την αναβολική) δραστηριότητα του σκελετού και να οδηγήσει σε περιορισμό της οστικής πυκνότητας. (Cohen 2006, Confavreux *et al.* 2009, N. K. Lee *et al.* 2008, Motyl *et al.* 2012, Wei *et al.* 2010) Ωστόσο, η κεντρική δράση της λεπτίνης ως προς τον σκελετό φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την ανορεξιογόνο δράση της, αφού, κυρίως από μελέτες που στηρίζονται σε πειραματόζωα, φαίνεται να συνδέεται με καταστολή της έκκρισης σεροτονίνης και επακόλουθη υποθαλαμική διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και, τελικά, πιθανώς αρνητική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό, λόγω ανεξάρτητης επίδρασης σε αδρενεργικούς υποδοχείς των οστεοβλαστών, που καταστέλουν την οστεοπαραγωγική δραστηριότητα και αυξάνουν τα επίπεδα του παράγοντα RANKL, με αποτέλεσμα την ελάττωση του οστικού σχηματισμού και την αύξηση της οστικής απορρόφησης. (Cohen 2006, Confavreux *et al.* 2009, Dimitri *et al.* 2011, N. K. Lee *et al.* 2008, Mantzoros *et al.* 2011, Motyl *et al.* 2012,

Sullivan *et al.* 2013, Wei *et al.* 2010) Εκτός όμως από την προαναφερόμενη, αρνητική, κεντρική επίδραση στον σκελετό, η δράση της λεπτίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα μπορεί να έχει και αναβολική κατεύθυνση (ελάττωση της οστικής απορρόφησης), μέσω άλλων σηματοδοτικών κυκλωμάτων, κυρίως μέσω του νευροπεπτιδίου CART (cocaine- and amphetamine- regulated transcript), το οποίο οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων του παράγοντα RANKL και, άρα, περιορισμό της οστικής απορρόφησης. (N. K. Lee *et al.* 2008, Sullivan *et al.* 2013, Wei *et al.* 2010)

Φαίνεται παντως ότι, τουλάχιστον κεντρικά, η αρνητική επίδραση της λεπτίνης στον σκελετό μάλλον υπερισχύει, ιδίως σε μελέτες στις οποίες πειραματόζωα ενισχύονται με εξωγενή χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων λεπτίνης εντός του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ενδοκοιλιακά), όπου και τα αποτελέσματα τείνουν σαφώς υπέρ αρνητικής δράσης της λεπτίνης επί του οστικού σχηματισμού και, τελικά, παρατηρείται απώλεια οστικής μάζας. (Cock *et al.* 2003, Motyl *et al.* 2012, Takeda 2009) Υπάρχει, επιπλέον, το ενδεχόμενο η κεντρική, συμπαθητικο-εξαρτώμενη επίδραση της λεπτίνης στον σκελετό να έχει ακόμα ισχυρότερα αποτελέσματα σε άτομα που ήδη βρίσκονται υπό διέγερση του αυτόνομου συμπαθητικού συστήματος (π.χ. λόγω στρεσογόνων ερεθισμάτων) και, άρα, μπορεί η λεπτίνη να έχει δυσμενέστερα αποτελέσματα στην περίπτωση αυτή, ενώ επίσης η λεπτίνη θα μπορούσε να συν-επιδρά (και οι επιδράσεις της να συγχέονται) με ορμόνες που επίσης εκκρίνονται σε υψηλότερα επίπεδα σε στρεσογόνες καταστάσεις και που έχουν αποδεδειγμένη επίδραση στη σκελετική υγεία (π.χ. κορτιζόλη). (Motyl *et al.* 2012) Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι η υπόθεση της κεντρικής δράσης της λεπτίνης στον σκελετό μέσω του συμπαθητικού συστήματος βασίζεται κυρίως σε μελέτες με πειραματόζωα και όχι σε μελέτες με ανθρώπους. (Cock *et al.* 2003, Mantzoros *et al.* 2011, Motyl *et al.* 2012, Takeda 2009)

Σχετικά με περιφερική, άμεση, επίδραση, η λεπτίνη θεωρείται ότι ευνοεί τον οστικό σχηματισμό, αφού, όταν εκκρίνεται σε «φυσιολογικά» (σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό) επίπεδα, φαίνεται να ευνοεί τη διαφοροποίηση προς οστεοπαραγωγά κύτταρα και την επιβίωση των οστεοβλαστών και να αποτρέπει, αφενός, τη διαφοροποίηση των στρωματικών κυττάρων προς λιποκύτταρα και, αφετέρου, τη στράτευση των οστεοκλαστών, αφού επιπλέον

σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων της OPG. (Mantzoros *et al.* 2011, Motyl *et al.* 2012) Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι, όταν η λεπτίνη κυκλοφορεί σε χαμηλότερα του αναμενόμενου επίπεδα (ένδεια λεπτίνης), μπορεί να μην έχει καμία ή και να έχει αρνητική επίδραση στη διαφοροποίηση και στη δράση των οστεοβλαστών, δίνοντας έτσι μια δοσολογικά τροποποιούμενη και πολύπλοκη ερμηνεία στην επίδραση της λεπτίνης επί του σκελετού. (Mantzoros *et al.* 2011, Motyl *et al.* 2012) Γενικά, τα κυκλοφορούντα επίπεδα λεπτίνης δεν φαίνεται να σχετίζονται γραμμικά με τον οστικό μεταβολισμό και μόνο ακραία επίπεδα λεπτίνης (χαμηλά ή υψηλά) φαίνεται να έχουν σημαντικά για τον σκελετό αποτελέσματα. (Mantzoros *et al.* 2011, Motyl *et al.* 2012, Takeda 2009) Η ένδεια λεπτίνης συνδέεται, εξάλλου, με διαταραχές επιπέδων των ορμονών του φύλου, των ορμονών του θυρεοειδούς, διάφορων αυξητικών παραγόντων (π.χ. IGF-1) αλλά και της κορτιζόλης, ενώ συνδέεται με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, οπότε η σύνδεση της λεπτίνης, στην περίπτωση αυτή, με τη σκελετική υγεία είναι αρκετά πολύπλοκη και υπό το καθεστώς συγχυτικών επιδράσεων. (Mantzoros *et al.* 2011) Έχει, επίσης, υποτεθεί ότι η δράση της λεπτίνης μπορεί να διαφοροποιείται ανάλογα με την ανατομική θέση και το κυρίαρχο είδος του οστίτη ιστού (σπογγώδης, φλοιώδης) του σκελετού, ενώ ένδεια λεπτίνης έχει συσχετισθεί με αύξηση της οστικής μάζας στον σκελετό του κορμού, αλλά, αντίθετα, με απώλεια οστού στα οστά των άκρων. (Dimitri *et al.* 2012, Dimitri *et al.* 2011, Motyl *et al.* 2012)

Επιπλέον, φαίνεται ότι η δράση της λεπτίνης στον σκελετό, πέραν των καθαυτό κυκλοφορούντων επιπέδων της, μπορεί να εξαρτάται από την ύπαρξη αντίστασης στη δράση αυτής, η οποία πρωταρχικώς αφορά σε αδυναμία επαρκών (ή και αυξημένων), σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, επιπέδων λεπτίνης να περιορίσουν (κεντρικά) την όρεξη και τη συσσώρευση σωματικού βάρους, κάτι που κυρίως παρατηρείται σε παχύσαρκα άτομα με υπερλεπτιναιμία και που έχει επιπλέον υποτεθεί ότι μπορεί και να αποτελούσε εξελικτικό πλεονέκτημα σε εποχές υποσιτισμού, στο απώτερο παρελθόν (ακόρεστη πείνα και διαρκής αναζήτηση τροφής), γεγονός που περιπλέκει ακόμα περισσότερο τη σχέση της αδιποκίνης αυτής με την οστική υγεία. (Mantzoros *et al.* 2011, Motyl *et al.* 2012) Σε παχύσαρκα άτομα με αντίσταση στη δράση της λεπτίνης, η αυξημένη όρεξη και ο περιορισμός της σπατάλης ενέργειας δρουν, επιπλέον, υπέρ της διατήρησης οστικής μάζας, άρα οι επιδράσεις της

λεπτίνης στον οστικό μεταβολισμό μπορεί να είναι πολύ διαφορετικές σε παχύσαρκα άτομα, από ό,τι σε αδύνατα άτομα με αντίστοιχα επίπεδα λεπτίνης. (Mantzoros *et al.* 2011, Motyl *et al.* 2012) Με βάση πιθανή αντίσταση στην κεντρική δράση της λεπτίνης επί του σκελετού, θα μπορούσε να εξηγηθεί και το γεγονός ότι πολύ αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα λεπτίνης, που παρατηρούνται σε παχύσαρκα άτομα, δεν φαίνεται να προκαλούν αντίστοιχα εκσεσημασμένο αποτέλεσμα στον σκελετό (δεν προκαλούν απώλεια οστικής μάζας), ακόμα και όταν ληφθούν υπόψη έτεροι συγχυτικοί παράγοντες (π.χ. αύξηση όρεξης και σωματικού βάρους), αν και η σχέση των επιπέδων της λεπτίνης με τα επίπεδα συμπαθητικής διέγερσης σε άτομα με υπερλεπτιναιμία δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως. (Cock *et al.* 2003, Mantzoros *et al.* 2011, Motyl *et al.* 2012) Σε αδύνατα άτομα, εξάλλου, η λεπτίνη φαίνεται να συνδέεται με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, που επιπλέον μπορεί να αφορούν στον οστικό μεταβολισμό, φαινόμενο που δεν παρατηρείται σε παχύσαρκα άτομα. (Mantzoros *et al.* 2011) Περαιτέρω, η επίδραση εξωγενώς χορηγούμενης λεπτίνης είναι σαφώς ισχυρότερη σε περιπτώσεις ένδειας της λεπτίνης (λόγω γενετικής μετάλλαξης, λιποατροφίας, υποθαλαμικής αμηνόρροιας κ.λπ.), ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υπερλεπτιναιμίας και αντίστασης στη δράση της λεπτίνης, η οποία μπορεί, εκτός από κεντρικού, να είναι και περιφερικού τύπου (δηλαδή να αφορά σε όργανα - στόχους). (Mantzoros *et al.* 2011, Motyl *et al.* 2012, Wei *et al.* 2010)

Τέλος, η λεπτίνη, υπο «φυσιολογικές» συνθήκες (κυκλοφορούντα επίπεδα εντός ορίων σε σχέση με αυτά του γενικού πληθυσμού), μέσω κεντρικής δράσης, αλλά και με περιφερική σηματοδότηση σε όργανα - στόχους (μύες, ήπαρ, πάγκρεας), φαίνεται να αυξάνει την ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης, να προκαλεί ελάττωση των επιπέδων ινσουλίνης, αλλά και να προάγει τη λιπόλυση και την οξείδωση λιπιδίων (εκ του λιπώδους ιστού), ενώ τα υπερβολικά χαμηλά επίπεδα (ένδεια) λεπτίνης σχετίζονται με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, δεδομένα που κυρίως υποστηρίζονται από μελέτες σε πειραματόζωα, και, επιπλέον, σε παχύσαρκα άτομα (με αντίσταση στη δράση της λεπτίνης), υπερλεπτιναιμία και υπερινσουλιναίμια συχνά συνυπάρχουν, με συνυπάρχουσα αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, με ό,τι όλα αυτά μπορεί να συνεπάγονται για το καρδιαγγειακό και το σκελετικό σύστημα. (Confavreux *et al.* 2009, Mantzoros *et al.* 2011, Mouslech *et al.* 2009, Reid 2010)

Επιπλέον, η έκκριση ινσουλίνης επίσης φαίνεται να αυξάνει, υπό «φυσιολογικές» συνθήκες, την έκκριση λεπτίνης, που με τη σειρά της ελαττώνει την έκκριση ινσουλίνης, πιθανώς στα πλαίσια ενός ανάδρομου κυκλώματος περιορισμού της ινσουλινο-εκκριτικής λειτουργίας του παγκρέατος, όπως αναφέρεται σε επόμενη παράγραφο, και με πιθανότατα αρνητικά αποτελέσματα στο ρυθμό οστικής ανακατασκευής, συνολικά. (Confavreux *et al.* 2009, Sadie-Van Gijzen *et al.* 2013) Γενικά, η λεπτίνη είναι αδιποκίνη που πιθανότατα συνδέει τον μεταβολισμό της ενέργειας και την καρδιομεταβολική φυσιολογία απευθείας με την οστική φυσιολογία, αλλά με μάλλον ήπιο τρόπο και χωρίς σημαντικές διαφοροποιήσεις υπό «φυσιολογικές» συνθήκες, χωρίς ωστόσο να έχουν αποσαφηνιστεί επαρκώς οι δράσεις και αλληλεπιδράσεις της με άλλες συνυπάρχουσες καταστάσεις και χωρίς να μπορεί, ακόμα, να υπάρξει μονοσήμαντη θεώρηση και ερμηνεία των (φαινομενικά αντικρουόμενων) αποτελεσμάτων σχετικά με τις δράσεις της λεπτίνης στον οστικό μεταβολισμό. (Mantzoros *et al.* 2011, Motyl *et al.* 2010, Reid 2010)

Μια ακόμα αδιποκίνη που σχετίζεται με το ενεργειακό ισοζύγιο, την καρδιομεταβολική υγεία και, επιπλέον, φαίνεται να επιδρά στον οστικό μεταβολισμό, είναι η αδιπονεκτίνη. Η αδιπονεκτίνη προκαλεί λιπόλυση, αύξηση της οξειδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων και αύξηση της ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης, αλλά και παρεμποδίζει τη νεογλυκογένεση, ενώ έχει επίσης αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (αυξάνει τα επίπεδα της IL-10 και παρεμποδίζει τη διαφοροποίηση των μακροφάγων) και ιδιότητες που σχετίζονται με ομαλή ενδοθηλιακή λειτουργία (αντιαθηρογόνο και αγγειοδιασταλτική δράση). (Biver *et al.* 2011, Mouslech *et al.* 2009, Ruscica *et al.* 2012) Αν και η αδιπονεκτίνη παράγεται από τον λιπώδη ιστό, τα κυκλοφορούντα επίπεδα αδιπονεκτίνης ελαττώνονται σε παχύσαρκα άτομα, σε αντίθεση με τα επίπεδα άλλων αδιποκινών, όπως π.χ. της λεπτίνης. (Biver *et al.* 2011, Hui *et al.* 2013, Reid 2010) Η αδιπονεκτίνη φαίνεται να επιδρά ποικιλοτρόπως στον οστικό μεταβολισμό και την οστική πυκνότητα, ενώ έχουν δημοσιευθεί αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την κατεύθυνση της επίδρασής της επί του σκελετού. (Hui *et al.* 2013, Ruscica *et al.* 2012) Η αδιπονεκτίνη, ανεξάρτητα από τη δράση της σχετικά με την ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης, αλλά και άλλων ορμονικών και μηχανικών επιρροών που σχετίζονται με το σωματικό βάρος και το ποσοστό λιπώδους ιστού, με το οποίο εξάλλου σχετίζεται και η

αδιποκίνη αυτή, κατά κύριο λόγο έχει σχετισθεί αρνητικά με την οστική πυκνότητα και θετικά με την πιθανότητα κατάγματος, ειδικά σε πληθυσμούς μεγαλύτερης ηλικίας και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. (Biver *et al.* 2011, Dimitri *et al.* 2012, Dimitri *et al.* 2011, Reid 2010, Ruscica *et al.* 2012, Sadie-Van Gijsen *et al.* 2013) Υπάρχουν, ωστόσο, μελέτες που υποστηρίζουν αναβολική δραστηριότητα της αδιπονεκτίνης στον σκελετό, αφού υποδοχείς αδιπονεκτίνης υφίστανται στους οστεοβλάστες, των οποίων η διαφοροποίηση και επιβίωση φαίνεται να ευνοείται από την αδιπονεκτίνη, αλλά και στις οστεοκλάστες, των οποίων τη δραστηριότητα μπορεί να περιορίζει. (Ruscica *et al.* 2012, Sadie-Van Gijsen *et al.* 2013, Yamaguchi *et al.* 2012)

Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί σχετικά με το με ποιον τρόπο η αδιπονεκτίνη επιδρά στον σκελετό είναι αρκετοί και αντιφατικοί, μεταξύ των οποίων έχει προταθεί αναβολική δράση μέσω παρακρινούς λειτουργίας (η αδιπονεκτίνη εκκρίνεται από τα λιπώδη κύτταρα του μυελού των οστών και μπορεί να προκαλεί ενεργοποίηση των οστεοβλαστών), αντι-αναβολική δράση μέσω άμεσης ενδοκρινικής λειτουργίας (αύξηση επιπέδων του παράγοντα RANKL, ελάττωση επιπέδων της OPG, περιορισμός επιπέδων ινσουλίνης και αυξητικών παραγόντων) αλλά και έμμεση αναβολική δράση, λόγω ενίσχυσης του σηματοδοτικού μονοπατιού της ινσουλίνης στους οστεοβλάστες. (Ruscica *et al.* 2012, Sadie-Van Gijsen *et al.* 2013, Shinoda *et al.* 2006) Επιπλέον, η συστηματική έκκριση αδιπονεκτίνης σχετίζεται με τη λειτουργία σηματοδοτικών μονοπατιών των υποδοχέων PPAR (peroxisome proliferator activated receptor), ιδίως των PPAR- γ , που με τη σειρά τους συνδέονται με παρεμπόδιση του οστεοβλαστογενετικού σηματοδοτικού μονοπατιού του παράγοντα Runx-2 και με εκτροπή των μεσεγχυματικών κυττάρων, ενδομυελικά, προς διαφοροποίηση σε λιποκύτταρα, με θεωρητικό αποτέλεσμα τον συνακόλουθο περιορισμό του οστικού σχηματισμού και, άρα, την αρνητική σύνδεση των επιπέδων αδιπονεκτίνης με τον οστικό σχηματισμό. (Del Fattore *et al.* 2010, Hui *et al.* 2013, Viana Abranches *et al.* 2011) Σε πειραματόζωα, η παντελής έλλειψη αδιπονεκτίνης οδηγεί (στις περισσότερες μελέτες) σε αύξηση του οστικού σχηματισμού, δίνοντας έμφαση και πιθανή πρωτεριαιότητα στις αντι-αναβολικές συστηματικές δράσεις της κυκλοφορούσας αδιπονεκτίνης επί του σκελετού, πιθανότερα λόγω επίδρασης επί των επιπέδων αυξητικών παραγόντων και ινσουλίνης, ενώ

αξίζει να σημειωθεί ότι, *in vitro*, η προσθήκη αδιπονεκτίνης έχει αντίθετα αποτελέσματα επί των οστεοπαραγωγικών κυττάρων (αυξάνει τη διαφοροποίηση και την ενεργότητά τους). (Dimitri *et al.* 2011, Sadie-Van Gijssen *et al.* 2013) Τέλος, τα ελαττωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης που παρατηρούνται σε παχύσαρκα άτομα, φαίνεται να ασκούν μάλλον προστατευτική δράση στον σκελετό και στην οστική μάζα. (Sadie-Van Gijssen *et al.* 2013) Φαίνεται, συνεπώς, αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως η επίδραση της αδιπονεκτίνης επί του σκελετού, ότι η αδιποκίνη αυτή σχετίζεται μάλλον αρνητικά με την οστική πυκνότητα και αποτελεί έναν ακόμα συνδετικό κρίκο στην (άμεση) σύνδεση οστικής και καρδιομεταβολικής υγείας, αφού πιθανώς ορίζει μέρος της δράσης του ενεργειακού μεταβολισμού και του λιπώδους ιστού επί του μεταβολισμού των οστών.

Αν και η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη είναι οι δύο κυριότερες κυτοκίνες με τις οποίες έχει συνδεθεί άμεσα η ενδοκρινική λειτουργία του λιπώδους ιστού (και συνεπώς και η καρδιομεταβολική φυσιολογία) με δράσεις επί του οστικού μεταβολισμού, υφίστανται και άλλες αδιποκίνες που απελευθερώνονται εκ του λιπώδους ιστού και μπορούν να επιδράσουν επί του σκελετού, ωστόσο με αμφίβολα και λιγότερο γνωστά αποτελέσματα. (Sadie-Van Gijssen *et al.* 2013) Μια εκ των αδιποκινών αυτών είναι η ρεζιστίνη, που κυρίως εκκρίνεται από τα μακροφάγα του λιπώδους ιστού και που, παραδοσιακά, έχει συσχετισθεί με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και αθηρογόνο δράση, ενώ υποδοχείς της φαίνεται να υφίστανται τόσο στους οστεοβλάστες όσο και στις οστεοκλάστες και, επιπλέον, έχει υποτεθεί ότι μπορεί να επιδράσει στην οστική ανακατασκευή μέσω ενεργοποίησης των οστεοκλαστών αλλά και αύξησης της επιβίωσης των οστεοβλαστών, με άγνωστο τελικό (ποσοτικό) αποτέλεσμα επί της οστικής μάζας. (Biver *et al.* 2011, Reid 2010, Sadie-Van Gijssen *et al.* 2013) Έτερη αδιποκίνη είναι η βισφατίνη, που κυρίως εκκρίνεται από τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό και τα ενεργοποιημένα μακροφάγα εντός αυτού (τα επίπεδα βισφατίνης αυξάνονται κυρίως σε παχύσαρκα άτομα), προάγει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων λιποκυττάρων σε ώριμα, προωθεί τη λιπογένεση, τροποποιεί την ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης και πιθανώς, υπο προϋποθέσεις, συμμετέχει σε προφλεγμονώδεις διαδικασίες, ενώ επίσης φαίνεται να ενεργοποιεί το σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης στους οστεοβλάστες, άρα πιθανώς να ενεργοποιεί τον οστικό σχηματισμό, με τις λίγες σχετικές μελέτες πάντως να καταδεικνύουν μη

σημαντικά ή ισχυρά αποτελέσματα επί του οστικού μεταβολισμού. (Biver *et al.* 2011, Sadie-Van Gijssen *et al.* 2013) Τέλος, ο TNF-α, που εντός του λιπώδους ιστού επίσης εκκρίνεται κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα, σχετίζεται με προώθηση της χαμηλού βαθμού, χρόνιας φλεγμονής που παρατηρείται σε (παχύσαρκα) άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά θεωρείται ότι, επίσης, παρεμποδίζει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και προκαλεί οστεοκλαστογένεση, όπως έχει ήδη αναφερθεί στα εδάφια της οστικής ανακατασκευής, με αποτέλεσμα την απώλεια οστικής μάζας. (Sadie-Van Gijssen *et al.* 2013) Συνεπώς, η βιοχημική επίδραση της καρδιομεταβολικής σφαίρας επί του σκελετού φαίνεται να επιτελείται άμεσα, μέσω πληθώρας κυτοκινών, αν και τα αποτελέσματά τους παραμένουν υπο διερεύνηση ως προς την κατεύθυνση και τη σημαντικότητά τους επί του οστικού μεταβολισμού.

Στις προηγούμενες παραγράφους έγινε εκτενής αναφορά σε ορμόνες και κυτοκίνες που προέρχονται εκ του λιπώδους ιστού, αλλά και την ινσουλίνη, και που πρωταρχικά σχετίζονται με την καρδιομεταβολική σφαίρα, οι οποίες όμως φαίνεται να επιδρούν άμεσα και στον οστικό μεταβολισμό, καθιστώντας τον εν δυνάμει μέρος του ενεργειακού ισοζυγίου του ανθρώπινου οργανισμού. Αντίστροφα, και ο σκελετός φαίνεται να παράγει τουλάχιστον ένα βιοχημικό μόριο με άμεση επίδραση στο ενεργειακό ισοζύγιο και την καρδιομεταβολική σφαίρα, την οστεοκαλσίνη, που με αυτόν τον τρόπο φαίνεται να ολοκληρώνει την αμφίδρομη εξάρτηση μεταβολισμού ενέργειας (και των διαταραχών αυτής) και σκελετικής υγείας. (Sullivan *et al.* 2013, Yamaguchi *et al.* 2012) Η οστεοκαλσίνη (Osteocalcin, OC), όπως έχει ήδη αναφερθεί στο εδάφιο σχετικά με τους δείκτες οστικού μεταβολισμού, αποτελεί μόριο που εκκρίνεται από τους ώριμους οστεοβλάστες κατά τη φάση του οστικού σχηματισμού, οπότε και ενσωματώνεται εντός της θεμέλιας ουσίας και αποτελεί σημαντικό συστατικό αυτής, μέρος όμως της οστεοκαλσίνης απελευθερώνεται, κατά τη διαδικασία αυτή, στη συστηματική κυκλοφορία. (Sullivan *et al.* 2013, Yamaguchi *et al.* 2012) Κατά την οστική απορρόφηση από τις οστεοκλάστες, η οστεοκαλσίνη επίσης απελευθερώνεται στη συστηματική κυκλοφορία και, επομένως, τα επίπεδά της στο αίμα σχετίζονται τόσο με οστικό σχηματισμό όσο και με οστική απορρόφηση, ενώ έχουν μεγάλη ημερήσια (νυχθημερινή) μεταβλητότητα. (Neve *et al.* 2013, Sullivan *et al.* 2013) Η οστεοκαλσίνη ονομάζεται περιφραστικά και «οστική πρωτεΐνη περιέχουσα γ-καρβοξυγλουταμινικό οξύ» (bone gamma-carboxyglutamic acid-containing

protein, BGlAP), αφού η τελική μορφή της προκύπτει μετά από καρβοξυλίωση, μέσω της γ-καρβοξυλάσης, του γλουταμινικού οξέος, το οποίο και περιέχεται σε 3 διαδοφωρητικά σημεία, ενώ για διαδικασία αυτή απαιτείται η ύπαρξη βιταμίνης K που λαμβάνει τη θέση συν-ενζύμου στην αντίδραση καρβοξυλίωσης. (Neve *et al.* 2013, Sullivan *et al.* 2013) Η πλήρως (και στα 3 σημεία) καρβοξυλιωμένη μορφή της οστεοκαλσίνης (carboxylated OC, cOC) διαδραματίζει ρόλο στη σύνδεση μορίων υδροξυαπατίτη και κυρίως χρειάζεται για την ορθή επιμετάλλωση του οστεοειδούς, διαδραματίζει, δηλαδή, ρόλο στη σκελετική φυσιολογία. (Neve *et al.* 2013, Sullivan *et al.* 2013)

Το πιο ενδιαφέρον όμως, ως προς τη δράση της οστεοκαλσίνης, είναι ότι κυρίως η μη-πλήρως καρβοξυλιωμένη μορφή της οστεοκαλσίνης (under-carboxylated OC, ucOC), που αντιστοιχεί σε καρβοξυλίωσή της σε λιγότερα από 3 σημεία, φαίνεται να ασκεί ενδοκρινική δράση και να προκαλεί αύξηση της ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης, αλλά και, πιθανώς, αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, ρυθμίζοντας με αυτόν τον τρόπο άμεσα μέρος του μεταβολισμού της ενέργειας, ενώ, αντίθετα, η πλήρης γ-καρβοξυλίωση της οστεοκαλσίνης (cOC) φαίνεται ότι μετριάζει τη βιοδραστηκότητά της σε όργανα εκτός του σκελετού. (Movahed *et al.* 2012, Neve *et al.* 2013, Sullivan *et al.* 2013, Wei *et al.* 2010, Yamaguchi *et al.* 2012) Η δράση της οστεοκαλσίνης ως προς την αύξηση της ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης, φαίνεται να προωθείται μέσω της θετικής δράσης της ucOC στην έκκριση αδιπνονεκτίνης εκ του λιπώδους ιστού, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη και ελαττώνει τη συσσώρευση (έκτοπου) λίπους, είναι δε έντονο αυτό το φαινόμενο ακόμα και σε άτομα με παχυσαρκία ή ΣΔτ2. (Garcia-Martin *et al.* 2011, Movahed *et al.* 2012, Ng 2011, Ruscica *et al.* 2012, Sullivan *et al.* 2013, Wei *et al.* 2010, Yamaguchi *et al.* 2012) Τα συνολικά επίπεδα οστεοκαλσίνης (και ucOC) στο αίμα είναι περισσότερο αυξημένα σε αδύνατα, παρά σε παχύσαρκα, άτομα και πιθανότατα σχετίζονται με την ενεργειακή ομοιόσταση, ενώ τα επίπεδα cOC εξαρτώνται, μεταξύ άλλων, από την επάρκεια της βιταμίνης K στον οργανισμό και επιπλέον σχετίζονται με την ποιότητα του οστού, με αντίστοιχα αναμενόμενες διαταραχές (αντίσταση στην ινσουλίνη και παχυσαρκία, προβλήματα επιμετάλλωσης οστού και οστικής αντοχής, αντίστοιχα) σε σχετικές ανεπάρκειες, γεγονός που καταδεικνύει την ανάγκη ισορροπίας των επιπέδων ucOC και cOC για το βέλτιστο συνολικό αποτέλεσμα. (Movahed *et al.*

2012, Neve *et al.* 2013, Ruscica *et al.* 2012, Sullivan *et al.* 2013, Yamaguchi *et al.* 2012) Η ucOC φαίνεται επίσης να επιδρά θετικά στην έκκριση και στα κυκλοφορούντα επίπεδα ινσουλίνης, κυρίως όμως σε πειραματόζωα και σε διαβητικούς ασθενείς, φαινόμενο το οποίο έχει υποθεθεί ότι μπορεί να συσχετίζεται με επιπλέον προώθηση της (αναβολικής) δράσης της ινσουλίνης στον σκελετό, με σκοπό να συντηρηθεί η οστική μάζα. (Movahed *et al.* 2012, Sullivan *et al.* 2013)

Τέλος, σε μελέτες με ανθρώπους, στους οποίους προϋπήρχε αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (π.χ. ΣΔτ2), η βελτίωση της αντίστασης αυτής (π.χ. απώλεια βάρους, γλυκαιμικός έλεγχος μέσω φαρμακευτικής αγωγής) αντιστοιχεί παράλληλα σε ελάττωση επιπέδων ινσουλίνης (περιορισμός υπερινσουλιναμίας) και αύξηση επιπέδων αδιπονεκτίνης και οστεοκαλσίνης, καταδεικνύοντας σημαντικότερο το σκέλος της ρύθμισης της αντίστασης στη δράση, παρά της έκκρισης (αύξησης επιπέδων), της ινσουλίνης εκ της οστεοκαλσίνης στους ανθρώπους. (Movahed *et al.* 2012, Sullivan *et al.* 2013, Wei *et al.* 2010, Yamaguchi *et al.* 2012) Ωστόσο, επειδή η οστεοκαλσίνη αποτελεί, εκτός από δείκτη ευαισθησίας στην ινсуλίνη, δείκτη οστικού μεταβολισμού και επειδή στον ΣΔτ2 και στην υπερινσουλιναμία ο οστικός μεταβολισμός επίσης φαίνεται να επηρεάζεται, μπορεί τα ελαττωμένα επίπεδα οστεοκαλσίνης στους διαβητικούς ασθενείς να αντανακλούν διαφοροποιήσεις στον οστικό μεταβολισμό (προερχόμενες εκ της καρδιομεταβολικής φυσιολογίας) και η βελτίωση των επιπέδων οστεοκαλσίνης να αντιστοιχεί σε (μονόδρομη) βελτίωση του οστικού μεταβολισμού και όχι απαραίτητα σε ορμονική αλληλεπίδραση των δύο συστημάτων. (Movahed *et al.* 2012, Neve *et al.* 2013) Σε παχύσαρκα άτομα χωρίς ΣΔτ2, παρεμβάσεις που οδηγούν σε απώλεια βάρους, ιδίως αυτές που συνδυάζονται με σωματική άσκηση, οδηγούν επίσης σε αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων οστεοκαλσίνης, φαινόμενο που φαίνεται να σχετίζεται στενά με την απώλεια σπλαχνικού λίπους. (Garcia-Martin *et al.* 2011)

Έχει, γενικά, υποστηριχθεί ότι η οστεοκαλσίνη αποτελεί αναπόσπαστο μέρος του κυκλώματος ενεργειακού ισοζυγίου του οργανισμού, με το οποίο σχετίζονται η διαχείριση θρεπτικών συστατικών και η διατροφή, η δράση της ινσουλίνης και των αδιποκινών και η οστική ανακατασκευή. (Movahed *et al.* 2012, Neve *et al.* 2013, Ng 2011, Sullivan *et al.* 2013,

Wei *et al.* 2010, Yamaguchi *et al.* 2012) Σύμφωνα με τη θεωρία που αφορά στο κύκλωμα αυτό, η έκκριση ucOC εκ του σκελετού προκαλεί αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και συνακόλουθη ευαισθητοποίηση στη δράση της ινσουλίνης, αλλά και, πιθανώς, απευθείας αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης (κυρίως σε πειραματόζωα), δράσεις που, με τη σειρά τους, ενεργοποιούν τα κύτταρα του οστικού μεταβολισμού (οστεοβλάστες, οστεοκλάστες), η ενεργοποίηση των οποίων καταλήγει σε εκ νέου προώθηση της έκκρισης οστεοκαλσίνης (αλλά και ειδικότερα ucOC), κ.ό.κ., ενώ έχει υποτεθεί ότι με τον τρόπο αυτό ο σκελετός συμβάλλει στη διατήρηση της δραστηριότητας του παγκρέατος αλλά και στην ορθή λειτουργία του ενεργειακού μεταβολισμού, ακόμα και σε περιόδους σχετικής ελάττωσης της σίτισης, αφού ενισχύεται η δράση και η έκκριση της ινσουλίνης (Εικόνα Γ.12.4). (Movahed *et al.* 2012, Ng 2011, Sadie-Van Gijzen *et al.* 2013, Sullivan *et al.* 2013, Wei *et al.* 2010, Yamaguchi *et al.* 2012) Σύμφωνα με την ίδια θεωρία, η λεπτίνη, της οποίας την έκκριση προωθεί η έκκριση ινσουλίνης, αποτελεί το ανάδρομο σκέλος ρύθμισης του όλου αυτού κυκλώματος, αφού ανακόπτει, μέσω του συμπαθητικού συστήματος (δράση επί των οστεοβλαστών) και του σηματοδοτικού μονοπατιού Esp (που ευνοεί τη γ-καρβοξυλίωση της οστεοκαλσίνης σε cOC), την οστική ανακατασκευή και την έκκριση ucOC και εμποδίζει την ενεργειακή βιοδραστηριότητα της οστεοκαλσίνης και, άρα, με τον τρόπο αυτό μετριάζεται η λειτουργία του κυκλώματος, ενώ σε πολύ αυξημένα επίπεδα λεπτίνης (και πιθανώς σε αντίσταση στη δράση της) αντιστοιχεί παράλληλη αύξηση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, η λεπτίνη δηλαδή, με αντιθετικές στο όλο κύκλωμα δράσεις, αποτελεί το θεωρητικό «φρένο» της (κατά τα άλλα θετικής) αλληλεπίδρασης οστικού μεταβολισμού και παραγωγής - διαχείρισης ενέργειας (Εικόνα Γ.12.4). (Ng 2011, Sadie-Van Gijzen *et al.* 2013, Sullivan *et al.* 2013, Wei *et al.* 2010)

Είναι σαφές από τα παραπάνω ότι το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα αποτελεί σημαντικό αποδέκτη και ολοκληρωτή των δράσεων των μορίων του κυκλώματος ανάδρασης μεταξύ οστικού και ενεργειακού μεταβολισμού, κυρίως όσον αφορά στη δράση της λεπτίνης αλλά και στη ρύθμιση του τόνου του συμπαθητικού αυτόνομου συστήματος. (Takeda 2009) Η δράση της λεπτίνης φαίνεται να αφορά σε υποθαλαμική ενεργοποίηση του αυτόνομου συμπαθητικού συστήματος, που καταλήγει σε περιφερική αδρενεργική επίδραση σε κύτταρα του οστικού μεταβολισμού (οστεοβλάστες), ενώ επίσης εντός του υποθαλάμου εστιάζεται η

δράση της νευρομεδίνης U (Neuromedin U, NMU), νευροπεπτιδίου που φαίνεται να υπεισέρχεται ρυθμιστικά στη δράση της λεπτίνης επί του συμπαθητικού, επί της ρύθμισης του σωματικού βάρους και επί της οστικής ανακατασκευής, αφού πειραματόζωα με έλλειψη NMU εμφανίζουν, ανεξάρτητα των επιπέδων λεπτίνης, φαινότυπο παχυσαρκίας και αυξημένης οστικής πυκνότητας (ως επί ελλείψεως λεπτίνης). (Takeda 2009) Πέραν όμως από τη καθαυτό λειτουργία της λεπτίνης και του συμπαθητικού συστήματος, και το ενδοκανναβινοειδές σύστημα, το οποίο έχει ήδη αναφερθεί σχετικά με πιθανές διαταραχές εκ της καρδιομεταβολικής σφαίρας και του οποίου υποδοχείς εντοπίζονται τόσο εντός του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος όσο και περιφερικά, φαίνεται να συμμετέχει επιπλέον στη ρύθμιση της οστικής ανακατασκευής. (Mouslech *et al.* 2009, Pertwee 2012)

Οι CB1 υποδοχείς του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος εντοπίζονται είτε στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα είτε σε συγκεκριμένα όργανα - στόχους (λιπώδη κύτταρα, γαστρεντερικό σύστημα, μυϊκό σύστημα) και ρυθμίζουν κυρίως το ενεργειακό ισοζύγιο, την όρεξη, τη δράση της ινσουλίνης, τη διαχείριση θρεπτικών συστατικών και την άθροιση λίπους, και άρα, μέσω όλων αυτών μπορεί επίσης να επηρεάζουν, με έμμεσο κυρίως τρόπο, την οστική ανακατασκευή (αυξημένη όρεξη και λήψη θρεπτικών συστατικών, υπερινσουλιναίμια, αυξημένο σωματικό βάρος, έκτοπος λιπώδης ιστός), ενώ οι υποδοχείς CB2 εντοπίζονται κυρίως εκτός του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, προωθούν όμως την νευροενδοκρινική σηματοδότηση σε κύτταρα του ανοσοποιητικού, της αιμοποιητικής σειράς και μεσεγχυματικά και, ειδικότερα, σε οστεοβλάστες και οστεοκλάστες, και ρυθμίζουν έτσι τη φλεγμονώδη απάντηση (που επίσης επιδρά παράλληλα στην καρδιομεταβολική υγεία και στον σκελετό), αλλά και πιθανώς συμμετέχουν, πιο άμεσα, και στην οστική ανακατασκευή. (Mouslech *et al.* 2009, Pertwee 2012) Πέραν των τρόπων που προαναφέρθηκαν και σχετίζονται με το ενεργειακό ισοζύγιο, η χρόνια διέγερση του λιπώδους ιστού μέσω CB1 φαίνεται ότι ευνοεί το σηματοδοτικό μονοπάτι PPAR- γ και τη διαφοροποίηση μεσεγχυματικών κυττάρων σε λιπώδη, οπότε θεωρητικά θα μπορούσε να δράσει αντίθετα προς την οστεοβλαστογένεση εντός του μυελού των οστών (διαφοροποίηση σε λιπώδη κύτταρα), ενώ, αντίθετα, η ενεργότητα των CB1 στα λιποκύτταρα σχετίζεται με περιορισμό της έκκρισης αδιπονεκτίνης, που θεωρητικά θα μπορούσε να δράσει θετικά επί του σκελετού, καταδεικνύοντας αντιφατικές έμμεσες δράσεις

επί του σκελετού, εκ του ιδίου νευροενδοκρινούς υποσυστήματος στον ίδιο (λιπώδη) ιστό. (Mouslech *et al.* 2009, Pertwee 2012)

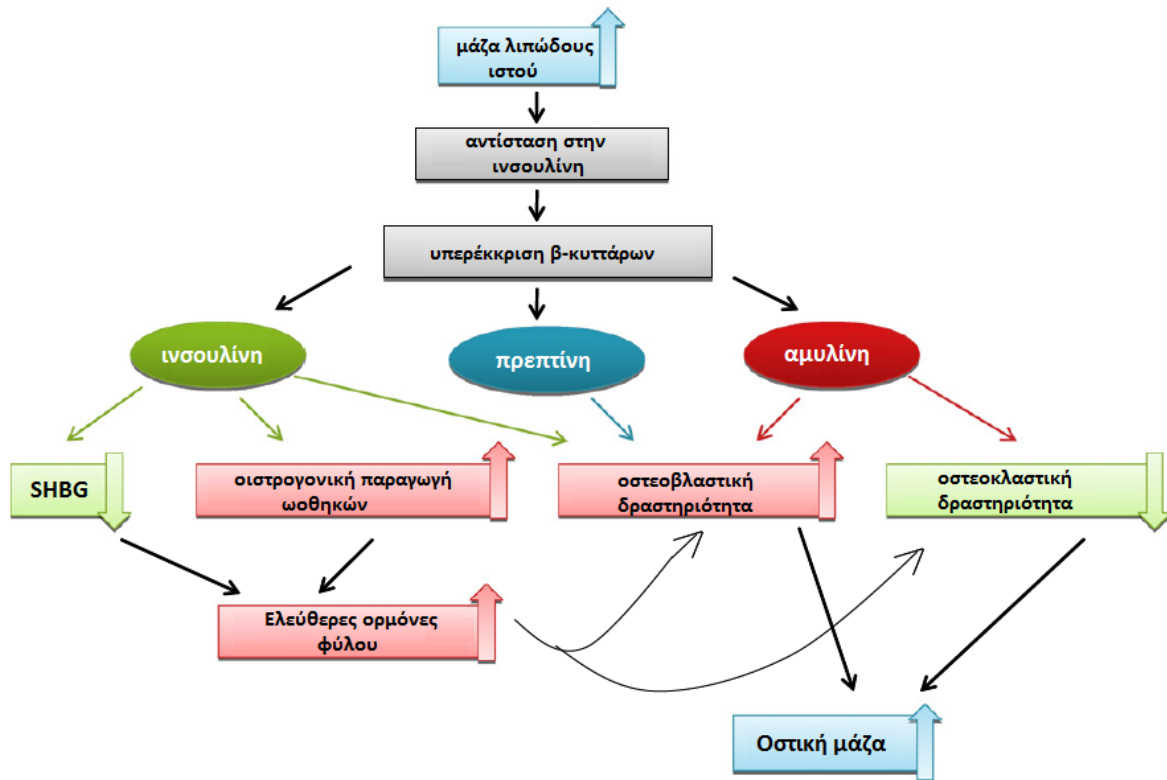
Ωστόσο, σχετικά με την άμεση δράση του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος επί των κυττάρων του οστικού μεταβολισμού και, αν και υφίστανται τόσο CB1 όσο και CB2 υποδοχείς επί των οστεοβλαστών αλλά και των οστεοκλαστών, σε αμφότερες τις κυτταρικές αυτές σειρές φαίνεται να υπερισχύει η έκφραση του δεύτερου είδους υποδοχέων (CB2), στους οστεοβλάστες δε η πυκνότητα των CB2 υποδοχέων σχετίζεται με τα επίπεδα εκφραζόμενων μορίων και παραγόντων που συνδέονται με τη φάση του οστικού σχηματισμού, ενώ η έλλειψη CB2 υποδοχέων σε πειραματόζωα έχει συσχετισθεί με χαμηλότερη οστική μάζα. (Bab *et al.* 2009, Mouslech *et al.* 2009, Pertwee 2012) Οι CB1 υποδοχείς των οστεοβλαστών έχουν συσχετισθεί με τη ρύθμιση της δράσης του αυτόνομου συμπαθητικού συστήματος επί των κυττάρων αυτών, με τρόπο μάλιστα που φαίνεται να επηρεάζεται από το φύλο και την ηλικία. (Mouslech *et al.* 2009) Οι δράσεις του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος επί της οστικής ανακατασκευής δεν έχουν αποσαφηνιστεί, ωστόσο φαίνεται ότι ιδίως οι CB2 υποδοχείς συνδέονται άμεσα με την οστική ανακατασκευή και τη διατήρηση της οστικής μάζας και, άρα, το ενδοκανναβινοειδές σύστημα αποτελεί έναν επιπλέον (νευρο)ενδοκρινικό κρίκο μεταξύ διαχείρισης ενεργειακού ισοζυγίου και οστικού μεταβολισμού. (Bab *et al.* 2009, Mouslech *et al.* 2009, Pertwee 2012)

Τέλος, είναι γνωστό ότι ο ορμονικός άξονας ρενίνης - αγγειοτενσίνης, που κατεξοχήν συμμετέχει στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και, δευτερευόντως, στην ομοιοστασία των ηλεκτρολυτών και στην οξεοβασική ισορροπία, και που, γενικώς, έχει συνδεθεί με την καρδιομεταβολική υγεία, επίσης φαίνεται να διαδραματίζει τροποποιητικό ρόλο στην ομοιοστασία του οστικού μεταβολισμού. (Costa-Neto *et al.* 2014, Gebru *et al.* 2013, Nakagami *et al.* 2013) Η αγγειοτενσίνη, στην τελική μορφή της αγγειοτενσίνης II, φαίνεται ότι, εκτός από την κατεξοχήν δράση της στους νεφρώνες, στο αγγειακό δίκτυο και στον φλοιό των επινεφριδίων (για έκκριση αλδοστερόνης), δρα σε πληθώρα μεταβολικών μονοπατιών, ενώ επίσης φαίνεται να συμμετέχει στη ρύθμιση της εξέλιξης του λιπώδους ιστού αλλά και στην αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. (Costa-Neto *et al.* 2014, Gebru *et al.* 2013, Nakagami *et*

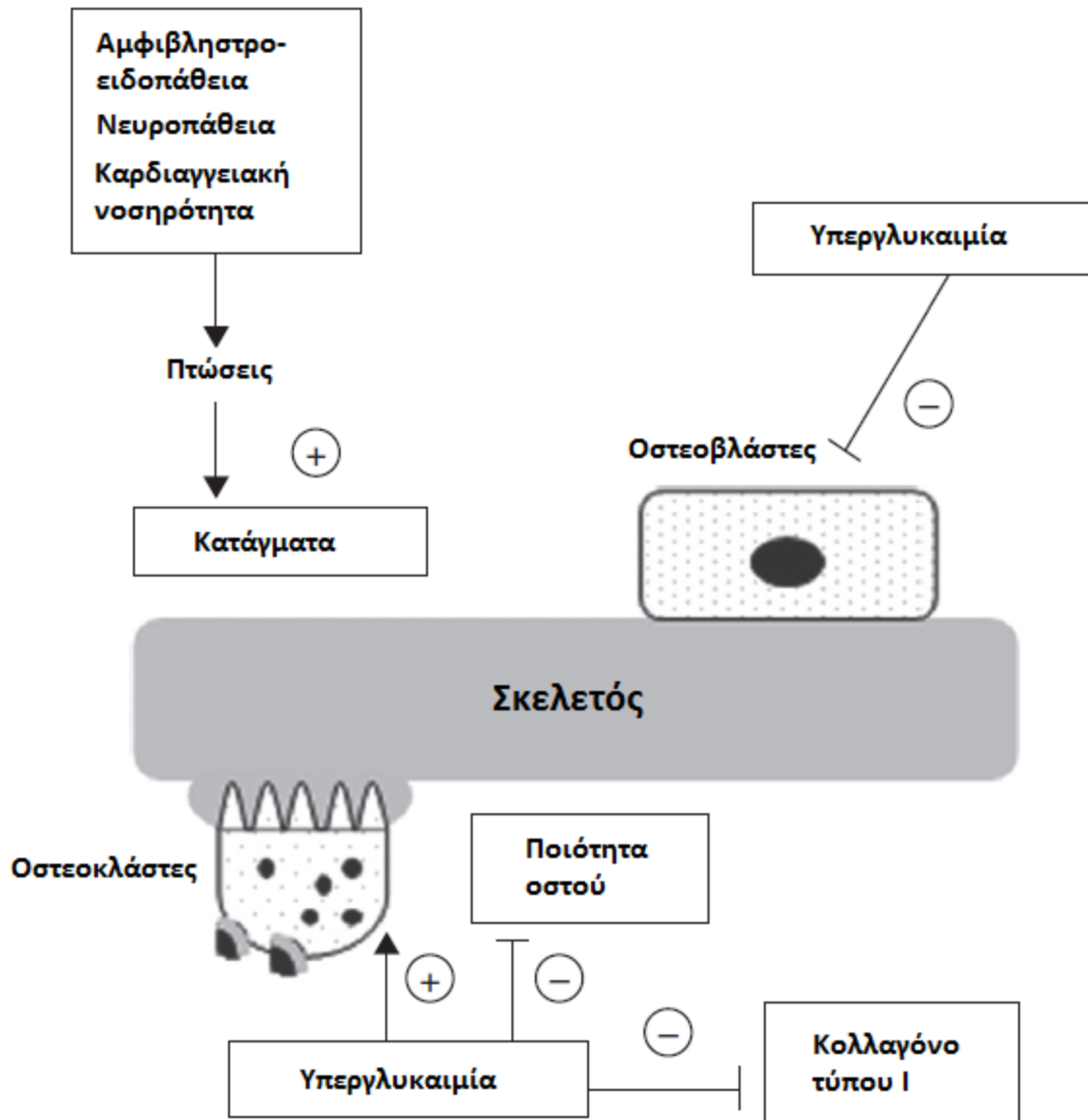
al. 2013) Δεδομένης της μεγάλης σύνδεσης του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και, άρα, με την νεφρική κάθαρση ουσιών (π.χ. ασβεστίου) αλλά και με την αιματική ροή (που αφορά σε όλα τα μέρη του σώματος, άρα και στον σκελετό), θεωρείται αναμενόμενο ο ορμονικός αυτός άξονας να διαδραματίζει ρόλο στην οστική ομοιοστασία και στον οστικό μεταβολισμό. (Costa-Neto *et al.* 2014, Gebru *et al.* 2013, Hung *et al.* 2012, Maes *et al.* 2012, Nakagami *et al.* 2013) Ωστόσο, η αγγειοτενσίνη II φαίνεται, ιδίως μέσω των AT1 αλλά και των AT2 υποδοχέων της, ότι επιδρά ανεξάρτητα και περισσότερο άμεσα επί των οστεορρυθμιστικών κυττάρων, αφού τόσο οι οστεοβλάστες όσο και οι οστεοκλάστες διαθέτουν και των δύο ειδών AT υποδοχείς. (Costa-Neto *et al.* 2014, Gebru *et al.* 2013)

Η δράση της αγγειοτενσίνης επιτελείται τόσο μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας, όσο και από την παραγόμενη σε ιστικό επίπεδο αγγειοτενσίνη (πιθανώς εκ κυττάρων που υφίστανται εντός του μυελού των οστών, αλλά και στρωματικών κυττάρων), όπου και η δράση της φαίνεται να επιβαρύνει τον οστικό μεταβολισμό σε περιπτώσεις σχετιζόμενες με «γεροντικού» τύπου οστεοπόρωση (τύπου II) αλλά και με νεφρική οστεοδυστροφία. (Costa-Neto *et al.* 2014, Gebru *et al.* 2013) Στη μεν οστεοκλαστική σειρά, το αποτέλεσμα της αγγειοτενσίνης II φαίνεται να είναι ευνοϊκό, προωθώντας την οστεοκλαστογένεση και τη δράση των οστεοκλαστών, ιδίως μέσω της προώθησης του σηματοδοτικού μονοπατιού του RANKL, στη δε οστεοβλαστική σειρά τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι επιβαρυντικά, εμποδίζοντας την οστεοβλαστική διαφοροποίηση και δραστηριότητα, πιθανώς εμποδίζοντας το σηματοδοτικό μονοπάτι του παράγοντα Cbfa1 (Core-binding factor subunit alpha-1). (Costa-Neto *et al.* 2014, Gebru *et al.* 2013) Ειδικά η αγγειοτενσίνη II που δρα μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας, φαίνεται ότι μπορεί, επιπλέον, να επηρεάζει τον μεταβολισμό των μεταλλικών στοιχείων, ελαττώνοντας το ιονισμένο κυκλοφορούν ασβέστιο και αυξάνοντας τα επίπεδα PTH, ενώ η επίδρασή της επί του σκέλους της οστικής σύνθεσης συνδέεται με ελάττωση δεικτών οστεοβλαστικής ωρίμανσης, όπως είναι η οστεοκαλσίνη και η αλκαλική φωσφατάση, γεγονότα που παραπέμπουν σε εύνοια του σκέλους της οστικής απορρόφησης σε βάρος της οστικής σύνθεσης. (Costa-Neto *et al.* 2014) Με τα παραπάνω, εξάλλου, συνάδει η κλινική παρατήρηση του προστατευτικού αποτελέσματος φαρμακευτικών ουσιών που δρουν ανταγωνιστικά στο σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης (ιδίως δε αναστολέων του

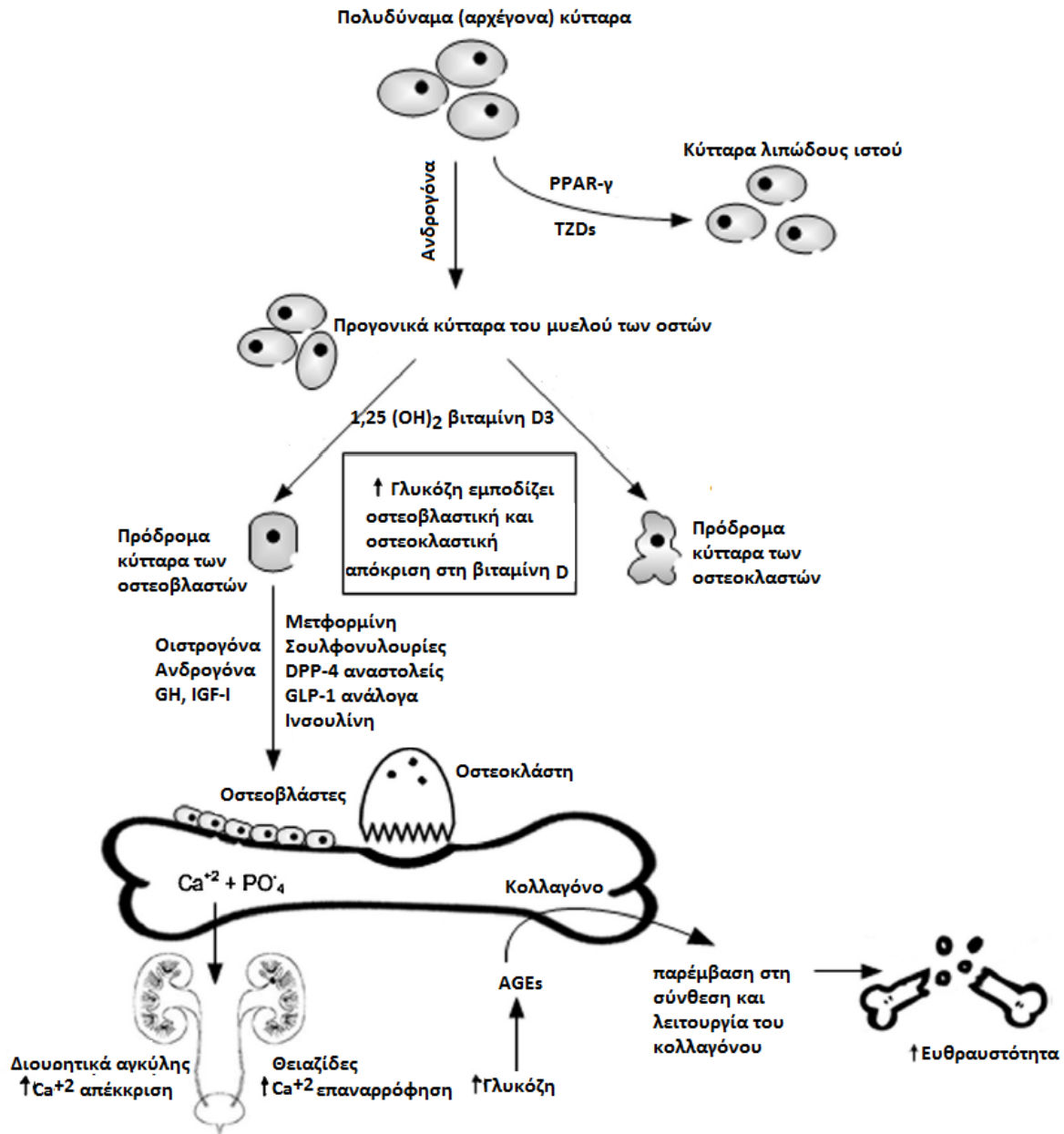
μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης) επί της οστικής μάζας και αντοχής, ιδίως σε άτομα μεγάλης ηλικίας. (Anagnostis *et al.* 2009, Costa-Neto *et al.* 2014, Gebru *et al.* 2013, Ghosh *et al.* 2014, Ilic *et al.* 2013) Επομένως, ο ορμονικός άξονας της ρενίνης - αγγειοτενσίνης, που κατεξοχήν συνδέεται με εκφάνσεις της καρδιομεταβολικής υγείας, φαίνεται να συνδέεται επίσης με τον οστικό μεταβολισμό και, με αυτόν τον τρόπο, ολοκληρώνει την αναφορά σε ένα εκτεταμένο ενδοκρινικό κύκλωμα παράλληλης επίδρασης και ανάδρασης μεταξύ καρδιομεταβολικής και οστικής φυσιολογίας.



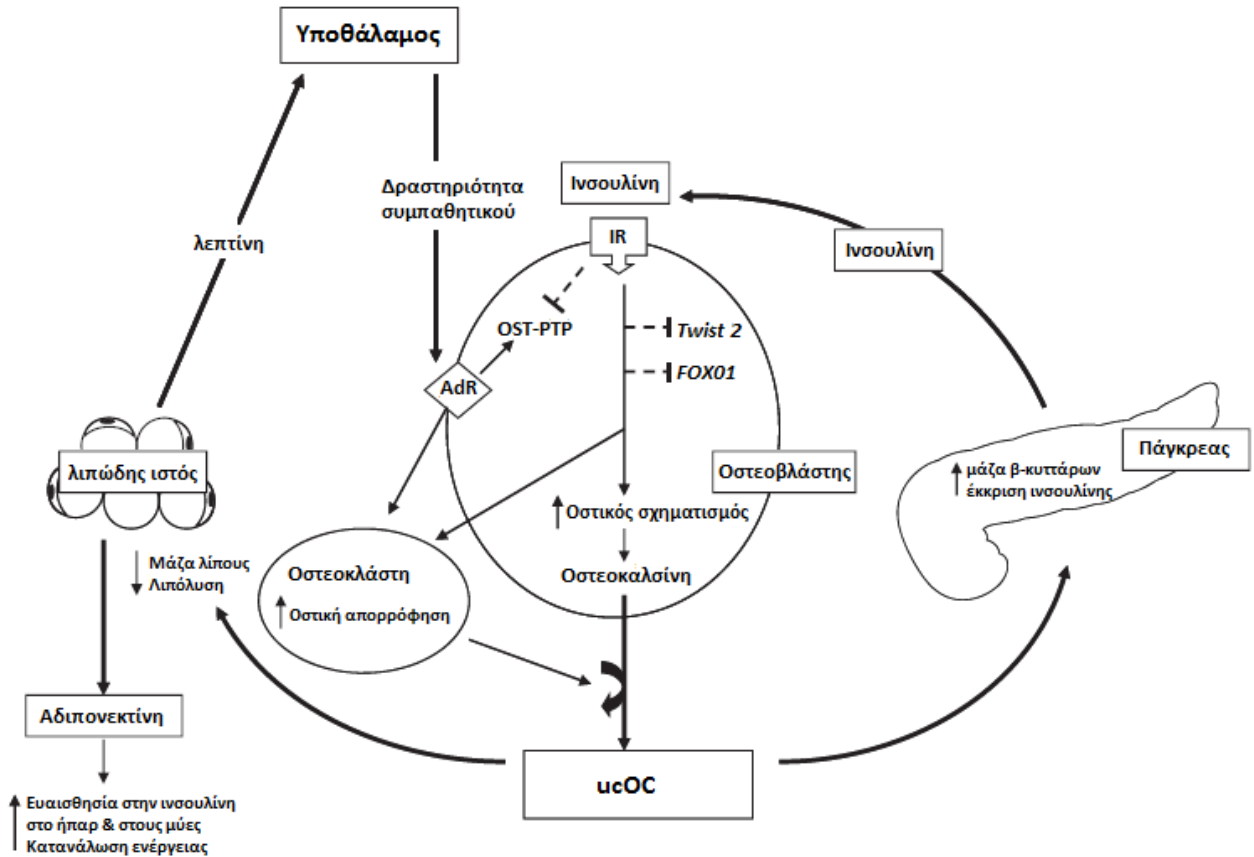
Εικόνα Γ.12.1. Σύνοψη βασικών μηχανισμών με τους οποίους η υπερινσουλιναιμία, η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία, μπορεί να συμβάλλει σε υψηλότερη οστική μάζα. Ένας επιπλέον μηχανισμός, που δεν απεικονίζεται, αντιστοιχεί στην αύξηση ελεύθερων λιπαρών οξέων, που πιθανώς εμποδίζουν την οστεοκλαστογένεση. SHBG: Sex-Hormone Binding Globulin. (Reid 2010)



Εικόνα Γ.12.2. Σχηματική απεικόνιση πιθανών επιβαρυντικών επιδράσεων του Σακχαρώδους Διαβήτη, επί της οστικής φυσιολογίας. Η υπεργλυκαιμία έχει άμεσα αποτελέσματα, στα οστεορρυθμιστικά κύτταρα (παρεμποδίζει τη διαφοροποίηση και τη λειτουργικότητα των οστεοβλαστών και ευνοεί την οστεοκλαστική δραστηριότητα), και έμμεσα αποτελέσματα, μέσω του σχηματισμού προϊόντων γλυκοζυλίωσης, που προκαλούν αλλαγές στα ινίδια του κολλαγόνου τύπου I και στην ποιότητα του νεοσχηματιζόμενου οστού. Η τάση για συχνότερες πτώσεις, στα πλαίσια μακρο- και μικρο-αγγειοπαθητικών επιπλοκών, προδιαθέτει σε συχνότερα κατάγματα. (Garcia-Martin *et al.* 2013)



Εικόνα Γ.12.3. Σχηματική απεικόνιση πιθανών επιδράσεων φαρμακευτικής αγωγής, διουρητικών και υπεργλυκαιμίας επί της οστικής ανακατασκευής, σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη ή Μεταβολικό Σύνδρομο. AGEs: Advanced Glycation End-products, GH: Αυξητική ορμόνη (Growth Hormone), IGF: Insulin-like Growth Factor, PPAR: Peroxisome Proliferator Activated Receptor, TZDs: θειαζολιδινεδιόνες. (Antonopoulou *et al.* 2013)



Εικόνα Γ.12.4. Σχηματική απεικόνιση υποθετικής σύνδεσης μεταξύ λιπώδους ιστού, υποθαλάμου, σκελετού και παγκρέατος, που ρυθμίζει την οστική ανακατασκευή, τον μεταβολισμό γλυκόζης και λιπιδίων και το ενεργειακό ισοζύγιο. Η ινσουλίνη ενεργοποιεί οστεοβλαστικούς υποδοχείς, ώστε να αυξηθεί ο ρυθμός οστικού σχηματισμού αλλά και οστικής απορρόφησης και έτσι απελευθερώνεται ucOC (under-carboxylated Osteocalcin, μη-πλήρως καρβοξυλιωμένη μορφή οστεοκαλσίνης) στη συστηματική κυκλοφορία. Η ινσουλίνη επίσης δρα ανταγωνιστικά με την OST-PTP (Osteotesticular Protein Tyrosine Phosphatase) και τους μεταγραφικούς παράγοντες *Twist 2* και *FoxO1*, σε σχέση με την οστεοβλαστική διαφοροποίηση. Η ucOC αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης και αδιπονεκτίνης και ελαττώνει τη μάζα του λιπώδους ιστού και τη λιπόλυση, ενώ έτσι η ευαισθησία στην ινσουλίνη και η κατανάλωση ενέργειας αυξάνονται. Η λεπτίνη πιθανώς ελαττώνει τη συσσώρευση οστικής μάζας μέσω υποθαλαμικών κυκλωμάτων: αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού, μέσω β2-αδρενεργικών υποδοχέων (AdR, Adrenergic Receptors), οδηγεί σε ελάττωση του οστικού σχηματισμού και αύξηση της οστικής απορρόφησης. IR: Insulin Resistance (αντίσταση στην ινσουλίνη). (Ng 2011)

Γ.13 Ο ρόλος της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες

Η ενεργοποίηση των μηχανισμών του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και η υπερπαραγωγή ελεύθερων, δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), δηλαδή το οξειδωτικό στρες, καταστάσεις που συνδέονται και αλληλοεπηρεάζονται στην εξέλιξη διαφόρων νοσημάτων ή χρονίων καταστάσεων, φαίνεται ότι περαιτέρω αποτελούν συνδετικά στοιχεία μεταξύ της οστικής και καρδιομεταβολικής παθοφυσιολογίας. Η χρόνια υπερδραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, είτε στα πλαίσια συγκεκριμένων συνυπαρχόντων νοσολογικών οντοτήτων (π.χ. φλεγμονώδεις ή αυτοάνοσοι νόσοι) είτε, αρκετά συνηθισμένο, στα πλαίσια της καθαυτό δυσμεταβολικής λειτουργίας του λιπώδους ιστού και της ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη, έχει συνδεθεί με εκδηλώσεις διαταραχών στον μεταβολισμό της γλυκόζης και εκ του καρδιαγγειακού συστήματος. (Cildir *et al.* 2013, Ferraccioli *et al.* 2011, Kalurahana *et al.* 2012, Romeo *et al.* 2012) Η δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, εξάλλου, όπως ήδη αναφέρθηκε στο εδάφιο της φυσιολογίας της οστικής ανακατασκευής, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση και την ενίσχυση των φάσεων του οστικού μεταβολισμού. (Boyce 2013, Hadjidakis *et al.* 2006, O'Brien *et al.* 2013, Pacifici 2010, Rachner *et al.* 2011, Van Campenhout *et al.* 2009) Το οξειδωτικό στρες, στενά συνδεδεμένο με καταστάσεις χρόνιας υπερδιέγερσης του ανοσοποιητικού, αλλά και καθαυτό με την παθοφυσιολογία διαχείρισης ισοζυγίου ενέργειας και θρεπτικών συστατικών, αποτελεί αποτέλεσμα, αλλά και μηχανισμό εκδήλωσης, νοσημάτων εκ της καρδιομεταβολικής σφαίρας, αλλά και επηρεάζει, βλαπτικά, τον οστικό μεταβολισμό. (Goodwill *et al.* 2012, Manolagas 2010, Manolagas *et al.* 2007) Συνοπτικά, η χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες αποτελούν παθοφυσιολογικά σηματοδοτικά μονοπάτια, στενά συνδεδεμένα, που συσχετίζουν διαταραχές της καρδιομεταβολικής υγείας με δυσμενείς δράσεις στον σκελετό, ενισχύοντας τη μεταξύ τους σύνδεση αλλά και την αιτιολογική τους συνεξέλιξη, ειδικά σε άτομα μεγάλης ηλικίας.

Η παθοφυσιολογία ατόμων με αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο ή/και εκδήλωση Μεταβολικού Συνδρόμου, όπως ήδη αναφέρθηκε, περιλαμβάνει τη δυσμεταβολική διαταραχή της λειτουργίας του λιπώδους ιστού και τη διήθησή του από ενεργοποιημένα κύτταρα του ανοσοποιητικού, με παράλληλη ανάπτυξη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, αποτέλεσμα

των οποίων είναι η απελευθέρωση κυτοκινών και ελεύθερων λιπαρών οξέων στην πυλαία, αλλά και τη συστηματική, κυκλοφορία, όπου με τη σειρά τους επίσης επάγουν την περαιτέρω έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. εκ του ήπατος), ενισχύοντας έτσι τον φαύλο κύκλο μιας χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής, αλλά και τις διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης. (Balagopal *et al.* 2011, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Cildir *et al.* 2013, Despres *et al.* 2008b, Huang 2009, Hui *et al.* 2013, Leroith 2012) Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο λιπώδης ιστός, εκτός από λιποκύτταρα, φιλοξενεί κύτταρα του ανοσοποιητικού που δρουν ρυθμιστικά, κυρίως δε περιλαμβάνει Τ λεμφοκύτταρα του τύπου των «φυσικών φονέων» (Natural Killer, NK), Τ₂ βοηθητικά (helper) λεμφοκύτταρα, Τ ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα και ηωσινόφιλα λευκά αιμοσφαίρια, τα οποία, μέσω κυτοκινών που εκκρίνουν (κυρίως IL-4, IL-5 και IL-10), αναστέλλουν τη φλεγμονώδη απόκριση και βοηθούν ώστε ο κύριος πληθυσμός των μακροφάγων του λιπώδους ιστού να συνίσταται από τύπου «M₂» μακροφάγα, τα οποία επίσης διαδραματίζουν ρόλο στη διατήρηση ενός αρμονικού μικροπεριβάλλοντος, μέσα στο οποίο επιτελούνται οι λειτουργίες ρύθμισης του ενεργειακού ισοζυγίου εκ των λιποκυττάρων και των αδιποκινών που εκκρίνουν (Εικόνα Γ.13.1). (Cildir *et al.* 2013, Kalurahana *et al.* 2012, Odegaard *et al.* 2013)

Στην αντίθετη περίπτωση, ωστόσο, της νοσογόνου παχυσαρκίας, με υπερθερμιδογόνο διατροφή και συσσώρευση έκτοπου (σπλαχνικού) λίπους, η περαιτέρω ενεργειακή χωρητικότητα των λιποκυττάρων περιορίζεται και τα λιποκύτταρα βρίσκονται διαρκώς σε φάση πίεσης (στρες) στην προσπάθεια να αποθηκεύσουν παραπάνω ενεργειακά μόρια, με τελικό αποτέλεσμα το οξειδωτικό στρες, την υποξία και την απόπτωση ορισμένων εξ αυτών, ερεθίσματα που, μέσω σηματοδότησης, προκαλούν αλλαγές στον πληθυσμό των κυττάρων του ανοσοποιητικού και καταλήγουν στην επικράτηση, εντός του λιπώδους ιστού, ενεργοποιημένων, προφλεγμονωδών, τύπου «M₁» μακροφάγων (ορισμένα εκ των οποίων προκύπτουν από κυκλοφορούντα μονοπύρρηνα που επιστρατεύονται από τη συστηματική κυκλοφορία), προφλεγμονωδών Τ λεμφοκυττάρων αλλά και ουδετεροφίλων (που επίσης επιστρατεύονται από τη συστηματική κυκλοφορία), με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή και (τοπική και συστηματική) κυκλοφορία προφλεγμονωδών κυτοκινών (κυρίως TNF-α, IL-6, IL-1, IL-17, αλλά και υπερπαραγωγή IFN-γ, που μπορεί να δράσει επίσης βλαπτικά υπό αυτές τις

συνθήκες), πιθανώς σε μια προσπάθεια αντιμετώπισης του στρες, της υπερπροσφοράς θρεπτικών συστατικών και της αποπτωτικής τάσης των λιποκυττάρων (Εικόνα Γ.13.1). (Cildir *et al.* 2013, Kalurahana *et al.* 2012, Odegaard *et al.* 2013, Romeo *et al.* 2012) Η ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού και η κυκλοφορία προφλεγμονωδών κυτοκινών στον λιπώδη ιστό φαίνεται, τοπικά μιν, να επάγει το φαινόμενο της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στον ίδιο αυτόν τον φλεγμίνοντα ιστό, αλλά και να συνδέεται, συστηματικά, με το ίδιο φαινόμενο και σε άλλους περιφερικούς ιστούς, ειδικά δε στο ήπαρ, το οποίο εξάλλου, υπό τις συνθήκες αυτές, ενισχύει με τη σειρά το φαινόμενο της προφλεγμονώδους διεργασίας και απεκκρίνει περαιτέρω κυτοκίνες και μόρια που σχετίζονται με μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής (CRP, ινωδογόνο, κ.ά.). (Cildir *et al.* 2013, Kalurahana *et al.* 2012, Odegaard *et al.* 2013, Romeo *et al.* 2012)

Όλα αυτά τα μόρια που προαναφέρθηκαν, και ορισμένα ακόμα (π.χ. PAI-1) που εκκρίνονται κατά τον καταρράκτη της φλεγμονώδους απόκκρισης από τον δυσμεταβολικό, «κορεσμένο» λιπώδη ιστό, καθώς επίσης και το φαινόμενο της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης με το οποίο συνδέεται η όλη διαδικασία, έχει αποδειχθεί ότι δρουν διαιωνίζοντας μια κατάσταση χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής, ότι προάγουν την αθηρωμάτωση των αγγείων και, εν γένει, την ενδοθηλιακή και καρδιαγγειακή δυσλειτουργία (Εικόνα Γ.13.2). (Cildir *et al.* 2013, Hayden *et al.* 2010, Kalurahana *et al.* 2012, Odegaard *et al.* 2013, Romeo *et al.* 2012) Η δράση της χρόνιας αυτής φλεγμονής φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση της ασβέστωσης του αγγειακού δικτύου και να δημιουργεί έναν φαύλο κύκλο φλεγμονής - ασβέστωσης - αθηρωμάτωσης, μέσω της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης μεσεγχυματικών κυττάρων που βρίσκονται στο τοίχωμα των αγγείων, όπως έχει αναφερθεί στο εδάφιο της αγγειακής δυσλειτουργίας (Εικόνα Γ.13.3). (Hjortnaes *et al.* 2013, McCarty *et al.* 2014) Είναι δε ακόμα πιο έντονα τα αποτελέσματα της χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής της καρδιομεταβολικής δυσλειτουργίας και του Μεταβολικού Συνδρόμου στο καρδιαγγειακό σύστημα όταν συνδυάζονται με (τυχαία) συνυπάρχουσες προφλεγμονώδεις καταστάσεις (π.χ. αυτοάνοσα νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα), στην οποία περίπτωση οι δυσμενείς επιδράσεις ασκούνται αθροιστικά. (Ferraccioli *et al.* 2011)

Είναι, εξάλλου, γνωστό ότι και ο οστικός μεταβολισμός σε μεγάλο βαθμό επηρεάζεται από τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, αφού, μέσω αυτής της δραστηριότητας και των κυτοκινών που εκκρίνονται, επηρεάζεται άμεσα η αναλογία των παραγόντων OPG/RANKL που εκκρίνονται από τα οστεοπαραγωγά και τα στρωματικά κύτταρα, αλλά και τα λεμφοκύτταρα (που εξάλλου φαίνεται να επιδρούν και με επιπλέον τρόπους, πέραν του συστήματος OPG/RANK/RANKL, στην οστική ανακατασκευή και την οστεοκλαστογένεση), με τελικό αποτέλεσμα, σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής, ακόμα και χαμηλού βαθμού (π.χ. στην περίπτωση ανάπτυξης αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης), την εύνοια της έκκρισης του παράγοντα RANKL (από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, κυρίως TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, κ.λπ.), που οδηγεί σε επικράτηση των οστεοκλαστών και του σκέλους της οστικής απορρόφησης και, άρα, σε απώλεια οστικής μάζας και, πιθανώς, σε ανάπτυξη οστεοπόρωσης (Εικόνα Γ.13.3). (Boyce 2013, Hadjidakis *et al.* 2006, O'Brien *et al.* 2013, Pacifici 2010, Rachner *et al.* 2011, Van Campenhout *et al.* 2009) Έχει δε μεγάλη σημασία για την οστική υγεία η δράση αυτή της χρόνιας διέγερσης του ανοσοποιητικού, ειδικά σε περιπτώσεις απώλειας της προστατευτικής δράσης των ορμονών του φύλου και, κυρίως, των οιστρογόνων (όπως συμβαίνει κατά την εμμηνόπαυση), όπως επίσης και σε άτομα μεγάλης ηλικίας, όπου παρατηρείται απώλεια αντιοξειδωτικών μηχανισμών και τροποποιείται η συλλογική λειτουργία του ανοσοποιητικού (επίσης συμβάλλοντας σε μια κατάσταση χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής), αλλά και σε περιπτώσεις δυσαρμονίας έτερων παραγόντων που ρυθμίζουν τη δράση του ανοσοποιητικού επί του οστικού μεταβολισμού, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την έλλειψη βιταμίνης D και τον υπερπαραθυρεοειδισμό. (Gameiro *et al.* 2010, Pacifici 2010)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το σύστημα OPG/RANK/RANKL φαίνεται να είναι σημαντικό και για την αγγειακή δυσλειτουργία, ρυθμίζοντας διαδικασίες που αφορούν στην αγγειακή επασβέστωση και, πιθανώς, στη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας, αφού πιθανολογείται ότι ο ανθρώπινος οργανισμός αποκρίνεται στο φλεγμονώδες ερέθισμα, πιθανότατα μέσω αυτού του συστήματος, αλλά και με έτερα σηματοδοτικά μονοπάτια, στο μεν καρδιαγγειακό σύστημα με εναπόθεση αγγειακών ασβεστώσεων (που διαιωνίζει την τοπική φλεγμονή), στον δε σκελετό με απορρόφηση οστού, κινητοποιώντας, κατά μια έννοια,

τις αποθήκες μεταλλικών στοιχείων (κυρίως ασβεστίου) με τρόπο βλαπτικό για το σύνολο της καρδιομεταβολικής και οστικής υγείας (Εικόνα Γ.13.3). (Heymann *et al.* 2012, Hyder *et al.* 2007, New *et al.* 2011, Persy *et al.* 2009, Van Campenhout *et al.* 2009) Συνεπώς, η υπερδραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος και η κατάσταση της χρόνιας φλεγμονής, που, μεταξύ άλλων, απαντάται στην παθοφυσιολογία της καρδιομεταβολικής δυσλειτουργίας και του Μεταβολικού Συνδρόμου, διαιωνίζει έναν φαύλο κύκλο συστηματικής και τοπικής (λιπώδης ιστός, ήπαρ, ενδοθήλιο αγγείων) φλεγμονής, περαιτέρω αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και αγγειακής δυσλειτουργίας και οδηγεί σε δυσμενή αποτελέσματα τόσο εκ της καρδιαγγειακής όσο και της οστικής φυσιολογίας.

Πέραν ωστόσο από την καθαυτό διέγερση του ανοσοποιητικού και την παραγωγή κυτοκινών, που επηρεάζουν την καρδιαγγειακή, τη μεταβολική και τη σκελετική υγεία, οποιαδήποτε κατάσταση συνδέεται με εκδήλωση φλεγμονής επιπλέον οδηγεί σε υπερπαραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και οξειδωτικό στρες, γεγονός που, αντίστροφα, επίσης οδηγεί σε επιπλέον παραγωγή κυτοκινών και, επομένως, σε έναν φαύλο κύκλο φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, ενώ η αυξημένη κυκλοφορία των ROS φαίνεται επίσης να επηρεάζει δυσμενώς τόσο την καρδιομεταβολική όσο και τη σκελετική υγεία. (Goodwill *et al.* 2012, Yamaguchi *et al.* 2012) Η υπερπαραγωγή ROS συνδέεται με δομικές και λειτουργικές διαταραχές και βλάβες σε διάφορα μόρια του οργανισμού (π.χ. DNA, πρωτεΐνες, λιπίδια) και μπορεί έτσι να καταλήξει στον κυτταρικό θάνατο, ενώ, εκτός από τη φλεγμονή και τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF- α , IL-6, κ.λπ.), φαίνεται να συνδέεται με τη μεγάλη ηλικία, αλλά και με την ελάττωση των κυκλοφορούντων επιπέδων ορμονών του φύλου (ιδίως στην εμμηνόπαυση), με τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και το Μεταβολικό Σύνδρομο, με το κάπνισμα, με ακατάλληλη διατροφή, με τοξίνες, με θεραπεία με χημειοθεραπευτικά, με την υπεριώδη και την ιονίζουσα ακτινοβολία, κ.ά. (Εικόνα Γ.13.2). (Fearon *et al.* 2009, Manolagas 2010, Onat *et al.* 2011)

Η υπερπαραγωγή ROS που συμβαίνει στην περίπτωση της δυσμεταβολικής λειτουργίας του λιπώδους ιστού και της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, δηλαδή στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και, κατ'έπекταση, στο Μεταβολικό Σύνδρομο, θεωρείται ότι συμβαίνει για

διάφορους λόγους, μερικοί μόνο από τους οποίους συνδέονται με την κατάσταση χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής και την κυκλοφορία κυτοκινών. (Goodwill *et al.* 2012, Hayden *et al.* 2010, Opat *et al.* 2011) Η επαγωγή οξειδωτικού στρες στον Σακχαρώδη Διαβήτη (τύπου 2) φαίνεται ότι σχετίζεται με ενεργείς μιτοχονδριακές διαδικασίες μεταβολισμού της γλυκόζης (που, εν προκειμένω, υφίσταται σε περίσσεια), που απευθείας οδηγούν σε σχηματισμό ROS, αλλά και με την παθητική αυτο-οξείδωση γλυκόζης και τον σχηματισμό τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), που καθαυτό δρουν οξειδωτικά αλλά και, περαιτέρω, εκτρέπουν την ομοίωση του οργανισμού προς εκ νέου παραγωγή ROS, ενώ επιπλέον φαίνεται ότι ενεργοποιείται το μονοπάτι της πολυόλης (που καταλήγει σε ελάττωση των επιπέδων της αντιοξειδωτικής, ανηγμένης γλουταθειόνης), οξειδώνονται τα (εν πολλοίς γλυκοζυλιωμένα) μόρια λιπιδίων (π.χ. LDLc), ειδικά δε όταν ήδη κυκλοφορούν σε αυξημένα επίπεδα, που, στην κατάσταση αυτή, δρουν εκ νέου ως οξειδωτικά μόρια ενώ, επιπλέον, συμμετέχουν στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, και, τέλος, ενεργοποιείται το μονοπάτι της κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2) που επίσης καταλήγει σε παραγωγή ROS (Εικόνα Γ.13.2). (Goodwill *et al.* 2012, Yamaguchi *et al.* 2012)

Αν και υπό «φυσιολογικές» συνθήκες (σε χαμηλά δηλαδή επίπεδα) η κυκλοφορία ROS (π.χ. H₂O₂) φαίνεται να είναι σημαντική για την φυσιολογία της ρύθμισης του αγγειακού τόνου, η υπερπαραγωγή ROS επιδρά βλαπτικά, με διάφορους τρόπους, στην καρδιαγγειακή υγεία, προωθώντας το φαινόμενο της αθηροσκλήρωσης, της αγγειακής ασβέστωσης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ενώ διαιωνίζεται ένας φαύλος κύκλος φλεγμονής και οξειδωτικού στρες που οδηγεί στη συνάθροιση, στον χρόνο, βλαπτικών επιδράσεων. (Burton *et al.* 2010, Goodwill *et al.* 2012, Heymann *et al.* 2012) Επιπλέον, η υπερπαραγωγή ROS ειδικά σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη (τύπου 2) ή Μεταβολικό Σύνδρομο, μέσω της οξειδωτικής και αθηρογόνου δράσης είτε οξειδωμένων είτε γλυκοζυλιωμένων (που καθίστανται επιρρεπή στην οξείδωση) λιπιδίων (κυρίως σωματιδίων LDLc, αλλά και απολιποπρωτεϊνών και HDLc, που με αυτόν τον τρόπο καθίστανται δυσλειτουργικά) και της ανισορροπίας που προκαλείται στη σύζευξη και λειτουργικότητα της eNOS, με αποτέλεσμα την ελαττωμένη παραγωγή λειτουργικού NO και την εκτροπή προς παραγωγή (οξειδωτικός δρώντος) υπεροξειδίου του

NO, ολοκληρώνει την εικόνα της καρδιαγγειακής παθοφυσιολογίας και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όπως εν πολλοίς έχει ήδη αναφερθεί. (Goodwill *et al.* 2012, Onat *et al.* 2011)

Σε άτομα με οξειδωτικό στρες, ακόμα δε περισσότερο σε άτομα με Μεταβολικό Σύνδρομο ή/και με επιπλέον παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου (δυσλιπιδαιμίες, κάπνισμα, κ.λπ.), η τάση προς αθηροσκλήρωση επηρεάζει την λειτουργικότητα των αγγείων, συμπεριλαμβανομένων και των αιμοφόρων αγγείων του μυοσκελετικού συστήματος, γεγονός που εμμέσως αλλά σαφώς μπορεί να επιδεινώσει την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης αλλά και να επηρεάσει τη σκελετική υγεία και την διαδικασία της οστικής ανακατασκευής (ειδικά σε περιοχές με τελικές αρτηρίες και χωρίς παράπλευρη κυκλοφορία, π.χ. στην περιοχή του ισχίου). (Bagger *et al.* 2007, Goodwill *et al.* 2012, Hayden *et al.* 2010, Yamaguchi *et al.* 2012) Φαίνεται όμως ότι, πέραν των επακόλουθων της αγγειακής δυσλειτουργίας στον σκελετό, τα οξειδωτικά μόρια, ανάμεσα στα οποία συγκαταλέγονται και τα οξειδωμένα σωματίδια λιπιδίων (ιδίως σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμία ή Μεταβολικό Σύνδρομο, όπου και απαντώνται σε πληθώρα), αλλά και τα προϊόντα διάσπασης αυτών, μπορούν να δράσουν και απευθείας βλαπτικά στον οστίτη ιστό και να προκαλέσουν απώλεια οστικής μάζας, με διάφορους τρόπους, προκαλώντας απώλεια οστικής αντοχής, μεταξύ άλλων επιδρώντας στη σηματοδοτική ικανότητα του «κανονικού» (canonical) Wnt μονοπατιού / μονοπατιού της β-κατενίνης (το οποίο πρόσφατα έχει αναφερθεί επιπλέον ως πιθανός ρυθμιστής της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης και του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων) αλλά και, πιθανώς, ενεργοποιώντας, εντός του σκελετού, το σηματοδοτικό μονοπάτι των PPAR-γ (που θεωρείται ότι ευνοεί τη διαφοροποίηση σε λιποκύτταρα αντί για οστεοβλάστες, στον μυελό των οστών), παραβιάζοντας έτσι συνολικά την οστεοβλαστογένεση, αλλά και, επιπλέον, αυξάνοντας την οστεοκλαστική δραστηριότητα, μέσω τροποποίησης της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος και υπερπαραγωγής κυτοκινών. (Ackert-Bicknell 2012, Almeida *et al.* 2009, Manolagas 2010, Manolagas *et al.* 2007, Pacifici 2010, Yamaguchi *et al.* 2012) Αξίζει να σημειωθεί ότι τα σωματίδια HDLc, γνωστά για τις αντιαθηρωματικές τους ιδιότητες, πέραν από την προστασία του αγγειακού ενδοθηλίου, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για τα οστά, φαίνεται επίσης να προστατεύουν τη λειτουργία της οστικής ανακατασκευής με απευθείας δράση στον σκελετό, αφαιρώντας μόρια (οξειδωμένων)

λιπιδίων (ιδίως LDLc), και προωθώντας, με αυτόν τον τρόπο, την επιβίωση των οστεοβλαστών και, αντίθετα, την απόπτωση των οστεοκλαστών, αντιρροπώντας έτσι τις βλαπτικές δράσεις του οξειδωτικού στρες επί της οστικής μάζας. (Ackert-Bicknell 2012, Brodeur *et al.* 2008)

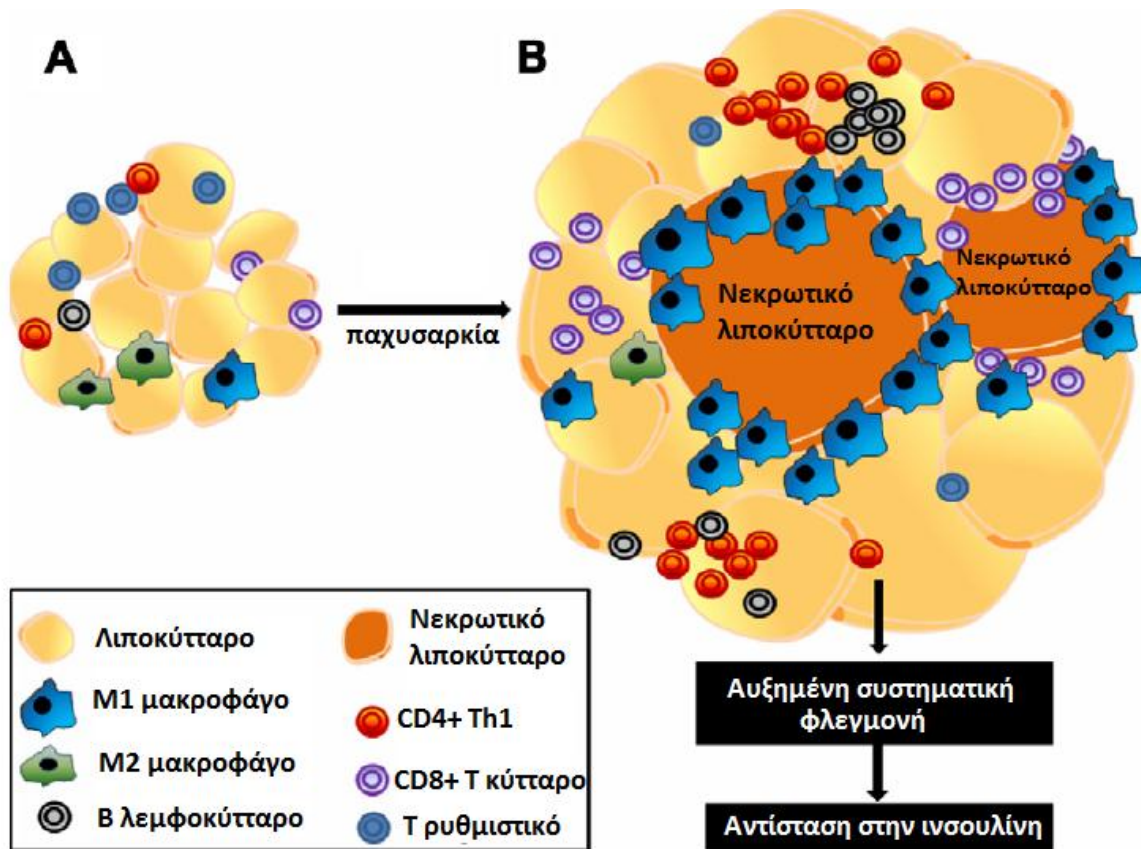
Φαίνεται ότι η επίδραση του οξειδωτικού στρες επί της οστικής υγείας είναι πιο σημαντική σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, όπου και θεωρείται ο κυρίαρχος μηχανισμός πρόκλησης απώλειας οστικής μάζας και, επιπλέον, πρόκλησης διαταραχών της μικρο-αρχιτεκτονικής, της σύνθεσης του νεοσχηματιζόμενου οστού, των μηχανισμών επιδιόρθωσης και ρύθμισης της οστικής ανακατασκευής και του μεγέθους των οστών, οδηγώντας σε δυσανάλογη (σε σχέση με την οστική μάζα) απώλεια οστικής αντοχής και, σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 ή Μεταβολικό Σύνδρομο, αναντιστοιχία οστικής μάζας (συνήθως ελαφρώς αυξημένη, κυρίως λόγω της αναβολικής δράσης της υπερινσουλιαιμίας) και οστικής αντοχής (που ελαττώνεται και συμβαδίζει με την κατάσταση οξειδωτικού στρες). (Manolagas 2010, Manolagas *et al.* 2007) Η βλαπτική λειτουργία του οξειδωτικού στρες, όπως αναφέρθηκε ήδη, φαίνεται να επιτείνεται από την ελάττωση των ορμονών του φύλου (ιδίως σε απότομη και μεγάλη ελάττωση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, όπως συμβαίνει κατά την εμμηνόπαυση), γεγονός που, μαζί με την απώλεια των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων των ορμονών αυτών, μπορεί να εξηγήσει την οστική απώλεια κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης. (Manolagas 2010, Manolagas *et al.* 2007) Τέλος, αξίζει να σημειωθεί εκ νέου ότι η φλεγμονή αλλά και, γενικότερα, το οξειδωτικό στρες θεωρητικά αποτελούν νοσογόνες καταστάσεις για το συνολικό ηλικιακό φάσμα, ξεκινώντας από εξαιρετικά μικρή ηλικία, αφού θεωρείται ότι αποτελούν μηχανισμό επιγενετικού «επαναπρογραμματισμού» εμβρύων και νεογνών με προβληματικό βάρος γέννησης ή προβληματικό ρυθμό σωματικής ανάπτυξης και μπορούν να οδηγήσουν, στην ενήλικη ζωή, σε διαταραχές από την καρδιομεταβολική σφαίρα αλλά και την οστική υγεία. (Cooper *et al.* 2006, Eriksson *et al.* 2000, Kelishadi *et al.* 2014, Luo *et al.* 2006, Oken *et al.* 2003, Rogers *et al.* 2011, Sebert *et al.* 2011)

Σημαντική είναι, όπως αναφέρθηκε σε σχετικά εδάφια, η συμβολή της διατροφής και των καθημερινών συνηθειών ως προς την τροποποίηση του βαθμού της εγγενούς φλεγμονής και παραγωγής ROS, με αποτέλεσμα η διατροφική λήψη ευεργετικών ουσιών να μπορεί να

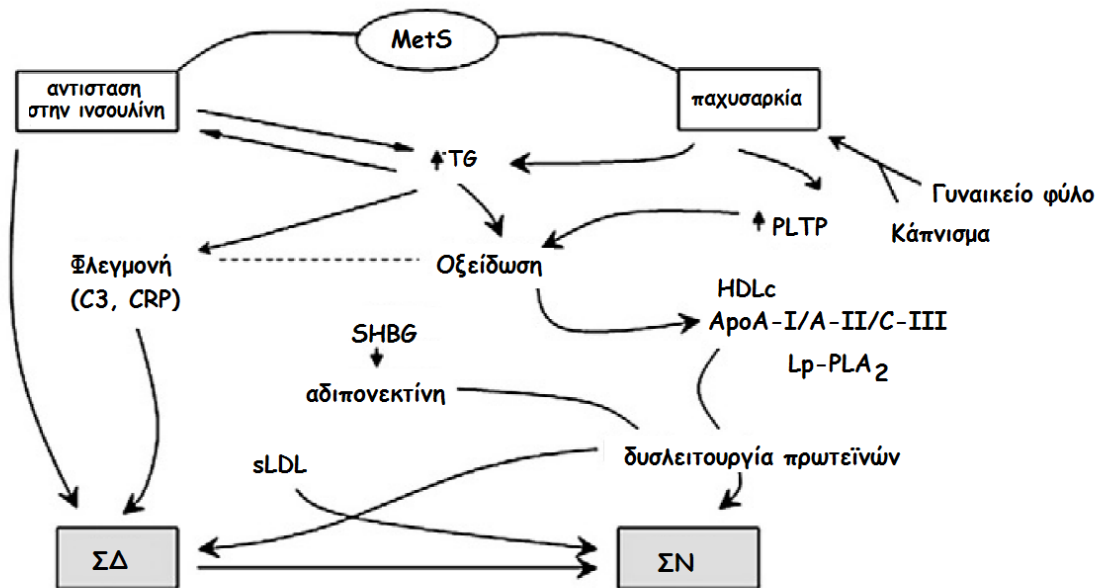
εμποδίσει, εν μέρει, τις βλαπτικές επιδράσεις των καταστάσεων αυτών τόσο στο καρδιαγγειακό σύστημα όσο και στον σκελετό. Η κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών, με την πληθώρα ιχνοστοιχείων αλλά και βιταμινών (Κ, C) που προσφέρουν στο οργανισμό, όπως επίσης και η κατανάλωση μικρής ποσότητας αλκοόλ, κυρίως με τη μορφή κρασιού, δρουν αντιοξειδωτικά και προστατεύουν από τα αποτελέσματα της χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες. (Danaei *et al.* 2009, Macdonald *et al.* 2004, McLaughlin *et al.* 2013, Ott 2004, Sahni *et al.* 2009) Σημαντική, σχετικά με αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση, είναι και η διατροφική κατανάλωση ω3 πολυακόρεστων στοιχειωδών λιπαρών οξέων (EFA), που έχει εξάλλου σχετισθεί προστατευτικά με το καρδιαγγειακό και το σκελετικό σύστημα. (Danaei *et al.* 2009, Kettler 2001, Maggio *et al.* 2009, McLaughlin *et al.* 2013, Orchard *et al.* 2010, Orchard *et al.* 2012) Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων (κυρίως με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά), επίσης φαίνεται να ευνοεί τόσο την καρδιομεταβολική υγεία όσο και τον οστικό μεταβολισμό, μεταξύ άλλων και λόγω της διατροφικής προσφοράς βιταμίνης D, η επάρκεια της οποίας, όπως αναφέρθηκε, είναι σημαντική για την αρμονική λειτουργία του ανοσοποιητικού και της οστικής ανακατασκευής και για τον μετριασμό της χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες. (Anderson *et al.* 2010, Bonjour *et al.* 2013, Champagne *et al.* 2013, Rice *et al.* 2011) Γενικά, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η διατροφή για ενήλικες που περισσότερο δρα ευνοϊκά και αντιοξειδωτικά, ως προς την καρδιομεταβολική αλλά και τη σκελετική υγεία, είναι του τύπου της Μεσογειακής διατροφής. (Champagne *et al.* 2013, Ko *et al.* 2014) Αντίθετα, η αυξημένη σε λιπαρά, υπερθερμιδογόνος διατροφή μπορεί να μεταβάλει την εντερική χλωρίδα, να αυξήσει τη διαπερατότητα του εντέρου και να επιτείνει το φαινόμενο της άθροισης τοξινών εντός του ήπατος και της έκτοπης συσσώρευσης λίπους, ο βαθμός αστοχίας και δυσλειτουργίας των οποίων οργάνων εν μέρει καθορίζει τον βαθμό της χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής σε άτομα με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. (Eastell *et al.* 2010, Fearon *et al.* 2009, Karelis *et al.* 2004, Koh *et al.* 2005, Rajunen *et al.* 2011, Reid 2010, Wiernsperger 2013)

Συμπερασματικά, ειδικά σε άτομα μεγαλύτερα σε ηλικία, η δράση του τροποποιημένου ανοσοποιητικού συστήματος και της υπερπαραγωγής ROS, ειδικά δε σε άτομα υψηλού καρδιομεταβολικού κινδύνου και σε όσους έχουν εκδηλώσει Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 ή

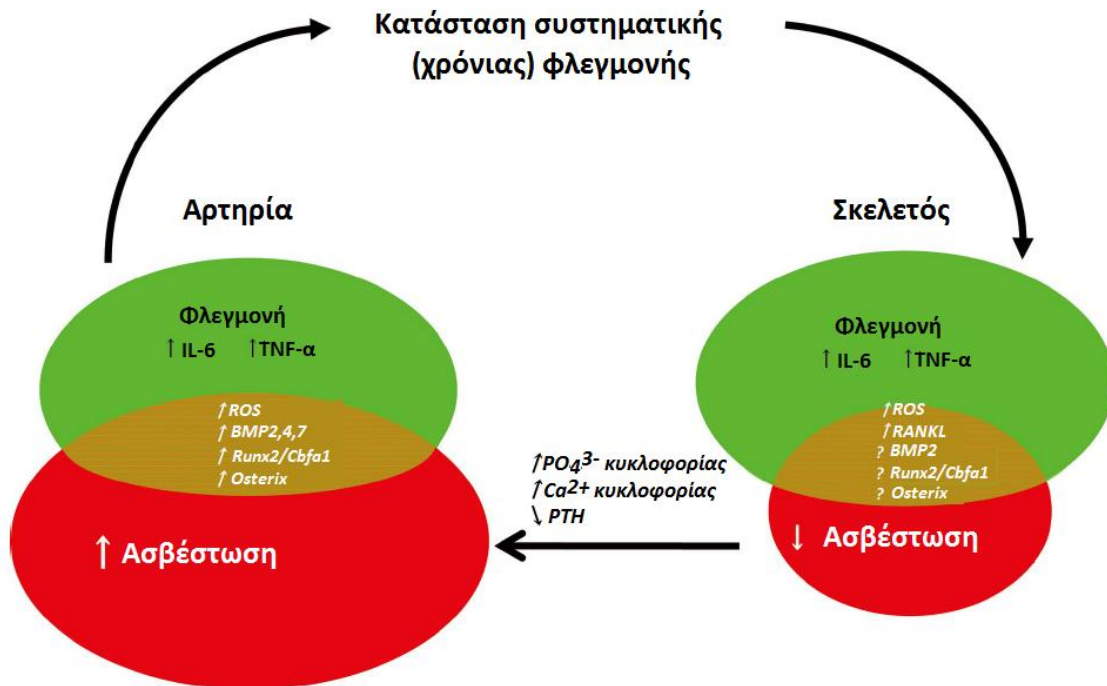
Μεταβολικό Σύνδρομο, όπου θεωρείται ότι υφίσταται μια κατάσταση χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, και, ακόμα περισσότερο, κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης, όπου εξασθενούν οι αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές λειτουργίες των οιστρογόνων, μπορεί να αποτελούν σημαντικούς μηχανισμούς σύνδεσης της καρδιομεταβολικής και της οστικής - οστεοπορωτικής παθοφυσιολογίας. (Goodwill *et al.* 2012, Manolagas 2010, Manolagas *et al.* 2007) Περαιτέρω, μεταξύ άλλων, και το σηματοδοτικό «κανονικό» (canonical) Wnt μονοπάτι / μονοπάτι της β-κατενίνης, σημαντικό για τον οστικό μεταβολισμό, που εξάλλου φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο στην καρδιαγγειακή υγεία και στον μεταβολισμό του ενεργειακού ισοζυγίου, επίσης επηρεάζεται από το οξειδωτικό στρες, γεγονός που επίσης ενισχύει την θεωρία σύνδεσης της καρδιομεταβολικής και της οστικής φυσιολογίας. (Manolagas 2010, Manolagas *et al.* 2007, Yamaguchi *et al.* 2012) Συνεπώς, η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, η χρόνια κατάσταση φλεγμονής και το οξειδωτικό στρες αποτελούν μηχανισμούς που φαίνεται να συνδέουν, αιτιολογικά, τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο με την εκδήλωση διαταραχών εκ του σκελετικού συστήματος και με την οστεοπόρωση, ενώ σημαντικός είναι ο ρόλος της διατροφής στην τροποποίηση του φαινομένου αυτού.



Εικόνα Γ.13.1. Αλλαγές στον πληθυσμό των κυττάρων του ανοσοποιητικού, εντός του λιπώδους ιστού, λόγω παχυσαρκίας. A: Ο λιπώδης ιστός σε λεπτόσαρκα άτομα περιλαμβάνει υψηλότερη αναλογία M2/M1 μακροφάγων, καθώς και υψηλότερο αριθμό T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων. B: Η παχυσαρκία και η υπερτροφία των λιποκυττάρων οδηγούν σε νέκρωση αυτών και συσσώρευση προ-φλεγμονωδών M1 μακροφάγων, καθώς και ελάττωση των T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων και, αντίθετα, αύξηση των B λεμφοκυττάρων, των CD4+ Th1 (T helper 1) λεμφοκυττάρων και των CD8+ T κυττάρων. Οι αλλαγές αυτές στους κυτταρικούς πληθυσμούς του ανοσοποιητικού προκαλούν έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών εκ του λιπώδους ιστού και οδηγούν σε συστηματική φλεγμονή, που τελικά μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. (Kalurahana *et al.* 2012)



Εικόνα Γ.13.2. Σχηματική απεικόνιση διασύνδεσης παθοφυσιολογικών παραγόντων σε περιπτώσεις αυξημένου καρδιο-μεταβολικού κινδύνου, ιδίως σε άτομα που έχει διαγνωσθεί Μεταβολικό Σύνδρομο (MetS). Απεικονίζονται οι κεντρικοί ρόλοι της χρόνιας χαμηλού βαθμού φλεγμονής, της δυσλειτουργίας HDLc, των αντίστοιχων απολιποπρωτεϊνών και της αδιπνεκτίνης. Η PLTP (Phospholipid Transfer Protein), το φύλο και η SHBG (Sex-Hormone Binding Globulin) απεικονίζονται ως ρυθμιστικοί παράγοντες του φαινομένου. ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, Apo: Απολιποπρωτεΐνη, CRP: C-Reactive Protein, Lp-PLA₂: Lipoprotein-associated Phospholipase A₂, sLDL: small LDL («μικρά πυκνά» σωματίδια LDLc), TG: τριγλυκερίδια. (Onat *et al.* 2011)



Εικόνα Γ.13.3. Παράδοξος, διττός ρόλος της φλεγμονής στην καρδιαγγειακή ασβέστωση και στην οστεοπόρωση. Συστηματική κατάσταση φλεγμονής ευνοεί την φλεγμονή σε τοπικό μικρο-περιβάλλον, τόσο στις αρτηρίες όσο και στα οστά. Τοπικές προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, παρούσες σε αθηροσκληρωτικές πλάκες, μπορεί να οδηγήσουν σε διαφοροποίηση αγγειακών κυττάρων προς οστεοβλαστικό φαινότυπο, οδηγώντας σε εναπόθεση ασβεστώσεων. Στο οστό, αντίθετα, οι ίδιες προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες αυξάνουν τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, οδηγώντας σε οστική απορρόφηση. Υφίσταται η υπόθεση ότι, μεταλλικά στοιχεία και παράγοντες που απελευθερώνονται από τη διάβρωση του οστού, μπορεί με τη σειρά τους να ευνοούν περαιτέρω την αγγειακή ασβέστωση. BMP: Bone Morphogenetic Protein, IL-6: Ιντερλευκίνη-6, PTH: Παραθορμόνη, RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor κB ligand, ROS: Reactive Oxygen Species, TNF-α: Tumor Necrosis Factor α. (New *et al.* 2011)

Γ.14 Γενετική και κυτταρική σύνδεση

Η καρδιομεταβολική φυσιολογία αλλά και η διαδικασία της οστικής ανακατασκευής φαίνεται ότι αφορούν σε πληθώρα κυτταρικών πληθυσμών και διέπονται από πληθώρα ρυθμιστικών μηχανισμών, που με τη σειρά τους αφορούν σε ένα πλήθος γονιδιακών θέσεων. Τόσο οι διαταραχές της καρδιομεταβολικής σφαίρας, όπως, ενδεικτικά, η εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου, ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 και το Μεταβολικό Σύνδρομο, όσο και η εκδήλωση οστεοπόρωσης, διαθέτουν ισχυρή και, όπως φαίνεται, πολυγονιδιακή κληρονομικότητα, που εν μέρει θα μπορούσε με ποικίλους τρόπους να συνδέσει τα δύο αυτά ρυθμιστικά συστήματα μεταξύ τους. (Blackett *et al.* 2013, Creatsa *et al.* 2011, Danielson *et al.* 1999, Ferrari 2008, Manolagas *et al.* 2007, Murphy *et al.* 2013, Niemeier *et al.* 2012, Ralston 2010, Whitfield 2014) Πέραν των καθαυτό γονιδιακών πολυμορφισμών που συνδέονται με όλες αυτές τις διαταραχές, σημαντικός είναι ο ρόλος του περιβάλλοντος στην επιγενετική τροποποίηση αλλά και, γενικότερα, στην εκδήλωση συγκεκριμένων καρδιομεταβολικών και οστικών φαινοτύπων, υπό συγκεκριμένες συνθήκες. (Ackert-Bicknell 2012, Benyshek 2013, Blackett *et al.* 2013, Desai *et al.* 2013, Garcia-Rios *et al.* 2012, Kelishadi *et al.* 2014, Manolagas 2010) Τέλος, κυτταρικοί πληθυσμοί που συνδέονται με την καρδιομεταβολική και την οστική υγεία προέρχονται από κοινές προγονικές μορφές κυττάρων (μακροφάγα - οστεοκλάστες, στρωματικά κύτταρα - λιποκύτταρα - οστεοβλάστες) και φαίνεται να αλληλεπιδρούν με κοινούς μοριακούς σηματοδότες (προϊόντα οξειδωσης, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, μόρια του συστήματος OPG/RANK/RANKL, κ.λπ.), συνεπώς η γενετική και λειτουργική κατάσταση των κυττάρων αυτών καθίσταται σημαντική για την απόκριση σε ερεθίσματα που, τελικά, αφορούν παράλληλα και στην καρδιομεταβολική και στη σκελετική υγεία. (Almeida *et al.* 2009, Cildir *et al.* 2013, Gameiro *et al.* 2010, Heymann *et al.* 2012, Manolagas 2010, Pacifici 2010, Sadie-Van Gijzen *et al.* 2013, Van Campenhout *et al.* 2009, Viana Abranches *et al.* 2011)

Όπως ήδη αναφέρθηκε στα σχετικά εδάφια, η ύπαρξη, στην ενήλικη ζωή, καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου ή εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου, αλλά και η οστική μάζα, σε μεγάλο βαθμό εξαρτώνται από το εθνικό, φυλετικό και οικογενειακό πλαίσιο έκαστου ασθενούς. Τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, συγκεκριμένα ο ΔΜΣ και η

κοιλιακή παχυσαρκία, έχουν ισχυρή κληρονομικότητα (που εξηγεί τη διακύμανση των τιμών τους σε ποσοστό 60-90%), ενώ εμμένουσα είναι η γονιδιακή συνιστώσα στα χαρακτηριστικά των τιμών των λιπιδίων (ισχυρή κληρονομικότητα της διακύμανσης τιμών κυκλοφορούντων HDLc, LDLc και τριγλυκεριδίων, σε ποσοστό 50-80%), της αρτηριακής πίεσης (η διακύμανση των τιμών της εξηγείται σε ποσοστό 30-40% από την κληρονομικότητα) αλλά και της εκδήλωσης λιπώδους διήθησης του ήπατος και της διακύμανσης των επιπέδων ουρικού οξέος και ομοκυστεΐνης, επομένως ισχυρή είναι η γονιδιακή σύνδεση με παράγοντες που αφορούν άμεσα στην καρδιομεταβολική υγεία. (Blackett *et al.* 2013, Whitfield 2014) Εκτός από γονιδιακή σύνδεση με δείκτες καρδιομεταβολικού κινδύνου, ισχυρή κληρονομικότητα εμφανίζεται και ως προς την καθαυτό εκδήλωση διαταραχών που αφορούν στο καρδιαγγειακό (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια), την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και την εκδήλωση Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 (ακόμα και ανεξάρτητα από τους προαναφερθέντες, μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου) ή, συνολικά, στο Μεταβολικό Σύνδρομο, για τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί πληθώρα γονιδιακών θέσεων. (Blackett *et al.* 2013, Murphy *et al.* 2013, Whitfield 2014)

Ισχυρή είναι, εξάλλου, η γονιδιακή συνιστώσα όσον αφορά στον οστικό μεταβολισμό, αφού η διακύμανση της οστικής μάζας, του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής και του κινδύνου για (οστεοπορωτικό) κάταγμα, για δεδομένη στιγμή, εξηγούνται σε ποσοστό 50-80%, μέχρι 70% και μέχρι 50%, αντίστοιχα, με πιο έντονη την κληρονομική επίδραση στην τιμή της κορυφαίας οστικής μάζας και λιγότερο έντονη στον (μετέπειτα) ρυθμό απώλειας οστικής μάζας. (Creatsa *et al.* 2011, Danielson *et al.* 1999, Ferrari 2008, Ralston 2010, Roux 2001) Επιπλέον, η κληρονομικότητα φαίνεται να επηρεάζει πληθώρα παραγόντων που αφορούν στην εκδήλωση διαταραχών εκ του μυοσκελετικού συστήματος και, συγκεκριμένα, στην εκδήλωση οστεοπόρωσης, αφού φαίνεται ότι η ηλικία της εμμηναρχής και, ιδίως, της εμμηνόπαυσης, αλλά και, πιθανώς, η (μετεμμηνοπαυσιακή) σκελετική ανταπόκριση σε κυκλοφορούντα επίπεδα ορμονών του φύλου (είτε ενδογενώς, είτε εξωγενώς χορηγούμενα) και σε αντιοστεοπορωτική θεραπεία, εν γένει, προκαθορίζονται εν μέρει γενετικά, ενώ σημαντικό ρόλο, όπως ήδη αναφέρθηκε, διαδραματίζει η κληρονομικότητα στο βάρος και, γενικά, στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, που, όπως είναι γνωστό, επίσης επηρεάζουν τη

σκελετική ανάπτυξη, αλλά και τη διατήρηση της οστικής μάζας. (Creatsa *et al.* 2011, S. R. Davis *et al.* 2012, Marini *et al.* 2013, Rojo Venegas *et al.* 2012, Rojo Venegas *et al.* 2010, Sapre *et al.* 2014, Thomsen *et al.* 2004)

Το είδος της κληρονομικότητας που διέπει τόσο τις καρδιομεταβολικές όσο και τις σκελετικές διαταραχές (και συγκεκριμένα την οστεοπόρωση) αφορά, στην πλειοψηφία του (και εκτός γνωστών, μονογονιδιακών εξαιρέσεων), πολυγονιδιακή κληρονομικότητα, με βάση γονιδιακές θέσεις, σε έκαστη εκ των οποίων αποδίδεται σχετικά μικρό ποσοστό διακύμανσης του εν λόγω χαρακτηριστικού ή του κινδύνου εκδήλωσης διαταραχής, έτσι ώστε οι γενετικές επιδράσεις να αθροίζονται και τα φαινοτυπικά αποτελέσματα να είναι πιο έντονα στην περίπτωση συνύπαρξης πολλών προδιαθεσικών γονιδίων, ενώ τα αποτελέσματα μπορεί να ενισχύονται, τροποποιητικά, από την ταυτόχρονη παρουσία ορισμένων αλληλομόρφων, λόγω αλληλεπίδρασης μεταξύ τους (φαινόμενο «επίστασης»). (Blackett *et al.* 2013, Ralston 2010, Whitfield 2014) Υφίστανται, εξάλλου, γονιδιακές θέσεις που φαίνεται να συνδυάζουν κληρονομικότητα χαρακτηριστικών που αφορούν σε καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και, ταυτόχρονα, σε κίνδυνο εκδήλωσης συγκεκριμένης διαταραχής (π.χ. σε λιπίδια και κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔτ2) ή σε πληθώρα παραγόντων κινδύνου (π.χ. λιπίδια και ουρικό οξύ, λιπίδια και δείκτες φλεγμονής), και, άρα, πιθανώς εν μέρει σε αυτούς οφείλεται η παράλληλη επαγωγή συγκεκριμένων (νοσογόνων) φαινοτύπων και διαταραχών. (Blackett *et al.* 2013, Whitfield 2014) Η επίδραση στην καρδιομεταβολική και την οστική υγεία των ανωτέρω γονιδιακών θέσεων, μέσω πολυμορφισμών τους, μπορεί να αφορά σε μεταλλάξεις στην κωδικοποιούσα αλλά και στην μη-κωδικοποιούσα περιοχή των γονιδίων. (Niemeier *et al.* 2012)

Με βάση τα προηγούμενα, είναι λογικό και αναμενόμενο η κληρονομικότητα που αφορά σε παράγοντες (ή και σε εκδηλωμένη νόσο) της σφαίρας του καρδιομεταβολικού κινδύνου να αντιστοιχεί μερικώς σε κληρονομικότητα σχετική με τη ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού και με την προδιάθεση οστεοπόρωσης, αφού γονιδιακές θέσεις που αφορούν σε εκδήλωση διαταραχών αμφοτέρων των συστημάτων (καρδιομεταβολικής και οστικής υγεία) μπορεί να μεταβιβάζονται ταυτόχρονα, με κοινές ή κοντινές γονιδιακές θέσεις, ή να αφορούν σε διακύμανση χαρακτηριστικών που αποτελούν κοινούς ρυθμιστικούς παράγοντες

για τα δύο συστήματα (π.χ. σωματικό βάρος, ηλικία εμμηνόπαυσης). Κοινά χαρακτηριστικά γνωρίσματα που επηρεάζουν την καρδιομεταβολική και την οστική υγεία, π.χ. το σωματικό βάρος και εν γένει η σωματική διάπλαση, η διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας (από την εμμηναρχή μέχρι την εμμηνόπαυση) και, γενικά, τα επίπεδα των (ενδογενών) ορμονών του φύλου, αλλά και η ανταπόκριση σε συγκεκριμένη ορμονική ή, γενικότερα, στη φαρμακευτική αγωγή, φαίνεται να προκαθορίζονται σε μεγάλο βαθμό γενετικά, όπως προαναφέρθηκε, αλλά και να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους (π.χ. το σωματικό βάρος θεωρείται ότι επιδρά στην ηλικία της εμμηνόπαυσης, αλλά και στα επίπεδα ορμονών του φύλου, ειδικά μετεμμηνοπαυσιακά), επομένως επίσης θεωρείται ότι συμβάλλουν ποικιλοτρόπως στη γονιδιακή σύνδεση των δύο αυτών συστημάτων. (Cha *et al.* 2012, Creatsa *et al.* 2011, S. R. Davis *et al.* 2012, Sapre *et al.* 2014, Silvestri *et al.* 2006)

Περαιτέρω, με βάση μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί (σε πειραματόζωα και λιγότερο σε ανθρώπους), έχουν απομονωθεί συγκεκριμένα αλληλόμορφα που φαίνεται να αφορούν ταυτόχρονα σε παραλλαγές της καρδιομεταβολικής αλλά και της οστικής φυσιολογίας, να δρουν δηλαδή «πλειοτροπικά». Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της απολιποπρωτεΐνης E (ApoE), η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες χρησιμεύει στην ηπατική δέσμευση υπολειμμάτων του λιποπρωτεϊνικού μεταβολισμού (και άρα στο να εμποδίζει τη συσσώρευσή τους στην κυκλοφορία), φαίνεται όμως επίσης να συνδέεται με τον οστικό μεταβολισμό και, συγκεκριμένα, με τη μεταφορά της (λιπόφιλης) βιταμίνης K, και πιθανώς και λιπιδιακών σωματιδίων, στους οστεοβλάστες, ενώ έχει υποτεθεί ότι ο τρόπος σύνδεσής της με υποδοχείς στην επιφάνεια των οστεοβλαστών ή/και μεσεγχυματικών κυττάρων δύναται να δράσει τροποποιητικά στη διαδικασία της οστικής ανακατασκευής (πιθανώς ευνοώντας τη διαφοροποίηση προς λιποκύτταρα). (Niemeier *et al.* 2012) Παρότι η παντελής έλλειψη αλληλομόρφου που κωδικοποιεί ApoE (ApoE^{-/-} πειραματόζωα) φαίνεται να προκαλεί παράλληλα εκσεσημασμένη αθηροσκλήρωση, σε έδαφος δυσλιπιδαιμίας, αλλά και αύξηση της οστικής μάζας, σε σχέση με άτομα χωρίς έλλειψη ApoE (δεν επιτελούνται καθόλου οι σηματοδοτικές δράσεις της ApoE και το οστό πιθανώς ευνοείται από την έλλειψη μεταφοράς λιπιδίων ή οξειδωμένων λιπιδιακών υπολειμμάτων ή μέσω προώθησης της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης), συγκεκριμένο, «ελαττωματικό» αλληλόμορφο της ApoE (το ε4) που επίσης

προδιαθέτει σε αθηροσκλήρωση (δεν επιτελεί τον ρόλο του σχετικά με την ηπατική πρόσληψη λιπιδιακών υπολειμμάτων), έχει, αντίθετα με την παντελή έλλειψη ApoE, σχετισθεί με ελαττωμένη οστική μάζα, σε σχέση με το συνηθισμένο πληθυσμιακό αλληλόμορφο (το ε3), πιθανώς δρώντας σηματοδοτικά στο οστό, λόγω της μεγάλης του συγγένειας με τους υποδοχείς εντός των κυττάρων της περιοχής αυτής. (Niemeier *et al.* 2012)

Ένα ακόμα παράδειγμα που αξίζει να αναφερθεί, όσον αφορά στον μεταβολισμό των οστών, των λιπιδίων, αλλά και της γλυκόζης, φαίνεται να είναι η συμβολή των «συνυποδοχέων» του κανονικού Wnt μονοπατιού (της β-κατενίνης), των LRP, με αποτέλεσμα μεταλλάξεις των γονιδίων των LRP (5 ή 6) να συν-εξετάζονται για διαταραχές στην καρδιομεταβολική φυσιολογία, αλλά και για προδιάθεση σε οστεοπόρωση. (Jiang *et al.* 2010, Mani *et al.* 2007, Manolagas *et al.* 2007, Mencej-Bedrac *et al.* 2009) Τέλος, γονιδιακές μεταλλάξεις που αφορούν σε υποδοχείς της βιταμίνης D (Vitamin D receptors, VDR), η δράση των οποίων σαφώς εμπλέκεται στη λειτουργία του οστικού μεταβολισμού και σε γενετικές επιδράσεις στην πυκνότητα και την ποιότητα της οστικής μάζας, φαίνεται ότι επίσης συνδέονται με επιδράσεις επί του καρδιαγγειακού συστήματος (αρτηριακή ασβέστωση, αρτηριακή σκληρία, αρτηριακή υπέρταση, αθηροσκλήρωση) αλλά και επί του μεταβολισμού των θρεπτικών συστατικών (Σακχαρώδης Διαβήτης, Μεταβολικό Σύνδρομο, κ.λπ.), αποτελώντας ακόμα έναν γονιδιακά καθοριζόμενο άξονα που αφορά, μάλλον πλειοτροπικά, στην οστική και στην καρδιομεταβολική υγεία. (Anagnostis *et al.* 2009, Gonzalez-Parra *et al.* 2012, Messa *et al.* 2014, Norman *et al.* 2014, Peterlik *et al.* 2009, Saccone *et al.* 2015, Stocklin *et al.* 2013, Takiishi *et al.* 2010, Tizaoui *et al.* 2014)

Γενικά, μέσω της ταυτόχρονης πληθυσμιακής εξέτασης του συνόλου του γενετικού υλικού για πληθώρα (γνωστών) πολυμορφισμών, με γενωμικές μελέτες συσχέτισης (Genome-Wide Association Studies, GWAS), έχει διευκολυνθεί η πολλαπλή διερεύνηση της πιθανής σχέσης πολυμορφισμών μονού νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) με χαρακτηριστικά καρδιομεταβολικού κινδύνου (π.χ. κοιλιακή παχυσαρκία), αλλά και με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης οστεοπόρωσης, και έχει καταστεί δυνατή η συσχέτιση συγκεκριμένων μεταλλάξεων (και άρα και γονιδίων) με διαταραχές παράλληλα και στα δύο

συστήματα. (Cha *et al.* 2012, Guan *et al.* 2010) Ωστόσο, σχετικά με τις GWAS μελέτες, η συσχέτιση με συγκεκριμένες διαταραχές, αλλά και των διαταραχών μεταξύ τους, περιορίζεται σε συγκεκριμένο, αναλογικά μικρό αριθμό (γνωστών) SNP μεταλλάξεων, που συνήθως δεν μπορούν, έστω και αθροιστικά, να εξηγήσουν μεγάλο μέρος της συνολικής διακύμανσης των χαρακτηριστικών που αφορούν στις διαταραχές αυτές (π.χ. των λιπιδίων, της οστικής μάζας, κ.λπ.), μιας και κάθε σημειακή μετάλλαξη συνήθως αντιστοιχεί σε μικρό μέρος της διακύμανσης ενός πολυγονιδιακού, ποσοτικού μεγέθους. (Guan *et al.* 2010) Επιρόσθετα, με τη χρήση γενετικών μελετών που βασίζονται στην ανάλυση γονιδιακών τόπων ποσοτικών γνωρισμάτων (Quantitative Trait Loci, QTL) του συνόλου του γονιδιώματος έκαστου υποκειμένου, χρήσιμη μέθοδο για τη συνολική μελέτη διακύμανσης ποσοτικών, πολυγονιδιακών χαρακτηριστικών, όπως είναι η οστική μάζα και οι καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου, σε συγκεκριμένους πάντως πληθυσμούς, φαίνεται ότι σε πολλές περιπτώσεις οι επικρατούσες γονιδιακές θέσεις (σε έκαστο χρωμόσωμα) που αφορούν σε ρύθμιση παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου (π.χ. οι περιοχές ρύθμισης της HDLc) πλησιάζουν (κοντινά γονίδια) ή συμπίπτουν (πιθανώς κοινό, πλειοτροπικό γονίδιο) με περιοχές που αφορούν στη ρύθμιση της οστικής μάζας, αφήνοντας ωστόσο αρκετό περιθώριο σε μη κοινές, μη συν-κληρονομούμενες περιοχές, για την οστική μάζα και τα καρδιομεταβολικά χαρακτηριστικά, που εξάλλου εξηγούν το φαινόμενο αναντίστοιχης φαινοτυπικής ανταπόκρισης υποκειμένων (ως επί το πλείστον πειραματοζώων) με γνωστό γονότυπο που αφορά και στα δύο συστήματα, λόγω της συμπληρωματικής, ανεξάρτητης (και πιθανώς επιστατικής) επίδρασης μη κοινών γονιδιακών θέσεων. (Ackert-Bicknell 2012, Guan *et al.* 2010)

Αν και υφίσταται πλέον πληθώρα γονιδιακών θέσεων - π.χ. των γονιδίων APOE (όπως ήδη αναφέρθηκε), ESR1 (Estrogen Receptor 1), GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone), IL6 (για την ομώνυμη ιντερλευκίνη), MTHFR (5,10-MethyleneTetraHydroFolate Reductase, σχετίζεται με την ομοκυστεΐνη στην κυκλοφορία), PPARG (για το PPAR-γ), TNF (για τις ομώνυμες κυτοκίνες), VDR (για τους υποδοχείς της βιταμίνης D), κ.ά. - και πολυμορφισμών, που φαίνεται να αφορούν παράλληλα στην καρδιομεταβολική φυσιολογία και στον οστικό μεταβολισμό, πολλές από τις κοινές, για τη ρύθμισή τους, γονιδιακές θέσεις τελικά επηρεάζουν σε άλλοτε άλλο βαθμό καθένα από τα δύο συστήματα, ανάλογα με τα

συγκεκριμένα αλληλόμορφα, ενώ κάποιες γονιδιακές θέσεις φαίνεται να επηρεάζουν μεν και τα δύο συστήματα, αλλά με διαφορετικούς πολυμορφισμούς έκαστο. (Ackert-Bicknell 2012, Ferrari 2008) Ένα επιπλέον περιοριστικό γεγονός που ισχύει γενικά στις γενετικές μελέτες, δεδομένου ότι πιθανώς υφίσταται συστηματική αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου και του οστικού μεταβολισμού (ορμονική, μέσω αγγειακής δυσλειτουργίας, μέσω των λιπιδίων και της οξειδωσής τους, κ.λπ.), δεν είναι εύκολο να διαπιστωθεί, όταν μια γονιδιακή θέση απομονωθεί ως υπαίτια για παραλλαγές στον καρδιομεταβολικό και στον οστικό φαινότυπο, εάν η δράση της είναι πραγματικά πλειοτροπική (επηρεάζονται τα χαρακτηριστικά αυτά ταυτόχρονα και ανεξάρτητα το ένα από το άλλο, λόγω της καθαυτό μετάλλαξης) ή εάν η επίδραση στο ένα από τα δύο συστήματα προέρχεται έμμεσα, από επιπλοκές της απευθείας δράση της γονιδιακής θέσης στο άλλο σύστημα. (Ackert-Bicknell 2012, Guan *et al.* 2010) Έτσι, παραδείγματος χάριν, γονιδιακή θέση που προδιαθέτει στον ΣΔτ2, μπορεί να αυξάνει έμμεσα την οστική μάζα λόγω υπερέκκρισης ινσουλίνης που δρα αναβολικά στον σκελετό, και γονιδιακή θέση που αυξάνει τα λιπίδια στην κυκλοφορία, μπορεί να ελαττώνει έμμεσα την οστική μάζα λόγω αύξησης του οξειδωτικού στρες και των οξειδωμένων μορφών λιπιδίων που διατίθενται στον σκελετό, κ.ο.κ. (Ackert-Bicknell 2012, Guan *et al.* 2010)

Φαίνεται ότι ο βαθμός σύνδεσης της καρδιομεταβολικής και της οστικής φυσιολογίας, σε σχέση με τη γενετική, δεν αποτελεί απόλυτη συνάρτηση του γονιδιώματος ενός ατόμου (στο οποίο φαίνεται να υφίσταται αλληλεπίδραση μεταξύ συγκεκριμένων αλληλομόρφων διαφορετικών γονιδίων, όπως ήδη αναφέρθηκε), αλλά ότι μεγάλο ρόλο διαδραματίζουν οι επιδράσεις του περιβάλλοντος, που δρουν είτε αθροιστικά είτε τροποποιητικά στην τελική φαινοτυπική έκφραση. Έχει ήδη αναφερθεί η επιγενετική τροποποίηση, ιδίως ατόμων που γεννιούνται στα δύο άκρα του φάσματος του σωματικού βάρους (πολύ χαμηλό ή πολύ υψηλό βάρος γέννησης), λόγω επίδρασης παραγόντων περιβαλλοντικών, εντός του ενδομητρίου ή περιγεννητικά, ή/και που βρίσκονται στα άκρα του ρυθμού σωματικής ανάπτυξης στα πρώτα χρόνια της ζωής, με αποτέλεσμα να τροποποιείται η έκφραση του γονιδιώματός τους (να ενεργοποιούνται ή απενεργοποιούνται, αντίστοιχα, συγκεκριμένες γονιδιακές αλληλουχίες, ανάλογα με τα ερεθίσματα από το περιβάλλον), να διαφοροποιείται ο μεταβολισμός και η

σωματική τους ανάπτυξη και να καταλήγουμε σε μειονεκτικούς ανατομικούς ή λειτουργικούς φαινοτύπους (π.χ. προδιάθεση για καρδιαγγειακή νόσο, για διαταραχή στον μεταβολισμό γλυκόζης ή λιπιδίων, για οστεοπόρωση), χωρίς να υφίσταται εκ των προτέρων γνωστή γενετική προδιάθεση, αν και σε (καθορισμένες πάντως) περιπτώσεις η επιγενετική τροποποίηση μπορεί να συνδέεται με συγκεκριμένους (επιβαρυντικούς) γονοτύπους (και να αθροίζονται ή πιθανώς και να τροποποιούνται οι επιδράσεις, π.χ. έμβρυα με βλαπτική μετάλλαξη που μεταξύ άλλων οδηγεί σε κύηση υψηλού κινδύνου και ενδομήτριο στρες, στην περίπτωση αυτή υφίστανται επιπλέον το αποτέλεσμα μιας τέτοιας κύησης, ως επιγενετική δράση, ή, π.χ. νεογνά που γεννιούνται με ορισμένη γενετική προδιάθεση για Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, που θα μπορούσε εν γένει να αποφευχθεί ή να μετριασθεί κατά τη διάρκεια της ζωής τους, να εκδηλώνουν τελικά αυτή τη διαταραχή λόγω επιβαρυντικής επιγενετικής τροποποίησης). (Benyshek 2013, Blackett *et al.* 2013, Desai *et al.* 2013, Kelishadi *et al.* 2014) Στην πλειοψηφία, πάντως, των μελετών, το επιβαρυντικό προ- και περι- γεννητικό περιβάλλον και οι αντίξοες συνθήκες των πρώτων ετών ζωής θεωρείται ότι επιδρούν καθολικά και, σε γενικές γραμμές, ανεξάρτητα από συγκεκριμένες, προϋπάρχουσες γονιδιακές επιδράσεις, επιδρώντας στην μετέπειτα μοριακή έκφραση ομάδων κυττάρων, ιστών και οργάνων. (Benyshek 2013, Blackett *et al.* 2013, Desai *et al.* 2013, Kelishadi *et al.* 2014)

Κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής, περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η έκθεση σε ρύπους ή ακτινοβολία, αλλά και η κατάχρηση σε σχέση με καθημερινές συνήθειες τρόπου ζωής (π.χ. κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ) επίσης μπορεί να δρουν τροποποιητικά στη σύνδεση μεταξύ καρδιομεταβολικής και οστικής παθοφυσιολογίας, αφού οι παράγοντες αυτοί, μεταξύ άλλων, διαθέτουν μεταλλαξιγόνες ιδιότητες ενώ, πιο συνηθισμένα, εντός του πλαισίου εκδήλωσης συγκεκριμένων παθήσεων, φαίνεται επιπλέον να επιδρούν προσθετικά (αλλά πιθανώς και τροποποιητικά, ως αλληλεπίδραση) στην έκφραση του γονιδιώματος, προσδίδοντας σηματοδοτικά ερεθίσματα που οδηγούν σε φαινοτυπικά αποτελέσματα, άρα μπορεί να συνδέουν την καρδιομεταβολική και την οστική υγεία και με αυτόν τον τρόπο (π.χ. σε άτομα με αλκοολική ηπατοπάθεια παρατηρείται οξείδωση λιποπρωτεϊνών που δρα βλαπτικά στην καρδιομεταβολική υγεία, αλλά και υπερδιέγερση της οστεοκλαστικής κυτταρικής σειράς με αποτέλεσμα την οστεοπενία σε άτομα με οποιονδήποτε γονότυπο, ενώ

θα μπορούσε η επίδραση αυτή να είναι ακόμα εντονότερη σε άτομα με γενετικές διαταραχές, π.χ. του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών). (Kelishadi *et al.* 2014, Park *et al.* 2014) Φαίνεται πάντως ότι ένας εκτεταμένα μελετημένος, φαινοτυπικά τροποποιητικός, περιβαλλοντικός παράγοντας, και, συγκεκριμένα, η διατροφή, δύναται να αλληλεπιδρά σε κάποιο βαθμό με το υπάρχον γονιδίωμα, ώστε να καταλήγουμε σε αρκετά διαφορετικούς φαινοτύπους ανάλογα με το συνδυασμό περιβαλλοντικής επίδρασης και συγκεκριμένων γονιδιακών θέσεων, πέραν της απλής, αθροιστικής επίδρασης των αποτελεσμάτων τους. (Garcia-Rios *et al.* 2012)

Πολύ σημαντική είναι η επίδραση της διατροφής, μέσω διαφόρων ερεθισμάτων (π.χ. διατροφική λήψη λιπαρών, υπερθερμιδογόνος διατροφή, αντιοξειδωτικές ουσίες), στο σύστημα των σηματοδοτικών παραγόντων PPAR- γ αλλά και στο σηματοδοτικό «κανονικό» μονοπάτι των Wnts (το μονοπάτι της β -κατενίνης), τα οποία φαίνεται να ενεργοποιούνται ανταγωνιστικά, αλλά και να ανταγωνίζονται το ένα το άλλο αφού ενεργοποιηθούν, έτσι ώστε άτομα με τον ίδιο γονότυπο να συμπεριφέρονται διαφορετικά, δοθέντων διαφορετικών διατροφικών συνθηκών. (Garcia-Rios *et al.* 2012, Manolagas 2010) Πιο συγκεκριμένα, άτομα με υπερβολική πρόσληψη λιπαρών ή υπερθερμιδογόνο διατροφή που οδηγεί σε δυσλιπιδαιμία (ιδίως δε στα πλαίσια μιας γενικότερης καρδιομεταβολικής δυσπραγίας, π.χ. του Μεταβολικού Συνδρόμου), κατευθύνουν, μέσω του οξειδωτικού στρες που επάγουν, το σηματοδοτικό μονοπάτι της β -κατενίνης προς τους FoxO (Forkhead box O) μεταγραφικούς παράγοντες, οι οποίοι ευνοούν την έκφραση των πυρηνικών σηματοδοτικών παραγόντων PPAR- γ , αντί για τους TCF (T-cell specific) παράγοντες, που ρυθμίζουν την οστεοβλαστογένεση υπό φυσιολογικές συνθήκες, γεγονός που, μαζί με την καθαυτό προώθηση της μεταγραφής των παραγόντων PPAR- γ από οξειδωμένα λιπίδια, οδηγεί υπέρ της διαφοροποίησης των μεσεγχυματικών κυττάρων σε λιποκύτταρα (αντί σε οστεοβλάστες) και, παράλληλα, διαιωνίζει μια κατάσταση του οξειδωτικού στρες, ενώ όλα τα παραπάνω καταλήγουν σε βλαπτικές συνέπειες και στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, άρα και της καρδιομεταβολικής σφαίρας (Εικόνα Γ.14.1). (Almeida *et al.* 2009, Manolagas 2010, Viana Abranches *et al.* 2011) Περαιτέρω, ωστόσο, ο βαθμός έκφρασης (μεταγραφής και μετάφρασης) γονιδίων που αφορούν στους παράγοντες PPAR (PPAR- γ , που προαναφέρθηκαν, αλλά και PPAR- α , που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπιδίων και την

απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων από την περιφέρεια), από τη διατροφή, δεν εξαρτάται απόλυτα από το είδος και την ποσότητα της τροφής, αλλά φαίνεται, τουλάχιστον σε ορισμένες περιπτώσεις, να επηρεάζεται και από συγκεκριμένα αλληλόμορφα των γονιδίων αυτών. (Ackert-Bicknell 2012, Ackert-Bicknell *et al.* 2008, Blackett *et al.* 2013, Garcia-Rios *et al.* 2012)

Το φαινόμενο αλληλεπίδρασης γονιδιώματος και διατροφής, φαίνεται να επεκτείνεται σε επιλεκτική έκφραση γονιδίων που αφορούν, ενδεικτικά, στον μεταβολισμό λιπιδίων (πολλαπλές γονιδιακές θέσεις που αφορούν στην HDLc, στην LDLc και στα τριγλυκερίδια, π.χ. αλληλόμορφα που αφορούν στις απολιποπρωτείνες ApoA και ApoE, στην ηπατική ή λιποπρωτεϊνική λιπάση, κ.λπ.), στην αρτηριακή πίεση, στο σωματικό βάρος, στη δημιουργία λιπώδους διήθησης του ήπατος, στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος (παραγωγή και έκκριση ινσουλίνης), επισημαίνοντας τις δυνατότητες αλληλεπίδρασης μεταξύ γονιδιώματος και περιβαλλοντικών συνθηκών, που μπορεί να ευνοούν ή να δρουν επιβαρυντικά, σε συγκεκριμένους γονοτύπους. (Ackert-Bicknell 2012, Ackert-Bicknell *et al.* 2008, Blackett *et al.* 2013, Garcia-Rios *et al.* 2012) Αξίζει να σημειωθεί, ειδικά σε σχέση με το σύστημα των παραγόντων PPAR, αλλά και τον βαθμό οξειδωσης (και κυρίως το οξειδωτικό στρες), ότι αμφότερα επηρεάζονται από ακόμα έναν πολύ σημαντικό παράγοντα, την ηλικία, με αποτέλεσμα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας να ανταποκρίνονται φαινοτυπικά με διαφορετικό (επιβαρυντικό) τρόπο, σε σχέση με νεότερα άτομα (με θεωρητικά κοινό γονιδίωμα και περιβαλλοντικές συνθήκες, όπως προκύπτει και από μελέτες σε πειραματόζωα), και αυτό καθιστά ακόμα πιο σύνθετη τη σχέση αλληλεπίδρασης μεταξύ περιβάλλοντος και κληρονομικότητας (Εικόνα Γ.14.1). (Ackert-Bicknell 2012, Almeida *et al.* 2009, Manolagas 2010) Συνοπτικά, θα μπορούσε κανείς να διατυπώσει την άποψη ότι η αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών επιρροών στην τελική φαινοτυπική έκφραση, όσον αφορά τόσο στην καρδιομεταβολική όσο και στην οστική φυσιολογία, ξεκινά σε πολύ νεαρή ηλικία (από το ενδομήτριο περιβάλλον) και συνεχίζεται, ως μια δυναμική διαδικασία, σε βάθος χρόνου (προϊούσας της βιολογικής ηλικίας), διαπλέκοντας τη σχέση των δύο αυτών συστημάτων. (Blackett *et al.* 2013)

Η σημασία της αλληλεπίδρασης των περιβαλλοντικών ερεθισμάτων με το ανθρώπινο γονιδίωμα, σχετικά με τη σύνδεση καρδιομεταβολικής και οστικής φυσιολογίας, λαμβάνει ακόμα μεγαλύτερες διαστάσεις εάν κανείς αναλογιστεί ότι οι κυτταρικοί πληθυσμοί που εμπλέκονται στο φαινόμενο της οστικής ανακατασκευής διαθέτουν κοινούς προγόνους, αλλά και βρίσκονται σε στενή επαφή με κυτταρικούς πληθυσμούς - «κλειδί» για τον καρδιομεταβολικό καταρράκτη, αφού, συνοπτικά, η μεσεγγυματική προγονική σειρά μπορεί να διαφοροποιηθεί είτε σε λιποκύτταρα είτε σε οστεοβλάστες (εντός του μυελού των οστών), οι οστεοκλάστες προέρχονται από προγονικά κύτταρα της αιμοποιητικής σειράς (από τα οποία επίσης προέρχονται κύτταρα του ανοσοποιητικού), η αγγειακή ασβέστωση σχετίζεται με την οστεοβλαστική διαφοροποίηση στρωματικών κυττάρων του αγγειακού ενδοθηλίου και η λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού έχει άμεση επίπτωση σε ρυθμιστικούς μηχανισμούς της οστικής ανακατασκευής και στην καρδιομεταβολική υγεία. (Almeida *et al.* 2009, Cildir *et al.* 2013, Gameiro *et al.* 2010, Heymann *et al.* 2012, Manolagas 2010, Pacifici 2010, Sadie-Van Gijsen *et al.* 2013, Van Campenhout *et al.* 2009, Viana Abranches *et al.* 2011) Συνεπώς, η τροποποίηση γονιδίων και αντίστοιχων σηματοδοτικών μονοπατιών που αφορούν στη διαφοροποίηση αλλά και τη λειτουργία όλων αυτών των κυττάρων πιθανότατα αποτελεί συνδετικό κρίκο για τη φυσιολογία, αλλά και τις διαταραχές, σε σχέση με την καρδιομεταβολική και την οστική υγεία.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η αλληλεπίδραση του περιβάλλοντος, και συγκεκριμένα της ακατάλληλης, υπερθερμιδογόνου διατροφής, που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία οξειδωτικού στρες, δυσλιπιδαιμίας και οξείδωσης των λιπιδίων, με γονίδια που αφορούν στην έκφραση των παραγόντων PPAR- γ , αλλά και με το κανονικό μονοπάτι των Wnts (της β -κατενίνης), μπορεί τελικά να οδηγήσει σε εκτροπή της διαφοροποίησης μεσεγγυματικών κυττάρων προς την λιποκυτταρική σειρά και, άρα, πιθανώς, σε απώλεια οστικής μάζας (ενδεχομένως δε σε αυτό το φαινόμενο να αντιστοιχεί η αύξηση του λίπους εντός του μυελού των οστών σε άτομα με προβληματική οστική πυκνότητα), παράλληλα με διαταραχές στον άξονα μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων (Εικόνα Γ.14.2, Γ.14.3). (Almeida *et al.* 2009, Manolagas 2010, Viana Abranches *et al.* 2011) Επιπλέον, με αφορμή και πάλι την επίδραση της ακατάλληλης διατροφής σε άτομα με σχετική (γενετική) ευπάθεια, η κατάσταση συστηματικού,

οξειδωτικού στρες, φαίνεται επίσης να ελαττώνει την οστεοβλαστική δραστηριότητα (με απευθείας δράση των προϊόντων οξείδωσης των λιπιδίων επί των κυττάρων αυτών), να αυξάνει τη δράση της οστεοκλαστικής σειράς (λόγω σύνδεσης με συστηματική, χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονή, αλλά και λόγω της ελάττωσης της σηματοδοτικής ικανότητας του κανονικού Wnt μονοπατιού, που φαίνεται να ελαττώνει την οστεοκλαστική δραστηριότητα), ενώ τα λιποκύτταρα εντός του μυελού των οστών, των οποίων η διαφοροποίηση ευνοείται, μπορεί, επιπλέον, να δρουν παρακρινικά, εκκρίνοντας αδιποκίνες (π.χ. λεπτίνη, αδιπονεκτίνη) που, όπως έχει ήδη αναφερθεί, δύνανται να δράσουν τροποποιητικά στην οστική ανακατασκευή (Εικόνα Γ.14.2). (Sadie-Van Gijssen *et al.* 2013) Καταστάσεις όπως η έλλειψη βιταμίνης D, η αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων γλυκοκορτικοειδών και η ελάττωση των κυκλοφορούντων επιπέδων οιστρογόνων επίσης φαίνεται να ευνοούν την επικράτηση των PPAR-γ και, άρα, της διαφοροποίησης των μεσεγχυματικών κυττάρων προς λιποκύτταρα, αλλά, παράλληλα, και της έκφρασης καρδιομεταβολικών διαταραχών, ενώ η επικράτηση των PPAR-γ παραγόντων φαίνεται να δρα βλαπτικά στην οστική μάζα, επιπλέον, λόγω της ελάττωσης των κυκλοφορούντων επιπέδων αυξητικών παραγόντων, ιδίως του IGF-1 (ο οποίος κανονικά προωθεί τον οστικό αναβολισμό) (Εικόνα Γ.14.3). (Sadie-Van Gijssen *et al.* 2013) Τέλος, τα λιποκύτταρα και οι οστεοβλάστες, καθότι προέρχονται, μέσω διαφοροποίησης, από κοινή προγονική κυτταρική σειρά, με βάση περιβαλλοντικά ερεθίσματα όπως προαναφέρθηκε, φαίνεται να εκφράζουν ορισμένα κοινά γονιδιακά προϊόντα, κυρίως πρωτεΐνες, με διαφορετική πάντως χρησιμότητα, ανάλογα με την τελική τους διαφοροποίηση, άρα πολυμορφισμοί και μεταλλάξεις στα κοινώς εκφραζόμενα αυτά γονίδια θα μπορούσαν πιθανώς να οδηγήσουν σε διαταραχές τόσο στην οστική υγεία όσο και στη λειτουργία του λιπώδους ιστού, και άρα να συνδέσουν τον σκελετό με την καρδιομεταβολική υγεία. (Sadie-Van Gijssen *et al.* 2013)

Περαιτέρω, όπως ήδη αναφέρθηκε, οι οστεοκλάστες προκύπτουν από τη σύντηξη και τελική διαφοροποίηση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων της σειράς των μονοκυττάρων - μακροφάγων, υπό την επήρεια των παραγόντων M-CSF και RANKL. (McCormick 2007, Takahashi *et al.* 1988) Υπό την επίδραση ερεθισμάτων που οδηγούν στην υπερδιέγερση του ανοσοποιητικού (φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, χαμηλά επίπεδα ορμονών φύλου και ιδίως

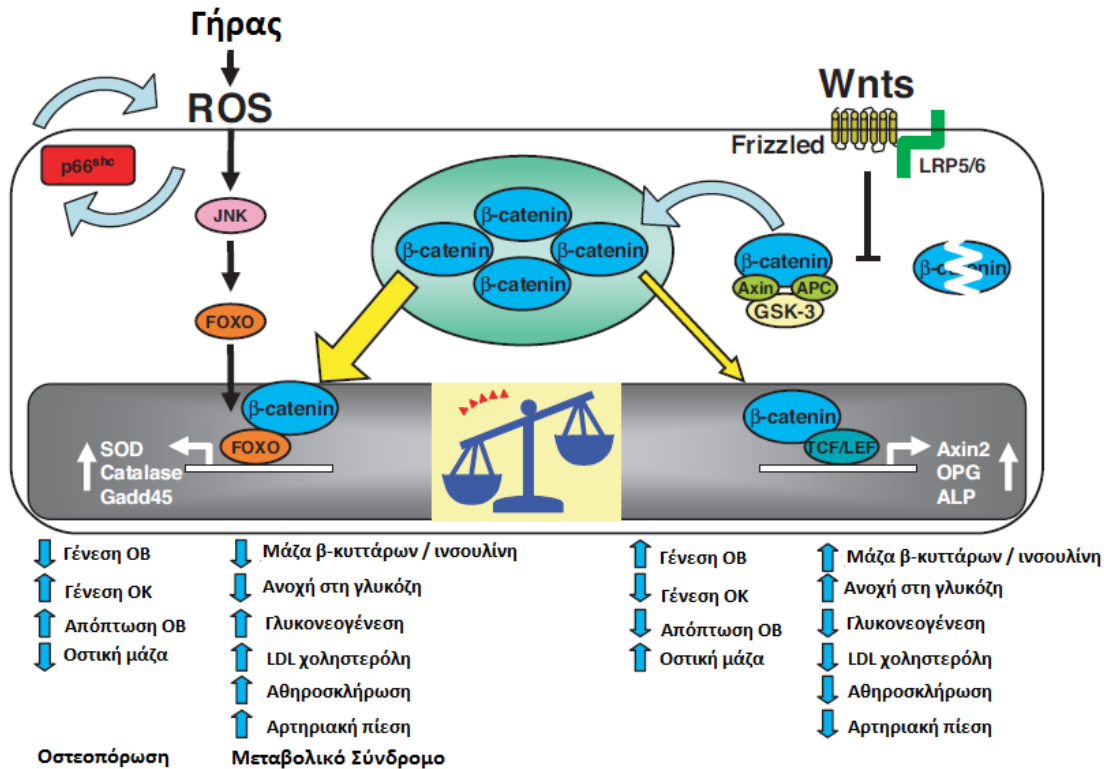
οιστρογόνων, κ.λπ.), όπως έχει αναλυθεί σε προηγούμενα εδάφια, τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών, που εκκρίνονται από πληθώρα κυττάρων εκ του ανοσοποιητικού, επάγουν την έκκριση RANKL (εκτός από τους οστεοβλάστες και από κύτταρα της λεμφοκυτταρικής σειράς), ενώ επίσης αυξάνουν την έκκριση M-CSF, ιδίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα (Boyle *et al.* 2003, Pacifici 2010, Takahashi *et al.* 1988) Καταστάσεις χρόνιας υπερπροσφοράς θερμίδων (και επακόλουθου οξειδωτικού στρες) κινητοποιούν εξάλλου το ανοσοποιητικό σύστημα, ειδικά δε τροποποιούν το μικροπεριβάλλον εντός του λιπώδους ιστού, δίνοντας πρωτεραιότητα σε προφλεγμονώδεις υποπληθυσμούς κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος εντός αυτού (π.χ. επικράτηση ενεργοποιημένων «M₁» μακροφάγων και προφλεγμονωδών T λεμφοκυττάρων), αναπαράγοντας έτσι μια χρόνια κατάσταση υπερπαραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών και διέγερσης του ανοσοποιητικού. (Cildir *et al.* 2013, Hayden *et al.* 2010, Kalurahana *et al.* 2012, Odegaard *et al.* 2013, Romeo *et al.* 2012) Τελικά, η προώθηση του προφλεγμονώδους περιβάλλοντος του λιπώδους ιστού και της επακόλουθης κατάστασης χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής (που κατά κανόνα συνοδεύει την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και το Μεταβολικό Σύνδρομο), θεωρείται ότι επιφέρει αλλαγές και στην οστική ανακατασκευή, όπως περιγράφηκε παραπάνω, μέσω της ενεργοποίησης των κυττάρων του ανοσοποιητικού, της οστεοκλαστογένεσης και της επακόλουθης οστικής απορρόφησης, είναι δε πιο έντονες οι δράσεις αυτές στην οστική φυσιολογία σε περιπτώσεις επιπλέον υπολειπόμενης λειτουργίας αντιοξειδωτικών μηχανισμών (π.χ. κατά την εμμηνόπαυση, σε μεγάλη ηλικία, σε έλλειψη βιταμίνης D, κ.λπ.). (Gameiro *et al.* 2010, Manolagas 2010, Pacifici 2010)

Η συστηματική διέγερση του ανοσοποιητικού και η χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονή, εξάλλου, επιδρούν άμεσα βλαπτικά και στο καρδιαγγειακό σύστημα, επάγοντας την αγγειακή ασβέστωση, συμμετέχοντας στην οστεοβλαστική διαφοποίηση μεσεγχυματικών κυττάρων VSMC και στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. (Hjortnaes *et al.* 2013, McCarty *et al.* 2014) Οι αθηρωματικές αλλοιώσεις επί του αγγειακού δικτύου συνοδεύονται επίσης από αλλαγές, ιδίως τοπικά, των επιπέδων των παραγόντων OPG και RANKL, με το μεν μόριο της OPG να θεωρείται ότι μάλλον παράγεται αντιρροπιστικά (θεωρείται ότι πιθανώς παρεμποδίζει την ασβεστοποιό δράση και την προσέλκυση μακροφάγων και, εν γένει, ότι δρα

αντιφλεγμονωδώς) ή, εναλλακτικά, ότι αποτελεί βιοδείκτη της όλης προφλεγμονώδους και ασβεστοποιητικής δραστηριότητας, με το δε μόριο RANKL, υποδοχείς για το οποίο διαθέτουν τα κύτταρα της μονοκυτταρικής σειράς (ομοίως με τις οστεοκλάστες), να συνδέεται πιο συχνά με έντονη, εγκατεστημένη ασβεστοποιό βλάβη ή/και αποσταθεροποίηση των αγγειακών βλαβών, χωρίς να έχει διευκρινισθεί σαφώς η εμπλοκή του επί των φαινομένων αυτών. (Kiechl *et al.* 2006, Scialla *et al.* 2011, Van Campenhout *et al.* 2009, M. Wu *et al.* 2013) Η παντελής έλλειψη OPG (σε πειραματόζωα), εξάλλου, έχει συσχετισθεί με οστεοπόρωση και, παράλληλα, με αγγειακές ασβετώσεις, ενώ αύξηση επιπέδων της OPG παρατηρείται σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, καθιστώντας το μόριο αυτό σημαντικό παράγοντα συνολικά για την καρδιομεταβολική και την οστική υγεία. (Heymann *et al.* 2012, Malliga *et al.* 2011, Nabirour *et al.* 2010, Scialla *et al.* 2011, Van Campenhout *et al.* 2009) Επομένως, η επίδραση κοινών, παρόμοιων ή παρελκόμενων περιβαλλοντικών και συστηματικών ερεθισμάτων, που ως επί το πλείστον αφορούν ή περιλαμβάνουν τη διέγερση του ανοσοποιητικού, οδηγεί σε διακριτή απόκριση στο αγγειακό δίκτυο (εναπόθεση ασβετώσεων, αθηροσκλήρωση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία), στον σκελετό (οστεοκλαστική ενεργοποίηση, απορρόφηση οστού) και στον λιπώδη ιστό (προφλεγμονώδης μετατροπή, προώθηση της αντίστασης στην ινσουλίνη), με κοινούς προγονικούς ή προσομοιάζοντες βασικούς κυτταρικούς πληθυσμούς να εμπλέκονται ρυθμιστικά και στις δύο αυτές θέσεις, πιθανώς δε περιλαμβάνοντας σηματοδοτική δραστηριότητα από κοινά μόρια (προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και κυτοκίνες του συστήματος OPG/RANK/RANKL). (Cildir *et al.* 2013, Heymann *et al.* 2012, Kalurahana *et al.* 2012, Persy *et al.* 2009, Romeo *et al.* 2012, Van Campenhout *et al.* 2009)

Συμπερασματικά, μόρια κοινών σηματοδοτικών συστημάτων (οξειδωμένα λιπίδια, πρωτεΐνες Wnt, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, μόρια OPG/RANK/RANKL), επιδρούν σε κύτταρα με κοινή καταβολή (μακροφάγα - οστεοκλάστες, στρωματικά κύτταρα - λιποκύτταρα - οστεοβλάστες), με παράλληλη συμβολή πληθώρας κυττάρων του ανοσοποιητικού (ιδίως λεμφοκυττάρων) και άλλων τοπικών μοριακών παραγόντων, τροποποιώντας κάθε φορά το τελικό αποτέλεσμα της κυτταρικής διαφοροποίησης, ενεργοποίησης και αλληλεπίδρασης και αποτελώντας πιθανό συνδεδετικό μηχανισμό της καρδιομεταβολικής σφαίρας και του οστικού

μεταβολισμού, και καθιστώντας πιθανή τη γενετική και λειτουργική σύνδεση διαταραχών κοινών για τα δύο συστήματα, σε σχέση πάντα με την επίδραση περιβαλλοντικών συνθηκών.

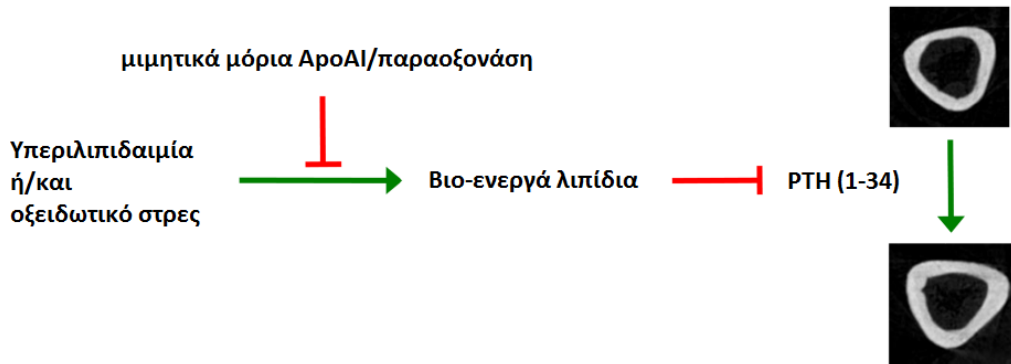


Εικόνα Γ.14.1. Η αύξηση των ROS (Reactive Oxygen Species) με την ηλικία (γήρας), ανταγωνίζεται τα σκελετικά και μεταβολικά αποτελέσματα του σηματοδοτικού μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης (β-catenin), εκτρέποντας από την TCF- στην FOXO- μεσολαβούμενη μεταγραφική. Η ενεργοποίηση της FOXO- μεσολαβούμενης μεταγραφής από τα ROS μέσω του JNK μονοπατιού, απεικονίζεται στο αριστερό ήμισυ του διαγράμματος. Η ρυθμιστική $p66^{shc}$ πρωτεΐνη ενεργοποιείται από αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα ROS και προκαλεί εκ νέου σχηματισμό ROS στα μιτοχόνδρια. Ο καταρράκτης του σηματοδοτικού μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης απεικονίζεται στο δεξί ήμισυ του διαγράμματος. Ενεργοποίηση του συμπλέγματος LRP5/6 - frizzled υποδοχέα από τα Wnts οδηγεί σε απενεργοποίηση του GSK-3β μονοπατιού, εμποδίζοντας την πρωτεοσωμική αποδόμηση της β-κατενίνης (η οποία απεικονίζεται με το διασπασμένο μόριο β-κατενίνης) και, άρα, προωθεί τη συσσώρευσή της ενδοκυττάρια, στο κυτταρόπλασμα. Μετά από τη μετανάστευσή της στον πυρήνα, έρχεται σε στενή επαφή με την οικογένεια των μεταγραφικών παραγόντων TCF/LEF και ρυθμίζει την έκφραση των στοχευμένων (από τα Wnt) γονιδίων. Με την ηλικία (γήρας), η αυξημένη συσσώρευση ROS οδηγεί την πεπερασμένη συγκέντρωση β-κατενίνης (απεικονιζόμενη με τα τέσσερα συγκεντρωμένα μόρια β-κατενίνης) προς την FOXO-μεσολαβούμενη μεταγραφική. Αυτή η αλλαγή μπορεί να είναι υπεύθυνη για την αντιστροφή των γενικότερα ευεργετικών επιδράσεων του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης στον σκελετό και στον μεταβολισμό γλυκόζης και λιπιδίων, προς επιβαρυντικές δράσεις οφειλόμενες σε οξειδωτικό στρες, και άρα σε αυτή να οφείλεται η εκδήλωση οστεοπόρωσης και κάποιων εκ των χαρακτηριστικών του Μεταβολικού Συνδρόμου. APC: Adenomatosis Polyposi Coli, ALP: Αλκαλική Φωσφατάση (Alkaline Phosphatase), OB: Οστεοβλαστών, OK: Οστεοκλαστών, OPG: Osteoprotegerin, SOD: Superoxide Dismutase. (Manolagas *et al.* 2007)

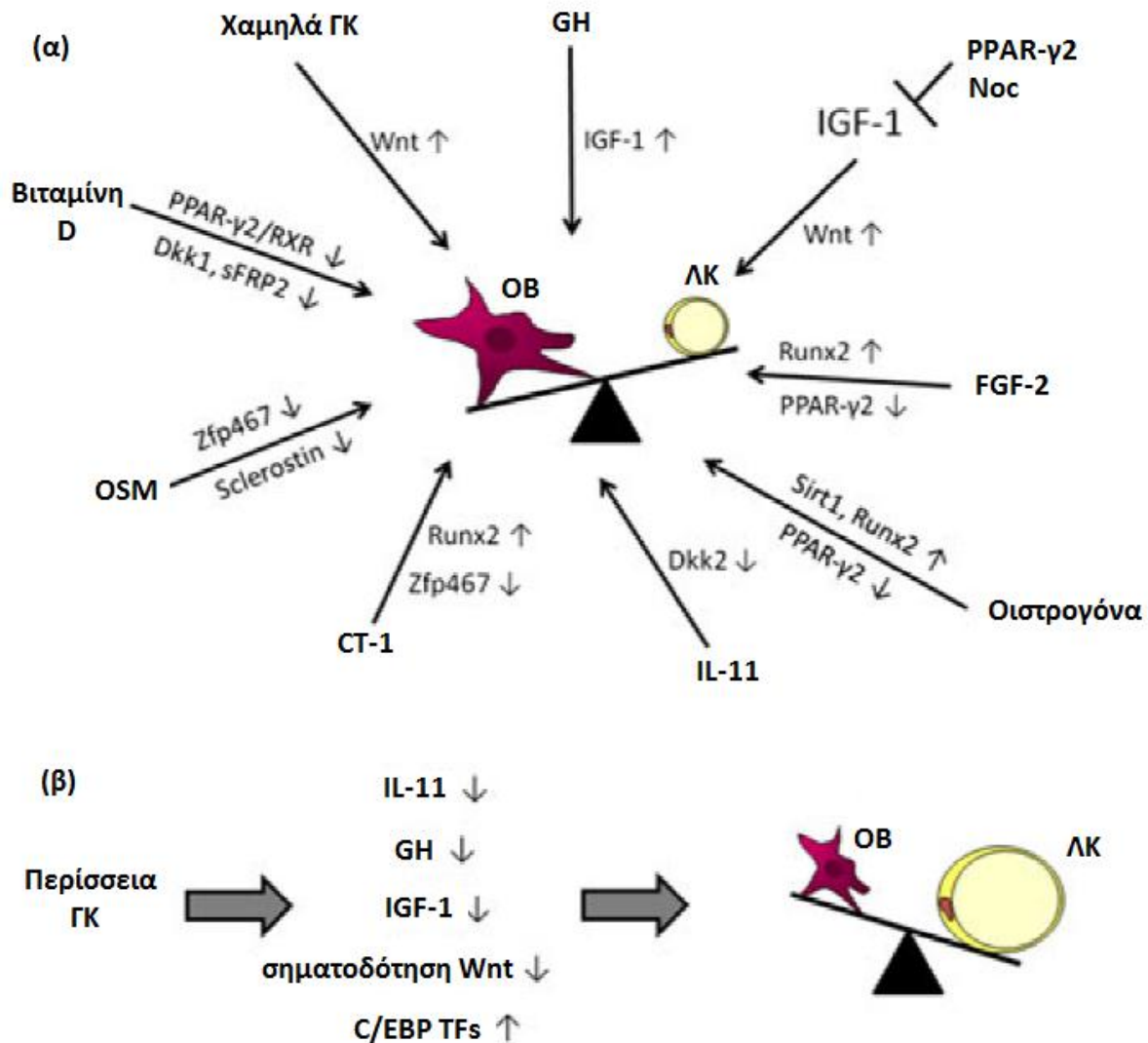
A. Οστική ανακατασκευή



B. Αναβολικές δράσεις



Εικόνα Γ.14.2. Σχηματική απεικόνιση πιθανών δράσεων βιο-ενεργών λιπιδίων επί του σκελετού. Βιο-ενεργά λιπίδια, μεταξύ άλλων, θεωρούνται τα αθηρογόνα (οξειδωμένα) λιπίδια και οι λιποπρωτεΐνες. Α: Σε πιθανό συνδυασμό με οξειδωτικό στρες τα βιο-ενεργά λιπίδια προκαλούν αναστολή της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης, που επηρεάζει δυσμενώς τον οστικό σχηματισμό, και προωθούν την οστεοκλαστική διαφοροποίηση, ευνοώντας την οστική απορρόφηση, άρα τελικά καταλήγουν σε απώλεια οστικής μάζας. Β: Τα βιο-ενεργά λιπίδια δύνανται να επηρεάζουν και τα αναβολικά αποτελέσματα θεραπείας με ΡΤΗ (Παραθορμόνη) (1-34) ή Τεριπαρατίδη, ενώ ο σχηματισμός τους μπορεί να παρεμποδιστεί από δράση μορίων μιμητικών προς την Απολιποπρωτεΐνη Α-Ι (ApoAI) και/ή αντιοξειδωτικά ένζυμα, π.χ. την παραοξονάση. (Tintut *et al.* 2014)



Εικόνα Γ.14.3. Σχηματική απεικόνιση της ρύθμισης της διαφοροποίησης μεσεγχυματικών προγονικών κυττάρων είτε σε οστεοβλάστες (OB) είτε σε λιποκύτταρα (ΛΚ), ανάλογα με ενδοκρινικούς και παρακρινικούς παράγοντες. (α) Αρκετοί ενδογενείς παράγοντες ευνοούν την οστεοβλαστογένεση, σε βάρος της διαφοροποίησης προς λιποκύτταρα, με μηχανισμούς που αφορούν κυρίως στη μεγαλύτερη δραστηριότητα της σηματοδότησης μέσω Wnt ή/και στην απενεργοποίηση της έκφρασης ή της μεταγραφικής δραστηριότητας των PPAR-γ2. Τα «χαμηλά γλυκοκορτικοειδή (ΓΚ)» αφορούν σε - υπό φυσιολογικές συνθήκες - χαμηλά επίπεδα ΓΚ στη συστηματική κυκλοφορία. (β) Η περίσσεια ΓΚ προωθεί τη διαφοροποίηση σε λιποκύτταρα, έναντι της οστεοβλαστογένεσης, μέσω πληθώρας πιθανών μηχανισμών. CT-1: Cardiotrophin-1, FGF-2: Fibroblast Growth Factor 2, GH: Αυξητική ορμόνη (Growth Hormone), IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1, IL-11: Ιντερλευκίνη-11, Noc: Nocturnin, OSM: Oncostatin M. (Sadie-Van Gijzen *et al.* 2013)

Γ.15 Φαρμακοθεραπεία

Η σύνδεση καρδιομεταβολικής και οστικής παθοφυσιολογίας, πέραν των όσων ήδη αναφέρθηκαν, υποστηρίζεται από μια ακόμα κατηγορία μελετών, από κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις που αφορούν σε φαρμακοθεραπεία, με ομάδες και σκευάσματα ουσιών που παραδοσιακά και πρωταρχικά αφορούν θεραπευτικά στο ένα από τα δύο συστήματα, να έχουν επιδράσεις και στο άλλο. Έτσι, φαρμακευτικές ουσίες που αφορούν στη θεραπεία της οστεοπόρωσης έχουν συσχετισθεί με ευνοϊκή επίδραση στο καρδιαγγειακό (π.χ. κάποιοι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων, Selective Estrogen Receptor Modulators - SERMs, όπως η λασολοξιφαίνη), ενώ άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν συσχετισθεί με βλαπτική επίδραση στο καρδιαγγειακό (π.χ. η τιβολόνη και έτεροι SERMs, όπως η ραλοξιφαίνη). (Anagnostis *et al.* 2009, Cummings *et al.* 2008, Eastell *et al.* 2010, Pinkerton *et al.* 2014) Επιπλέον, φαρμακευτικές ουσίες που συμπεριλαμβάνονται στη φαρέτρα της καταπολέμησης καρδιαγγειακών διαταραχών, αλλά και διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης ή των λιπιδίων, έχουν επίσης συσχετισθεί με επίδραση στην οστική πυκνότητα και στην εκδήλωση οστεοπορωτικών καταγμάτων, είτε ευνοϊκά (π.χ. οι αναστολείς των β-υποδοχέων, οι στατίνες, τα θειαζιδικά διουρητικά, τα νιτρώδη) είτε βλαπτικά (π.χ. τα αντιπηκτικά, τα διουρητικά της αγκύλης, οι θειαζολιδινεδιόνες, η αμιωδαρόνη). (Anagnostis *et al.* 2009, Bilezikian *et al.* 2013, Eastell *et al.* 2010, Ghosh *et al.* 2014, McCormick 2007, Panday *et al.* 2014, Rejnmark 2008a, Rejnmark 2008b, Tsartsalis *et al.* 2012, Walsh *et al.* 2012) Σχετικά με τη χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (οιστρογόνων και προγεστερινοειδών) στην εμμηνόπαυση, τα μεν αποτελέσματα για την σκελετική υγεία είναι εν γένει ευνοϊκά, στο δε καρδιαγγειακό φαίνεται ότι το αποτέλεσμα πιθανώς εξαρτάται ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που την χρησιμοποιούν (ιδίως με τα χρόνια που η γυναίκα ήδη βρίσκεται σε εμμηνόπαυση και με την αρχική κατάσταση του καρδιαγγειακού της συστήματος), υπό συγκεκριμένες πάντως συνθήκες η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης έχει συσχετισθεί με φλεβοθρομβωτικά αλλά και θρομβοεμβολικά επεισόδια. (Barton 2013, Barton *et al.* 2013, Cummings *et al.* 2008, Eastell *et al.* 2010, Edwards *et al.* 2013, Harman *et al.* 2011) Παραμένει δύσκολο, πάντως, να συμπεράνει κανείς εάν (και κατά πόσο) η ταυτόχρονη επίδραση στα δύο συστήματα (σκελετό, καρδιομεταβολική υγεία) από τις ίδιες

φαρμακευτικές ουσίες οφείλεται σε κοινούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς αυτών ή στην πλειοτροπία των φαρμακευτικών ουσιών, ώστε να αφορούν παράλληλα σε πολλές και διακριτές συστηματικές δράσεις.

Μια σχετικά δημοφιλής κατηγορία φαρμακευτικών παραγόντων, που χρησιμοποιείται μεταξύ άλλων και για την πρόληψη ή τη θεραπεία οστεοπόρωσης, είναι η ομάδα των εκλεκτικών τροποποιητών των υποδοχέων των οιστρογόνων (Selective Estrogen Receptor Modulators, SERMs), συνθετικών, μη-στεροειδών παραγόντων, που έχουν μεικτή δράση αγωνιστή και ανταγωνιστή οιστρογόνων και χρησιμοποιούνται κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς. Γενικά, τα SERMs έχουν τη δυνατότητα να επιδράσουν σε πληθώρα ιστών, όπως το στήθος, ο σκελετός, τα αγγεία (και ιδιαίτερα το φλεβικό δίκτυο, όπου συνήθως συνδέονται με φλεβική θρόμβωση), το ενδομήτριο, ο κόλπος, ο εγκέφαλος, ενώ επίσης επιδρούν στα αγγειοκινητικά φαινόμενα. (Pinkerton *et al.* 2014) Έκαστο μόριο, λόγω επιλεκτικής δράσης, στον βαθμό που αυτή οφείλεται σε διαφορετικούς συνδυασμούς υποδοχέων οιστρογόνων (ER α , ER β) που υπάρχουν σε διαφορετικούς ιστούς, μπορεί είτε να ενισχύει (αγωνιστική δράση) είτε να παρεμβαίνει και να παρεμποδίζει (ανταγωνιστική δράση) συγκεκριμένες δράσεις των οιστρογόνων στους ιστούς αυτούς, προσδίνοντας στις διαφορετικές ουσίες που συγκαταλέγονται στην ομάδα των SERMs εν μέρει διαφορετική χρησιμότητα (π.χ. χρήση σε μεταστατικό καρκίνο του στήθους, στη μετεμμηνοπαυσιακή δυσπαρεύνια, στην ανακούφιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων - ιδίως σε συνδυασμό με οιστρογόνα, κ.ά.). (Pinkerton *et al.* 2014)

Η κύρια δράση των SERMs στον σκελετό είναι η βελτίωση της οστικής πυκνότητας, για την οποία εξάλλου ορισμένα μόρια έχουν λάβει ένδειξη, για τη χρήση δηλαδή στη θεραπεία της οστεοπόρωσης (ραλοξιφαίνη, βαζεδοξιφαίνη σε συνδυασμό με συζευγμένα οιστρογόνα), ενώ στην καρδιομεταβολική σφαίρα τα αποτελέσματα ποικίλλουν, με τη μεν επίπτωση της φλεβικής θρόμβωσης να αυξάνεται με τη χρήση των περισσότερων SERMs, ενώ η χρήση κάποιων παραγόντων έχει σχετισθεί με εύνοια προς το λιπιδαιμικό προφίλ (ραλοξιφαίνη, βαζεδοξιφαίνη). (Ishtiaq *et al.* 2014, Pinkerton *et al.* 2014) Αξίζει να σημειωθεί ότι, παρά τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ που προκαλεί, η ραλοξιφαίνη δεν έχει σχετισθεί με

βελτίωση των ποσοστών καρδιαγγειακής ή ολικής θνησιμότητας, ενώ, αντίθετα, έχει σχετισθεί με πιθανή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, κυρίως πάντως σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. (Eastell *et al.* 2010, Ishtiaq *et al.* 2014, Pinkerton *et al.* 2014) Σχετικά με τον κίνδυνο επεισοδίων που αφορούν στο εγκεφαλικό αρτηριακό δίκτυο, η λασολοξιφαίνη, ένα μόριο που επί του παρόντος δεν έχει πάρει άδεια κυκλοφορίας, φαίνεται να ευνοεί παράλληλα την οστική πυκνότητα και να ελαττώνει τον κίνδυνο για εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. (Cummings *et al.* 2010, Eastell *et al.* 2010, Ishtiaq *et al.* 2014, Pinkerton *et al.* 2014) Η λασολοξιφαίνη, παρότι φαίνεται να επιδρά ευνοϊκά και στα δύο προαναφερθέντα συστήματα, έχει συσχετισθεί με αύξηση του πάχους του ενδομητρίου και της πιθανότητας ενδομήτριων πολυπόδων και για τους λόγους αυτούς η κλινική της πορεία έχει ανακοπεί, επί του παρόντος. (Ishtiaq *et al.* 2014, Pinkerton *et al.* 2014) Τα SERMs, λόγω της δράσης τους στους οιστρογονικούς υποδοχείς είναι πιθανό να αποτελέσουν παράγοντες με ρυθμιστική σύνδεση της καρδιομεταβολικής και της σκελετικής υγείας.

Τα διφωσφονικά αποτελούν άλλη μια δημοφιλή κατηγορία φαρμακευτικών ουσιών στην πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης (αλλά και στη θεραπεία της νόσου Paget, σε οστικές μεταστάσεις, στο πολλαπλούν μύελωμα, κ.ά.), αφού επιδρούν στο σκέλος της οστικής απορρόφησης (θεωρούνται αντι-καταβολικοί παράγοντες, προωθώντας την απόπτωση των οστεοκλαστών), ενώ αποκαλούνται με το όνομα αυτό λόγω της χημικής τους σύστασης, που περιλαμβάνει δύο φωσφορικές ομάδες, και ομοιάζουν, δομικώς, στα πυροφωσφορικά άλατα. (Buhaescu *et al.* 2007) Ως προς την καρδιομεταβολική σφαίρα, επειδή τα διφωσφονικά, ειδικά δε τα αμινο-διφωσφονικά, παρεμβαίνουν στο μονοπάτι του μεβαλονικού οξέος, το οποίο ευθύνεται για τη σύνθεση χοληστερόλης, αλλά και επιπλέον φαίνεται να διαθέτουν ανοσοτροποποιητικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες και να παρεμποδίζουν τον σχηματισμό των «αφρωδών» κυττάρων στα τοιχώματα των αρτηριών (κάτι που έχει αποδεχθεί κυρίως σε πειραματόζωα), έχουν κατά καιρούς συσχετισθεί με ευνοϊκή δράση στο λιπιδαιμικό προφίλ, και με ευνοϊκά αποτελέσματα σχετικά με τη διαδικασία της αγγειακής ασβέστωσης, που είναι πιο πρόδηλη σε ασθενείς με συστηματικά νοσήματα και διαταραχές των επιπέδων των μεταλλικών στοιχείων στην κυκλοφορία (π.χ. χρόνια νεφροπαθείς), άρα θεωρείται πιθανή η

ευνοϊκή δράση ως προς τον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών και, ίσως, η ελάττωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα, με τη χρήση διφωσφονικών. (Anagnostis *et al.* 2009, Bevilacqua *et al.* 2005, Body *et al.* 2012, Buhaescu *et al.* 2007, Fiore *et al.* 2009, J. H. Kang *et al.* 2013, Thomsen *et al.* 2004, M. Wu *et al.* 2013)

Ωστόσο, από μεγάλες μελέτες (σε ασθενείς) και από μετα-αναλύσεις, δεν προκύπτει η αναμενόμενη, με βάση τα προαναφερθέντα, ελάττωση της καρδιαγγειακής θνητότητας με τη χρήση διφωσφονικών ουσιών. (Body *et al.* 2012, Hartle *et al.* 2012) Αντίθετα, η χρήση των διφωσφονικών έχει, σε ορισμένες μελέτες, συσχετισθεί με εκδήλωση καρδιακών αρρυθμιών, ιδίως κοιλιακής μαρμαρυγής και ιδίως σε ενδοφλέβια χορήγηση αυτών. (Body *et al.* 2012, Sharma *et al.* 2013, Sharma *et al.* 2014) Και πάλι, ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν δείξει την ουδετερότητα (περιστασιακά και πιθανή υπεροχή) των διφωσφονικών ως προς την εκδήλωση αρρυθμιών και, γενικότερα, καρδιαγγειακών συμβάντων. (Body *et al.* 2012, Christensen *et al.* 2011, Igase *et al.* 2014, J. H. Kang *et al.* 2013, P. Y. Lu *et al.* 2011) Λόγω του μηχανισμού δράσης τους, τα διφωσφονικά μπορεί να εμπλέκονται, εκτός από τον οστικό μεταβολισμό, στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων και στη διαδικασία της αγγειακής ασβέστωσης και του σχηματισμού αθηρωματικών πλακών, και άρα να συνδέουν την σκελετική και την καρδιομεταβολική υγεία, ωστόσο ο ακριβής τρόπος και η κατεύθυνση που οι ουσίες αυτές μπορεί να επηρεάζουν το δεύτερο σύστημα βρίσκονται υπό διερεύνηση. (Aksoy *et al.* 2012, Anagnostis *et al.* 2009, Bevilacqua *et al.* 2005, Fiore *et al.* 2009, Hartle *et al.* 2012, J. H. Kang *et al.* 2013)

Η τιβολόνη, στεροειδές που συντίθεται με βάση το μόριο της τεστοστερόνης, συνδυάζει οιστρογονική, προγεστερονική και ανδρογονική δράση, εκλεκτική για διαφορετικά είδη ιστού, που σε μεγάλο βαθμό ασκείται από τους μεταβολίτες της, ενώ κυρίως χρησιμοποιείται για αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών μετεμνηνοπαυσιακών συμπτωμάτων και της μετεμνηνοπαυσιακής κοιλιακής ξηρότητας, με παράλληλη αξιολογή και ευνοϊκή δράση στην οστική πυκνότητα, δράση που αγγίζει το μέγεθος επίδρασης των διφωσφονικών, των SERMs και της χρήσης οιστρογόνων, και που πιθανώς οφείλεται στην οιστρογονική της δράση. (Campisi *et al.* 2007, Canonico *et al.* 2011, Cummings *et al.* 2008, Edwards *et al.* 2013, Lloyd *et*

al. 2000) Η τιβολόνη έχει παραδοσιακά συσχετισθεί με ελάττωση, παράλληλα, των επιπέδων των τριγλυκεριδίων αλλά και της HDLc στο αίμα, ενώ η εν γένει δράση της στο καρδιαγγειακό παραμένει μέχρι και σήμερα ασαφής. (Campisi *et al.* 2007, Cummings *et al.* 2008) Παρότι, όπως αναφέρθηκε, η τιβολόνη ελαττώνει τα επίπεδα HDLc στο αίμα, η παράλληλη ελάττωση που επιφέρει στα τριγλυκερίδια, αλλά και την λιποπρωτεΐνη-α, και, επιπλέον, η ιδιότητα της τιβολόνης να ελαττώνει το ινωδογόνο, την αντιθρομβίνη και τον PAI-1 στο αίμα, προσδίδουν πιθανώς στο μόριο της τιβολόνης αντιαθηρωματικές ιδιότητες, ενώ φαίνεται ότι η τιβολόνη μπορεί επίσης να συνδέεται με ευνοϊκή τροποποίηση της αγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας, αφού έχει συσχετισθεί με ευνοϊκές μεταβολές των επιπέδων του NO, των προσκολλητικών μορίων των λευκών αιμοσφαιρίων και της ενδοθηλίνης. (Campisi *et al.* 2007, Cummings *et al.* 2008, Lloyd *et al.* 2000)

Παρότι η τιβολόνη δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης, ειδικά σε σύγκριση με τη (συνδυασμένη) ορμονική θεραπεία υποκατάστασης ή τα SERMs (που συχνά συνδέονται με τέτοιες εκδηλώσεις), και δεν φαίνεται να σχετίζεται με εν γένει τροποποίηση του κινδύνου για εκδήλωση καρδιακής νόσου, αρτηριακής υπέρτασης, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης (πιθανώς δε να δρα ευνοϊκά ειδικά ως προς την στεφανιαία δυσλειτουργία και τον μεταβολισμό της γλυκόζης), ωστόσο η χρήση της τιβολόνης έχει συγκεκριμένα σχετισθεί με αύξηση του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πιθανώς λόγω κινητοποίησης του ανοσοποιητικού (η χρήση της σχετίζεται με αύξηση βιοδεικτών φλεγμονής) και πάχυνσης του έσω-μέσου χιτώνα των αγγείων του εγκεφαλικού αρτηριακού δικτύου. (Biglia *et al.* 2010, Campisi *et al.* 2007, Canonico *et al.* 2011, Cummings *et al.* 2008) Τέλος, φαίνεται ότι η χρήση της τιβολόνης μπορεί να συνδέεται με μικρή αύξηση του σωματικού βάρους, που αντιστοιχεί είτε σε ενδυνάμωση της μυϊκής μάζας (λόγω της ανδρογονικής της δράσης) είτε σε κατακράτηση υγρών, συνεπώς μπορεί, ανάλογα με την πρωταρχική αιτιολογία αύξησης του σωματικού βάρους, να τροποποιεί τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθενείς που τη χρησιμοποιούν. (Cummings *et al.* 2008, Edwards *et al.* 2013) Συνοπτικά, η τιβολόνη, ένα μόριο με ευνοϊκή ορμονική δράση στον σκελετό και αμφίβολη αλλά πιθανή δράση στο καρδιαγγειακό και στον μεταβολισμό των λιπιδίων, έχει παραδοσιακά συσχετισθεί με αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης αγγειακού

εγκεφαλικού επεισοδίου και, λόγω αυτής της πιθανής βλαπτικής δράσης, η χρήση της συνιστάται κατά τα πρώτα μετεμμηνοπαυσιακά έτη και πάντως όχι σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (π.χ. σε ασθενείς με καρδιακή αρρυθμία, Σακχαρώδη Διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση ή καπνίστριες). (Biglia *et al.* 2010, Campisi *et al.* 2007, Cummings *et al.* 2008, Edwards *et al.* 2013)

Σε σχέση με ουσίες που χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική αντιμετώπιση διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων, οι στατίνες, αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, ενζύμου που ρυθμίζει τη σύνθεση χοληστερόλης στον ανθρώπινο οργανισμό, φαίνεται να είναι η περισσότερο πλειοτροπική ομάδα φαρμακευτικών ουσιών, με πληθώρα επιδράσεων, πέραν της ελάττωσης των κυκλοφορούντων επιπέδων ολικής χοληστερόλης και LDLc (που αποτελούν τους πρωταρχικούς στόχους χορήγησής τους), με περισσότερο χαρακτηριστικές τις αντιοξειδωτικές και ανοσοτροποποιητικές τους δράσεις, την αντιμυϊτική τους δραστηριότητα, την πιθανή προστατευτική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα και, φυσικά, την αγγειο- και καρδιο- προστατευτική τους επίδραση, μέσω της προστασίας της ενδοθηλιακής λειτουργίας και, πιθανώς, της παρεμπόδισης της αγγειακής ασβέστωσης. (Anagnostis *et al.* 2009, Barton 2013, Buhaescu *et al.* 2007, Persy *et al.* 2009, Tsartsalis *et al.* 2012, M. Wu *et al.* 2013) Ανάμεσα στις πιθανολογούμενες πλειοτροπικές δράσεις των στατινών, έχει διερευνηθεί η πιθανή τους ευνοϊκή επίδραση στον οστικό μεταβολισμό, είτε με τον περιορισμό της οστεοκλαστογένεσης και της οστικής απορρόφησης, είτε με αύξηση της δραστηριότητας των οστεοβλαστών και, γενικά, του ρυθμού του οστικού σχηματισμού, μια ιδιότητα που φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τη δράση των στατινών στα κυκλοφορούντα επίπεδα χοληστερόλης, ενώ σημειώνεται ειδικά και μόνο για αυτήν την κατηγορία υπολιπιδαιμικών φαρμάκων. (Anagnostis *et al.* 2009, Buhaescu *et al.* 2007, Hatzigeorgiou *et al.* 2005, Persy *et al.* 2009, Rejnmark 2008b, Sullivan *et al.* 2013, Thomsen *et al.* 2004, Tsartsalis *et al.* 2012, Walsh *et al.* 2012) Οι στατίνες εμπλέκονται στο βιοχημικό μονοπάτι του μεβαλονικού οξέος (στο οποίο έχει ήδη αναφερθεί η δράση και των διφωσφονικών), ενώ φαίνεται να επιδρούν σε παράγοντες του συστήματος ORG/RANK/RANKL αλλά και σε άλλους παράγοντες ρυθμιστικούς για τον οστικό μεταβολισμό (π.χ. στα επίπεδα BMP-2), δράσεις που άμεσα τις συσχετίζουν με ρυθμιστικούς μηχανισμούς που αφορούν στον οστικό μεταβολισμό. (Anagnostis *et al.* 2009, Buhaescu *et al.* 2007,

Hatzigeorgiou *et al.* 2005, Sullivan *et al.* 2013, Thomsen *et al.* 2004, Tsartsalis *et al.* 2012, Van Campenhout *et al.* 2009, Walsh *et al.* 2012)

Αν και με βάση τα ανωτέρω αναμένεται η δράση των στατινών στον σκελετό να κλείνει προς την προστασία της οστικής μάζας και της οστικής αρχιτεκτονικής, όπως και σημειώνεται σε πειραματικές μελέτες (κυρίως *in vitro*, αλλά και με πειραματόζωα) και σε μελέτες παρατήρησης, περισσότερο για μόρια λιπόφιλων στατινών και σε ανατομικές περιοχές που αντιστοιχούν σε φλοιώδες οστόν, μεγάλες προοπτικές μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν αποτύχει να καταδείξουν κλινικά σημαντική αποτελεσματικότητα της χορήγησης στατινών στον περιορισμό είτε της απώλειας οστικής μάζας είτε της εκδήλωσης οστεοπορωτικών καταγμάτων, πιθανώς λόγω της συνύπαρξης πληθώρας συγχυτικών παραγόντων, συννοσηροτήτων καθώς και συγχρηγούμενων φαρμακευτικών ουσιών, με άγνωστες αλληλεπιδράσεις. (Anagnostis *et al.* 2009, Buhaescu *et al.* 2007, Hatzigeorgiou *et al.* 2005, Mundy 2001, Thomsen *et al.* 2004, Tsartsalis *et al.* 2012, T.-P. van Staa 2001, Walsh *et al.* 2012) Η σύνδεση καρδιομεταβολικής και οστικής υγείας μέσω της χορήγησης στατινών, ειδικά σε επίπεδο ρύθμισης του οστικού μεταβολισμού, στον σκελετό αλλά κατά πάσα πιθανότητα και στο αγγειακό ενδοθήλιο (αγγειακές ασβεστώσεις), είναι εξαιρετικά πιθανή, πρέπει ωστόσο να επιβεβαιωθεί και από τυχαιοποιημένες προοπτικές κλινικές μελέτες, ειδικές για έναστο μόριο στατίνης και αντίστοιχο δοσολογικό σχήμα, των οποίων εξάλλου συνάρτηση αποτελεί η κλινική αποτελεσματικότητα εκάστης ουσίας, ειδικά υπό το πρίσμα της πιθανής χορήγησης στατινών για ενδυνάμωση του οστικού προφίλ σε άτομα με προβλήματα που άπτονται της οστεοπορωτικής νόσου. (Buhaescu *et al.* 2007, Hatzigeorgiou *et al.* 2005, Persy *et al.* 2009, Tsartsalis *et al.* 2012)

Σχετικά με την πληθώρα φαρμακευτικών ουσιών που έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία νοσημάτων και εκδηλώσεων του καρδιαγγειακού συστήματος ή στη θεραπεία του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2, αρκετές κατηγορίες φαρμακευτικών ουσιών έχουν συσχετισθεί, κάποιες πιο σταθερά και άλλες πιο περιστασιακά, με επίδραση επί του οστικού μεταβολισμού και της οστικής μάζας. Τέτοιες ουσίες που έχουν σχετισθεί με ευνοϊκά αποτελέσματα στον σκελετό είναι, μεταξύ άλλων, οι αναστολείς των β-αδρενεργικών

υποδοχέων, τα αντιϋπερτασικά του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης, τα θειαζιδικά διουρητικά και τα νιτρώδη, ενώ, αντίθετα, με εν γένει βλαπτικές επιδράσεις στον σκελετό έχουν σχετισθεί τα αντιπηκτικά, τα διουρητικά της αγκύλης, οι θειαζολιδινεδιόνες και η αμιωδαρόνη. (Anagnostis *et al.* 2009, Eastell *et al.* 2010, Ghosh *et al.* 2014, Rejnmark 2008a, Rejnmark 2008b, Walsh *et al.* 2012)

Εκ των διουρητικών δρώντων ουσιών, ο μηχανισμός δράσης των θειαζιδικών διουρητικών, που συνεπάγεται αύξηση της απέκκρισης νατρίου αλλά και της επαναρρόφησης ασβεστίου από τους νεφρούς, αύξηση της απορρόφησης ασβεστίου από το γαστρεντερικό και επακόλουθη ελάττωση της έκκρισης παραθορμόνης, οδηγεί σε αύξηση του θετικού ισοζυγίου ασβεστίου στον ανθρώπινο οργανισμό, ενώ οι φαρμακευτικές αυτές ουσίες μπορεί επίσης να δρουν απευθείας επί των οστεορρυθμιστικών κυττάρων, ιδίως ευνοώντας τη διαφοροποίηση και τη δράση των οστεοβλαστών, δεδομένα που προσδίδουν στα θειαζιδικά διουρητικά ευνοϊκή δράση στην οστική μάζα και αντοχή, γεγονός που φαίνεται και στην κλινική πράξη, από αποτελέσματα μελετών παρατήρησης σε ανθρώπους όπου η χρήση αυτών των διουρητικών σχετίστηκε με ελάττωση της συχνότητας οστεοπορωτικών καταγμάτων. (Anagnostis *et al.* 2009, Ghosh *et al.* 2014, Ilic *et al.* 2013, Rejnmark 2008b)

Αντίθετα προς τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών, τα διουρητικά της αγκύλης δρουν αυξάνοντας τη νεφρική απέκκριση του νατρίου αλλά και του ασβεστίου, καταλήγοντας σε απώλεια ποσοτήτων ασβεστίου εκ των νεφρών και, δευτερογενώς, οδηγώντας σε αύξηση της έκκρισης παραθορμόνης, ενώ επίσης έχει φανεί αύξηση των επιπέδων δεικτών οστικού μεταβολισμού κατά τη χρήση της τάξης αυτής των διουρητικών, γεγονός που παραπέμπει σε αύξηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής και, ειδικά σε μεγάλη ηλικία, σε πιθανή απώλεια οστικής μάζας, ενώ, επιπλέον, λόγω της μεταβολής του ενδαγγειακού όγκου (απώλεια ύδατος) που προκαλούν, τα διουρητικά της αγκύλης προδιαθέτουν σε ανεπιθύμητες ενέργειες (υπονατριαιμία, ορθοστατική υπόταση, πτώσεις επί του εδάφους) που εν δυνάμει μπορεί να αυξήσουν τη συχνότητα της καταγματικής νόσου, δράσεις που σχετίζονται με βλαπτική επίδραση επί του σκελετού που εν μέρει έχουν καταδειχθεί και σε αποτελέσματα μελετών (μεγαλύτερη απώλεια οστικής μάζας και αυξημένη συχνότητα οστεοπορωτικών καταγμάτων

σε ασθενείς με χρήση διουρητικών της αγκύλης). (Ghosh *et al.* 2014, Ilic *et al.* 2013, Rejnmark 2008b, Walsh *et al.* 2012) Τέλος, η σπιρονολακτόνη, διουρητική φαρμακευτική ουσία με καλιο-συντηρητική δράση, φαίνεται να παρεμποδίζει την οστική απορρόφηση σε ασθενείς με (πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή) υπεραλδοστερονισμό, κατάσταση που, κατά τα άλλα, συνδέεται με νεφρική απώλεια ασβεστίου και μαγνησίου και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και που, τελικά, οδηγεί σε οστική απώλεια και αύξηση οστικών καταγμάτων. (Ghosh *et al.* 2014)

Εκ των λοιπών αντιϋπερτασικών φαρμακευτικών ουσιών, οι αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων του συμπαθητικού συστήματος, εκτός από την καρδιαγγειακή δράση τους φαίνεται επίσης να διαθέτουν ευνοϊκή δράση στο σκελετικό σύστημα και συγκεκριμένα στην οστική μάζα. (Ghosh *et al.* 2014) Η δράση του συμπαθητικού συστήματος, όπως έχει δειχθεί (ιδίως σε πειραματόζωα), αφορά σε απώλεια οστικής μάζας, λόγω ερεθισμάτων που κυρίως αφορούν σε β2-αδρενεργικούς υποδοχείς επί των κυττάρων του οστικού μεταβολισμού, που οδηγούν σε διέγερση της οστεοκλαστικής και καταστολή της οστεοβλαστικής κυτταρικής σειράς. (Ghosh *et al.* 2014, Ilic *et al.* 2013, Walsh *et al.* 2012) Οι αναστολείς των β-υποδοχέων, ακόμα και εκείνοι που δρουν καρδιο-εκλεκτικά (στους β1-αδρενεργικούς υποδοχείς), φαίνεται ότι δύνανται να υπεισέλθουν ρυθμιστικά στο νευρωνικό κύκλωμα του συμπαθητικού αυτόνομου συστήματος επί των κυττάρων του οστού, εμποδίζοντας τις δράσεις του και, τελικά, να οδηγήσουν σε διατήρηση της οστικής μάζας και περιορισμό των οστεοπορωτικών καταγμάτων, γεγονότα που έχουν κυρίως καταδειχθεί σε μελέτες με πειραματόζωα και μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους. (Anagnostis *et al.* 2009, Ghosh *et al.* 2014, Ilic *et al.* 2013)

Μια ακόμα κατηγορία αντιϋπερτασικών φαρμάκων, οι αναστολείς του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αΜΕΑ, και ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 της αγγειοτενσίνης II, AT1-ανταγωνιστές) φαίνεται να δρουν ευνοϊκά επί του σκελετού, πιθανώς λόγω ύπαρξης υποδοχέων AT1 επί των κυττάρων του οστικού μεταβολισμού, που, υπό συνθήκες διέγερσης από αγγειοτενσίνη II, φαίνεται να οδηγούνται σε παραγωγή RANKL εκ των οστεοβλαστικών κυττάρων, το οποίο με τη σειρά του δρα διεγείροντας την οστεοκλαστική σειρά και οδηγώντας σε απορρόφηση

οστού. (Anagnostis *et al.* 2009, Costa-Neto *et al.* 2014, Gebru *et al.* 2013, Ghosh *et al.* 2014, Ilic *et al.* 2013) Σε πειραματικά *in vitro* μοντέλα και σε μελέτες με πειραματόζωα, τόσο οι αΜΕΑ όσο και οι AT1-ανταγωνιστές φαίνεται να δρουν προστατευτικά ως προς την οστική μάζα, ωστόσο σε πειραματικές μελέτες που αφορούν σε ανθρώπους μια τέτοια ευνοϊκή δράση, με διατήρηση της οστικής μάζας και πιθανή ελάττωση των καταγμάτων, έχει καταδειχθεί μόνο για τους αΜΕΑ. (Ghosh *et al.* 2014, Rejnmark 2008b, Walsh *et al.* 2012)

Ευνοϊκή δράση στην οστική μάζα φαίνεται να διαθέτουν επίσης τα φαρμακευτικά μόρια της κατηγορίας των νιτρωδών, ουσιών που χρησιμοποιούνται για τη συνδυαστική αντιμετώπιση στηθάγχης, καρδιακής ανεπάρκειας και συνυπάρχουσας αρτηριακής υπέρτασης, πιθανώς λόγω της τοπικής αγγειοδιασταλτικής δράσης, επί του σκελετού, του μετριασμού της έκκρισης σκληροστίνης εκ των οστεοκυττάρων, αλλά και της διατήρησης της δράσης του νιτρικού οξειδίου (NO) επί των οστεοβλαστικών (γεγονός σημαντικό για τη ρύθμιση της κυτταρικής δράσης και αύξησης) και επί των οστεοκλαστικών κυττάρων (καταστολή της οστεοκλαστικής σειράς), ιδίως σε περιπτώσεις κατά τα άλλα προβληματικής σηματοδότησης μέσω NO (π.χ. σε περίπτωση φλεγμονής και έκκρισης προφλεγμονωδών κυτοκινών που εμποδίζουν την παραγωγή του NO), όπως εξάλλου προκύπτει από δεδομένα από μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους, ιδίως δε φαίνεται τα νιτρώδη να βοηθούν στη διατήρηση της οστικής μάζας και στην αποφυγή καταγμάτων με διακεκομμένη χρήση, ώστε να αποφεύγεται το φαινόμενο της ταχυφυλαξίας. (Ghosh *et al.* 2014, Jamal *et al.* 2013, Rejnmark 2008b, Walsh *et al.* 2012) Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, παρά τους πιθανούς μηχανισμούς δράσης που μπορεί να αφορούν σε κύτταρα του οστικού μεταβολισμού (ερεθίσματα επί των οστεοκλαστών για περιορισμό της οστικής απορρόφησης, λόγω μεταβολών των επιπέδων των ιόντων Ca^{+2} στον διάμεσο χώρο, αλλά και επί των οστεοβλαστών σχετικά με μεταβολές στην κυτταρική διαφοροποίηση, ανάπτυξη και λειτουργία), τα δεδομένα από πειραματικές μελέτες δεν υποστηρίζουν αξιόλογη συμβολή της κατηγορίας αυτής φαρμακευτικών ουσιών επί της σκελετικής υγείας. (Ghosh *et al.* 2014) Τέλος, οι αναστολείς των α-αδρενεργικών υποδοχέων, αν και δεν φαίνεται να δρουν σε ρυθμιστικό επί του σκελετού μηχανισμό, αυξάνουν τη συχνότητα των επεισοδίων ορθοστατικής υπότασης και, άρα, μπορεί έμμεσα να αυξήσουν τη

συχνότητα των οστεοπορωτικών καταγμάτων, λόγω αύξησης των πτώσεων επί του εδάφους. (Ilic *et al.* 2013)

Ενώ η πλειοψηφία των αντιϋπερτασικών φαρμάκων φαίνεται να δρα ευνοϊκά ως προς τον σκελετό και την οστική μάζα, με εξαίρεση τα διουρητικά της αγκύλης (που δρουν μάλλον βλαπτικά), τους αναστολείς των α-αδρενεργικών υποδοχέων (που μπορεί να αυξάνουν τη συχνότητα οστεοπορωτικών καταγμάτων λόγω πτώσεων) και τους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου (που δεν έχουν σαφή κλινική δράση επί του οστικού μεταβολισμού), φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο στην αντιμετώπιση αρρυθμιών, όπως τα κουμαρινικά (από του στόματος) αλλά και τα ενέσιμα αντιπηκτικά και η αμιωδαρόνη, έχουν συσχετισθεί με αρνητικές κυρίως επιδράσεις επί του σκελετού. (Walsh *et al.* 2012) Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και, συγκεκριμένα, η βαρφαρίνη, που κυρίως χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις αρρυθμιών που προδιαθέτουν σε σχηματισμό θρόμβων εντός των καρδιακών κοιλοτήτων, σε βαλβιδοπάθειες (ιδίως μετά από χειρουργική αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας) και στην αντιμετώπιση της φλεβοθρόμβωσης, όπως επίσης και η μακρόχρονη (ενέσιμη) αγωγή με ηπαρίνη, που χορηγείται επί αντίστοιχων ενδείξεων υπό ειδικές συνθήκες (π.χ. στην εγκυμοσύνη), λόγω του μηχανισμού δράσης τους που αφορά στον ανταγωνισμό της βιταμίνης Κ, βιταμίνης που χρειάζεται για την καρβοξυλίωση της οστεοκαλσίνης και άλλων πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας, θεωρούνται πιθανοί αναστολείς του οστικού σχηματισμού, ωστόσο, παρά τα συνήθως ελαττωμένα επίπεδα πλήρως καρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης (cOC) σε άτομα που λαμβάνουν βαρφαρίνη, τα δεδομένα μελετών παρατήρησης δεν υποστηρίζουν σαφώς μια οστεο-επιβαρυντική δράση αυτής, ούτε έχει καταδειχθεί εκσεσημασμένη αύξηση της συχνότητας καταγμάτων σε άτομα που κάνουν χρήση κουμαρινικών αντιπηκτικών, ενώ η δυσαναλογία κυκλοφορούντων επιπέδων ucOC/cOC μπορεί να μην γενικεύεται στο τοπικό μικροπεριβάλλον των οστών. (McCormick 2007, Panday *et al.* 2014, Sweet *et al.* 2009, Walsh *et al.* 2012)

Η ηπαρίνη, ωστόσο, φαίνεται να δρα σαφώς βλαπτικά ως προς τη σκελετική υγεία, ευνοώντας επιπλέον την οστεοκλαστική σειρά, ενώ μελέτες που αφορούν στη χρήση νεότερων, χαμηλού μοριακού βάρους σκευασμάτων ηπαρίνης, αναδεικνύουν την πιθανότητα

τα νεότερα σκευάσματα να έχουν πιθανώς λιγότερο επιβαρυντική δράση στον οστικό μεταβολισμό, χωρίς πάντως σαφή διαφοροποιητικά αποτελέσματα. (Panday *et al.* 2014) Η αμιωδαρόνη, αντιαρρυθμικός δρώσα ουσία, έχει επίσης συσχετισθεί βλαπτικά με τη συχνότητα οστεοπορωτικών καταγμάτων, έχει δε πιθανολογηθεί ότι η αμιωδαρόνη μπορεί να οδηγεί σε ανεπάρκεια βιταμίνης D λόγω της αυξημένης συχνότητας φωτοευαισθησίας που προκαλεί και των μέτρων που λαμβάνονται για την αποφυγή της (ελαχιστοποίηση έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία), και, άρα, σε ευθραυστότητα των οστών και προβληματική οστική πυκνότητα, αλλά και, λόγω της αυξημένης συχνότητας θυρεοειδοπάθειας, να έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα πτώσεων. (Rejnmark 2008b, Walsh *et al.* 2012) Τέλος, η χρήση διγοξίνης, αντιαρρυθμικής ουσίας που δρα στην Na-K-ATPάση, φαίνεται να σχετίζεται, αν και περιστασιακά, με ευνοϊκά αποτελέσματα επί της οστικής μάζας και της συχνότητας καταγμάτων, πιθανώς λόγω της απευθείας δράσης στην εν λόγω ATPάση στα κύτταρα του σκελετού ή, εναλλακτικά, λόγω του περιορισμού των πτώσεων επί του εδάφους, λόγω βελτίωσης της λειτουργίας των μυών. (Rejnmark 2008b, Walsh *et al.* 2012)

Εκ των φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2, οι θειαζολιδινεδιόνες, ουσίες που δρουν ενάντια στην αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και από τις οποίες η πιο γλιταζόνη αποτελεί, πλέον, το μοναδικό φαρμακευτικό μόριο που κυκλοφορεί, έχουν συσχετισθεί με αρνητικά αποτελέσματα ως προς τον οστικό μεταβολισμό και την οστική μάζα. (Bilezikian *et al.* 2013, Rejnmark 2008a, Sullivan *et al.* 2013, Vestergaard 2009, Yamaguchi *et al.* 2012) Λόγω της δράσης τους στο σηματοδοτικό μονοπάτι των υποδοχέων PPAR- γ , στους οποίους δρουν αγωνιστικά, και τον πιθανό συνακόλουθο μετριασμό της δράσης του μονοπατιού του παράγοντα Runx-2, οι θειαζολιδινεδιόνες επιδρούν συστηματικά στην ομοιόσταση πολλών κυταρικών σειρών, ενώ η δράση τους στον οστικό μεταβολισμό, συγκεκριμένα, φαίνεται να είναι αντιθετική προς τον οστικό σχηματισμό, κυρίως μέσω περιορισμού της οστεοβλαστικής διαφοροποίησης (ευνοείται η ενδομυελική διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων προς τη σειρά των λιποκυττάρων, αντί για τη σειρά των οστεοβλαστών) και της οστεοβλαστικής δραστηριότητας και μέσω αύξησης του ρυθμού απόπτωσης των οστεοβλαστών, ενώ, πιθανώς, επηρεάζεται και το σκέλος της οστικής απορρόφησης, μέσω

προώθησης της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών, επί των οποίων επίσης εντοπίζονται υποδοχείς PPAR-γ. (Bilezikian *et al.* 2013, Sullivan *et al.* 2013, Vestergaard 2009, Yamaguchi *et al.* 2012) Οι συστηματικές δράσεις των θειαζολιδινεδιονών ως προς την παραγωγή και έκκριση αδιποκινών και κυτοκινών, αλλά και αυξητικών παραγόντων (π.χ. του IGF-I), η εμπλοκή τους στο σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt, η διαφοροποίηση του ενεργειακού μεταβολισμού και της κυτταρικής ενεργοποίησης εντός του λιπώδους ιστού, αλλά και η πιθανή επίδραση (παρεμπόδιση) της δράσης της αρωματάσης και, κατ' επέκταση, της σύνθεσης και κυκλοφορίας οιστρογόνων (σημαντική δράση ιδίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και ιδίως εκ του λιπώδους ιστού) αποτελούν επιπλέον πιθανούς μηχανισμούς δράσης της κατηγορίας αυτής φαρμάκων επί του οστικού μεταβολισμού, αθροιστικά ή σε συνδυασμό με αντίστοιχες βλαπτικές δράσεις της βασικής νόσου για την οποία και χορηγούνται, δηλαδή του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2. (Bilezikian *et al.* 2013, Sullivan *et al.* 2013, Vestergaard 2009)

Σε μελέτες κάθε είδους, από πειραματικές (*in vitro*, πειραματόζωα) και πληθυσμιακές έως τυχαιοποιημένες προοπτικές, σε ασθενείς με ΣΔτ2 υπό αγωγή με θειαζολιδινεδιόνες (κυρίως με την παλαιότερα χρησιμοποιούμενη ροσιγλιταζόνη, αλλά και με την πιογλιταζόνη), έχει καταδειχθεί κλινική επιδείνωση της οστικής μάζας, καθώς και αύξηση της συχνότητας των οστεορωτικών καταγμάτων, σε σύγκριση με ασθενείς υπό αγωγή με άλλες κατηγορίες αντιδιαβητικών δισκίων. (Bilezikian *et al.* 2013, Rejnmark 2008a, Sullivan *et al.* 2013, Vestergaard 2009, Yamaguchi *et al.* 2012) Με τη χρήση θειαζολιδινεδιονών οι δείκτες οστικού μεταβολισμού φαίνεται επίσης να μεταβάλλονται (πρωταρχικά να ελαττώνονται οι δείκτες οστικού σχηματισμού), ενώ πολύ πιθανή είναι και η επιβαρυντική επίδραση επί της μικρο-αρχιτεκτονικής των οστών, γεγονός που μπορεί να επιβαρύνει πολύ περισσότερο την αντοχή τους, σε σχέση με απλή απώλεια οστικής μάζας. (Bilezikian *et al.* 2013, Sullivan *et al.* 2013) Οι θειαζολιδινεδιόνες φαίνεται να δρουν επιβαρυντικά ιδίως σε σκελετικές περιοχές που χαρακτηρίζονται από αυξημένη αναλογία φλοιώδους οστού (στα οστά των περιφερικών τμημάτων των άκρων, αλλά και στην περιοχή του ισχίου) και να έχουν πιο βλαπτικά αποτελέσματα στο γυναικείο φύλο και ειδικά μετά την εμμηνόπαυση, για τους λόγους δε αυτούς αντενδείκνυνται σε ασθενείς με γνωστή, πιθανή ή αναμενόμενη (βάσει διαδοχικών μετρήσεων οστικής πυκνότητας ή παραγόντων κινδύνου) οστεορωτική νόσο. (Bilezikian *et*

al. 2013, Vestergaard 2009, Yamaguchi *et al.* 2012) Αντίθετα με τη δράση των θειαζολιδινεδιονών, άλλες παραδοσιακά χρησιμοποιούμενες κατηγορίες αντιδιαβητικών δισκίων, η μετφορμίνη και οι σουλφονουλουρίες, φαίνεται να έχουν μάλλον ευνοϊκή δράση ως προς τον οστικό μεταβολισμό, πιθανώς λόγω του ευγλυκαιμικού αποτελέσματός τους (με όσα αυτό συνεπάγεται), και συνιστώνται σε μετεμμηνοπαυσιακές και μη ασθενείς, ανεξάρτητα από το προφίλ οστικού μεταβολισμού αυτών, με σύσταση για προσοχή στην πιθανότητα πρόκλησης υπογλυκαιμίας, κυρίως εκ των σουλφονουλουριών (απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας), που μπορεί να προκαλέσει πτώσεις και επακόλουθα κατάγματα. (Bilezikian *et al.* 2013, Rejnmark 2008a)

Δεδομένης της ανωτέρω περιγραφείσας πιθανής δράσης των περισσότερων εκ των αντιϋπερτασικών, αλλά και ορισμένων αντιαρρυθμικών και αντιδιαβητικών φαρμακευτικών ουσιών επί του σκελετού, αναδεικνύεται η σύνδεση των ρυθμιστικών μηχανισμών της καρδιομεταβολικής και της οστικής υγείας, ενώ κατά τη θεραπεία καταστάσεων που αφορούν στο καρδιαγγειακό και κατά τη θεραπευτική προσέγγιση του ΣΔτ2 είναι σημαντικό να μην παραβλέπεται η πιθανή επίδραση των φαρμακευτικών ουσιών που θα επιλεγούν επί της σκελετικής υγείας, ιδίως σε ασθενείς με γνωστά ή αναμενόμενα (π.χ. μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) προβλήματα του οστικού μεταβολισμού. (Anagnostis *et al.* 2009, Bilezikian *et al.* 2013, Ghosh *et al.* 2014, Ilic *et al.* 2013, Rejnmark 2008a, Rejnmark 2008b, Sullivan *et al.* 2013, Vestergaard 2009, Walsh *et al.* 2012)

Η περισσότερο συζητημένη, ίσως, σε σχέση με την εμμηνόπαυση, κατηγορία φαρμακευτικών ουσιών, είναι αυτή της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (Hormone Replacement Therapy, HRT), της οποίας βασικότερη ένδειξη επί του παρόντος αποτελούν τα αγγειοκινητικά συμπτώματα και η κολπική ξηρότητα της περι- και μετ- εμμηνοπαυσιακής περιόδου. (Edwards *et al.* 2013) Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης κατά την εμμηνόπαυση, σε μεν γυναίκες που διατηρούν ανατομική ακεραιότητα του γεννητικού συστήματος συνήθως περιλαμβάνει συνδυασμό φαρμακευτικών μορίων με οιστρογονική και με προγεστερονική δράση, ώστε να αποφεύγεται η ενδομήτρια υπερπλασία, σε δε γυναίκες που έχουν υποστεί υστερεκτομή περιλαμβάνει χορήγηση μόνο φαρμακευτικών μορίων με

οιστρογονική δράση, ενώ πολύ σπανιότερα μπορεί, κυρίως σε γυναίκες που υφίστανται χειρουργική εμμηνόπαυση, να χορηγηθούν ορμονικά σκευάσματα με δράση ανδρογονική. (Edwards *et al.* 2013) Τα ορμονικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης έχουν ποικιλοτρόπως συνδεθεί με δράσεις επί της καρδιομεταβολικής σφαίρας, αλλά και επί του οστικού μεταβολισμού. (Edwards *et al.* 2013)

Σχετικά με τον σκελετό, ραγδαίες μεταβολές υφίστανται κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης αλλά και κατά τα πρώτα έτη μετά από την έλευσή της, ως αποτέλεσμα των χαμηλών επιπέδων ενδογενών οιστρογόνων, οι οποίες αφορούν σε αύξηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής, αλλά με ανισότητα των δύο σκελών (επικράτηση της οστικής απορρόφησης, με αποτέλεσμα την απώλεια οστικής μάζας και αντοχής), λόγω κινητοποίησης των κυττάρων του ανοσοποιητικού και πλεονάζουσα απελευθέρωση του παράγοντα RANKL (που ευνοεί την οστεοκλαστική διαφοροποίηση και δραστηριότητα) και άλλων κυτοκινών (που επίσης δρουν ενισχύοντας το σκέλος της οστεοκλαστικής απορρόφησης οστού), αλλά και λόγω ελάττωσης των επιπέδων κυκλοφορούντων αυξητικών παραγόντων (με αποτέλεσμα να περιορίζεται ο οστικός σχηματισμός). (Clarke *et al.* 2010b, Farr *et al.* 2013) Τα εξωγενώς χορηγούμενα ορμονικά σκευάσματα με οιστρογονική δράση φαίνεται να «αναπληρώνουν» εν μέρει την ενδογενή έλλειψη οιστρογόνων και να οδηγούν σε διατήρηση της οστικής μάζας και ελάττωση της συχνότητας καταγμάτων μετεμμηνοπαυσιακά, φαίνεται δε να επιδρούν με διαφορετικό τρόπο και σε διαφορετικό χρόνο ως προς τη διατήρηση της οστικής μάζας σε σκελετικές περιοχές που αντιστοιχούν σε φλοιώδη (που κυρίως φθίνει μετά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες) και σε σπογγώδη (που υφίσταται πιο διαχρονική απώλεια, ο ρυθμός της οποίας εντείνεται κατά τα πρώτα μετεμμηνοπαυσιακά έτη στις γυναίκες) οστική ιστό, δεδομένης δε της λειτουργικής σημασίας του φλοιώδους ιστού για την οστική αντοχή και ιδίως σε ανατομικά σημεία που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο, μετεμμηνοπαυσιακά, για κατάγματα (ισχίο, καρπός, κ.λπ.), αλλά και της σχετικά εντονότερης ανταπόκρισης του φλοιώδους ιστού σε μικρότερες δόσεις ορμονικών σκευασμάτων, έχει υποτεθεί ότι η ευνοϊκή σκελετική επίδραση της HRT οφείλεται πρωταρχικά στην προστασία του φλοιώδους οστική ιστού. (Clarke *et al.* 2010b, Farr *et al.* 2013)

Όσον αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα και τον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, αμφότερα επηρεάζονται επίσης δυσμενώς από την έλευση της εμμηνόπαυσης και της ένδειας κυκλοφορούντων οιστρογόνων, με αποτέλεσμα οι γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακά να τείνουν να εμφανίζουν αύξηση του σωματικού βάρους, με τάση μάλιστα να συγκεντρώνεται το πλεονάζον βάρος στην κοιλιακή χώρα (τάση για σπλαχνική παχυσαρκία), αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης - υπερινσουλιναμία, αύξηση της επίπτωσης του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 και δυσλιπιδαιμία, ενώ επίσης δυσμενώς φαίνεται να επηρεάζεται και το καρδιαγγειακό σύστημα στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, με έντονο το φαινόμενο της αθηροσκλήρωσης, είτε υποκλινικά, είτε φτάνοντας στην κλινική εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων (π.χ. στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), η συχνότητα των οποίων αυξάνεται αρκετά μετεμμηνοπαυσιακά και με την πάροδο των ετών φτάνει (ή μπορεί και να ξεπεράσει) τα υψηλά επίπεδα νοσηρότητας του ανδρικού φύλου, σε αντίστοιχες ηλικίες. (Cignarella *et al.* 2010, Edwards *et al.* 2013, Lima *et al.* 2012, Lisabeth *et al.* 2012, Lizcano *et al.* 2014, Suba 2012) Η εξωγενής χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων ορμονικής υποκατάστασης, αντίθετα από το λογικά αναμενόμενο, την ευνοϊκή δηλαδή δράση επί της καρδιομεταβολικής σφαίρας και τον μετριασμό των δυσμεταβολικών φαινομένων και των καρδιαγγειακών συμβάντων, λόγω της αναμενόμενης «αναπλήρωσης» των επιπέδων οιστρογόνων, μετά από την διεξαγωγή πολλαπλών μελετών και μεταanalύσεων, φαίνεται να διαδραματίζει πολύ πιο πολύπλοκο ρόλο στη γενική καρδιομεταβολική υγεία. (Cignarella *et al.* 2010, Edwards *et al.* 2013, Harman *et al.* 2011)

Η κλινική δράση οιστρογονικών παραγόντων που χορηγούνται ως θεραπεία υποκατάστασης επί του καρδιαγγειακού συστήματος φαίνεται να εξαρτάται από την προϋπάρχουσα κατάσταση αυτού κατά τη στιγμή της έλευσης της εμμηνόπαυσης και κατά τη στιγμή έναρξης της θεραπείας, από συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, αλλά και από τη διάρκεια χορήγησης των ορμονικών παραγόντων. (Barton 2013, Edwards *et al.* 2013, Harman *et al.* 2011) Η εξωγενής χορήγηση οιστρογονικών παραγόντων ως μέρος της HRT συνδέεται με αύξηση της ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης (και ελάττωση της επίπτωσης προ-διαβήτη και Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2), με περιορισμό (ή και αναστολή) της αύξησης του

σωματικού βάρους και του (σπλαχνικού) λιπώδους ιστού, με ελάττωση των κυκλοφορούντων επιπέδων LDLc, ολικής χοληστερόλης και λιποπρωτεΐνης (α) (αν και επίσης συνδέεται με αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων), με αύξηση των επιπέδων της HDLc, με ελάττωση των επιπέδων ινωδογόνου και ελάττωση παραγωγής προσκολλητικών μορίων από το ενδοθήλιο, του οποίου εξάλλου αυξάνει την ευαισθησία σε αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, ενώ επιπλέον η εξωγενής χορήγηση οιστρογόνων δρα αντιοξειδωτικά, επομένως η χορήγηση HRT, συνολικά, αναμένεται να δρα προστατευτικά ως προς την αθηροσκλήρωση. (Barton 2013, Cignarella *et al.* 2010, Edwards *et al.* 2013, Harman *et al.* 2011, Lidfeldt *et al.* 2002, Suba 2012) Η δε ευνοϊκή δράση της HRT, ιδίως των οιστρογόνων, στο μεταβολικό - λιπιδαιμικό προφίλ, φαίνεται εν μέρει να συμβαδίζει με την ευνοϊκή δράση επί του οστικού μεταβολισμού, οι γυναίκες δηλαδή με την περισσότερο ευνοϊκή λιπιδαιμική απάντηση σε HRT φαίνεται να έχουν και την περισσότερο ευνοϊκή σκελετική ανταπόκριση. (Thomsen *et al.* 2004)

Ωστόσο, η χορήγηση HRT, φαίνεται επίσης να συνδέεται με ανεπιθύμητες δράσεις που μπορεί να εξηγούν την παρατηρηθείσα αύξηση στη συχνότητα καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς που έλαβαν HRT σε ορισμένες μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες. Τέτοιες δράσεις αφορούν σε αύξηση σύνθεσης προ- και ελάττωση παραγωγής αντι- θρομβωτικών παραγόντων, ιδίως μετά την από του στόματος (σε αντίθεση με τη διαδερμική) χορήγηση οιστρογόνων, ώστε να επιδρούν στη βιοσυνθετική δραστηριότητα του ήπατος μετά από την συγκέντρωσή τους στην πυλαία κυκλοφορία, ενώ επίσης φαίνεται να επηρεάζεται η παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών στην ινώδη κάψα αθηροσκληρωτικών πλακών που προϋπάρχουν στο αγγειακό δίκτυο, με τελικό αποτέλεσμα όλων των ανωτέρω την αποσταθεροποίηση αθηροσκληρωτικών πλακών, επομένως οι δράσεις αυτές μπορεί να εξηγούν, συνολικά, την αύξηση φλεβοθρομβωτικών (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή) αλλά και θρομβοεμβολικών (στεφανιαίο συμβάν, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) επεισοδίων σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με οιστρογονικούς παράγοντες, ιδίως σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, παράγοντες κινδύνου, μεγάλη ηλικία και προχωρημένη εμμηνόπαυση). (Bowling *et al.* 2014, Edwards *et al.* 2013, Harman *et al.* 2011, Lisabeth *et al.* 2012, Yanes *et al.* 2011) Έχει εξάλλου καταφανεί ότι, ανάλογα με τα κυκλοφορούντα επίπεδα ορμονικών παραγόντων (δοσοεξαρτώμενο

αποτέλεσμα), τους οιστρογονικούς υποδοχείς που ενεργοποιούνται (οι υποδοχείς ERα φαίνεται να επηρεάζουν περισσότερο ευνοϊκά τον μεταβολισμό της γλυκόζης και να έχουν περισσότερες αγγειο-προστατευτικές επιδράσεις) και με τον ιστό που επηρεάζεται (π.χ. πάγκρεας, λιπώδης ιστός, αγγεία), οι δράσεις μορίων με οιστρογονική δράση είναι διαφορετικές και μπορεί να εστιάζονται εκλεκτικά, ακόμα και εντός του ίδιου συστήματος (π.χ. να επιδρούν σε ορισμένα σημεία του αγγειακού δικτύου, ενώ σε άλλα όχι), ενώ οι ευνοϊκές δράσεις των οιστρογόνων, δεδομένης της τροποποίησης της έκφρασης οιστρογονικών υποδοχέων με την ηλικία (π.χ. ελάττωση της έκφρασης των υποδοχέων ERα στα κύτταρα του ενδοθηλίου σε πειραματόζωα και άρα, θεωρητικά, περιορισμός της αγγειοπροστατευτικής δράσης), αλλά και την κατάσταση των οργάνων-στόχων (π.χ. αρτηριακή σκληρία που παρεμποδίζει τις αγγειοδιασταλτικές δράσεις των οιστρογόνων), μπορεί επίσης να σχετίζονται με τη διαφορετικότητα στην κατεύθυνση του αποτελέσματος των ορμονικών σκευασμάτων ανάλογα με την ηλικία των ασθενών. (Barton *et al.* 2013, Bowling *et al.* 2014, Cignarella *et al.* 2010, Lisabeth *et al.* 2012, Silvestri *et al.* 2006, Yanes *et al.* 2011)

Η αύξηση επίπτωσης ανεπιθύμητων συμβάντων εκ της καρδιαγγειακής σφαίρας μετά από τη χορήγηση HRT σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συμβαίνει κυρίως κατά τα πρώτα έτη χορήγησης της θεραπείας υποκατάστασης και φαίνεται να αφορά, όπως αναφέρθηκε, σε γυναίκες με προϋπάρχουσα (έκδηλη ή υποκλινική) καρδιαγγειακή νόσο ή γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, με περισσότερα έτη εμμηνόπαυσης, όπου οι πιθανότητες εγκατεστημένης αθηροσκληρωτικής βλάβης είναι περισσότερες, δεδομένου ότι η άμεση (χρονικά) δράση της χορήγησης οιστρογονικών παραγόντων είναι υπερ της ενεργοποίησης μιας προθρομβωτικής κατάστασης και της αποσταθεροποίησης των αθηροσκληρωτικών πλακών, κάτι που πιθανώς οδηγεί σε πρώιμα καρδιαγγειακά συμβάντα. (Cignarella *et al.* 2010, Harman *et al.* 2011, Yanes *et al.* 2011) Αντίθετα, όταν η HRT χορηγείται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μικρότερης ηλικίας και μικρότερου καρδιαγγειακού κινδύνου και, μάλιστα, σχετικά άμεσα μετά την έλευση της εμμηνόπαυσης (ώστε να προληφθεί η αθηροσκληρωτική βλάβη που αντιστοιχεί στην ελάττωση κυκλοφορούντων οιστρογόνων) και όταν η χορήγησή της είναι συνεχής και σχετικά μακρόχρονη (επί έτη), φαίνεται να προστατεύει από την αθηροσκλήρωση και να δρα ευνοϊκά στο καρδιαγγειακό προφίλ των ασθενών. (Barton

2013, Cignarella *et al.* 2010, Harman *et al.* 2011, Yanes *et al.* 2011) Ο λόγος για ανάγκη μακροπρόθεσμης χορήγησης HRT για να καταφανούν ευνοϊκά αποτελέσματα, σε σχέση με ασθενείς όπου δεν χορηγούνται ορμονικά σκευάσματα, είναι πιθανότατα το ότι ο χρόνος που απαιτείται για κλινική καρδιο- και αγγειο- προστατευτική αποτελεσματικότητα (ελάττωση της επίπτωσης καρδιαγγειακών συμβάντων) είναι εγγενώς μεγαλύτερος, καθώς συνήθως απαιτείται μεγάλο χρονικό διάστημα και έκθεση για να εκδηλωθεί καρδιαγγειακή νόσος σε ασθενείς με θεωρητικά μικρό και μη εμφανές αθηροσκληρωτικό αγγειακό φορτίο. (Harman *et al.* 2011, Yanes *et al.* 2011) Ο συνδυασμός προγεστερινοειδών (μαζί με τα οιστρογόνα) στην ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, πέραν του μετριασμού του κινδύνου για νεοπλασία του ενδομητρίου, δύναται να τροποποιεί τον σχετικό κίνδυνο για εκδήλωση φλεβοθρόμβωσης ή θρομβοεμβολικού επεισοδίου, ανάλογα με το φαρμακευτικό μόριο που συγχορηγείται, ενώ φαίνεται ότι παραμένει αποτελεσματικός ως προς τις πιθανές ευνοϊκές καρδιομεταβολικές δράσεις της HRT. (Barton 2013, Canonico *et al.* 2011)

Η χορήγηση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης φαίνεται, συμπερασματικά, να επιδρά ευνοϊκά στον οστικό μεταβολισμό, ενώ η δράση της επί του καρδιομεταβολικού προφίλ, ιδίως δε επί του καρδιαγγειακού συστήματος, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από προϋπάρχουσες και συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις, δεδομένου ότι η HRT φαίνεται να δρα, ταυτόχρονα, προ-θρομβωτικά και ενάντια στην αθηροσκλήρωση, ενώ επίσης φαίνεται να βελτιώνει τον προβληματικό μεταβολισμό γλυκόζης και λιπιδίων που παρατηρούνται μετεμμηνοπαυσιακά. (Barton 2013, Barton *et al.* 2013, Cummings *et al.* 2008, Eastell *et al.* 2010, Edwards *et al.* 2013, Harman *et al.* 2011) Ωστόσο, η χορήγηση HRT δεν συνιστάται μετεμμηνοπαυσιακά, επί του παρόντος, για προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος ή για διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης ή των λιπιδίων, ενώ, σχετικά με τη σκελετική υγεία, δεν χορηγείται σε εγκατεστημένη οστεοπόρωση εν γένει, παρά μόνο περιεμμηνοπαυσιακά και, για σύντομο χρονικό διάστημα, μετεμμηνοπαυσιακά για προστασία του σκελετού σε νέες γυναίκες με πρόωρη (σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών) ή, έστω, πρώιμη (σε ηλικία μικρότερη των 45 ετών) εμμηνόπαυση, λαμβάνοντας πάντα υπόψιν όλες τις πιθανές αντενδείξεις και παρενέργειες. Η βασική ένδειξη χορήγησης HRT παραμένει, όπως

ήδη αναφέρθηκε, η ύπαρξη αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και κολπικής ξηρότητας περι- και μετ- εμμηνόπαυσιακά.

Η φαρμακοθεραπεία με χρήση παραγόντων που επιδρούν παράλληλα στη σκελετική και στην καρδιομεταβολική υγεία ή, πιο ορθά, οι επιδράσεις της θεραπείας, που δίδεται πρωταρχικά όσον αφορά στο ένα σύστημα, επί του άλλου, αποτελεί μια ακόμα ένδειξη σύνδεσης μεταξύ των δύο αυτών συστημάτων. Φαρμακευτικές ουσίες όπως τα SERMs και η τιβολόνη, που πρωταρχικά χορηγούνται για προστασία της σκελετικής υγείας μετεμμηνόπαυσιακά, φαίνεται να επιδρούν, με άλλοτε άλλο αποτέλεσμα, και επί του καρδιομεταβολικού προφίλ, ενώ φάρμακα όπως τα αντιϋπερτασικά, οι στατίνες, τα νιτρώδη, τα αντιπηκτικά, ορισμένα αντιαρρυθμικά και οι θειαζολιδινεδιόνες, που χορηγούνται πρωταρχικώς για την αντιμετώπιση προβλημάτων του μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων, αλλά και του καρδιαγγειακού, φαίνεται να επιδρούν επί του οστικού μεταβολισμού. (Anagnostis *et al.* 2009, Bilezikian *et al.* 2013, Cummings *et al.* 2008, Eastell *et al.* 2010, Ghosh *et al.* 2014, Panday *et al.* 2014, Pinkerton *et al.* 2014, Rejnmark 2008a, Rejnmark 2008b, Tsartsalis *et al.* 2012, Walsh *et al.* 2012) Η χρήση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, της οποίας βασικότερη ένδειξη στην εμμηνόπαυση αποτελούν τα έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα και η δυσπαρεύνια λόγω κολπικής ξηρότητας, φαίνεται ότι στη μεν σκελετική υγεία δρα ευνοϊκά, αναπληρώνοντας εν μέρει την έλλειψη ενδογενών οιστρογονικών παραγόντων, στη δε καρδιομεταβολική σφαίρα φαίνεται ότι το αποτέλεσμα είναι πολυπλοκότερο και πιθανώς επηρεάζεται από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά εκάστης γυναίκας, ιδίως όσον αφορά στην προϋπάρχουσα κατάσταση του καρδιαγγειακού και στη χρονική στιγμή της χορήγησης της θεραπείας. (Barton 2013, Barton *et al.* 2013, Cignarella *et al.* 2010, Cummings *et al.* 2008, Eastell *et al.* 2010, Edwards *et al.* 2013, Harman *et al.* 2011) Επί του παρόντος, κανένας φαρμακευτικός παράγοντας δεν συνιστάται για την ταυτόχρονη αντιμετώπιση καταστάσεων που αφορούν, από τη μια, στον μεταβολισμό γλυκόζης ή λιπιδίων ή στο καρδιαγγειακό σύστημα και, από την άλλη, στον σκελετό, ωστόσο, στο εγγύς μέλλον, μια κοινή φαρμακευτική φαρέτρα θα μπορεί πιθανώς να συντελέσει σε ακόμα εγγύτερη θεώρηση της καρδιομεταβολικής και οστικής φυσιολογίας και μεγαλύτερη ανάδειξη κοινών ρυθμιστικών καταβολών.

Γ.16 Εμμηνόπαυση

Η μετάβαση από την αναπαραγωγική ηλικία στην εμμηνόπαυση, για τις γυναίκες, εκτός από τις ανατομικές και λειτουργικές αλλαγές που αφορούν στη φυσιολογία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, συνεπάγεται πλήθος αλλαγών της φυσιολογίας και του μεταβολισμού στο σύνολο, σχεδόν, των οργανικών συστημάτων, χωρίς να εξαιρούνται η σκελετική και η καρδιομεταβολική σφαίρα. Οι αλλαγές στα κυκλοφορούντα επίπεδα, αλλά και στην αναλογία, των στεροειδών ορμονών του φύλου φαίνεται να επάγουν δυσμενή αποτελέσματα τόσο ως προς την οστική φυσιολογία, με απώλεια οστικής μάζας και αντοχής, όσο και ως προς την λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος και του μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων, με εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά και προδιάθεση για εμφάνιση παχυσαρκίας, αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης ή δυσλιπιδαιμίας, μετεμμηνοπαυσιακά. (Barton 2013, Braithwaite *et al.* 2003, Clarke *et al.* 2010a, Edwards *et al.* 2013, I. Hopper *et al.* 2011, Qu *et al.* 2013, Riddle 2011, Sanon *et al.* 2012, Warraich *et al.* 2013, Wenger 2003) Όπως ήδη έχει αναφερθεί, η εκδήλωση οποιασδήποτε από αυτές τις καταστάσεις στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο αυξάνει σε μεγάλο βαθμό τη νοσηρότητα, ενώ σε περιπτώσεις συνύπαρξης παθολογικών καταστάσεων, εκ της σκελετικής και εκ της καρδιομεταβολικής σφαίρας ταυτόχρονα, η νοσηρότητα και η θνητότητα πολλαπλασιάζονται πέραν του απλώς αθροιστικού αποτελέσματος. (Braithwaite *et al.* 2003, Eastell *et al.* 2010, Hamerman 2005, I. Hopper *et al.* 2011, Qu *et al.* 2013, Riddle 2011, Sanon *et al.* 2012, Sealand *et al.* 2013, Tanko *et al.* 2005, Tremollieres *et al.* 2010, Warraich *et al.* 2013, Wenger 2003, Yamaguchi *et al.* 2012) Πέραν της χρονικής συνύπαρξης, σε μια περίοδο μεγάλων, πάντως, ορμονικών και παθοφυσιολογικών αλλαγών στο σώμα μιας γυναίκας, το οποίο, εξάλλου, υφίσταται τα όποια αποτελέσματα της συνυπάρχουσας γήρανσης, η φυσιολογία του οστικού μεταβολισμού και της καρδιομεταβολικής σφαίρας φαίνεται να αλληλεπιδρούν και να αλληλοεπηρεάζονται, σε σημείο που η μεταξύ τους σύνδεση μετεμμηνοπαυσιακά να μπορούσε να αποτελέσει αντικείμενο διακριτής μελέτης, δεδομένης εξάλλου της μεγάλης συσχέτισης αμφοτέρων με την κυκλοφορία και τη δράση στεροειδών ορμονών του φύλου, αλλά και άλλων ορμονών. (Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Edwards *et al.* 2013, Gameiro *et al.* 2010)

Τα χρόνια ζωής μιας γυναίκας, με βάση την αναπαραγωγική της λειτουργία, μπορούν να διαχωριστούν στο στάδιο της αναπαραγωγικής ηλικίας, που διαρκεί από την εμμηναρχή έως την περιεμμηνόπαυση (η αρχή της οποίας σηματοδοτείται από αστάθεια στον καταμήνιο κύκλο της γυναίκας), στο στάδιο της περιεμμηνόπαυσιακής μεταβατικής περιόδου, όπου σημειώνεται μεγάλη διακύμανση στη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου (σημειώνονται κύκλοι με αμμηνόρροια, που μπορεί να διαρκεί 60 ή παραπάνω ημέρες) και αύξηση των επιπέδων της FSH, και στο μετεμμηνόπαυσιακό στάδιο, η αρχή του οποίου σηματοδοτείται από την τελευταία έμμηνο ρύση (που για τουλάχιστον 12 μήνες δεν ακολουθείται από επόμενη και που, επιπλέον, δεν συνοδεύεται από εγκυμοσύνη ή άλλη παθολογική κατάσταση, αλλά οφείλεται σε πρωτοπαθή έκπτωση της οιστρογονο-παραγωγικής λειτουργίας των ωοθηκών). (Edwards *et al.* 2013, Ross *et al.* 2012)

Κατά την μεταβατική περίοδο, που μπορεί να διαρκέσει κάποια έτη, τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων (οιστρόνης και οιστραδιόλης) στο σώμα μιας γυναίκας υφίστανται μεγάλες διακυμάνσεις, με πτωτική πάντως πορεία, ώστε μετεμμηνόπαυσιακά τα επίπεδα ορού των οιστρογόνων να καταλήγουν σε τιμές υποπολλαπλάσιες (κατά 7 - 10 φορές σε σχέση με αυτές που σημειώνονται κατά την αναπαραγωγική ηλικία), ενώ, αντίθετα, τα επίπεδα κυκλοφορούντων ανδρογόνων, που κατά κύριο λόγο παράγονται από τα επινεφρίδια αλλά συνεχίζουν να συντίθενται και στις ωοθήκες, δεν επηρεάζονται ιδιαίτερα από την μετάβαση στην εμμηνόπαυση, με αποτέλεσμα την επικράτηση των ανδρογόνων (ιδίως της τεστοστερόνης) ως πρωταρχικώς κυκλοφορούντων στεροειδών ορμονών του φύλου, μετεμμηνόπαυσιακά. (Barton 2013, Cignarella *et al.* 2010, Clarke *et al.* 2010a, Edwards *et al.* 2013, Lisabeth *et al.* 2012) Η πτωτική πορεία αλλά και οι διακυμάνσεις, γενικότερα, των επιπέδων οιστρογόνων στον ορό φαίνεται ότι προκαλούν τα κλινικά συμπτώματα που συνοδεύουν το μεταβατικό στάδιο της περιεμμηνόπαυσης (πέραν της αστάθειας του καταμήνιου κύκλου), που κυρίως αφορούν σε αγγειοκινητικές διαταραχές (εξάψεις, εφιδρώσεις), ατροφία των γεννητικών οργάνων, πτώση των νοητικών λειτουργιών, δυσκολία στην έλευση του ύπνου αλλά και αλλαγές στην ψυχική διάθεση. (Edwards *et al.* 2013) Περισσότερο όμως σημαντικό, για τη γενικότερη κατάσταση υγείας μιας γυναίκας, είναι το ότι οι ορμονικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά την εμμηνόπαυση φαίνεται να οδηγούν συνολικά

σε απώλεια οστικής μάζας και οστεοπόρωση, αλλά και σε προδιάθεση για καρδιομεταβολικά νοσήματα. (Barton 2013, Cignarella *et al.* 2010, Clarke *et al.* 2010a, Edwards *et al.* 2013)

Η μετάβαση στην εμμηνόπαυση έχει συσχετισθεί πολλάκις με τη συχνότητα και τη βαρύτητα απώλειας οστικής μάζας και αντοχής, αλλά και την αύξηση της επίπτωσης οστεοπορωτικών καταγμάτων, αφού, εξάλλου, μία από τις δύο βασικές πρωτοπαθείς μορφές οστεοπόρωσης, η οστεοπόρωση τύπου I, ορίζεται και ως «μετεμμηνόπαυσιακή». Η μεγάλη ελάττωση των κυκλοφορούντων επιπέδων οιστρογόνων (και, ίσως συμπληρωματικά, η συνακόλουθη αύξηση των επιπέδων FSH) μετά την εμμηνόπαυση φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επαγωγή του φαινομένου της ποσοτικής και ποιοτικής διαταραχής του οστικού μεταβολισμού. (Clarke *et al.* 2010a, Edwards *et al.* 2013) Οι ορμονικές αλλαγές φαίνεται ότι προκαλούν την αύξηση της οστεοκλαστικής διαφοροποίησης αλλά και δραστηριότητας, μέσω αρκετών μεταβολικών μονοπατιών, αφού αίρεται η (εκ των οιστρογόνων επαγόμενη) ανασταλτική και αποπτωτική δραστηριότητα του συστήματος OPG/RANK/RANKL επί των οστεοκλαστών (τα οιστρογόνα ευνοούν την επικράτηση της OPG σε σχέση με το RANKL), ενώ επίσης ελαττώνονται τα επίπεδα κυκλοφορούντων αυξητικών παραγόντων (π.χ. του TGF-β) και αίρεται η συστηματική αντιοξειδωτική και ανοσοτροποποιητική επίδραση των οιστρογόνων, με αποτέλεσμα την επικράτηση προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως IL-1, IL-6 και TNF-α, όλα εκ των οποίων επίσης ευνοούν την οστεοκλαστική δραστηριότητα, με τελικό αποτέλεσμα τη συνολική αύξηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής, με πολλαπλάσια επικράτηση, όμως, του σκέλους της οστικής απορρόφησης, γεγονός που καταλήγει σε απώλεια οστικής μάζας και παράλληλη ελάττωση της ποιότητας του νεοσχηματιζόμενου οστού. (Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Edwards *et al.* 2013, Feng *et al.* 2011, Gameiro *et al.* 2010, Lieben *et al.* 2013, Lo *et al.* 2011, Roush 2011, L. Sun *et al.* 2006) Λόγω της απελευθέρωσης μεταλλικών στοιχείων και, συγκεκριμένα, ασβεστίου από τον σκελετό στην κυκλοφορία, τα παραπάνω γεγονότα συνοδεύονται, επιπλέον, από ανάδρομη αναστολή της σύνθεσης 1,25(OH)₂ βιταμίνης D ενώ επίσης ευνοείται το αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου στον οργανισμό, μέσω ελαττωμένης εντερικής απορρόφησης και αυξημένης νεφρικής απέκκρισης του μεταλλικού αυτού στοιχείου. (Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Feng *et al.* 2011, Lieben *et al.* 2013, L. Sun *et al.* 2006)

Η πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων φαίνεται ότι επιδρά εν μέρει επιλεκτικά και δόσοεξαρτώμενα στα διάφορα ανατομικά σημεία του σκελετού. Το μεν σπογγώδες οστόν, στο οποίο ήδη σημειώνονται απώλειες οστικής μάζας από νεαρότερη ηλικία, επηρεάζεται πολύ από την ξαφνική ελάττωση των επιπέδων οιστρογόνων με αποτέλεσμα να επιταχύνεται ο (ήδη σημαντικά υψηλότερος του φλοιώδους οστού) ρυθμός απώλειάς του, το δε φλοιώδες οστόν επηρεάζεται κατεξοχήν από την απώλεια κυκλοφορούντων οιστρογόνων, σημειώνει όμως, άμεσα μετεμμηνοπαυσιακά, πιο συγκρατημένη, συγκριτικά με το σπογγώδες, αύξηση του (έως τότε πολύ χαμηλού) ρυθμού απώλειάς του, φαινόμενα που τονίζουν τη μεγάλη σύνδεση της απώλειας οστού, ιδίως δε του φλοιώδους, με τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση και τις ορμονικές αλλαγές που αυτή συνεπάγεται. (Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Farr *et al.* 2013, Walsh *et al.* 2013) Αποτέλεσμα των ανωτέρω περιγραφόμενων φαινομένων απώλειας οστού θεωρείται η μεγάλη μετεμμηνοπαυσιακή απώλεια οστικής μάζας σε σπογγώδεις ανατομικές περιοχές των σπονδύλων, της λεκάνης και του περιφερικού αντιβραχίου, και η σχετικά πιο περιορισμένη απώλεια σε φλοιώδεις περιοχές των σπονδύλων και των μακρών οστών, ενώ, γενικά, ο (υψηλός) περι- και μετ-εμμηνοπαυσιακός ρυθμός απώλειας της οστικής μάζας φαίνεται να αυτοπεριορίζεται 8 - 10 έτη μετά από την εμμηνόπαυση, οπότε και η απώλεια οστικής μάζας συνεχίζεται, εφ' όρου ζωής, σχετικά ομοιόμορφα και σταδιακά, λόγω της διαδικασίας της γήρανσης (που, συνολικά, φαίνεται να είναι και η κυρίαρχη κινητήριος δύναμη απώλειας ιδίως του σπογγώδους οστού), σε πολύ χαμηλότερους, πάντως, ρυθμούς, και για τα δύο είδη οστίτη ιστού. (Clarke *et al.* 2010a, Farr *et al.* 2013)

Έχει εξάλλου δειχθεί ότι, έστω και σχετικά χαμηλά επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων (σαφώς χαμηλότερα από τα αναμενόμενα προεμμηνοπαυσιακά, αλλά υψηλότερα από τα συνήθως ευρισκόμενα μετεμμηνοπαυσιακά), επαρκούν για αναχαίτιση του φαινομένου της μετεμμηνοπαυσιακής απώλειας φλοιώδους οστού, ενώ δεν επαρκούν για αντίστοιχη αναχαίτιση της μετεμμηνοπαυσιακής απώλειας σπογγώδους οστού, γεγονός που καταδεικνύει την μεγάλη συσχέτιση εμμηνόπαυσης και απώλειας φλοιώδους οστού. (Clarke *et al.* 2010a, Farr *et al.* 2013, Walsh *et al.* 2013) Το φλοιώδες τμήμα κάθε οστού είναι αυτό στο οποίο οφείλεται το μεγαλύτερο, αναλογικά, ποσοστό οστικής σταθερότητας και αντοχής,

επομένως η εμμηνόπαυση φαίνεται να επάγει τη συνολική αποδυνάμωση του σκελετού, με αναμενόμενο επακόλουθο την παρατηρούμενη αύξηση της επίπτωσης (οστεοπορωτικών) καταγμάτων μετεμμηνοπαυσιακά. (Clarke *et al.* 2010a, Farr *et al.* 2013) Φαίνεται δε ότι ο σκελετός, γενικά, δεν επηρεάζεται μόνο στις γυναίκες από τη μετεμμηνοπαυσιακή ελάττωση των κυκλοφορούντων επιπέδων οιστρογόνων, αλλά ότι επίσης επηρεάζεται από την ελάττωση των επιπέδων των στεροειδών ορμονών του φύλου και στους άνδρες, φαινόμενο που, πάντως, συνήθως επιτελείται περισσότερο σταδιακά (λόγω μη ύπαρξης διαδικασίας αντίστοιχης προς την εμμηνόπαυση στους άρρενες), με αποτέλεσμα τη λιγότερο απότομη αύξηση του ρυθμού απωλείας του οστού και την πιο συγκρατημένη, ποσοτικά, και σε μεγαλύτερη ηλικία, χρονικά, αύξηση της επίπτωσης της οστεοπόρωσης και των οστεοπορωτικών καταγμάτων στους άρρενες. (Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b)

Η μετάβαση στο μετεμμηνοπαυσιακό στάδιο, με την ελάττωση των κυκλοφορούντων επιπέδων οιστρογόνων και την αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων ανδρογόνων, κυρίως δε της τεστοστερόνης, φαίνεται να προδιαθέτει στην εξέλιξη πολλών καταστάσεων που αφορούν στην καρδιομεταβολική σφαίρα, σημαντικότερα εκ των οποίων είναι η προδιάθεση για αύξηση του σωματικού βάρους και του περισπλάχνιου λίπους, η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, οι διαταραχές στον μεταβολισμό των λιπιδίων και η αγγειακή δυσλειτουργία, δηλαδή προκαλείται συνολικά αύξηση της επίπτωσης των συνιστωσών (αλλά και του ίδιου) του Μεταβολικού Συνδρόμου, ενώ, επιπλέον, σημειώνεται απώλεια των αντιφλεγμονωδών - αντιοξειδωτικών δράσεων των οιστρογόνων, με όλα όσα αυτά συνεπάγονται, μεμονωμένα αλλά και αθροιστικά, για την καρδιομεταβολική νοσηρότητα και θνητότητα (Εικόνα Γ.16.1). (Barton 2013, Cignarella *et al.* 2010, Edwards *et al.* 2013, Lisabeth *et al.* 2012, Lizcano *et al.* 2014, Ross *et al.* 2012) Οι ορμονικές αλλαγές που συνοδεύουν την εμμηνόπαυση συνδέονται από αύξηση του σωματικού βάρους και, μάλιστα, με συσσώρευση λιπώδους ιστού περισπλαχνικά (ακόμα και σε περιπτώσεις μηδαμινής συνολικής αύξησης σωματικού βάρους), με συνακόλουθη αύξηση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, και, επομένως, αύξηση της επίπτωσης παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας και Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2. (Barton 2013, Cignarella *et al.* 2010, Edwards *et al.* 2013, Lima *et al.* 2012, Lisabeth *et al.* 2012, Lizcano *et al.* 2014, Ross *et al.* 2012, Yanes *et al.* 2011) Η συσσώρευση του λίπους σε έκτοπες θέσεις, και,

συνακόλουθα, η αύξηση της πιθανότητας φλεγμονής εντός αυτού, αλλά και γενικότερα η τροποποίηση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, ιδίως δε του μονοπατιού του συστήματος OPG/RANK/RANKL, και η ενεργοποίηση πληθώρας κυττάρων του ανοσοποιητικού, γεγονότα που διαδραματίζονται κατά την εμμηνόπαυση, ευνοούν τη δημιουργία και την εξέλιξη μιας κατάστασης οξειδωτικού στρες και χρόνιας φλεγμονής μικρού βαθμού, που, συνολικά, συνδέονται με αύξηση της επίπτωσης διαταραχής στον μεταβολισμό της γλυκόζης, με οξείδωση λιπιδίων και άλλων μορίων και, τελικά, με επιδείνωση της καρδιομεταβολικής υγείας. (Cignarella *et al.* 2010, Edwards *et al.* 2013, Gameiro *et al.* 2010, Lizcano *et al.* 2014)

Η έλευση της εμμηνόπαυσης επιπλέον σηματοδοτεί την καθαυτό αύξηση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης και LDLc και την ελάττωση των επιπέδων HDLc, ενώ τα σωματίδια LDLc, όπως ήδη αναφέρθηκε, έχουν επιπλέον την τάση να οξειδώνονται και, άρα, αποτελούν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για το καρδιαγγειακό σύστημα. (Barton 2013, Cignarella *et al.* 2010, Edwards *et al.* 2013, Lima *et al.* 2012, Lisabeth *et al.* 2012, Lizcano *et al.* 2014, Ross *et al.* 2012) Μετεμμηνοπαυσιακά, εξάλλου, η επικράτηση των ανδρογόνων ως κυκλοφορούντων στεροειδών ορμονών του φύλου και η ελάττωση των επιπέδων των οιστρογόνων έχουν άμεσο αντίκτυπο στη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου, ενεργοποιώντας το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης αλλά και το αυτόνομο συμπαθητικό σύστημα, επηρεάζοντας δυσμενώς τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, αυξάνοντας τη λειτουργία της ενδοθηλίνης και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων και, γενικότερα, παραβλάπτοντας τη λειτουργία της αγγειοδιαστολής, ενώ παράλληλα προκαλείται αύξηση των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτοκινών, των προσκολλητικών μορίων που εκφράζονται στο αγγειακό δίκτυο αλλά και οξειδωτική επιβάρυνση αυτού, με αθροιστικά δυσμενή αποτελέσματα ως προς την επίπτωση και εξέλιξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αγγειακών ασβεστώσεων, αγγειακών βλαβών, και, γενικά, νοσημάτων που αφορούν στο αγγειακό δίκτυο (όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κ.λπ.). (Barton 2013, Cignarella *et al.* 2010, Edwards *et al.* 2013, Gameiro *et al.* 2010, Lima *et al.* 2012, Lisabeth *et al.* 2012, Yanes *et al.* 2011) Σε όλα τα παραπάνω έρχονται να προστεθούν τα αποτελέσματα της συνυπάρχουσας, στην μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία, γήρανσης, που κυρίως αφορούν στη μεγέθυνση του οξειδωτικού στρες και της επικράτησης του προφλεγμονώδους σκέλους του ανοσοποιητικού,

φαινόμενα που μεγιστοποιούν τις βλάβες για την καρδιομεταβολική υγεία. (Barton 2013, Cignarella *et al.* 2010, Gameiro *et al.* 2010) Η εμμηνόπαυση εξάλλου, λόγω των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και των διαταραχών που προκαλεί στην ψυχική διάθεση και στην έλευση του ύπνου, συνδέεται και μπορεί να επιτείνει τα προβλήματα της ήδη επηρεασμένης καρδιομεταβολικής υγείας (π.χ. επιπλέον στρεσογόνα ερεθίσματα που επιδεινώνουν ιδίως την αντίσταση στην ινσουλίνη, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την αρτηριακή υπέρταση και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού). (Edwards *et al.* 2013, Gameiro *et al.* 2010, Ross *et al.* 2012, Yanes *et al.* 2011)

Έχει, ωστόσο, δειχθεί ότι η συσσώρευση λιπώδους ιστού πιθανώς να μπορεί να λειτουργήσει εν μέρει ευνοϊκά, με την έννοια της περιφερικής αρωματοποίησης ανδρογόνων σε οιστρογόνα και την αύξηση, με αυτόν τον τρόπο, των κυκλοφορούντων επιπέδων οιστρογόνων, μετεμμηνοπαυσιακά, όπως έχει ήδη αναφερθεί. (Cignarella *et al.* 2010, Lidfeldt *et al.* 2002) Επιπλέον, ενδέχεται η φλεγμονή εντός του λιπώδους ιστού, λόγω της μεταβολής των κυτταρικών πληθυσμών και των κυτοκινών που επικρατούν, να ευνοεί την αρωματοποίηση σε οιστρογόνα, αφού το περισπλάχνιο λίπος αλλά και ο βαθμός φλεγμονής εντός αυτού έχουν, περαιτέρω, συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων, τα οποία, κατά μια υπόθεση, πιθανόν να αντιρροπούν τη φλεγμονώδη διεργασία εντός του λιπώδους ιστού. (Cignarella *et al.* 2010) Κατά μια άλλη υπόθεση, που έχει συζητηθεί κυρίως σε πειραματόζωα, η φλεγμονή εντός του λιπώδους ιστού ενδέχεται να επιτείνεται από τα κυκλοφορούντα οιστρογόνα, τα οποία ωστόσο φαίνεται ότι, ακόμα και στο βαθμό που μπορεί να επιδεινώσουν ενεργά την χαμηλού βαθμού φλεγμονή που εδράζει στον λιπώδη ιστό, συνολικά φαίνεται να ευνοούν την ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης και με τον τρόπο αυτό, τελικά, αντιρροπούν πιθανές επιβλαβείς δράσεις, μετεμμηνοπαυσιακά. (Cignarella *et al.* 2010)

Γενικά, φαίνεται ότι, σχετικά με τη δράση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, με την ελάττωση των επιπέδων τους (μετεμμηνοπαυσιακά), αλλά και σε σχέση με την αποτελεσματικότητα εξωγενώς χορηγούμενων οιστρογόνων, υφίσταται εξαιρετική εκλεκτικότητα στην καρδιομεταβολική υγεία, ως προς τον ακριβή ιστό όπου οι ορμονικοί αυτοί

παράγοντες πρόκειται να δράσουν, αλλά και την προϋπάρχουσα κατάσταση του ιστού αυτού (π.χ. λιπώδης ιστός, ενδοθηλίο, κ.λπ.), ενώ ιδιαίτερο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν και τα ακριβή επίπεδα των κυκλοφορούντων ορμονών, λόγω πιθανής δοσοεξαρτώμενης δράσης. (Barton 2013, Barton *et al.* 2013, Cignarella *et al.* 2010, Lizcano *et al.* 2014) Η επίδραση των οιστρογόνων στην καρδιομεταβολική υγεία φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη, ιδίως για τον μεταβολισμό της γλυκόζης, με κυκλοφορούντα οιστρογόνα που ανταποκρίνονται σε συνήθη (προεμμηνοπαυσιακά) επίπεδα να αντιστοιχούν στη βέλτιστη λειτουργία της λειτουργίας του παγκρέατος και της δράσης της ινσουλίνης, ενώ, αντίθετα, τόσο τα πολύ χαμηλά όσο και τα εξαιρετικά υψηλά επίπεδα έχουν συσχετισθεί με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. (Barton 2013, Cignarella *et al.* 2010) Επιπλέον, χρονικά, φαίνεται ότι τα πρώτα μετεμμηνοπαυσιακά έτη είναι και τα περισσότερο σημαντικά, σχετικά με τα αποτελέσματα της ελάττωσης των επιπέδων των ενδογενών οιστρογόνων, αλλά και της εξωγενούς χορήγησης οιστρογόνων, αφού κατά τα έτη αυτά διενεργούνται οι σημαντικότερες μεταβολικές αλλαγές που μπορεί να οδηγήσουν σε μη αναστρέψιμες βλάβες των οργάνων - στόχων (π.χ. αθηρωμάτωση, αγγειακή σκληρία) και, άρα, σε τελική επιδείνωση της καρδιομεταβολικής υγείας. (Barton 2013, Lisabeth *et al.* 2012, Lizcano *et al.* 2014)

Πέραν της καθαυτό ηλικιακής σύνδεσης, δηλαδή της χρονικής συνύπαρξης κατά το συγκεκριμένο στάδιο της ζωής, κατά το στάδιο της εμμηνόπαυσης έχουν σχηματισθεί διάφορες υποθέσεις και έχουν επισημανθεί διάφοροι ρυθμιστικοί μηχανισμοί που πιθανώς συνδέουν την καρδιομεταβολική νοσηρότητα με την οστική παθοφυσιολογία, φαινόμενα τα οποία εξάλλου συνυπάρχουν με αυξημένη συχνότητα, πέραν της απλώς αναμενόμενης με βάση τον επιπολασμό εκάστης διαταραχής στην αντίστοιχη ηλικία. Η συσχέτιση των δύο αυτών, όπως φαίνεται, αλληλένδετων καταστάσεων, μπορεί να οφείλεται, μετεμμηνοπαυσιακά, στη συγχυτική επίδραση των οιστρογόνων και, συγκεκριμένα, στην επίδραση της ελάττωσης των επιπέδων τους, φαινόμενο που οδηγεί στην επιβάρυνση τόσο της καρδιομεταβολικής υγείας, αλλά και του οστικού μεταβολισμού, σύμφωνα με τα ανωτέρω. (Anagnostis *et al.* 2009, Barton 2013, Cignarella *et al.* 2010, Clarke *et al.* 2010a, Edwards *et al.* 2013, Lisabeth *et al.* 2012) Οι ανοσοτροποποιητικές αλλά και αντιοξειδωτικές δράσεις των οιστρογόνων φαίνεται ότι αποτελούν τη βασικότερη πτυχή της κοινής, αυτής, ταυτόχρονης

ρύθμισης της καρδιομεταβολικής και της οστικής φυσιολογίας, μέσω όλων των ρυθμιστικών μηχανισμών που προαναφέρθηκαν. (Almeida *et al.* 2009, Gameiro *et al.* 2010, Manolagas 2010, Van Campenhout *et al.* 2009, Yamaguchi *et al.* 2012) Τα οιστρογόνα, εξάλλου, συνδέονται με τροποποίηση ρυθμιστικών παραγόντων που αφορούν σε κοινά σηματοδοτικά μονοπάτια, όπως αυτά των πρωτεϊνών Wnt και των PPAR- γ , αλλά και των κυτοκινών του συστήματος OPG/RANK/RANKL, όλα εκ των οποίων, όπως έχει ήδη αναφερθεί, επιδρούν σε πληθώρα κυττάρων που συμμετέχουν (είτε ανεξάρτητα, είτε ταυτόχρονα) στην καρδιομεταβολική λειτουργία, στην οστική ανακατασκευή, αλλά και, γενικότερα, στη διαδικασία του συστηματικού οξειδωτικού στρες. (Almeida *et al.* 2009, Kiechl *et al.* 2006, Lizcano *et al.* 2014, Manolagas 2010, Scialla *et al.* 2011, Van Campenhout *et al.* 2009, Viana Abranches *et al.* 2011, M. Wu *et al.* 2013)

Τα δύο συστήματα, της καρδιομεταβολικής και σκελετικής υγείας, φαίνεται να συνδέονται, επιπλέον, γενετικά, με κληρονομικότητα που ενδεχομένως αφορά και σε παραμέτρους που σχετίζονται με το μεταβατικό στάδιο της εμμηνόπαυσης και που αφορούν σε χαρακτηριστικά που σαφώς επηρεάζουν αμφότερα τα συστήματα (π.χ. σωματική διάπλαση, ηλικία εμμηνόπαυσης), ενώ, εξάλλου, έχει φανεί ότι η καλή ανταπόκριση ορισμένων ασθενών σε εξωγενώς χορηγούμενη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης στο ένα εκ των δύο συστημάτων, συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα ευνοϊκής ανταπόκρισης και στο άλλο σύστημα, γεγονός που, ενδεχομένως, συνδέεται με γονιδιακή εύνοια ορισμένων ατόμων, ως προς τη λειτουργία των οιστρογόνων και των οιστρογονικών υποδοχέων (π.χ. του υποδοχέα ER α , που διαδραματίζει και τον μεγαλύτερο ρόλο σχετικά με τη δράση των οιστρογόνων στην ενδοθηλιακή λειτουργία και την αγγειοδιαστολή, στην ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης, αλλά και στον οστικό μεταβολισμό), στο σύνολο των οργάνων - στόχων (ή, αντίστροφα, μπορεί να σημαίνει γονιδιακή επιβάρυνση και γονιδιακά ελλείματα ατόμων που ανταποκρίνονται πενιχρά σε σχέση με τη δράση των οιστρογόνων σε αμφότερα τα συστήματα). (Barton *et al.* 2013, Bowling *et al.* 2014, Cha *et al.* 2012, Cignarella *et al.* 2010, Creatsa *et al.* 2011, S. R. Davis *et al.* 2012, Roush 2011, Sapre *et al.* 2014, Silvestri *et al.* 2006, Yanes *et al.* 2011) Περαιτέρω, φαίνεται ότι, πέραν της προφανούς συγχυτικής επίδρασης της ελάττωσης των επιπέδων και της λειτουργίας, εν γένει, των οιστρογόνων, αλλά και της αύξησης των επιπέδων των

ανδρογόνων, υφίστανται και άλλοι ορμονικοί παράγοντες και σηματοδοτικά μονοπάτια, των οποίων τα επίπεδα τροποποιούνται μετεμμηνοπαυσιακά (PTH, βιταμίνη D, αυτόνομο συμπαθητικό σύστημα, σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης, κ.λπ.), πολλά με βάση και τη συνυπάρχουσα διαδικασία της γήρανσης, με πιθανό αποτέλεσμα τόσο η καρδιομεταβολική όσο και η οστική υγεία, να επηρεάζονται ταυτόχρονα από μεταβολές αυτών των παραγόντων. (Bouvard *et al.* 2011, Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Gebru *et al.* 2013, Khosla *et al.* 2005, Lima *et al.* 2012, Nakagami *et al.* 2013, Yanes *et al.* 2011)

Πέραν των απλών, ανεξάρτητων επιδράσεων της μεταβολής των επιπέδων ορμονικών (και λοιπών) παραγόντων ταυτόχρονα και επί των δύο συστημάτων περι- και μετεμμηνοπαυσιακά, υφίστανται ενδείξεις ότι η σχέση ορμονών του φύλου - καρδιαγγειακού συστήματος - μεταβολισμού - οστικής υγείας είναι πολύπλοκη, με ενδιάμεσες πιθανές επιδράσεις ή αλληλεπιδράσεις που, εστιάζοντας αρχικώς στο ένα εκ των δύο συστημάτων (εκ της καρδιομεταβολικής και της οστικής φυσιολογίας), μπορεί, μέσω ορμονικής επίδρασης, να γενικευθούν και επί του άλλου. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η περίσσεια λιπώδους ιστού, ιδίως μετεμμηνοπαυσιακά, μπορεί να αποτελέσει σημαντική πηγή οιστρογόνων (μέσω περιφερικής αρωματοποίησης) και, στη συγκεκριμένη χρονική περίοδο, η παραγωγή αυτή ορμονών, δεδομένης και της έκπτωσης της ορμονοπαραγωγικής διαδικασίας εκ των ωοθηκών, μπορεί να διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση της λειτουργίας του άξονα των ορμονών του φύλου, με αποτέλεσμα γυναίκες με αυξημένο λιπώδη ιστό να έχουν, τελικά, πιο αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων μετεμμηνοπαυσιακά, το οποίο θεωρητικά θα μπορούσε να συνοδεύεται από καλύτερη οστική μάζα και αρχιτεκτονική. (Beck *et al.* 2009, Cignarella *et al.* 2010, S. R. Davis *et al.* 2012, Dimitri *et al.* 2012, Lidfeldt *et al.* 2002, Reid 2010, Sadie-Van Gijzen *et al.* 2013) Η επίδραση του σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας, εξάλλου, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι πολύπλοκη και αφορά σε ποικιλία παραγόντων που μπορεί να επιφέρουν, περι- και μετεμμηνοπαυσιακά, είτε εμμέσως (π.χ. πιο μακρόχρονη διατήρηση της ωοθηκικής λειτουργίας σε υπέρβαρες γυναίκες, επιπλέον αρωματοποίηση οιστρογόνων μετεμμηνοπαυσιακά, απελευθέρωση ορμονών που ρυθμίζουν τον ενεργειακό μεταβολισμό, όπως π.χ. λεπτίνης), είτε περισσότερο άμεσα (π.χ. απευθείας δράση στον «μηχανοστάτη» των οστεοκυττάρων λόγω μηχανικής φόρτισης, προφύλαξη από κατάγματα λόγω συσσώρευσης

λιπώδους ιστού), αποτέλεσμα στον οστικό μεταβολισμό, σε άλλοτε άλλο βαθμό, αναλόγως με την επίδραση που υπερिσχύει, την υπάρχουσα κατάσταση της γενικότερης σκελετικής και καρδιομεταβολικής (π.χ. λιπώδης ιστός που φλεγμαίνει) υγείας και, πιθανώς, σε δόσοεξαρτώμενη (ιδίως όσον αφορά στη δράση της αρωματοποίησης) και εκλεκτική (είδος οστίτη ιστού) βάση. (Barton 2013, Beck *et al.* 2009, Cignarella *et al.* 2010, S. R. Davis *et al.* 2012, Dimitri *et al.* 2012, Lidfeldt *et al.* 2002, Lizcano *et al.* 2014, Lo *et al.* 2011, Reid 2010, Sadie-Van Gijzen *et al.* 2013)

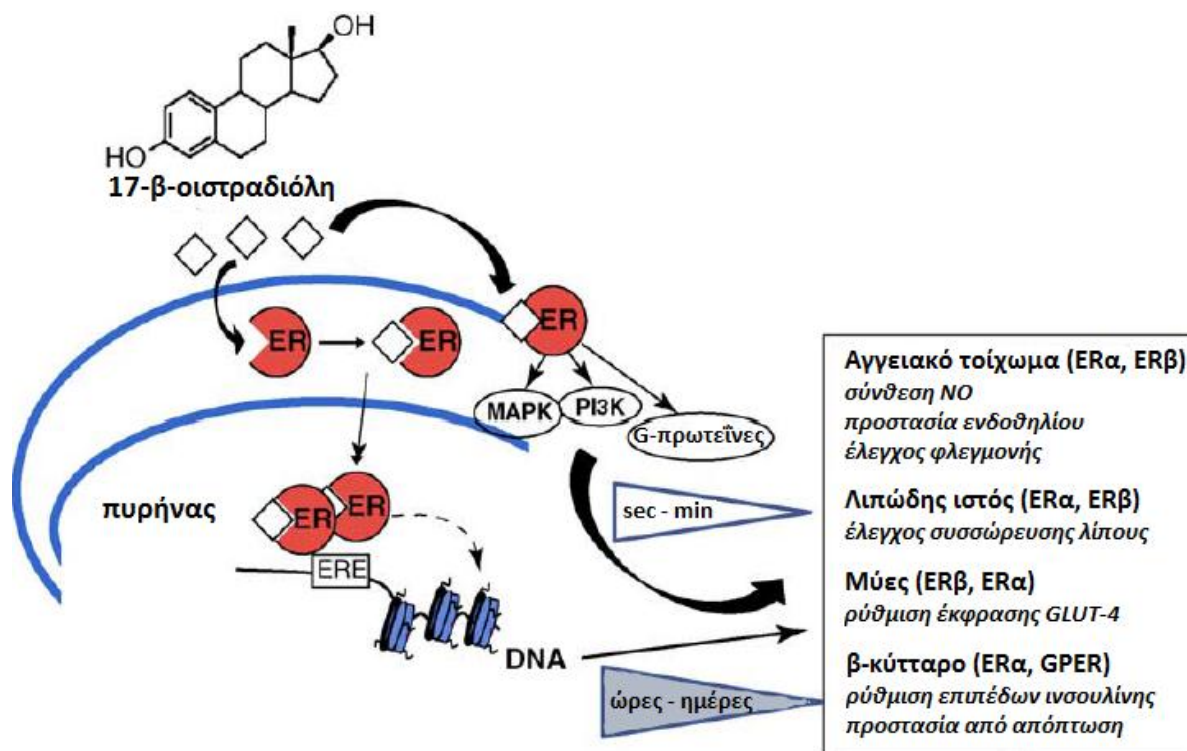
Περαιτέρω, η αυξημένη τάση για χαμηλού βαθμού φλεγμονή εντός του έκτοπου λιπώδους ιστού που, κατά κανόνα, αυξάνεται μετεμμηνοπαυσιακά, οδηγεί σε υπερινσουλιναμία και υπερλεπτιναμία (και αντίσταση στη δράση αμφοτέρων), που μπορούν να επηρεάσουν τον οστικό μεταβολισμό ποικιλοτρόπως, όπως έχει αναλυθεί. (Barton 2013, Cignarella *et al.* 2010, Dimitri *et al.* 2012, Thrailkill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010b) Επιπλέον, η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, η υπερινσουλιναμία και η δυσλιπιδαιμία, σε συνδυασμό, εξάλλου, με την αυξημένη τάση για οξειδωση των κυκλοφορούντων λιπιδίων και των σακχάρων στο μεταβατικό στάδιο της εμμηνόπαυσης, μεταξύ άλλων οδηγούν σε αγγειακή ασβέστωση και αγγειακή δυσλειτουργία, αλλά και σε φαύλο κύκλο επίτασης του οξειδωτικού στρες, που είτε μπορεί να οδηγήσουν σε πρωιμότερη εμμηνόπαυση (και άρα έμμεση επιδείνωση της οστικής φυσιολογίας και περαιτέρω επιδείνωση της καρδιομεταβολικής κατάστασης), είτε (περισσότερο διαχρονικά αλλά με ιδιαίτερη επίταση μετεμμηνοπαυσιακά, λόγω της απώλειας της αντιοξειδωτικής δράσης των οιστρογόνων) σε κακή κατάσταση των αγγείων (που ανατομικά αφορά και στον σκελετό) αλλά και σε άμεση οξειδωτική επιβάρυνση των οστεορρυθμιστικών κυττάρων και μηχανισμών, όπως αναφέρθηκε στο σχετικό εδάφιο, με τελικό αποτέλεσμα την επιδείνωση της οστικής αντοχής. (Almeida *et al.* 2009, Balagopal *et al.* 2011, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Cildir *et al.* 2013, Despres *et al.* 2008b, Huang 2009, Hui *et al.* 2013, Hyder *et al.* 2007, Kalurahana *et al.* 2012, Leroith 2012, Manolagas 2010, Manolagas *et al.* 2007) Το δε ενδοθήλιο θεωρείται ιστός που μπορεί να δράσει αρωματοποιώντας κυκλοφορούντα ανδρογόνα σε οιστρογόνα, είναι όμως άγνωστο εάν αυτή η δραστηριότητα παραβλάπεται σε ένα ήδη ταλαιπωρημένο, από αθηρωμάτωση και αγγειακή ασβέστωση, αγγειακό δίκτυο, με έμμεση επιβαρυντική δράση, με

τον τρόπο αυτό, ίσως και επί του σκελετού. (Barton 2013) Φαίνεται, λοιπόν, ότι παράγοντες που αφορούν πρωταρχικά στην καρδιομεταβολική υγεία, επηρεάζουν με διάφορους, έμμεσους (κυρίως μέσω τροποποίησης κοινών ρυθμιστικών μονοπατιών, π.χ. των οιστρογόνων ή του οξειδωτικού στρες) και άμεσους (π.χ. απευθείας δράση σωματικού βάρους και υπερινσουλιναϊμίας επί του οστικού μεταβολισμού) τρόπους, ενεργά, τη σκελετική υγεία των γυναικών, περι- και μετ-εμμηνοπαυσιακά.

Πέραν, όμως, της δράσης της καρδιομεταβολικής φυσιολογίας επί του σκελετού, σημαντική φαίνεται να είναι, όπως έχει ήδη συζητηθεί, η συνεισφορά και του οστικού μεταβολισμού ως προς την καρδιαγγειακή υγεία και την ορμονική και ενεργειακή ολοκλήρωση. (Barengolts *et al.* 1998, New *et al.* 2011, Rautiainen *et al.* 2013, Sullivan *et al.* 2013, Yamaguchi *et al.* 2012) Το οστόν φαίνεται να επιδρά, μέσω της σύνθεσης και απελευθέρωσης οστεοκαλσίνης, στο ενεργειακό ισοζύγιο, στη δράση καρδιομεταβολικώς δρώντων μορίων (ινσουλίνης, αδιπονεκτίνης, λεπτίνης, κ.λπ.) και, τελικά, στον μεταβολισμό θρεπτικών συστατικών, συνεπώς ο ρυθμός και η ποιότητα οστικής ανακατασκευής (που μεταβάλλονται μετεμμηνοπαυσιακά) θεωρητικά θα μπορούσαν να δρουν τροποποιητικά ως προς το σκέλος της δράσης της ινσουλίνης και των αδιποκινών, αλλά και της συστηματικής αξιοποίησης θρεπτικών συστατικών. (Movahed *et al.* 2012, Sullivan *et al.* 2013, Wei *et al.* 2010, Yamaguchi *et al.* 2012) Σχετικά, εξάλλου, με την αγγειακή δυσλειτουργία, μετεμμηνοπαυσιακά, φαίνεται ότι η επίταση του οξειδωτικού στρες, οι διαταραχές του μεταβολισμού λιπιδίων και γλυκόζης, και η ταυτόχρονη απώλεια άλλων προστατευτικών ρυθμιστικών μηχανισμών (που βασίζονται στην παρουσία οιστρογόνων στην κυκλοφορία), οδηγούν σε μεγιστοποίηση του ρυθμού της αγγειακής ασβέστωσης και σε αυξημένο αθηρωματικό φορτίο, στα οποία μπορεί να υποτεθεί ότι δρα επιπλέον πολλαπλασιαστικά η συνυπάρχουσα έντονη ανακύκλωση μεταλλικών στοιχείων εκ των οστών, φαινόμενο που αναμένεται να επιτείνεται στο στάδιο της εμμηνόπαυσης λόγω της έντονης οστικής ανακατασκευής, αλλά και η αυξημένη κυκλοφορία οστεορρυθμιστικών κυττάρων, τα οποία θεωρείται ότι πιθανώς επηρεάζουν, εν μέρει, τη διαδικασία της αγγειακής ασβέστωσης, ενώ, αντίθετα, ο περιορισμός της ανακύκλωσης και, τελικά, απώλειας οστικής μάζας, με τον συνακόλουθο περιορισμό ανακύκλωσης των μεταλλικών στοιχείων εκτός του σκελετού, θα μπορούσε, θεωρητικά, να δρα περιοριστικά

στην εναπόθεση ασβεστώσεων επί του αγγειακού δικτύου και, άρα, να δρα προστατευτικά για το καρδιαγγειακό σύστημα. (Almeida *et al.* 2009, Barengolts *et al.* 1998, Manolagas 2010, Manolagas *et al.* 2007, New *et al.* 2011, Persy *et al.* 2009, Rautiainen *et al.* 2013, Rousiere 2010, M. Wu *et al.* 2013) Ήδη εξάλλου τονίσθηκε ότι η κακή (πρότερη ή μετεμμηνοπαυσιακή) κατάσταση των αγγείων και του μεταβολισμού θρεπτικών συστατικών προδιαθέτει σε επιπλέον οξειδωτικό στρες και σε περαιτέρω επιδείνωση της οστικής υγείας, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενός πιθανού φαύλου κύκλου, φλεγμονής - οξείδωσης - αγγειακής ασβέστωσης - απώλειας οστικής μάζας, μετεμμηνοπαυσιακά, εν είδη βλαπτικής ανακύκλωσης μεταλλικών στοιχείων. (Almeida *et al.* 2009, Hyder *et al.* 2007, Manolagas 2010, Manolagas *et al.* 2007)

Συνεπώς, η σύνδεση καρδιομεταβολικής και οστικής υγείας κατά το στάδιο της περιεμμηνόπαυσης και μετεμμηνοπαυσιακά, διαφαίνεται πολυπλοκότερη της απλής συνάθροισης νοσηροτήτων και συνδιακύμανσης της παθοφυσιολογίας των δύο συστημάτων. Η μετεμμηνοπαυσιακή ελάττωση των επιπέδων οιστρογόνων και η επικράτηση των ανδρογόνων, αλλά και τροποποίηση των επιπέδων έτερων ρυθμιστικών μορίων, δρουν εν μέρει ανεξάρτητα και συγχυτικά, προκαλώντας την ταυτόχρονη επιβάρυνση του καρδιαγγειακού συστήματος, του μεταβολισμού θρεπτικών συστατικών και του οστικού μεταβολισμού. (Barton 2013, Cignarella *et al.* 2010, Clarke *et al.* 2010a, Edwards *et al.* 2013) Ωστόσο, τόσο μέσω της αλληλεπίδρασης με τους κοινούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς, όσο και με πιο άμεσες επιδράσεις, η καρδιομεταβολική και η σκελετική φυσιολογία φαίνεται να επιδρούν η μια με την άλλη, εντός ενός περιβάλλοντος αυξημένου οξειδωτικού στρες και επικράτησης προφλεγμονωδών κυτοκινών, σχηματίζοντας ένα επιβαρυντικό, πιθανότατα φαύλο, δίκτυο επιβάρυνσης της συνολικής υγείας των γυναικών που διάγουν το στάδιο της εμμηνόπαυσης. (Anagnostis *et al.* 2009, Barengolts *et al.* 1998, New *et al.* 2011)



Εικόνα Γ.16.1. Σχηματική απεικόνιση σηματοδοτικών μονοπατιών των οιστρογόνων, μέσω οιστρογονικών υποδοχέων (ER, Estrogen Receptors), σε ιστούς-στόχους που σχετίζονται με την καρδιο-μεταβολική νοσηρότητα. Δύο είδη υποδοχέων είναι κυρίως γνωστά: ERα και ERβ. Μετά από την ενεργοποίησή τους, υφίστανται προσαρμοστικές αλλαγές που επιτρέπουν διμερισμό σε ομο- και ετερο- διμερή. Με τη μορφή του διμερούς, οι υποδοχείς προσδένονται στο ERE (Estrogen Response Element) στην περιοχή υποκίνησης (promoter) γονιδίων-στόχων, σε πληθώρα ιστών, και ελέγχουν την έκφρασή τους σε βάθος χρόνου (ώρες έως ημέρες). Επιπλέον, η 17-β-οιστραδιόλη προκαλεί ταχείες μη-γονιδιακές επιδράσεις, ενεργοποιώντας σηματοδοτικά μονοπάτια που ελέγχονται, μεταξύ άλλων, από τις κινάσες MAPK, PI3K και από G-πρωτεΐνες. Μεμβρανικές εκδοχές των ERα υποδοχέων και οι πρόσφατα ανακαλυφθέντες GPER (G-Protein-coupled ER) υποδοχείς είναι οι κύριοι υπεύθυνοι για τις ταχείες επιδράσεις των οιστρογόνων. MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase, PI3K: Phosphoinositide 3-Kinase. (Cignarella *et al.* 2010)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής υπήρξε η διερεύνηση της σχέσης της οστικής υγείας και αντοχής, όπως αυτή αποτυπώνεται από τις συνιστώσες της οστικής πυκνότητας και του οστικού μεταβολισμού, με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, ιδίως δε με παράγοντες που συνδέονται με το Μεταβολικό Σύνδρομο, σε δείγμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, ελληνικής καταγωγής, στα πλαίσια μιας συγχρονικής μελέτης. Με τη σύγχρονη καταγραφή πολλαπλών παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου, αλλά και πληθώρας πιθανών συγχυτικών παραγόντων, επιχειρήθηκε μια πολύπλευρη και συνολική προσέγγιση της σχέσης του καρδιαγγειακού και του μεταβολικού προφίλ γυναικών που βρίσκονται στο στάδιο της εμμηνόπαυσης - με τις λειτουργικές ιδιαιτερότητες που αυτό συνεπάγεται - με την κατάσταση της οστικής τους φυσιολογίας.

Δεδομένης της αυξημένης επίπτωσης της διαταραγμένης οστικής μάζας, αλλά και του έντονου ρυθμού οστικής ανακατασκευής, κατά το μετεμμηνοπαυσιακό στάδιο, κρίθηκε σκόπιμη η παράλληλη καταγραφή και διερεύνηση τόσο της οστικής μάζας όσο και τουλάχιστον ενός δείκτη οστικού μεταβολισμού, που θεωρητικά θα αντιπροσώπευε το ρυθμό οστικού μεταβολισμού. Η μέτρηση οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες του δείγματος σε δύο καίρια, ως προς την εκδήλωση καταγμάτων συνδεδεμένων με οστεοπόρωση, ανατομικά σημεία (στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στο ισχίο) κρίθηκε ότι θα μπορούσε να προσεγγίσει ποσοτικά την οστική μάζα και, ενδεχομένως, τον κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα. (Adams 2013, Blake *et al.* 2007, Eastell 1996, Faulkner *et al.* 1991, J. F. Griffith *et al.* 2008, Link 2012) Περαιτέρω, μέσω της χρήσης του T-score στα σημεία αυτά, σχεδιάσθηκε ποιοτικός διαχωρισμός των γυναικών του δείγματος σε έχουσες φυσιολογική ή μη οστική πυκνότητα, με επιπλέον κατηγορική διερεύνηση αυτών σε σχέση με τους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου αφού, παραδοσιακά, ο οστικός μεταβολισμός και η αντοχή θεωρείται ότι διαφοροποιούνται μεταξύ των κατηγοριών αυτών οστικής πυκνότητας, γεγονός που εξάλλου μπορεί να αφορά και σε μια γενικότερα δυσμεταβολική κατάσταση, που να αντικατοπτρίζεται

και στις συνιστώσες της καρδιομεταβολικής υγείας. (Adams 2013, Blake *et al.* 2007, Eastell 1996, Faulkner *et al.* 1991, J. F. Griffith *et al.* 2008, Link 2012)

Παράλληλα, ως κατάλληλος δείκτης οστικού μεταβολισμού, λόγω της επιδημιολογικής φύσης της μελέτης αυτής, επιλέχθηκε η αλκαλική φωσφατάση και, ειδικότερα, η σκελετική ισομορφή αυτής, που χρησιμοποιήθηκε σε ποσοτική αλλά και ποσοστιαία μορφή, δείκτης που αντιστοιχεί στο σκέλος του οστικού σχηματισμού, με γρήγορη ανταπόκριση σε αλλαγές του οστικού μεταβολισμού, με αξιόπιστη μέθοδο αλλά χαμηλό κόστος προσδιορισμού σε συνθήκες εργαστηρίου και χωρίς, πρακτικά, φαινόμενο ημερήσιας μεταβλητότητας ή επίδρασης γευμάτων στα επίπεδά ορού. (Bergmann *et al.* 2009, Vasikaran *et al.* 2011) Η σκελετική ισομορφή της αλκαλικής φωσφατάσης αντανακλά τον ρυθμό οστικής ανακατασκευής που, ιδίως μετεμμηνοπαυσιακά, συνδέεται με επιβαρυντικά αποτελέσματα τόσο στο τελικό ισοζύγιο οστικής μάζας όσο και στην ποιότητα και αρχιτεκτονική του σχηματιζόμενου οστού και, εν τέλει, σχετίζεται με την πιθανότητα οστεοπορωτικού κατάγματος, επομένως παρουσιάζει επιπλέον ενδιαφέρον η πιθανή σχέση του με παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου, συμπληρωματικά με την περισσότερο «ποσοτική» και παραδοσιακή θεώρηση της οστικής πυκνότητας ως μέτρου οστικής αντοχής. (Bergmann *et al.* 2009, Vasikaran *et al.* 2011)

Σχετικά με το σκέλος της καρδιομεταβολικής υγείας, πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονη καταγραφή πληθώρας παραγόντων, τόσο εκ του ατομικού αναμνηστικού, όσο και με τη βοήθεια κλινικών και παρακλινικών μετρήσεων, καλύπτοντας το καρδιομεταβολικό προφίλ των γυναικών του δείγματος (γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ, αρτηριακή πίεση, σωματομετρική κατασκευή), αλλά και λαμβάνοντας, με τον τρόπο αυτό, υπ' όψιν και πολλούς άλλους παράγοντες (ηλικία, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου και εμμηνόπαυσης, συνήθειες τρόπου ζωής, κ.λπ.) που μπορεί να υπεισέρχονται στη σχέση οστικού και καρδιομεταβολικού προφίλ. Λόγω του ιδιαίτερου ενδιαφέροντος που παρουσιάζει η κλινική οντότητα του Μεταβολικού Συνδρόμου σε σχέση με την οστική φυσιολογία τις τελευταίες δεκαετίες, επιπλέον των καθαυτό μετρήσεων και ποιοτικών παραμέτρων, πραγματοποιήθηκε κατηγοριοποίηση των γυναικών του δείγματος σε έχουσες ή όχι το Μεταβολικό Σύνδρομο,

αλλά και σε σχέση με τα επιμέρους κριτήρια αυτού (ξεχωριστά για κάθε κριτήριο), πρωταρχικά με βάση τους ορισμούς κατά την ομάδα εργασίας NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, αναθεώρηση AHA και NHLBI του 2005), ευρέως αποδεκτούς σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ, συμπληρωματικά, ελήφθησαν υπόψη η ύπαρξη παχυσαρκίας, η ύπαρξη αυξημένης αναλογίας περιμέτρου μέσης/ισχίων και η αντίσταση στην ινσουλίνη (δείκτης HOMA-IR), παράγοντες που κατά το παρελθόν έχουν επίσης ληφθεί υπόψη κατά τον ορισμό του Μεταβολικού Συνδρόμου, από άλλες ομάδες μελέτης αυτού. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, "Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)" 2001) Η χρήση όλων των ανωτέρω παραμέτρων του ατομικού αναμνηστικού, των συνηθειών τρόπου ζωής, των κλινικών και παρακλινικών παραμέτρων αλλά και των κριτηρίων των σχετιζόμενων με το Μεταβολικό Σύνδρομο στην αναζήτηση μιας πιθανής σχέσης οστικής υγείας και καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, θεωρήθηκε ότι συμβάλλει στην κατά το δυνατόν πληρέστερη και σφαιρικότερη διερεύνηση του θέματος, με τη δυνατότητα επιμέρους εξειδίκευσης αλλά και απαλοιφής πιθανών συγχυτικών επιδράσεων.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Ασθενείς

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στους χώρους της Β' Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη είναι γυναίκες που παρακολουθούνται τακτικά στο ιατρείο Εμμηνόπαυσης - Οστεοπόρωσης του «Αρεταίειου» Νοσοκομείου. Το ερευνητικό πρωτόκολλο της διατριβής εγκρίθηκε από την Επιτροπή Έρευνας και την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του «Αρεταίειου» Νοσοκομείου.

Για να συγκεντρωθεί το απαραίτητο δείγμα ατόμων, πραγματοποιήθηκε αναδρομική θεώρηση των αρχείων των ασθενών που παρακολουθούνται στο ιατρείο, όπως τα αρχεία αυτά διαμορφώνονταν μέχρι και την 1^η Μαΐου 2013, και συλλέχθηκαν στοιχεία που αφορούσαν σε δημογραφικά χαρακτηριστικά και συνήθειες τρόπου ζωής (επίπεδο εκπαίδευσης, εβδομαδιαία σωματική άσκηση, κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα, εκτιμώμενη περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή, ηλικία), στο βασικό ατομικό και γυναικολογικό ιστορικό (διαταραχή μεταβολισμού γλυκόζης ή λιπιδίων και σχετική θεραπεία, γνωστή αρτηριακή υπέρταση, ηλικία εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης, ιστορικό τοκετών, αποβολών και αποξέσεων, ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό, διάρκεια θηλασμού, λήψη αντισυλληπτικών σκευασμάτων, διαταραχές καταμήνιου κύκλου), σε σωματομετρικές μετρήσεις και μετρήσεις αρτηριακής πίεσης (περίμετρος μέσης και ισχίων, βάρος, ύψος, συστολική και διαστολική αρτηριακή υπέρταση), σε μετρήσεις οστικής πυκνότητας (οστική πυκνότητα και T-score Οσφυϊκής Μοίρας Σπονδυλικής Στήλης, ΟΜΣΣ, και ισχίου) και σε βιοχημικές μετρήσεις (μετρήσεις στον ορό των ασθενών για: αλκαλική φωσφατάση και σκελετική ισομορφή αυτής, ολική, HDL και LDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, λιποπρωτεΐνη (α), απολιποπρωτεΐνη ΑΙ και Β100, γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας, ασβέστιο, φώσφορος, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, TSH).

Οι διαδικασίες που ακολουθήθηκαν για τη συλλογή ή τη μέτρηση, την καταγραφή και την περαιτέρω εκτίμηση και χρήση των ανωτέρω παραμέτρων περιγράφονται αναλυτικά σε επόμενες παραγράφους. Όλα τα στοιχεία που συλλέχθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν

κωδικοποιημένα και ανώνυμα, με σκοπό την ολοκληρωμένη μελέτη του θέματος της παρούσας διατριβής.

Για τη συλλογή του δείγματος, πραγματοποιήθηκε η ανασκόπηση 2121 αρχείων ασθενών ελληνικής καταγωγής, που κατοικούν στην ευρύτερη περιοχή της Αττικής και παρακολουθούνται στο ιατρείο Εμμηνόπαυσης - Οστεοπόρωσης, ενώ, με βάση τα στοιχεία που καταγράφονταν στο αρχείο κάθε ασθενούς, η κάθε ασθενής χαρακτηρίστηκε είτε ως αρχικά επιλέξιμη, οπότε και συμπεριλαμβανόταν στο δείγμα ασθενών της μελέτης, είτε ως μη επιλέξιμη, οπότε και δεν γινόταν περαιτέρω καταγραφή ή επεξεργασία των στοιχείων. Κριτήρια επιλογής για να συμπεριληφθεί μια γυναίκα στο δείγμα αποτελούσαν: (α) η απουσία εμμήνου ρύσεως για τουλάχιστον 12 συνεχόμενους μήνες (να χαρακτηριζόταν, δηλαδή, η γυναίκα ως μετεμμηνοπαυσιακή), (β) η τελευταία έμμηνος ρύση να είχε παρατηρηθεί σε ηλικία των 40 ετών ή αργότερα (να μην είχε, δηλαδή, η ασθενής πρόωρη εμμηνόπαυση), (γ) η ύπαρξη καταγραφής, εντός του αρχείου της ασθενούς, στοιχείων που αφορούσαν σε δημογραφικά χαρακτηριστικά και συνήθειες τρόπου ζωής, στο βασικό ατομικό ιστορικό, σε σωματομετρικές μετρήσεις και μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, σε μετρήσεις οστικής πυκνότητας (μέτρηση T-score τουλάχιστον σε ένα από τα δύο ακόλουθα ανατομικά σημεία: ΟΜΣΣ ή ισχίο) και σε βιοχημικές μετρήσεις (τουλάχιστον λιπιδιακό και γλυκαιμικό προφίλ, καθώς και μετρήσεις αλκαλικής φωσφατάσης και οστικού κλάσματος αυτής).

Ως επιπλέον προϋποθέσεις για να μην εξαιρεθεί από τη μελέτη μια γυναίκα (κριτήρια αποκλεισμού) ετέθησαν τα εξής: (α) η απουσία κακοήθειας (ή, σε περίπτωση διάγνωσης στο παρελθόν, η νόσος να ιάθηκε χωρίς να απαιτηθεί χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία), μόνιμης αναπηρίας, υπερθυρεοειδισμού (με βάση το ιστορικό ή μετρήσεις TSH ορού) ή άλλου σοβαρού νοσήματος που θα μπορούσε να επηρεάσει δευτερογενώς το μεταβολικό ή το οστικό προφίλ της ασθενούς (ενδεικτικά: μέτριου ή σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία, αυτοάνοσα νοσήματα, υπερπαραθυρεοειδισμός, σύνδρομο δυσαπορρόφησης), (β) η ασθενής να μην είχε λάβει κατά το παρελθόν αντικαταβολική (αντιοστεοκλαστική) ή αναβολική αγωγή για πάνω από 3 μήνες, με εξαίρεση το εξωγενώς χορηγούμενο ασβέστιο και τη βιταμίνη D3 (ενδεικτικά: να μην είχε λάβει διφωσφονικά,

καλσιτονίνη, ορμονική θεραπεία υποκατάστασης ή άλλες ορμονικές δρώσες ουσίες, ρανελανικό στρόντιο, ανάλογα παραθορμόνης ή μονοκλωνικό αντίσωμα Denosumab), (γ) η ασθενής να μην ελάμβανε και να μην είχε λάβει στο πρόσφατο παρελθόν (ή για πάνω από 6 μήνες στο απώτερο παρελθόν) κορτικοστεροειδή για οποιονδήποτε λόγο.

Οι ανωτέρω προϋποθέσεις τέθηκαν ώστε να διασφαλίσουν, κατά το δυνατόν, ένα ομοιογενές δείγμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και να διερευνηθεί η συσχέτιση παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου και οστικής πυκνότητας - οστικού μεταβολισμού χωρίς να υπεισέρχονται πιθανές συγχυτικές (και απροσδιόριστες, λόγω των πιθανώς ελλειπών στοιχείων δοσολογίας, χρονικής διάρκειας κ.λπ.) επιδράσεις από τους προαναφερθέντες φαρμακευτικούς και άλλους παράγοντες (αντιστεοκλαστική ή ορμονική αγωγή, κορτιζονοθεραπεία, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, σοβαρή οργανική δυσλειτουργία κ.λπ.), που σαφώς επηρεάζουν το γενικότερο μεταβολικό προφίλ των ασθενών.

Αφού εντοπίσθηκαν όλα τα άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια τα οποία αναφέρθηκαν ανωτέρω, καταγράφηκε το πλήρες ατομικό και ιατρικό τους ιστορικό, μαζί με τις μετρήσεις των μεταβλητών ενδιαφέροντος για την πρώτη μετεμμηνοπαυσιακή επίσκεψη, για εκάστη εκ των ασθενών, στο ιατρείο, ως επί συγχρονικής μελέτης. Για κάθε γυναίκα που επελέγη ως μέλος του δείγματος, αφού συλλέχθηκαν τα στοιχεία ενδιαφέροντος, καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονικό αρχείο και, συγκεκριμένα, σε υπολογιστικό φύλλο της εφαρμογής Excel. Σε περίπτωση που τα στοιχεία (μετρήσεις) που απαιτούνταν δεν ήταν καταγεγραμμένα για την πρώτη μετεμμηνοπαυσιακή επίσκεψη, αλλά οι ασθενείς παρέμεναν άνευ προσθήκης θεραπείας, ενώ ήταν διαθέσιμες οι απαιτούμενες μετρήσεις σε μεταγενέστερες επισκέψεις τις ασθενούς, ελήφθη υπόψη η πρώτη κατά σειρά επίσκεψη κατά την οποία υπήρχε ταυτόχρονη καταγραφή όλων των μεταβλητών ενδιαφέροντος. Σε γυναίκες που παρακολουθούνταν συστηματικά και για τις οποίες υφίσταντο στοιχεία που αφορούσαν σε επισκέψεις ακόμα και πριν να καταστούν εμμηνοπαυσιακές, ελήφθησαν υπόψη τα στοιχεία και οι μετρήσεις της πρώτης μετεμμηνοπαυσιακής επίσκεψής τους στο ιατρείο, αφότου δηλαδή είχαν παρέλθει τουλάχιστον 12 μήνες από την τελευταία έμμηνο ρύση τους.

Συνοπτικά, από τις 2121 γυναίκες των οποίων τα αρχεία ανασκοπήθηκαν, 1028 γυναίκες είχαν καταγραφή των στοιχείων ενδιαφέροντος σχετικά με την παρούσα μελέτη και ήταν μετεμμηνοπαυσιακές (είχαν ήδη διανύσει 12 μήνες χωρίς έμμηνο ρύση) χωρίς να είχαν πρόωρη εμμηνόπαυση, ενώ δεν ελάμβαναν ούτε είχαν λάβει αντικαταβολική ή αναβολική αγωγή στο παρελθόν (για πάνω από 3 μήνες) και, άρα, ήταν αρχικώς επιλέξιμες, ενώ στα υπόλοιπα 1093 αρχεία ασθενών που εξετάστηκαν, είτε ήταν ελλιπή τα στοιχεία που αφορούσαν σε μετρήσεις οστικής πυκνότητας (δεν είχε καταγραφεί μέτρηση οστικής πυκνότητας ούτε για την ΟΜΣΣ ούτε για το ισχίο) ή σε βιοχημικές μετρήσεις (δεν είχαν καταγραφεί οι βασικές βιοχημικές μεταβλητές ενδιαφέροντος), σε γενικότερο πλαίσιο (δεν υπήρχε καμία επίσκεψη που να είναι καταγεγραμμένες οι απαραίτητες μετρήσεις) ή ειδικά προ της έναρξης αντιοστεοκλαστικής ή αναβολικής θεραπείας (οι επισκέψεις για τις οποίες υφίσταντο οι απαραίτητες μετρήσεις ήταν επισκέψεις όπου ήδη είχε πραγματοποιηθεί έναρξη θεραπείας) (678 ασθενείς), είτε η καταγραφή αφορούσε σε προ- η περί- εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (184 ασθενείς), σε πρόωρα εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ηλικία κατά την εμμηνόπαυση κάτω των 40 ετών) (45 γυναίκες), σε ασθενείς που είχαν ήδη τεθεί σε αντικαταβολική ή αναβολική αγωγή πριν από την διέλευση 12 μηνών από την τελευταία έμμηνο ρύση (και άρα αφορούσαν σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς υπό θεραπεία) (99 ασθενείς), σε ασθενείς που παρουσίαζαν, εκ του ατομικού αναμνηστικού, προβλήματα υγείας που αποτελούσαν κριτήρια αποκλεισμού για την παρούσα μελέτη (78 ασθενείς) ή σε ασθενείς με πολύ ελαττωμένη TSH ορού (<0,4 mIU/mL), κατά ή πριν από την πρώτη μετεμμηνοπαυσιακή επίσκεψη (ή, σε όσες εξετάστηκαν μεταγενέστερες επισκέψεις, κατά την αντίστοιχη επίσκεψη καταγραφής), και άρα θεωρήθηκαν υπερθυρεοειδικές, παρότι δεν διέθεταν γνωστό σχετικό ιστορικό (9 ασθενείς).

2.2 Δημογραφικά χαρακτηριστικά, συνήθειες και ατομικό αναμνηστικό

Ανάμεσα στα στοιχεία που συλλέχθηκαν για κάθε ασθενή του δείγματος υπήρχαν παράμετροι που αφορούσαν σε χαρακτηριστικά που η ίδια η ασθενής ανέφερε ή που εκτιμήθηκαν, με βάση τα όσα ανέφερε η ασθενής κατά τις επισκέψεις της στο ιατρείο Εμμηνόπαυσης - Οστεοπόρωσης. Συγκεκριμένα οι ασθενείς είχαν αρρωτηθεί, κατά την πρώτη επίσκεψή τους στο ιατρείο, σχετικά με την ηλικία τους, σχετικά με το ανώτερο επίπεδο μόρφωσης που είχαν ολοκληρώσει (και χαρακτηρίζονταν είτε ως «αγράμματη» είτε ως έχουσα «πρωτοβάθμια», «δευτεροβάθμια» ή «τριτοβάθμια» εκπαίδευση), σχετικά με την κατά μέσο όρο εβδομαδιαία σωματική άσκηση, με την έννοια της έντονης σωματικής δραστηριότητας, που πραγματοποιούσαν (και κατατάσσονταν σε «καθόλου», «λιγότερο από 1 ώρα την εβδομάδα», «1-3 ώρες την εβδομάδα» ή «πάνω από 3 ώρες την εβδομάδα»), σχετικά με την συνήθη συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ (και κατατάσσονταν σε «καθόλου», «περιστασιακά» ή «καθημερινά»), σχετικά με το εάν κάπνιζαν (και κατατάσσονταν σε «όχι», «ναι» ή «κάπνιζε παλαιότερα»), ενώ στις καπνίστριες υπολογίζονταν και τα «πακέτα x έτη καπνίσματος» (pack x years), σχετικά με την καθημερινή κατανάλωση γαλακτοκομικών που θεωρήθηκε δείκτης περιεκτικότητας ασβεστίου στη διατροφή τους (και χαρακτηρίζονταν ως έχουσες «πτωχή» περιεκτικότητα, όταν ανέφεραν ότι δεν κατανάλωναν σε καθημερινή βάση γαλακτοκομικά προϊόντα, «μέτρια» περιεκτικότητα, όταν ανέφεραν καθημερινή κατανάλωση τουλάχιστον 1 ποτηριού γάλακτος ή 1 συσκευασίας γιαουρτιού ή 25-50 gr τυριού ή ισοδύναμες εναλλαγές μεταξύ αυτών, ή «πλούσια» περιεκτικότητα, όταν ανέφεραν καθημερινή κατανάλωση τουλάχιστον 2 ποτηριών γάλακτος ή 2 συσκευασιών γιαουρτιού ή 75-100 gr τυριού ή ισοδύναμες εναλλαγές μεταξύ αυτών).

Σχετικά με το βασικό ατομικό αναμνηστικό των ασθενών, κατά τις επισκέψεις τους, είχε γίνει ειδική μνεία (και καταγράφηκαν τα στοιχεία που αφορούσαν) σε παρελθούσα διάγνωση οποιασδήποτε διαταραχής μεταβολισμού της γλυκόζης και, συγκεκριμένα, διαταραχής της γλυκόζης νηστείας (Impaired Fasting Glucose, IFG) ή διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη μεταγευματικά (Impaired Glucose Tolerance, IGT) ή Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, σε παρελθούσα διάγνωση οποιασδήποτε διαταραχής μεταβολισμού των λιπιδίων και,

συγκεκριμένα, αμιγούς υπερχοληστερολαιμίας, αμιγούς υπερτριγλυκεριδαίμια ή μικτής δυσλιπιδαιμίας, σε ύπαρξη διεγνωσμένης αρτηριακής υπέρτασης, συστολικής ή διαστολικής ή μικτής, ενώ σημειώνονταν οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που είχαν πραγματοποιηθεί σχετικά με τις διαγνώσεις αυτές (αγωγή που ελάμβαναν οι γυναίκες είτε για διαταραχή μεταβολισμού γλυκόζης ή λιπιδίων ή αρτηριακής υπέρτασης).

Σχετικά με το γυναικολογικό ιστορικό τους, κάθε ασθενής είχε ερωτηθεί, κατά την πρώτη επίσκεψή της στο ιατρείο, σχετικά με την ηλικία εμμηναρχής της, σχετικά με τον αριθμό των τοκετών, αποβολών και αποξέσεων που (πιθανώς) είχε πραγματοποιήσει και την ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό, με τη συνολική διάρκεια θηλασμού των τέκνων της (σε μήνες), με την παρελθοντική χρήση αντισυλληπτικών σκευασμάτων, καθώς και σχετικά με διαταραχές του καταμήνιου κύκλου στο παρελθόν αλλά και την πιο πρόσφατη (τελευταία) ημερομηνία εμμήνου ρύσεως (σε γυναίκες που ήσαν προ- ή περί- εμμηνοπαυσιακές κατά την πρώτη τους επίσκεψη, η ερώτηση αυτή γινόταν εκ νέου σε κάθε νέα επίσκεψη), οπότε, εκ των απαντήσεων που καταγράφηκαν στα αρχεία των ασθενών, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπολογίσθηκε, για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης, και καταγράφηκε, επιπλέον, η ηλικία εμμηνόπαυσης, η διάρκεια (μέχρι τη στιγμή της επίσκεψης στο ιατρείο και καταγραφής) της εμμηνόπαυσης και η συνολική διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου κάθε ασθενούς: διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (έτη) = ηλικία εμμηνόπαυσης (έτη) – ηλικία εμμηναρχής (έτη). Ανάλογα με τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης κατά τη στιγμή της καταγραφής τους, οι γυναίκες περαιτέρω διαχωρίστηκαν αδρά σε κατηγορίες (προ του 2^{ου} έτους, άνω των 2 ετών αλλά προ του 3^{ου} έτους, άνω των 3 ετών αλλά προ του 6^{ου} έτους και άνω των 6 ετών σε εμμηνόπαυση).

Αξίζει να σημειωθεί ότι, εντός των αρχείων των ασθενών, καταγράφονταν, σε τακτική βάση, επιπλέον στοιχεία που αφορούν σε αναλυτικό γυναικολογικό ιστορικό εκάστης ασθενούς, περιλαμβάνοντας παθολογικές καταστάσεις του μαστού, της περιοχής του τραχήλου της μήτρας και του ενδομητρίου και σε πραγματοποίηση γυναικολογικής χειρουργικής επέμβασης, καθώς και, λεπτομερώς, η φαρμακευτική αγωγή που ελάμβανε ή θα ξεκινούσε να λαμβάνει η κάθε ασθενής, σύμφωνα με το ατομικό αναμνηστικό και τον

παρακλινικό έλεγχο, τα οποία, ωστόσο, χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά για επιβεβαίωση της καταλληλότητας επιλογής της ασθενούς στο δείγμα της παρούσας μελέτης, και, άρα, δεν έγινε περαιτέρω καταγραφή ή επεξεργασία τους, αφού κάτι τέτοιο ξεφεύγει από τους σκοπούς της παρούσας μελέτης.

2.3 Σωματομετρικές μετρήσεις και μετρήσεις αρτηριακής πίεσης

Για κάθε ασθενή που επιλέχθηκε ως μέλος του δείγματος της παρούσας μελέτης, καταγράφηκαν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά της, όπως αυτά αναφέρονταν στο αρχείο της ασθενούς, καθώς και οι μετρήσεις συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Οι σωματομετρικές μετρήσεις ενδιαφέροντος που πραγματοποιήθηκαν κατά τις επισκέψεις στο ιατρείο αφορούσαν σε μέτρηση της περιμέτρου μέσης (με προηγούμενη βαθιά εισπνοή και εκπνοή) και ισχίων της ασθενούς (σε cm), τα οποία και καταγράφηκαν, ενώ εκ των οποίων υπολογίστηκε και καταγράφηκε επιπλέον, για τις ασθενείς της μελέτης, η αναλογία περιμέτρου μέσης / ισχίων (Waist-to-Hip Ratio, WHR) [αναλογία περιμέτρου μέσης / ισχίων (cm) = περίμετρος μέσης (cm) / περίμετρος ισχίων (cm)], και σε μετρήσεις βάρους (σε kg) με ελαφριά ένδυση της ασθενούς, κατά τις πρωινές ώρες λειτουργίας του Ιατρείου, χρησιμοποιώντας ηλεκτρονική ζυγαριά, και ύψους (σε m) σε όρθια θέση, χρησιμοποιώντας αναστημόμετρο, που επίσης καταγράφηκαν και εκ των οποίων υπολογίστηκε και καταγράφηκε επιπλέον, για τις ασθενείς της μελέτης, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (Body Mass Index, BMI) [ΔΜΣ = βάρος (kg) / ύψος² (m)]. Ανάλογα με την τιμή ΔΜΣ, οι γυναίκες του δείγματος κατηγοριοποιήθηκαν περαιτέρω σε έχουσες «φυσιολογικό» βάρος (ΔΜΣ <25 kg/m²), σε «υπέρβαρες» (ΔΜΣ 25-30 kg/m²) και σε «παχύσαρκες» (ΔΜΣ >30 kg/m²). Μετρήσεις που καταγράφηκαν και αφορούσαν σε συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση (σε mmHg) πραγματοποιήθηκαν κατά τις επισκέψεις στο ιατρείο, με την ασθενή σε καθιστή θέση και συνθήκες ηρεμίας, τον βραχίονα τοποθετημένο σε σταθερή επιφάνεια και κατάλληλου μεγέθους περιχειρίδα τοποθετημένη στο ύψος της καρδιάς, χρησιμοποιώντας υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο.

2.4 Μετρήσεις οστικής πυκνότητας

Κατά την παρακολούθηση των μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών στο ιατρείο Εμμηνόπαυσης - Οστεοπόρωσης, προγραμματίζεται, για κάθε ασθενή, εντός του πρώτου μετεμμηνοπαυσιακού έτους μέτρηση οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο DXA, ιδανικά σε δύο, ταυτόχρονα, ανατομικά σημεία, συγκεκριμένα στην Οσφυϊκή Μοίρα της Σπονδυλικής Στήλης (ΟΜΣΣ) και στο ισχίο, ενώ η μέτρηση επαναπρογραμματίζεται κάθε 6-12 μήνες, ανάλογα με την πορεία της κάθε ασθενούς. Για όλες τις ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στο δείγμα της παρούσας μελέτης, κατά την επίσκεψη που επελέγη για περαιτέρω επεξεργασία, είχε καταγραφεί μέτρηση οστικής πυκνότητας, είτε στην ΟΜΣΣ, είτε στο ισχίο, είτε σε αμφότερα τα σημεία αυτά, και είχε σημειωθεί η οστική πυκνότητα (g/cm^2) και το T-score που αντιστοιχούσαν, είτε συνολικά στους σπονδύλους O_2 - O_4 (για μετρήσεις ΟΜΣΣ) είτε στην περιοχή του αυχένα του μηριαίου οστού (για μετρήσεις ισχίου). Οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας των ασθενών που παρακολουθούνται στο «Αρεταίειο» Νοσοκομείο πραγματοποιούνται με μηχάνημα μέτρησης Norland Excel-Plus XR-36 (Norland Medical Systems Inc., Fort Atkinson, WI, USA). Ο ενδογενής συντελεστής μεταβλητότητας (within-subject coefficient of variation) των μετρήσεων με τη συγκεκριμένη μέθοδο εκτιμάται στο 1,1% και 1,85%, αντίστοιχα, για ΟΜΣΣ και για ισχίο.

Με βάση το T-score της καταγεγραμμένης μέτρησης εντός των αρχείων ασθενών, έκαστη ασθενής χαρακτηρίσθηκε επιπλέον ως έχουσα «φυσιολογική» οστική πυκνότητα, ως όντας «οστεοπενική» ή ως «οστεοπορωτική» (τιμές T-score μεγαλύτερες ή ίσες με -1, -2,5 έως -1, μικρότερες από -2,5, αντίστοιχα), για κάθε σημείο μέτρησης οστικής πυκνότητας ξεχωριστά (ΟΜΣΣ, ισχίο). Αξίζει να σημειωθεί ότι, τελικά, από τις 1028 ασθενείς του επιλεγμένου δείγματος της μελέτης, 536 είχαν μετρήσεις οστικής πυκνότητας μόνο για ΟΜΣΣ, 74 είχαν μετρήσεις μόνο για ισχίο, ενώ 418 είχαν μετρήσεις σε αμφότερα τα σημεία (δηλαδή, συνολικά, 954 ασθενείς είχαν μέτρηση για ΟΜΣΣ και 492 για ισχίο).

2.5 Βιοχημικές μετρήσεις

Εκ των αρχείων των ασθενών που επιλέχθηκαν ως δείγμα στην παρούσα μελέτη, καταγράφηκαν όλα τα στοιχεία που αφορούσαν σε βιοχημικές - ορμονολογικές μετρήσεις ορού περιφερικού αίματος (ολική, HDL και LDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, λιποπρωτεΐνη (α), απολιποπρωτεΐνη AI και B100, γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας, ασβέστιο, φώσφορος, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, αλκαλική φωσφατάση και οστικό κλάσμα αυτής, και TSH, η τελευταία για να αποκλειστούν γυναίκες με υποκλινικό / μη γνωστό υπερθυρεοειδισμό, όπως αναφέρθηκε στα σχετικά με την επιλογή του δείγματος). Στις ασθενείς που παρακολουθούνται στο ιατρείο Εμμηνόπαυσης - Οστεοπόρωσης, το πρωί της ημέρας της επίσκεψης και σε συνθήκες νηστείας 8 ωρών τουλάχιστον, είχε πραγματοποιηθεί αιμοληψία περίπου 20 ml περιφερικού φλεβικού αίματος, το οποίο φυγοκεντρήθηκε άμεσα στους 4 °C και σε 3000 rpm για 15 λεπτά και εν συνεχεία φυλάχθηκε στους -80 °C μέχρι να πραγματοποιηθεί η επεξεργασία του εκ του Βιοχημικού εργαστηρίου του Νοσοκομείου.

Για τη μέτρηση της ολικής χοληστερόλης (Tchol, mg/dL), της HDL χοληστερόλης (HDLc, mg/dL), των τριγλυκεριδίων (TG, mg/dL), της γλυκόζης (mg/dL), του ασβεστίου (Ca, mg/dL), του φωσφόρου (Phos, mg/dL) και της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP, IU/L) ορού, καθώς και της σκελετικής ισομορφής αυτής (bsALP, IU/L), χρησιμοποιήθηκε ενζυμική χρωματομετρική μέθοδος σε αυτόματο αναλυτή (COBAS-INTEGRA, Roche Centralized Diagnostics, Mannheim, Germany), ενώ για τη μέτρηση λιποπρωτεΐνης (α) (Lp(a), mg/dL), απολιποπρωτεΐνης AI (ApoAI, mg/dL) και απολιποπρωτεΐνης B100 (ApoB100, mg/dL) ορού, χρησιμοποιήθηκε ανοσοθολομετρική μέθοδος σε αυτόματο αναλυτή (ABX Diagnostics, Montpellier, France). Για τη μέτρηση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c, %) χρησιμοποιήθηκε ανοσοενζυμική μέθοδος προσδιορισμού σε αυτόματο αναλυτή (Architect ci4100 Integrated System, Abbott Diagnostics Laboratories, Abbott Park, IL, USA), ενώ για τη μέτρηση της TSH ορού (mIU/mL) χρησιμοποιήθηκε 3^{ης} γενιάς μικροσωματιδιακή ανοσοενζυμική μέθοδος σε αυτόματο αναλυτή (Architect i1000, Abbott Ireland Diagnostic Division, Longford, Ireland) και με τον ίδιο αναλυτή μετρήθηκε με ανοσοενζυμική μέθοδο και η ινσουλίνη ορού (μIU/mL). Ο συντελεστής μεταβλητότητας (coefficient of variation, CV), το όριο ανίχνευσης ή αναλυτική ευαισθησία

(analytical sensitivity, AS) και οι τιμές αναφοράς που δίδονται εκ του Βιοχημικού εργαστηρίου του Νοσοκομείου αναφέρονται ξεχωριστά για έκαστη μετρούμενη παράμετρο στη συνέχεια: Tchol: CV \leq 3% - AS 5,0 mg/dL - τιμές αναφοράς 140-200 mg/dL, HDLc: CV \leq 4% - AS 2,5 mg/dL - τιμές αναφοράς >60 mg/dL, TG: CV \leq 5% - AS 5,0 mg/dL - τιμές αναφοράς 50-150 mg/dL, γλυκόζη νηστείας: CV \leq 5% - AS 2,5 mg/dL - τιμές αναφοράς 70-105 mg/dL, Ca: CV \leq 4% - AS 0,5 mg/dL - τιμές αναφοράς 8,4-10,1 mg/dL, Phos: CV \leq 5% - AS 0,3 mg/dL - τιμές αναφοράς 2,7-4,5 mg/dL, ALP: CV \leq 4% - AS 2,5 IU/L - τιμές αναφοράς 40-141 IU/L, bsALP: CV \leq 4% - AS 2 IU/L - τιμές αναφοράς 13-55 IU/L, Lpa: CV \leq 3% - AS 0,05 mg/dL - τιμές αναφοράς <30 mg/dL, ApoAI: CV \leq 5% - AS 2,5 mg/dL - τιμές αναφοράς >101 mg/dL, ApoB100: CV \leq 5% - AS 2,5 mg/dL - τιμές αναφοράς <182 mg/dL, HbA1c: CV \leq 4% - AS 0,3% - τιμές αναφοράς 4,8-6,0%, TSH: CV \leq 5% - AS 0,0025 mIU/mL - τιμές αναφοράς 0,40-4,50 mIU/mL, ινσουλίνη νηστείας: CV \leq 5% - AS 1 μ IU/mL - τιμές αναφοράς 4-16 μ IU/mL.

Η LDL χοληστερόλη (LDLc, mg/dL) υπολογίσθηκε από την εξίσωση του Friedewald [LDL χοληστερόλη (mg/dL) = ολική χοληστερόλη (mg/dL) - HDL χοληστερόλη (mg/dL) - (τριγλυκερίδια / 5) (mg/dL)], εφόσον τα τριγλυκερίδια ορού ήταν κάτω από 400 (mg/dL). Ο δείκτης εκτίμησης της ομοιόστασης της αντίστασης στην ινσουλίνη (Δείκτης HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), υπολογίσθηκε με βάση την εξίσωση: HOMA-IR = [γλυκόζη νηστείας (mg/dL) x ινσουλίνη νηστείας (μ IU/mL)] / 405. Η ποσοστιαία μορφή της σκελετικής ισομορφής της αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP%) υπολογίσθηκε από το πηλίκο της ποσοτικής συγκέντρωσης σκελετικής ισομορφής της αλκαλικής φωσφατάσης προς τη συγκέντρωση της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης, επί 100%, δηλαδή: bsALP% = [bsALP (IU/L) / ALP (IU/L)] x 100%.

2.6 Μεταβολικό Σύνδρομο

Για τις ανάγκες διερεύνησης της επίδρασης του Μεταβολικού Συνδρόμου, αλλά και καρδιομεταβολικών συνιστωσών του, επί της οστικής πυκνότητας των ασθενών του δείγματος, στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός της ομάδας NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005), σύμφωνα με τον οποίο απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον 3 από τα επόμενα 5 κριτήρια για να θεωρηθεί ότι μια ασθενής πάσχει από Μεταβολικό Σύνδρομο: (1) γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dL ή υπό θεραπεία για γνωστή διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, (2) περίμετρος μέσης > 88 cm, (3) τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dl ή υπό θεραπεία για γνωστή υπερτριγλυκεριδαιμία (με φιβράτη ή $\omega 3$ λιπαρά οξέα), (4) HDLc < 50 mg/dl ή υπό θεραπεία για γνωστή διαταραχή των επιπέδων της HDLc (με νικοτινικό οξύ ή φιμπράτη), (5) αρτηριακή πίεση ≥ 130 mmHg (συστολική) και/ή ≥ 85 mmHg (διαστολική) ή υπό θεραπεία για αρτηριακή υπέρταση. Με βάση τα κριτήρια αυτά λοιπόν καθορίστηκε η ύπαρξη ή όχι Μεταβολικού Συνδρόμου για έκαστη ασθενή, αλλά και το άθροισμα (0 έως 5) των κριτηρίων (παραμέτρων) που πληρούσε κάθε ασθενής, ενώ καθένα από ήδη αναφερθέντα κριτήρια εξετάστηκαν και μεμονωμένα. Επιπλέον, διερευνήθηκαν και άλλα παραδοσιακά χρησιμοποιούμενα (κατηγορικά) κριτήρια καρδιομεταβολικού κινδύνου, τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί στον ορισμό του Μεταβολικού Συνδρόμου από άλλες ομάδες εργασίας και, συγκεκριμένα, διερευνήθηκαν, επιπλέον, η ύπαρξη παχυσαρκίας ($\Delta\text{ΜΣ} > 30$ kg/m²), η ύπαρξη αυξημένης αναλογίας περιμέτρου μέσης/ισχίων ($> 0,85$), ενώ η υπερινσουλιαιμία (αντίσταση στην ινσουλίνη) εξετάστηκε, σε ποσοτική μορφή, με τη χρήση του δείκτη HOMA-IR.

2.7 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της παρούσας μελέτης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των εφαρμογών λογισμικού SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), έκδοση 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), και Stata statistical software package, έκδοση 9.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Για να εξετασθούν αρχικώς τα δεδομένα, πραγματοποιήθηκε συνολική περιγραφική ανάλυση των κατηγορικών και των ποσοτικών μεγεθών της παρούσας μελέτης και σε επόμενες παραγράφους παρουσιάζονται αναλυτικά όλα τα χαρακτηριστικά της συχνότητας, των κεντρικών μέτρων και της κανονικότητας κατανομής τους. Σε βιοχημικές ή ορμονολογικές μετρήσεις που παρατηρήθηκε πρόβλημα στην κανονικότητα της κατανομής των τιμών, δοκιμάσθηκε επιπλέον λογαριθμικός μετασχηματισμός αυτών. Αξίζει να σημειωθεί ότι, λόγω 3 εξαιρετικά ακραίων τιμών (-8,5, -6,5 και 5,43) του T-score για την ΟΜΣΣ, οι οποίες επιβεβαιώθηκαν και σε επόμενες μετρήσεις εντός των αρχείων των συγκεκριμένων ασθενών, οι τιμές (ασθενείς) αυτές εξαιρέθηκαν από την ανάλυση του δείγματος, άρα το συνολικό δείγμα της μελέτης τελικά αποτελείτο από 1025 γυναίκες και οι μετρήσεις που αφορούσαν σε οστική πυκνότητα ΟΜΣΣ πλέον αντιστοιχούσαν σε 951 ασθενείς.

Αρχικά, δοκιμάσθηκε η απλή συσχέτιση των χαρακτηριστικών των ασθενών με το T-score και με δείκτες οστικού μεταβολισμού (αλκαλική φωσφατάση και οστικό κλάσμα αυτής), αλλά και μεταξύ τους, με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Spearman's ρ (για ποσοτικά μεγέθη, λόγω έλλειψης κανονικότητας σε πολλές από τις μεταβλητές) ή Kendall's τ (για διατάξιμα ή κατηγορικά μεγέθη). Επίσης, πραγματοποιήθηκε περιγραφή αλλά και σύγκριση τόσο των κατηγορικών όσο και των ποσοτικών χαρακτηριστικών και μετρήσεων των ασθενών ανά κατηγορία οστικής πυκνότητας («φυσιολογική», «οστεοπενική», «οστεοπορωτική»), τόσο για την ΟΜΣΣ όσο και για το ισχίο, με την δοκιμασία Fisher's exact, για κατηγορικές μεταβλητές, και με τη μέθοδο ανάλυσης διακύμανσης (Analysis of Variation, ANOVA) για ποσοτικές μεταβλητές, ενώ, για όσες ποσοτικές μεταβλητές η κανονικότητα της κατανομής υπήρξε προβληματική, η σύγκριση πραγματοποιήθηκε με τις απαραμετρικές μεθόδους Kruskal-Wallis (για συγκρίσεις ανάμεσα στις τρεις κατηγορίες οστικής πυκνότητας ταυτόχρονα) και Wilcoxon-Mann-Whitney U (για συγκρίσεις ανάμεσα σε δύο κατηγορίες κάθε φορά).

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε απλή γραμμική παλινδρόμηση, με το T-score (ΟΜΣΣ, ισχίου) και το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης (τόσο στην ποσοτική όσο και στην ποσοστιαία μορφή του), που αποτελούσαν τις πιο ειδικές μεταβλητές ενδιαφέροντος ως προς την οστική φυσιολογία, ως εξαρτημένες μεταβλητές, ξεχωριστά για κάθε έναν από τους καταγεγραμμένους παράγοντες (χαρακτηριστικά, μετρήσεις) στο αρχείο των ασθενών. Σε δεύτερο χρόνο, με βάση τα αποτελέσματα της απλής γραμμικής παλινδρόμησης, αλλά και με εφαρμογή ιεραρχικών, ένθετων υποδειγμάτων παλινδρόμησης, χρησιμοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση, συμπεριλαμβάνοντας εκ των προτέρων πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες και παράγοντες που παρέμεναν στατιστικώς σημαντικοί μετά την εισαγωγή τους στο υπόδειγμα (πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες) κατά τη διαδικασία *stepwise* («βήμα-προς-βήμα») (ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα, σωματική άσκηση, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου και, στο τελευταίο «βήμα», λόγω της ιδιαίτερης καρδιομεταβολικής σημασίας και σχέσης με άλλους καρδιομεταβολικούς παράγοντες, προσθήκη ΔΜΣ), εισάγοντας ως τελευταία ανεξάρτητη, κάθε φορά, έκαστη μεταβλητή καρδιομεταβολικού ενδιαφέροντος, ξεχωριστά για κάθε μια εκ των μεταβλητών ενδιαφέροντος (περίμετρος μέσης, περίμετρος ισχίων, αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων, συστολική αρτηριακή πίεση, διαστολική αρτηριακή πίεση, αλκαλική φωσφατάση, οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, λιποπρωτεΐνη (α), απολιποπρωτεΐνη AI, απολιποπρωτεΐνη B100, γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, δείκτης HOMA-IR, ύπαρξη παχυσαρκίας, αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία, αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία, ελλειπτική HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία, αυξημένη περίμετρος μέσης, αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων, αυξημένη αρτηριακή πίεση ή υπό θεραπεία, ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III - αναθεώρηση AHA / NHLBI του 2005 - και άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου). Η ύπαρξη παχυσαρκίας, παράμετρος ενδιαφέροντος με μεγάλη συγγαμικότητα με τον ΔΜΣ, δεν εξετάστηκε στα υποδείγματα του δεύτερου βήματος, στα οποία ο ΔΜΣ είχε ήδη *a priori* προστεθεί.

Η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, αλλά και η σωματική άσκηση χρησιμοποιήθηκαν σε δίτιμη μορφή στα υποδείγματα πολλαπλής παλινδρόμησης («ναι» έναντι «όχι» για το

αλκοόλ, το κάπνισμα - παλαιότερα ή παροντικά - και για την έντονη σωματική άσκηση, δηλαδή για πάνω από 3 ώρες την εβδομάδα), με σκοπό να παραμείνουν τα υποδείγματα φειδωλά, αλλά και με βάση τη σημαντικότητα εκάστης κατηγορίας εκ των προαναφερθέντων κατηγορικών παραγόντων τόσο κατά την απλή γραμμική ανάλυση όσο και κατά την «βήμα-προς-βήμα» διαδικασία. Σε όλα τα υποδείγματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (T-score, οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης) προστέθηκαν οι ίδιοι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, για λόγους ομοιομορφίας. Εκ των προαναφερθέντων προκύπτει ότι ως βασικές ποσοτικές μεταβλητές εκτίμησης της κατάστασης της οστικής υγείας και του οστικού μεταβολισμού των ασθενών της μελέτης θεωρήθηκαν το T-score της μέτρησης οστικής πυκνότητας, είτε στην ΟΜΣΣ είτε στο ισχίο, αλλά και το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης, αφού οι μετρήσεις αυτές αποτέλεσαν τις βασικές εξαρτημένες ποσοτικές μεταβλητές. Ο λόγος που, στην ανάλυση ποσοτικής μορφής, εξετάστηκε το T-score αντί της οστικής πυκνότητας των ασθενών, είναι το ότι η μεταβλητή αυτή παρέχει άμεσα και τη δυνατότητα της κατηγοριοποίησης των ασθενών («φυσιολογική», «οστεοπενική», «οστεοπορωτική»), σύμφωνα με όσα έχουν ήδη αναφερθεί, δίνει δηλαδή επιπλέον την δυνατότητα ενός ποιοτικού διαχωρισμού των ασθενών. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα θεωρούνται στατιστικά ισοδύναμα (θα κατέληγαν σε ακριβώς τις ίδιες P τιμές) εάν χρησιμοποιείτο στην ανάλυση ποσοτικής μορφής η καθαυτό μέτρηση οστικής πυκνότητας, αφού το T-score αποτελεί απλό μαθηματικό μετασχηματισμό της τελευταίας.

Τελικά, σε μια πιο ποιοτική ανάλυση των δεδομένων, δοκιμάσθηκαν υποδείγματα πολλαπλής πολυωνυμικής λογαριθμικής παλινδρόμησης, με την κατηγορία οστικής πυκνότητας («φυσιολογική», «οστεοπενική», «οστεοπορωτική») ως εξαρτημένη μεταβλητή, ξεχωριστά για ΟΜΣΣ και ισχίο, ώστε να προσδιοριστεί η σχέση μεταξύ των μεταβλητών καρδιομεταβολικού ενδιαφέροντος και της πιθανότητας να ανήκει η ασθενής σε συγκεκριμένη κατηγορία οστικής πυκνότητας, αλλά και να εξεταστούν έτεροι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες που πιθανώς υπεισέρχονται στη μεταξύ τους σχέση. Στα ένθετα υποδείγματα πολυωνυμικής λογαριθμικής παλινδρόμησης ακολουθήθηκε παρόμοια ιεραρχική διαδικασία («βήμα-προς-βήμα») με τα υποδείγματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, συμπεριλαμβάνοντας εκ

των προτέρων τους ίδιους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, με τα ίδια «βήματα», για λόγους ομοιομορφίας.

Δεδομένης της σχέσης των μετρήσεων T-score και της αλκαλικής φωσφατάσης (ιδίως του οστικού κλάσματος αυτής) με την οστική φυσιολογία, μεταβλητές που σχετίζονταν θετικά (συντελεστής συσχέτισης, γραμμική παλινδρόμηση) με τις μετρήσεις T-score ή/και αρνητικά με το οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης ή που εμφάνιζαν Odds Ratio (στην λογαριθμιστική παλινδρόμηση) μικρότερο της μονάδας (για κατηγοριοποίηση σε «οστεοπενικές» ή «οστεοπορωτικές» γυναίκες), θεωρήθηκε ότι αντιστοιχούσαν σε πιθανή «προστατευτική» συσχέτιση, ενώ, αντίθετα, πιθανή «επιβαρυντική» συσχέτιση με την οστική φυσιολογία θεωρήθηκε ότι μπορεί να είχαν παράγοντες που σχετίζονταν αρνητικά με τις μετρήσεις T-score ή/και θετικά με το οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης ή που εμφάνιζαν Odds Ratio μεγαλύτερο της μονάδας για κατηγοριοποίηση σε «οστεοπενικές» ή «οστεοπορωτικές» γυναίκες. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι όροι «προστατευτική» και «επιβαρυντική» αναφέρονται σε στατιστική και όχι αιτιολογική συσχέτιση, λόγω του συγχρονικού σχεδιασμού της παρούσας μελέτης, επισημαίνουν δηλαδή, αντίστοιχα, συνύπαρξη ευμένειας ή δυσμένειας (ευνοϊκότερες ή δυσμενέστερες τιμές μετρήσεων ή κατηγορία οστική πυκνότητας) στο σκέλος της οστικής φυσιολογίας με υψηλότερες τιμές παραγόντων (για τις ποσοτικές μετρήσεις) ή με την ύπαρξη συγκεκριμένου χαρακτηριστικού (για τις κατηγορικές παραμέτρους), όπου αυτές οι παράμετροι συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ επίπεδο επιτευχθείσας στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το επίπεδο σφάλματος τύπου I κάτω από 5% (απαιτούμενη P τιμή ελέγχου < 0,05), ωστόσο σημειώνονται όλες οι P τιμές που αντιστοιχούν στους στατιστικούς ελέγχους που πραγματοποιήθηκαν. Με **τονισμένη γραμματοσειρά** αναγράφονται στους πίνακες των αποτελεσμάτων όλα τα αποτελέσματα που αφορούν σε επίπεδο σφάλματος τύπου I με πιθανότητα $\alpha < 10\%$ (P τιμή < 0,10), με το σκεπτικό του ότι και όσα αποτελέσματα βρίσκονται μεταξύ 5% και 10%, προσεγγίζουν αρκετά τη στατιστική σημαντικότητα.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Περιγραφικά

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι συνήθειες τρόπου ζωής, το βασικό ατομικό αναμνηστικό (με έμφαση στο γυναικολογικό ιστορικό) και σωματομετρικές μετρήσεις - μετρήσεις αρτηριακής πίεσης συνοψίζονται στους Πίνακες 3.1.1 και 3.1.2 που ακολουθούν, για τις 1025, συνολικά, ασθενείς της παρούσας μελέτης. Η μέση ηλικία των γυναικών του δείγματος ήταν 53,37 ($\pm 5,736$) έτη, ενώ η μέση ηλικία κατά την εμμηνόπαυση ήταν 48,71 ($\pm 3,918$) έτη. 365 γυναίκες (ποσοστό 35,6% του συνολικού δείγματος) κατά την επίσκεψη στο Ιατρείο (και στιγμή καταγραφής των χαρακτηριστικών τους) βρίσκονταν μετά το πρώτο (από την τελευταία έμμηνο ρύση) αλλά πριν να ολοκληρώσουν το δεύτερο έτος εμμηνόπαυσης, ενώ, αντίθετα, 243 γυναίκες (ποσοστό 23,7%) ήταν ήδη εμμηνοπαυσιακές για παραπάνω από 6 έτη, με μέση διάρκεια εμμηνόπαυσης, κατά τη στιγμή της καταγραφής για τις γυναίκες του συνολικού δείγματος, τα 4,66 ($\pm 5,110$) έτη, ενώ η αναπαραγωγική περίοδος των γυναικών είχε μέση συνολική διάρκεια 35,83 ($\pm 4,151$) έτη για τις γυναίκες του δείγματος. Μόλις 163 γυναίκες (ποσοστό 15,9% του συνολικού δείγματος) ανέφεραν ενασχόληση με (έντονη) σωματική άσκηση για πάνω από 3 ώρες ανά εβδομάδα, 653 γυναίκες (ποσοστό 63,7% του συνολικού δείγματος) δεν είχαν υπάρξει ποτέ καπνίστριες, ενώ μόλις 198 γυναίκες (ποσοστό 19,3% του συνολικού δείγματος) ανέφεραν πτωχή περιεκτικότητα διατροφής σε ασβέστιο (πτωχή κατανάλωση γαλακτοκομικών). 882 γυναίκες είχαν τουλάχιστον έναν τοκετό, με μέση ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό 26,33 ($\pm 5,269$) έτη, ενώ μόλις 68 γυναίκες (6,6%) ανέφεραν διαταραχές στον καταμήνιο κύκλο τους στο παρελθόν (κατά την αναπαραγωγική τους ηλικία). Εκ του λοιπού ιστορικού, 58 γυναίκες (ποσοστό 5,7% του συνολικού δείγματος) είχαν διαγνωσθεί στο παρελθόν ως έχουσες διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, 238 γυναίκες είχαν διαγνωσθεί με οποιαδήποτε διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων (ποσοστό 23,2%), 185 γυναίκες (ποσοστό 18,0%) είχαν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και 191 γυναίκες (ποσοστό 18,6% του συνολικού δείγματος) κατηγοριοποιήθηκαν ως «παχύσαρκες» ($\Delta\text{ΜΣ} >30 \text{ kg/m}^2$).

Στον Πίνακα 3.1.3 σημειώνεται η συχνότητα εμφάνισης καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου (με βάση τις καταγεγραμμένες μετρήσεις και το ατομικό αναμνηστικό), αλλά και του Μεταβολικού Συνδρόμου στο δείγμα, πρωτίστως κατά τους ορισμούς που χρησιμοποιούνται από το NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005). Αξίζει να σημειωθεί ότι 180 μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς (ποσοστό 17,6% του συνολικού δείγματος) διέθεταν τον απαραίτητο αριθμό κριτηρίων κατάταξης στο Μεταβολικό Σύνδρομο, κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005), ενώ, αντίθετα, 375 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ποσοστό 36,6% του συνολικού δείγματος) δεν εμφάνιζαν, κατά την επίσκεψη (και καταγραφή) στο Ιατρείο, κανένα από τα προαναφερθέντα κριτήρια του Μεταβολικού Συνδρόμου.

Για τις 180 μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια κριτηρίων κατάταξης στο Μεταβολικό Σύνδρομο (διέθεταν τουλάχιστον 3 κριτήρια κατάταξης κατά NCEP ATP III - αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005), επιπλέον σημειώνεται η συχνότητα εμφάνισης και το άθροισμα καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, στον Πίνακα 3.1.4, όπου παρατηρούμε ότι η πλειονότητα των ασθενών με Μεταβολικό Σύνδρομο εμφάνιζε ακριβώς 3 κριτήρια κατάταξης (124 γυναίκες, ποσοστό 12,1% του συνολικού δείγματος και 68,9% των ασθενών με Μεταβολικό Σύνδρομο), ενώ πολύ λίγες γυναίκες πληρούσαν και τα 5 κριτήρια του ορισμού του Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (ποσοστό 1,5% του συνολικού δείγματος και 8,3% των ασθενών με Μεταβολικό Σύνδρομο). Εκ των γυναικών με Μεταβολικό Σύνδρομο, η μεγάλη πλειοψηφία πληρούσε τα κριτήρια της αυξημένης περιμέτρου μέσης (160 γυναίκες, ποσοστό 88,9% των ασθενών με Μεταβολικό Σύνδρομο), της αυξημένης αναλογίας περιμέτρου μέσης / ισχίων (135 γυναίκες, ποσοστό 75,0% των ασθενών με Μεταβολικό Σύνδρομο) ή των διαταραχών της αρτηριακής πίεσης (137 γυναίκες, ποσοστό 76,1% των ασθενών με Μεταβολικό Σύνδρομο), μεγάλη ήταν η αναλογία συχνότητας εμφάνισης διαταραχών σχετιζόμενων με τον μεταβολισμό της γλυκόζης (130 γυναίκες, ποσοστό 72,2% των ασθενών με Μεταβολικό Σύνδρομο) και της HDL χοληστερόλης (127 γυναίκες, ποσοστό 70,6% των ασθενών με Μεταβολικό Σύνδρομο), ενώ λιγότερο εκσεσημασμένη ήταν η συχνότητα εμφάνισης διαταραχών σχετιζόμενων με τον μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων (93 γυναίκες, ποσοστό 51,7% των ασθενών με Μεταβολικό Σύνδρομο) και της καθαυτό

παχυσαρκίας, δηλαδή μέτρησης ΔΜΣ >30 kg/m² (79 γυναίκες, ποσοστό 43,9% των ασθενών με Μεταβολικό Σύνδρομο).

Στον Πίνακα 3.1.5 συνοψίζονται, σε ποσοτική μορφή, μετρήσεις που αφορούσαν σε δείκτες οστικού μεταβολισμού, σε λιπίδια και λιποπρωτεΐνες και στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Τέλος, στον Πίνακα 3.1.6 συνοψίζονται οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας, για την ΟΜΣΣ αλλά και το ισχίο, για τις γυναίκες του δείγματος. 951 γυναίκες διέθεταν μέτρηση οστικής πυκνότητας στην ΟΜΣΣ, ενώ 492 διέθεταν μέτρηση οστικής πυκνότητας στο ισχίο. Αξίζει να σημειωθεί ότι, ως προς τις μετρήσεις στην ΟΜΣΣ, η μέση τιμή T-score ήταν -1,09 ($\pm 1,206$) (που αντιστοιχεί στην κατηγορία της οστεοπενίας) και η συχνότερη κατηγορία (ανάλογα με τη μέτρηση οστικής πυκνότητας) ήταν η «φυσιολογική» οστική πυκνότητα (438 ασθενείς, ποσοστό 46,1% των γυναικών που διέθεταν μέτρηση οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ), με δεύτερη συχνότερη κατηγορία την «οστεοπενική» (402 ασθενείς, ποσοστό 42,3%) ενώ «οστεοπορωτικές» χαρακτηρίστηκαν μόλις 111 γυναίκες (ποσοστό 11,7% των γυναικών με μέτρηση οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ). Σχετικά με τις μετρήσεις στο ισχίο, η μέση τιμή T-score ήταν λίγο χαμηλότερη από την αντίστοιχη της ΟΜΣΣ, φθάνοντας το -1,40 ($\pm 1,082$) (που επίσης αντιστοιχεί στην κατηγορία της οστεοπενίας) ενώ η συχνότερη κατηγορία ήταν επίσης η «φυσιολογική» οστική πυκνότητα (163 ασθενείς, ποσοστό 43,2% των γυναικών που διέθεταν μέτρηση οστικής πυκνότητας ισχίου), με δεύτερη συχνότερη κατηγορία την «οστεοπενική» (256 ασθενείς, ποσοστό 38,2%), ενώ «οστεοπορωτικές» ήταν οι λιγότερες, επίσης, γυναίκες (73 γυναίκες, ποσοστό 18,6% των γυναικών με μέτρηση οστικής πυκνότητας ισχίου).

Σχετικά με την κανονικότητα της κατανομής των ποσοτικών μετρήσεων (όπως απεικονίζεται στους Πίνακες Π1 και Π2 του Παραρτήματος), οι περισσότερες μετρήσεις που αφορούσαν σε χρονικές περιόδους (ηλικία, ηλικία στην εμμηνόπαυση, διάρκεια και έτη εμμηνόπαυση, πακέτα επί έτη καπνίσματος, ηλικία εμμηναρχής, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου), αλλά και στοιχεία εκ του βασικού γυναικολογικού ιστορικού, όπως επίσης και πολλές σωματομετρικές και βιοχημικές μετρήσεις παρουσίαζαν πρόβλημα κανονικότητας στην κατανομή των τιμών τους (P τιμή < 0,05). Ειδικά για τις βιοχημικές μετρήσεις που παρουσίαζαν εκσεσημασμένη λοξότητα (skewness) επιχειρήθηκε λογαριθμικός μετασχηματισμός που

βελτίωσε σαφώς την κανονικότητα της κατανομής, όπως φαίνεται από την βελτίωση (αύξηση) των P τιμών (Πίνακας Π2 του Παραρτήματος), οπότε χρησιμοποιήθηκαν στην περαιτέρω στατιστική ανάλυση και με την λογαριθμική τους μορφή. Αξίζει να τονισθεί ότι, τόσο οι μετρήσεις οστικής πυκνότητας, όσο και οι μετρήσεις που αφορούσαν στο οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης, δεν παρουσιάζαν πρόβλημα στην κανονικότητα της κατανομής τους, γεγονός σημαντικό για την περαιτέρω εξέτασή τους ως εξαρτημένες μεταβλητές σε μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης. Εξάλλου, λόγω των προβλημάτων κανονικότητας πολλών εκ των ποσοτικών μεταβλητών ενδιαφέροντος, όπως προαναφέρθηκε, προτιμήθηκαν μη-παραμετρικοί συντελεστές συσχέτισης των ποσοτικών μεταβλητών.

Πίνακας 3.1.1. Δημογραφικές παράμετροι, συνήθειες τρόπου ζωής, βασικό γυναικολογικό ιστορικό (N=1025)

Παράμετρος	μέση τιμή (τυπική απόκλιση) ή N (%)	εύρος τιμών
Ηλικία (έτη)	53,37 (5,736)	41 έως 80
Ηλικία στην εμμηνόπαυση (έτη)	48,71 (3,918)	40 έως 60
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (έτη)	4,66 (5,110)	1 έως 32
Ηλικία εμμηναρχής (έτη)	12,87 (1,382)	8 έως 18
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (έτη)	35,83 (4,151)	24 έως 48
Τοκετοί (αριθμός)	1,80 (0,973)	0 έως 8
Αποβολές (αριθμός)	0,45 (0,863)	0 έως 7
Αποξέσεις (αριθμός)	1,54 (2,095)	0 έως 21
Ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό (έτη) (N=882)*	26,33 (5,269)	15 έως 48
Διάρκεια θηλασμού (μήνες)	5,11 (7,031)	0 έως 80
Λήψη αντισυλληπτικών	105 (10,2)	-
Διαταραχές καταμήνιου κύκλου	68 (6,6)	-
Κατηγορία διάρκειας εμμηνόπαυσης	1-2 έτη	365 (35,6)
	2-3 έτη	149 (14,5)
	3-6 έτη	268 (26,1)
	>6 έτη	243 (23,7)
Επίπεδο Εκπαίδευσης	αγράμματη	8 (0,8)
	πρωτοβάθμια	201 (19,6)
	δευτεροβάθμια	424 (41,4)
	τριτοβάθμια	392 (38,2)
Σωματική άσκηση	καθόλου	368 (35,9)
	<1 ώρα / εβδομάδα	158 (15,4)
	1-3 ώρες / εβδομάδα	336 (32,8)
	>3 ώρες / εβδομάδα	163 (15,9)
Κατανάλωση αλκοόλ	καθόλου	613 (59,8)
	περιστασιακά	371 (36,2)
	καθημερινά	41 (4,0)
Κάπνισμα	όχι	653 (63,7)
	ναι	303 (29,6)
	παλαιότερα	69 (6,7)
Πακέτα επί έτη καπνίσματος (pack x years)	6,50 (13,197)	0 έως 120
Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή	πτωχή	198 (19,3)
	μέτρια	637 (62,1)
	πλούσια	190 (18,5)

* σημειώνεται για τις 882 ασθενείς που είχαν πραγματοποιήσει τουλάχιστον έναν τοκετό

Πίνακας 3.1.2. Ιστορικό και βασικές μετρήσεις σχετικά με παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου ασθενών (N=1025)

Παράμετρος		μέση τιμή (τυπική απόκλιση) ή N (%)	εύρος τιμών
Ιστορικό διαταραχής του μεταβολισμού γλυκόζης	IFG	20 (2,0)	-
	IGT	3 (0,3)	-
	ΣΔτ2	35 (3,4)	-
Ιστορικό διαταραχής του μεταβολισμού λιπιδίων	αμιγής υπερχοληστερολαιμία	210 (20,5)	-
	αμιγής υπερτριγλυκεριδαίμια	9 (0,9)	-
	μικτή διαταραχή	19 (1,9)	-
Θεραπεία σχετική με δυσλιπιδαιμία	λήψη στατίνης	164 (16,0)	-
	λήψη εζετιμίμπης	29 (2,8)	-
	λήψη φιβρατάτης	6 (0,6)	-
	λήψη άλλων (ω3, ορλιστάτη)	15 (1,46)	-
Περίμετρος μέσης (cm)		87,47 (10,874)	60,5 έως 137
Περίμετρος ισχίων (cm)		102,63 (9,796)	72 έως 153
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (Waist-to-hip ratio)		0,85 (0,065)	0,63 έως 1,25
Βάρος (kg)		68,52 (11,668)	42 έως 145
Ύψος (m)		1,61 (0,061)	1,40 έως 1,80
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (kg/m ²)		26,54 (4,454)	17,6 έως 53,9
Κατηγορία ΔΜΣ	φυσιολογική (<25 kg/m ²)	443 (43,2)	-
	υπέρβαρα (25-30 kg/m ²)	391 (38,2)	-
	παχύσαρκα (>30 kg/m ²)	191 (18,6)	-
Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης		185 (18,0)	-
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)		120,64 (15,231)	80 έως 180
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)		77,17 (10,029)	50 έως 110

IFG = Impaired Fasting Glucose, IGT = Impaired Glucose Tolerance, ΣΔτ2 = Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος

Πίνακας 3.1.3. Ύπαρξη παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου στο σύνολο του δείγματος (N=1025)

Παράμετρος	N (%)	
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας (≥ 100 mg/dL) ή υπό θεραπεία για γνωστή σχετική διαταραχή	293 (28,6)	
Αυξημένα τριγλυκερίδια (≥ 150 mg/dL) ή υπό θεραπεία για γνωστή σχετική διαταραχή	144 (14,1)	
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη (<50 mg/dL) ή υπό θεραπεία για γνωστή σχετική διαταραχή	276 (26,9)	
Αυξημένη περιμέτρος μέσης (>88 cm)	441 (43,0)	
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (Waist-to-hip ratio, >0,85)	548 (53,5)	
Παχύσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} > 30$ kg/m ²)	191 (18,6)	
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ($\geq 130/85$ mmHg) ή γνωστή αρτηριακή υπέρταση υπό θεραπεία	308 (30,0)	
	κανένας	375 (36,6)
	ένας	342 (33,3)
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (κατά NCEP ATP III)*	δύο	128 (12,5)
	τρεις	124 (12,1)
	τέσσερεις	41 (4,0)
	πέντε	15 (1,5)
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου [μέση τιμή (τυπική απόκλιση)]*	1,18 (1,240)	
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου (κατά NCEP ATP III)*	180 (17,6)	

* οι παράγοντες Μεταβολικού Συνδρόμου ορίζονται κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

Πίνακας 3.1.4. Ύπαρξη παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου σε ασθενείς με Μεταβολικό Σύνδρομο κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005) (N=180)

Παράμετρος	N (%)	
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας (≥ 100 mg/dL) ή υπό θεραπεία για γνωστή σχετική διαταραχή	130 (72,2)	
Αυξημένα τριγλυκερίδια (≥ 150 mg/dL) ή υπό θεραπεία για γνωστή σχετική διαταραχή	93 (51,7)	
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη (< 50 mg/dL) ή υπό θεραπεία για γνωστή σχετική διαταραχή	127 (70,6)	
Αυξημένη περίμετρος μέσης (> 88 cm)	160 (88,9)	
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (Waist-to-hip ratio, $> 0,85$)	135 (75,0)	
Παχύσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} > 30$ kg/m ²)	79 (43,9)	
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ($\geq 130/85$ mmHg) ή γνωστή αρτηριακή υπέρταση υπό θεραπεία	137 (76,1)	
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (κατά NCEP ATP III)*	τρεις	124 (68,9)
	τέσσερεις	41 (22,8)
	πέντε	15 (8,3)
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου [μέση τιμή (τυπική απόκλιση)]*	3,39 (0,637)	

* οι παράγοντες Μεταβολικού Συνδρόμου ορίζονται κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

Πίνακας 3.1.5. Βασικές βιοχημικές μετρήσεις ενδιαφέροντος (ορού ασθενών) (N=1025)

Παράμετρος	μέση τιμή (τυπική απόκλιση)	εύρος τιμών
Αλκαλική φωσφατάση (IU/L)	84,60 (41,430)	9 έως 325
Σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (IU/L)	41,66 (21,711)	3,6 έως 214,5
Ποσοστιαία σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (%)	53,62 (15,740)	7,5 έως 95
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	228,97 (39,604)	105,0 έως 428
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	99,76 (49,280)	23,0 έως 449
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	59,03 (13,863)	20,6 έως 114,9
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	147,32 (36,692)	33,0 έως 298
Λιποπρωτεΐνη (α) (mg/dL)	24,91 (31,576)	0,08 έως 325
Απολιποπρωτεΐνη A I (mg/dL)	158,51 (35,873)	0,98 έως 305
Απολιποπρωτεΐνη B 100 (mg/dL)	103,15 (29,901)	0,53 έως 213
Ασβέστιο (mg/dL)	9,66 (0,548)	7,94 έως 12,19
Φώσφορος (mg/dL)	3,53 (0,547)	1,70 έως 5,2
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	94,77 (12,677)	54,0 έως 206
Ινσουλίνη νηστείας (μIU/mL)	8,57 (5,844)	1,00 έως 52,3
HbA1c (%)	5,38 (0,587)	4,0 έως 8,3
Δείκτης HOMA-IR	2,08 (1,597)	0,28 έως 13,65

HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

Πίνακας 3.1.6. Μετρήσεις οστικής πυκνότητας και κατηγοριοποίηση ασθενών

Παράμετρος	μέση τιμή (τυπική απόκλιση) ή N (%)	εύρος τιμών
Οστική πυκνότητα ΟΜΣΣ (g/cm ²) (N=951)	0,93 (0,195)	0,32 έως 1,66
T-score ΟΜΣΣ (N=951)	-1,09 (1,206)	-4,82 έως 3,45
Κατηγοριοποίηση οστικής πυκνότητας (ανάλογα με T-score ΟΜΣΣ) (N=951)	φυσιολογική	438 (46,1)
	οστεοπενική	402 (42,3)
	οστεοπορωτική	111 (11,7)
Οστική πυκνότητα ισχίου (g/cm ²) (N=492)	0,82 (0,129)	0,45 έως 1,27
T-score ισχίου (N=492)	-1,40 (1,082)	-4,54 έως 2,39
Κατηγοριοποίηση οστικής πυκνότητας (ανάλογα με T-score ισχίου) (N=492)	φυσιολογική	163 (43,2)
	οστεοπενική	256 (38,2)
	οστεοπορωτική	73 (18,6)
ΟΜΣΣ = Οσφυϊκή Μοίρα Σπονδυλικής Στήλης		

3.2 Συσχετίσεις

Σχετικά με την πιθανή συσχέτιση των βασικών μεταβλητών ενδιαφέροντος οστικής φυσιολογίας, δηλαδή των μετρήσεων T-score και των δεικτών του οστικού μεταβολισμού, μεταξύ τους αλλά και με μεταβλητές που αφορούσαν σε δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά, σε συνήθειες τρόπου ζωής, στο ατομικό αναμνηστικό των ασθενών, σε στοιχεία εκ του ιστορικού σημαντικά για τον τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και σε βιοχημικές μετρήσεις, τα αποτελέσματα αναφέρονται στους Πίνακες 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.2.4 και 3.2.5. Οι Πίνακες 3.2.1, 3.2.2, 3.2.4 και 3.2.5 συνοψίζουν αποτελέσματα συσχετίσεων των βασικών μεταβλητών ενδιαφέροντος οστικής φυσιολογίας με ποσοτικές μεταβλητές (συντελεστής συσχέτισης Spearman's ρ), ενώ στον Πίνακα 3.2.3 συνοψίζονται τα αποτελέσματα συσχετίσεων με κατηγορικές ή διατάξιμες μεταβλητές εκ του ατομικού αναμνηστικού (συντελεστής συσχέτισης Kendall's τ), οι οποίες αντιστοιχούσαν σε χαρακτηριστικά που δεν μπορούσαν να μετρηθούν περισσότερο ποσοτικά. Όλες οι υπόλοιπες συσχετίσεις των βασικών μεταβλητών που περιελήφθησαν στην στατιστική ανάλυση (μεταξύ τους, ανά δύο) παρατίθενται στους Πίνακες Π3 έως Π12 του Παραρτήματος.

Οι μετρήσεις T-score ΟΜΣΣ και ισχίου, όπως αναμενόταν, σχετίζονταν ισχυρά στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους, με θετικό συντελεστή συσχέτισης (μεγαλύτερο T-score ΟΜΣΣ αντιστοιχούσε κατά μέσο όρο σε μεγαλύτερο T-score ισχίου) ($\rho = 0,588$, P τιμή $<0,001$), ενώ επίσης αμφότερα τα T-score σχετίζονταν με τις μετρήσεις που αφορούσαν στη σκελετική ισομορφή της αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP), τόσο σε απόλυτη (IU/L) όσο και σε ποσοστιαία (%) μορφή, με αρνητικό συντελεστή συσχέτισης, δηλαδή σε χαμηλότερο T-score αντιστοιχούσε κατά μέσο όρο υψηλότερη μέτρηση bsALP (για T-score ΟΜΣΣ: ποσοτική bsALP $\rho = -0,230$, P τιμή $<0,001$ και ποσοστιαία bsALP $\rho = -0,194$, P τιμή $<0,001$ - για T-score ισχίου: ποσοτική bsALP $\rho = -0,173$, P τιμή $<0,001$ και ποσοστιαία bsALP $\rho = -0,160$, P τιμή $0,001$). Αξίζει να σημειωθεί, εκ των T-score, ότι μόνο η μέτρηση ΟΜΣΣ σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με την ολική αλκαλική φωσφατάση (ALP), με αρνητικό επίσης συντελεστή συσχέτισης ($\rho = -0,172$, P τιμή $<0,001$). Εκ των μετρήσεων αλκαλικής φωσφατάσης, η ολική ALP σχετιζόταν με τη μέτρηση bsALP σε ποσοτική μορφή, με θετικό συντελεστή συσχέτισης ($\rho = 0,718$, P τιμή

<0,001), αλλά δεν σχετιζόταν σημαντικά με την μέτρηση bsALP σε ποσοστιαία μορφή, ενώ η bsALP σε ποσοτική μορφή σχετιζόταν με την bsALP σε ποσοστιαία μορφή, με επίσης θετικό συντελεστή συσχέτισης ($\rho = 0,642$, P τιμή <0,001). Τα ανωτέρω ευρήματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.2.1.

Σχετικά με τη μονοπαραγοντική συσχέτιση βασικών μεταβλητών ενδιαφέροντος οστικής φυσιολογίας με μεταβλητές που αφορούσαν στο βασικό ιατρικό ιστορικό, στα δημογραφικά στοιχεία και στις συνήθειες του τρόπου ζωής των γυναικών του δείγματος, τα αποτελέσματα συνοψίζονται στους Πίνακες 3.2.2 (ποσοτικές μεταβλητές) και 3.2.3 (διατάξιμες και κατηγορικές μεταβλητές). Οι μετρήσεις T-score ΟΜΣΣ και ισχίου είχαν, αμφότερες, στατιστικά σημαντική αρνητική (επιβαρυντική) συσχέτιση με την ηλικία και τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης (P τιμή <0,001 για όλα τα προαναφερθέντα), ενώ, επιπλέον, η μέτρηση T-score ΟΜΣΣ σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά επιπλέον με την ηλικία εμμηναρχής (P τιμή 0,001, αρνητικός συντελεστής συσχέτισης, επιβαρυντική συσχέτιση), με τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου (P τιμή 0,023, θετικός συντελεστής συσχέτισης, προστατευτική συσχέτιση), με τον αριθμό των αποξέσεων (P τιμή 0,009, θετικός συντελεστής συσχέτισης, προστατευτική συσχέτιση), και με την κατανάλωση αλκοόλ (P τιμή 0,004, θετικός συντελεστής συσχέτισης, προστατευτική συσχέτιση), ενώ η μέτρηση T-score ισχίου σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά επιπλέον με το επίπεδο εκπαίδευσης (P τιμή 0,002, θετικός συντελεστής συσχέτισης, προστατευτική συσχέτιση) και με το κάπνισμα (P τιμή 0,033, θετικός συντελεστής συσχέτισης, προστατευτική συσχέτιση), ενώ είχε μια οριακή (P τιμή 0,054, σχεδόν στατιστικά σημαντική) συσχέτιση με τη σωματική άσκηση (θετικός συντελεστής συσχέτισης, προστατευτική συσχέτιση). Εκ των μετρήσεων αλκαλικής φωσφατάσης, η ολική αλκαλική φωσφατάση σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με την ηλικία (P τιμή 0,003, θετικός συντελεστής συσχέτισης, επιβαρυντική συσχέτιση), με την ηλικία στην εμμηνόπαυση (P τιμή 0,036, θετικός συντελεστής συσχέτισης, επιβαρυντική συσχέτιση), με τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου (P τιμή 0,012, θετικός συντελεστής συσχέτισης, επιβαρυντική συσχέτιση) και οριακά (P τιμή 0,057, σχεδόν στατιστικά σημαντικά) με τη λήψη αντισυλληπτικών (αρνητικός συντελεστής συσχέτισης, προστατευτική συσχέτιση), η ποσοτική μορφή bsALP σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με την ηλικία (P τιμή 0,036, θετικός συντελεστής συσχέτισης,

επιβαρυντική συσχέτιση), με τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης (P τιμή 0,036, θετικός συντελεστής συσχέτισης, επιβαρυντική συσχέτιση), με το επίπεδο εκπαίδευσης (P τιμή 0,048, αρνητικός συντελεστής συσχέτισης), με τη λήψη αντισυλληπτικών (P τιμή 0,002, αρνητικός συντελεστής συσχέτισης, προστατευτική συσχέτιση) και με διαταραχές στον καταμήνιο κύκλο (P τιμή 0,044, αρνητικός συντελεστής συσχέτισης, προστατευτική συσχέτιση), ενώ η ποσοστιαία μορφή bsALP σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά και αρνητικά (προστατευτικά) μόνο με το επίπεδο εκπαίδευσης και με τη λήψη αντισυλληπτικών (P τιμή 0,022 και 0,035, αντίστοιχα).

Σχετικά με τη μονοπαραγοντική συσχέτιση βασικών μεταβλητών ενδιαφέροντος οστικής φυσιολογίας με μεταβλητές που αφορούσαν σε σωματομετρικά χαρακτηριστικά, μετρήσεις αρτηριακής πίεσης και σε παράγοντες του Μεταβολικού Συνδρόμου (αριθμητικά) των γυναικών του δείγματος, τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.2.4. Αμφότερες οι μετρήσεις T-score (ΟΜΣΣ και ισχίου) σχετιζόνταν στατιστικά σημαντικά και θετικά (προστατευτικά) με το βάρος, το ύψος, τον Δείκτη Μάζας Σώματος (P τιμή <0,001 για όλα τα προαναφερθέντα), αλλά και με το αριθμητικό άθροισμα των παραγόντων του Μεταβολικού Συνδρόμου (P τιμή 0,033 και 0,006, αντίστοιχα για T-score ΟΜΣΣ και για T-score ισχίου), ενώ οι μετρήσεις T-score ισχίου σχετιζόνταν επιπλέον στατιστικά σημαντικά και θετικά (προστατευτικά) με την περίμετρο της μέσης (P τιμή 0,037), την περίμετρο των ισχίων (P τιμή 0,005), αλλά και με την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005) (P τιμή <0,001). Οι μετρήσεις της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης σχετιζόνταν στατιστικά σημαντικά και θετικά (επιβαρυντικά) με τις περισσότερες μετρήσεις που αφορούσαν σε σωματομετρικά χαρακτηριστικά (περίμετρο μέσης, περίμετρο ισχίων, βάρος, ύψος, Δείκτη Μάζας Σώματος με P τιμή 0,002, 0,009, <0,001, 0,002, <0,001, αντίστοιχα), με τις μετρήσεις συστολικής (P τιμή 0,002) και διαστολικής (P τιμή 0,015) αρτηριακής πίεσης και με το αριθμητικό άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (P τιμή <0,001), όπως επίσης και με την ύπαρξη του Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005) (P τιμή <0,001). Ωστόσο, οι μετρήσεις ποσοτικής μορφής bsALP σχετιζόνταν στατιστικά σημαντικά και θετικά (επιβαρυντικά) μόνο με την περίμετρο μέσης (P τιμή 0,023) και την περίμετρο ισχίων (P τιμή 0,022), ενώ σε ποσοστιαία μορφή οι μετρήσεις bsALP σχετιζόνταν

στατιστικά σημαντικά και αρνητικά (προστατευτικά) με το βάρος και τον Δείκτη Μάζας Σώματος (P τιμή 0,025 και 0,015, αντίστοιχα).

Σχετικά με τη μονοπαραγοντική συσχέτιση βασικών μεταβλητών ενδιαφέροντος οστικής φυσιολογίας με μεταβλητές που αφορούσαν σε βιοχημικές μετρήσεις των γυναικών του δείγματος, τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.2.5. Αμφότερες οι μετρήσεις T-score (ΟΜΣΣ, ισχίου) σχετίζονταν στατιστικά σημαντικά και θετικά (προστατευτικά) με τις μετρήσεις ινσουλίνης νηστείας (P τιμή 0,029 και 0,032, για T-score ΟΜΣΣ και ισχίου, αντίστοιχα) και με τον δείκτη HOMA-IR (P τιμή 0,015 και 0,032, για T-score ΟΜΣΣ και ισχίου, αντίστοιχα), ενώ οι μετρήσεις T-score ΟΜΣΣ σχετίζονταν επιπλέον στατιστικά σημαντικά και αρνητικά (επιβαρυντικά) με τις μετρήσεις HDLc (P τιμή 0,023). Οι μετρήσεις ολικής αλκαλικής φωσφατάσης σχετίζονταν στατιστικά σημαντικά και θετικά (επιβαρυντικά) με τις μετρήσεις τριγλυκεριδίων (P τιμή <0,001), LDLc (P τιμή 0,019), ApoB100 (P τιμή <0,001), γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας (P τιμή <0,001 σε αμφότερα), HbA1c (P τιμή 0,040) και με τον δείκτη HOMA-IR (P τιμή <0,001), ενώ εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση με τις μετρήσεις HDLc (P τιμή 0,003) και ApoAI (P τιμή <0,001). Οι μετρήσεις της ποσοτικής μορφής bsALP σχετίζονταν στατιστικά σημαντικά και θετικά (επιβαρυντικά) με τις μετρήσεις ολικής χοληστερόλης (P τιμή 0,013), τριγλυκεριδίων (P τιμή <0,001), LDLc (P τιμή <0,001), ApoB100 (P τιμή <0,001), γλυκόζης νηστείας (P τιμή 0,009), ινσουλίνης νηστείας (P τιμή <0,001) και με τον δείκτη HOMA-IR (P τιμή <0,001), ενώ σχετιζόταν οριακά (σχεδόν στατιστικά σημαντικά) και αρνητικά (προστατευτικά) με τις μετρήσεις HDLc (P τιμή 0,051). Τέλος, οι μετρήσεις σε ποσοστιαία μορφή της bsALP σχετίζονταν στατιστικά σημαντικά και θετικά (επιβαρυντικά) μόνο με τις μετρήσεις ολικής χοληστερόλης (P τιμή 0,025) και LDLc (P τιμή 0,003), ενώ σχετίζονταν στατιστικά σημαντικά και αρνητικά (προστατευτικά) με τις μετρήσεις φωσφόρου (P τιμή 0,031) και HbA1c (P τιμή 0,010).

Πίνακας 3.2.1. Συσχετίσεις μεταβλητών (μετρήσεις οστικής πυκνότητας και αλκαλικής φωσφατάσης, μεταξύ τους) με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman's ρ (N=1025, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετρος		T-score ΟΜΣΣ (N=951)	T-score ισχίου (N=492)	ALP (IU/L)	bsALP (IU/L)
T-score ισχίου (N=492)	ρ	0,588*			
	P τιμή	<0,001			
ALP (IU/L)	ρ	-0,172	-0,072		
	P τιμή	<0,001	0,114		
bsALP (IU/L)	ρ	-0,230	-0,173	0,718	
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	
ποσοστό bsALP (%)	ρ	-0,194	-0,160	0,009	0,642
	P τιμή	<0,001	0,001	0,806	<0,001

ΟΜΣΣ = Οσφυϊκή Μοίρα Σπονδυλικής Στήλης, ALP = αλκαλική φωσφατάση, bsALP = σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης
 * αναφέρεται στις 418 ασθενείς που είχαν μετρήσεις T-score και στα δύο ανατομικά σημεία (ΟΜΣΣ, ισχίο)

Πίνακας 3.2.2. Συσχετίσεις μεταβλητών (δημογραφικά, εκ του βασικού ιστορικού) με μετρήσεις οστικής πυκνότητας (ΟΜΣΣ, ισχίου) και αλκαλικής φωσφατάσης με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman's ρ (N=1025, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετρος		T-score ΟΜΣΣ (N=951)	T-score ισχίου (N=492)	ALP (IU/L)	bsALP (IU/L)	ποσοστό bsALP (%)
Ηλικία (έτη)	ρ	-0,224	-0,300	0,093	0,074	0,007
	P τιμή	<0,001	<0,001	0,003	0,036	0,850
Ηλικία στην εμμηνόπαυση (έτη)	ρ	0,043	0,002	0,067	0,044	-0,021
	P τιμή	0,185	0,970	0,036	0,205	0,548
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (έτη)	ρ	-0,310	-0,347	0,059	0,074	0,050
	P τιμή	<0,001	<0,001	0,062	0,036	0,159
Πακέτα επί έτη καπνίσματος (pack x years)	ρ	0,019	0,078	-0,016	-0,041	-0,017
	P τιμή	0,569	0,089	0,627	0,262	0,648
Ηλικία εμμηναρχής (έτη)	ρ	-0,107	-0,076	-0,051	0,013	0,051
	P τιμή	0,001	0,095	0,108	0,696	0,152
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (έτη)	ρ	0,073	0,026	0,079	0,041	-0,030
	P τιμή	0,023	0,552	0,012	0,238	0,384
Τοκετοί	ρ	0,060	0,045	-0,021	0,008	0,013
	P τιμή	0,068	0,326	0,522	0,812	0,709
Αποβολές	ρ	-0,022	0,063	-0,045	-0,015	0,003
	P τιμή	0,521	0,182	0,181	0,681	0,930
Αποξέσεις	ρ	0,089	0,041	-0,033	-0,041	-0,033
	P τιμή	0,009	0,377	0,315	0,264	0,363
Ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό (N=882)*	ρ	-0,038*	0,050*	0,025	0,001	-0,049
	P τιμή	0,276	0,304	0,471	0,976	0,195
Διάρκεια θηλασμού	ρ	0,039	0,021	-0,019	-0,022	-0,012
	P τιμή	0,239	0,649	0,556	0,539	0,742

ΟΜΣΣ = Οσφυϊκή Μοίρα Σπονδυλικής Στήλης, ALP = αλκαλική φωσφατάση, bsALP = σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης

* 882 ασθενείς είχαν πραγματοποιήσει τουλάχιστον έναν τοκετό, 813 εκ των οποίων είχαν μέτρηση T-score ΟΜΣΣ και 421 εκ των οποίων είχαν μέτρηση T-score ισχίου

Πίνακας 3.2.3. Συσχετίσεις μεταβλητών (διατάξιμες και κατηγορικές μεταβλητές, εκ του βασικού ιστορικού) με μετρήσεις οστικής πυκνότητας (ΟΜΣΣ, ισχίου) και αλκαλικής φωσφατάσης με τον συντελεστή συσχέτισης Kendall's τ (N=1025, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετροι		T-score ΟΜΣΣ (N=951)	T-score ισχίου (N=492)	ALP (IU/L)	bsALP (IU/L)	ποσοστό bsALP (%)
Επίπεδο εκπαίδευσης *	τ	0,045	0,113	-0,040	-0,058	-0,067
	P τιμή	0,099	0,002	0,130	0,048	0,022
Σωματική άσκηση*	τ	0,045	0,065	-0,028	-0,037	-0,029
	P τιμή	0,067	0,054	0,237	0,162	0,269
Κατανάλωση αλκοόλ *	τ	0,076	0,043	-0,024	-0,023	-0,016
	P τιμή	0,004	0,234	0,360	0,428	0,568
Κάπνισμα (ναι / όχι) *	τ	0,016	0,079	-0,013	-0,011	0,020
	P τιμή	0,555	0,033	0,631	0,712	0,496
Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή *	τ	0,014	0,046	0,002	-0,005	0,018
	P τιμή	0,582	0,187	0,930	0,854	0,516
Λήψη αντισυλληπτικών (ναι / όχι) *	τ	0,062	0,038	-0,050	-0,091	-0,061
	P τιμή	0,019	0,299	0,057	0,002	0,035
Διαταραχές καταμήνιου κύκλου (ναι / όχι) *	τ	0,035	0,007	-0,012	-0,070	-0,056
	P τιμή	0,282	0,858	0,717	0,044	0,105

ΟΜΣΣ = Οσφυϊκή Μοίρα Σπονδυλικής Στήλης, ALP = αλκαλική φωσφατάση, bsALP = σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης,

*Επίπεδο εκπαίδευσης: διατάξιμη (αγράμματη, πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια, τριτοβάθμια), Σωματική άσκηση: διατάξιμη (καθόλου, <1 ώρα ανά εβδομάδα, 1-3 ώρες ανά εβδομάδα, >3 ώρες ανά εβδομάδα), Κατανάλωση αλκοόλ: διατάξιμη (καθόλου, περιστασιακά, καθημερινά), Κάπνισμα: δίτιμη (όχι = «δεν κάπνιζε ποτέ», ναι = «καπνίζει ή κάπνιζε»), Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή: διατάξιμη (πτωχή, μέτρια, πλούσια), λουπές δίτιμες (ναι / όχι)

Πίνακας 3.2.4. Συσχετίσεις μεταβλητών (σωματομετρικά χαρακτηριστικά, μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, παράγοντες Μεταβολικού Συνδρόμου) με μετρήσεις οστικής πυκνότητας (ΟΜΣΣ, ισχίου) και αλκαλικής φωσφατάσης με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman's ρ (N=1025, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετρος		T-score ΟΜΣΣ (N=951)	T-score ισχίου (N=492)	ALP (IU/L)	bsALP (IU/L)	ποσοστό bsALP (%)
Περίμετρος μέσης (cm)	ρ	0,010	0,115	0,132	0,106	-0,016
	P τιμή	0,824	0,037	0,002	0,023	0,732
Περίμετρος ισχίων (cm)	ρ	0,060	0,153	0,114	0,108	-0,019
	P τιμή	0,192	0,005	0,009	0,022	0,691
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (Waist-to- hip ratio)	ρ	-0,073	-0,038	0,079	0,057	0,028
	P τιμή	0,110	0,492	0,070	0,223	0,553
Βάρος (kg)	ρ	0,240	0,260	0,125	0,052	-0,084
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	0,169	0,025
Ύψος (m)	ρ	0,126	0,173	-0,105	-0,019	0,018
	P τιμή	<0,001	<0,001	0,002	0,607	0,640
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (kg/m ²)	ρ	0,172	0,188	0,179	0,059	-0,091
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	0,117	0,015
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	ρ	-0,050	0,014	0,120	0,078	0,043
	P τιμή	0,223	0,789	0,002	0,070	0,316
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	ρ	0,003	0,048	0,096	0,079	0,010
	P τιμή	0,950	0,351	0,015	0,068	0,810
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (κατά NCEP ATP III) *	ρ	0,071	0,125	0,126	0,037	-0,055
	P τιμή	0,033	0,006	<0,001	0,303	0,123
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου (κατά NCEP ATP III)*	τ **	0,048	0,126	0,104	0,055	-0,009
	P τιμή	0,081	<0,001	<0,001	0,067	0,746

ΟΜΣΣ = Οσφυϊκή Μοίρα Σπονδυλικής Στήλης, ALP = αλκαλική φωσφατάση, bsALP = σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης

* ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

** χρησιμοποιήθηκε συντελεστής Kendall's τ για τις συσχετίσεις (κατηγορική παράμετρος)

Πίνακας 3.2.5. Συσχετίσεις μεταβλητών (βιοχημικές μετρήσεις) με μετρήσεις οστικής πυκνότητας (ΟΜΣΣ, ισχίου) και αλκαλικής φωσφατάσης με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman's ρ (N=1025, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετρος		T-score ΟΜΣΣ (N=951)	T-score ισχίου (N=492)	ALP (IU/L)	bsALP (IU/L)	ποσοστό bsALP (%)
Tchol (mg/dL)	ρ	-0,049	-0,028	0,054	0,087	0,079
	P τιμή	0,130	0,534	0,088	0,013	0,025
TG (mg/dL)	ρ	0,036	0,058	0,222	0,134	-0,006
	P τιμή	0,267	0,201	<0,001	<0,001	0,874
HDLc (mg/dL)	ρ	-0,075	-0,030	-0,096	-0,069	0,005
	P τιμή	0,023	0,508	0,003	0,051	0,893
LDLc (mg/dL)	ρ	-0,035	-0,057	0,075	0,119	0,105
	P τιμή	0,282	0,213	0,019	<0,001	0,003
Lpa (mg/dL)	ρ	-0,052	-0,021	-0,006	0,041	0,039
	P τιμή	0,141	0,663	0,856	0,256	0,280
ApoAI (mg/dL)	ρ	-0,058	0,029	-0,125	-0,041	0,028
	P τιμή	0,095	0,545	<0,001	0,245	0,435
ApoB100 (mg/dL)	ρ	-0,024	0,029	0,123	0,119	0,062
	P τιμή	0,488	0,540	<0,001	<0,001	0,083
Ασβέστιο (mg/dL)	ρ	-0,003	-0,015	0,042	0,035	0,018
	P τιμή	0,920	0,752	0,196	0,318	0,608
Φώσφορος (mg/dL)	ρ	0,018	0,087	0,057	-0,024	-0,078
	P τιμή	0,611	0,067	0,091	0,503	0,031
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	ρ	0,025	0,058	0,118	0,091	0,045
	P τιμή	0,453	0,201	<0,001	0,009	0,203
Ινσουλίνη νηστείας (μIU/mL)	ρ	0,083	0,106	0,208	0,134	0,003
	P τιμή	0,029	0,032	<0,001	<0,001	0,938
HbA1c (%)	ρ	0,085	0,041	0,096	-0,027	-0,127
	P τιμή	0,086	0,495	0,040	0,589	0,010
Δείκτης HOMA-IR	ρ	0,093	0,106	0,209	0,136	0,009
	P τιμή	0,015	0,032	<0,001	<0,001	0,816

ΟΜΣΣ = Οσφυϊκή Μοίρα Σπονδυλικής Στήλης, ALP = αλκαλική φωσφατάση, bsALP = σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης, Tchol = ολική χοληστερόλη, TG = τριγλυκερίδια, HDLc = HDL χοληστερόλη, LDLc = LDL χοληστερόλη, Lpa = Λιποπρωτεΐνη (α), ApoAI = Απολιποπρωτεΐνη AI, ApoB100 = Απολιποπρωτεΐνη B100, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

3.3 Συγκρίσεις ανά κατηγορία οστικής πυκνότητας

Σε μια προσπάθεια περισσότερο ποιοτικής διερεύνησης, ως προς την κατάσταση της οστικής υγείας των γυναικών του δείγματος, και μετά από τον διαχωρισμό τους με βάση τις μετρήσεις T-score ΟΜΣΣ και ισχίου (ξεχωριστά για κάθε ανατομικό σημείο) σε έχουσες «φυσιολογική», «οστεοπενική» ή «οστεοπορωτική» οστική πυκνότητα, πραγματοποιήθηκε σύγκριση όλων των ποσοτικών αλλά και κατηγορικών χαρακτηριστικών (δημογραφικά χαρακτηριστικά, συνήθειες τρόπου ζωής, παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου, βιοχημικές μετρήσεις) μεταξύ των κατηγοριών οστικής πυκνότητας και τα αποτελέσματα συνοψίζονται στους Πίνακες 3.3.1 έως 3.3.8. Η συχνότητα κατανομής (για τις κατηγορικές μεταβλητές) και τα βασικά μέτρα θέσης και διασποράς (σε θηκόγραμμα, για τις ποσοτικές μεταβλητές) των σημαντικότερων συγχυτικών και καρδιομεταβολικών παραγόντων, ανά κατηγορία και ανά ανατομική θέση μέτρησης οστικής πυκνότητας (ΟΜΣΣ, ισχίο), απεικονίζονται στα Γραφήματα Π1 έως Π41 του Παραρτήματος.

Σχετικά με την κατάταξη ανάλογα με τις μετρήσεις T-score ΟΜΣΣ, στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ανάμεσα στις κατηγορίες («φυσιολογική», «οστεοπενική» ή «οστεοπορωτική») παρουσιάστηκε σε σχέση με την κατανάλωση αλκοόλ (P τιμή 0,013, πιθανή προστατευτική συσχέτιση, αφού οι γυναίκες που κατατάσσονταν στη «φυσιολογική» κατηγορία είχαν αυξημένα ποσοστά περιστασιακής ή καθημερινής κατανάλωσης αλκοόλ, ενώ, αντίθετα, οι γυναίκες που κατατάσσονταν στην «οστεοπορωτική» κατηγορία είχαν αυξημένα ποσοστά μηδαμινής κατανάλωσης αλκοόλ, με τα αντίστοιχα ποσοστά στις «οστεοπενικές» γυναίκες να διαβαθμίζονται μεταξύ των άλλων δύο κατηγοριών), με την κατηγορία διάρκειας εμμηνόπαυσης (P τιμή <0,001, πιθανή επιβαρυντική συσχέτιση, με σταδιακά αυξανόμενα ποσοστά σε κατηγορίες μεγαλύτερης διάρκειας εμμηνόπαυσης, κατά τη μετάβαση από «φυσιολογικές» σε «οστεοπενικές» και, ιδίως, σε «οστεοπορωτικές» γυναίκες), καθώς και με τη λήψη αντισυλληπτικών (P τιμή 0,029, πιθανή προστατευτική συσχέτιση, με τις «φυσιολογικές» γυναίκες να εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά λήψης από τις «οστεοπενικές» και, ιδίως, τις «οστεοπορωτικές») (Πίνακας 3.3.1).

Επιπλέον, για την κατάταξη ανάλογα με τις μετρήσεις T-score ΟΜΣΣ, στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση παρουσιάστηκε σε σχέση με την κατηγορία ΔΜΣ (P τιμή <0,001, πιθανή προστατευτική συσχέτιση, με τις «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας γυναίκες να κατατάσσονται περισσότερο στις κατηγορίες της «υπέρβαρης» ή «παχύσαρκης», ενώ, αντίθετα, «οστεοπορωτικές» γυναίκες κατατάσσονταν περισσότερο συχνά στην κατηγορία «φυσιολογικού» ΔΜΣ) αλλά και καθαυτό με την παχυσαρκία (P τιμή <0,001, πιθανή προστατευτική συσχέτιση, με τις γυναίκες «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας να έχουν μεγαλύτερα ποσοστά παχυσαρκίας από τις «οστεοπενικές» και, ιδίως, τις «οστεοπορωτικές»), με το κριτήριο της ελαττωμένης HDLc ή υπό θεραπεία, όπως αυτό ορίζεται για το Μεταβολικό Σύνδρομο κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,007, πιθανή προστατευτική συσχέτιση, αφού οι έχουσες «φυσιολογική» οστική πυκνότητα πληρούσαν συχνότερα το κριτήριο από τις «οστεοπενικές» και, ιδίως, τις «οστεοπορωτικές» γυναίκες), και οριακά με την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,049, πιθανή προστατευτική συσχέτιση, αφού οι έχουσες «φυσιολογική» οστική πυκνότητα πληρούσαν συχνότερα τα κριτήρια κατάταξης στο Μεταβολικό Σύνδρομο από τις «οστεοπενικές» και, ιδίως, τις «οστεοπορωτικές» γυναίκες) (Πίνακας 3.3.3).

Σε σχέση με περισσότερο ποσοτικές μετρήσεις, για την κατάταξη ανάλογα με τις μετρήσεις T-score ΟΜΣΣ, στατιστικά σημαντική και επιβαρυντική διαφοροποίηση παρουσιάστηκε στις τιμές της ηλικίας, διάρκειας εμμηνόπαυσης και ηλικίας εμμηναρχής (P τιμή <0,001, <0,001 και 0,023, αντίστοιχα, με αύξηση της μέσης τιμής τους κατά τη μετάβαση από τη «φυσιολογική» προς την «οστεοπορωτική» κατηγορία) και, επιπλέον, οριακά στατιστικά σημαντική και προστατευτική διαφοροποίηση παρουσιάστηκε στις τιμές διάρκειας αναπαραγωγικής περιόδου (P τιμή 0,049, με ελάττωση της μέσης τιμής κατά τη μετάβαση από τη «φυσιολογική» προς την «οστεοπορωτική» κατηγορία) (Πίνακας 3.3.5). Σε σχέση με σωματομετρικές και βιοχημικές μετρήσεις, στατιστικά σημαντική και προστατευτική διαφοροποίηση παρουσιάστηκε στην περίμετρο ισχίων (P τιμή 0,014, με πολύ μικρότερη μέση τιμή στις «οστεοπορωτικές» γυναίκες), στο βάρος, το ύψος και τον ΔΜΣ (P τιμή <0,001, 0,001 και <0,001, αντίστοιχα, με σταδιακά μειούμενη μέση τιμή κατά τη μετάβαση από τη «φυσιολογική» προς την «οστεοπορωτική» κατηγορία), στην ινσουλίνη νηστείας, τον

λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτής, τον δείκτη HOMA-IR και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτού (P τιμή 0,029, 0,044, 0,015 και 0,034, αντίστοιχα, με μεγαλύτερη μέση τιμή στην «φυσιολογική» κατηγορία σε σχέση με τις άλλες δύο), αλλά και με το αριθμητικό άθροισμα παραγόντων του Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,024, με λιγότερους, κατά μέσο όρο, παράγοντες κατά τη μετάβαση από τη «φυσιολογική» προς την «οστεοπορωτική» κατηγορία), ενώ στατιστικά σημαντική και επιβαρυντική διαφοροποίηση παρουσιάστηκε σε σχέση με όλες τις μετρήσεις αλκαλικής φωσφατάσης (ολική ALP, λογαριθμικός μετασχηματισμός αυτής, bsALP ποσοτική και bsALP ποσοστιαία, P τιμή <0,001 για όλα, με σταδιακώς αυξανόμενη μέση τιμή κατά τη μετάβαση από τη «φυσιολογική» προς την «οστεοπορωτική» κατηγορία) και (οριακά μη σημαντική) σε σχέση με τις τιμές HDLc (ολική P τιμή 0,053, με στατιστικά σημαντική πάντως επιβαρυντική διαφοροποίηση μεταξύ «φυσιολογικής» και «οστεοπορωτικής» κατηγορίας, η δεύτερη εκ των οποίων είχε υψηλότερη μέση τιμή HDLc) (Πίνακας 3.3.7).

Σχετικά με την κατάταξη ανάλογα με τις μετρήσεις T-score ισχίου, στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ανάμεσα στις κατηγορίες («φυσιολογική», «οστεοπενική» ή «οστεοπορωτική») παρουσιάστηκε σε σχέση με το επίπεδο εκπαίδευσης (P τιμή 0,029, πιθανή προστατευτική συσχέτιση, αφού οι γυναίκες που κατατάσσονταν στη «φυσιολογική» κατηγορία είχαν αυξημένα ποσοστά τριτοβάθμιας εκπαίδευσης, ενώ, αντίθετα, οι γυναίκες που κατατάσσονταν στην «οστεοπορωτική» κατηγορία είχαν αυξημένα ποσοστά χαμηλότερων βαθμίδων εκπαίδευσης, με τα αντίστοιχα ποσοστά στις «οστεοπενικές» γυναίκες να διαβαθμίζονται μεταξύ των άλλων δύο κατηγοριών), με τη σωματική άσκηση (P τιμή 0,037, πιθανή προστατευτική συσχέτιση, αφού οι γυναίκες που κατατάσσονταν στη «φυσιολογική» κατηγορία είχαν αυξημένα ποσοστά σωματικής άσκησης άνω των 3 ωρών εβδομαδιαίως, ενώ, αντίθετα, οι γυναίκες που κατατάσσονταν στην «οστεοπορωτική» κατηγορία είχαν ελαττωμένα ποσοστά σωματικής άσκησης άνω των 3 ωρών εβδομαδιαίως, με τα αντίστοιχα ποσοστά στις «οστεοπενικές» γυναίκες να διαβαθμίζονται μεταξύ των άλλων δύο κατηγοριών), με το κάπνισμα (P τιμή 0,046, συνδέθηκε με προστατευτική συσχέτιση, αφού οι γυναίκες που κατατάσσονταν στη «φυσιολογική» κατηγορία είχαν αυξημένα ποσοστά παρουντικού ή παρελθοντικού καπνίσματος σε σχέση με τις «οστεοπορωτικές», με τα

αντίστοιχα ποσοστά στις «οστεοπενικές» γυναίκες να διαβαθμίζονται μεταξύ των άλλων δύο κατηγοριών) και με την κατηγορία διάρκειας εμμηνόπαυσης (P τιμή <0,001, πιθανή επιβαρυντική συσχέτιση, με σταδιακά αυξανόμενα ποσοστά σε κατηγορίες μεγαλύτερης διάρκειας εμμηνόπαυσης, κατά τη μετάβαση από «φυσιολογικές» σε «οστεοπενικές» και, ιδίως, σε «οστεοπορωτικές» γυναίκες) (Πίνακας 3.3.2).

Επιπλέον, για την κατάταξη ανάλογα με τις μετρήσεις T-score ισχίου, στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση παρουσιάστηκε σε σχέση με το ιστορικό αμιγούς υπερχοληστερολαιμίας (P τιμή 0,002, πιθανή επιβαρυντική συσχέτιση, αφού το ποσοστό θετικού ιστορικού αυξανόταν κατά τη μετάβαση από «φυσιολογικές» σε «οστεοπενικές» και, ιδίως, σε «οστεοπορωτικές» γυναίκες), με τη λήψη στατίνης (P τιμή 0,017, πιθανή επιβαρυντική συσχέτιση, αφού το ποσοστό θετικού ιστορικού λήψης αυξανόταν κατά τη μετάβαση από «φυσιολογικές» σε «οστεοπενικές» και, ιδίως, σε «οστεοπορωτικές» γυναίκες), με τη την κατηγορία ΔΜΣ (P τιμή <0,001, πιθανή προστατευτική συσχέτιση, με τις «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας γυναίκες να κατατάσσονται περισσότερο στις κατηγορίες της «παχύσαρκης», ενώ, αντίθετα, «οστεοπορωτικές» γυναίκες κατατάσσονταν περισσότερο συχνά στην κατηγορία «φυσιολογικού» ΔΜΣ) και καθαυτό με την παχυσαρκία (P τιμή <0,001, πιθανή προστατευτική συσχέτιση, με τις γυναίκες «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας να έχουν μεγαλύτερα ποσοστά παχυσαρκίας από τις «οστεοπενικές» και, ιδίως, τις «οστεοπορωτικές»), με τα κριτήρια της αυξημένης περιμέτρου μέσης (όπως ορίζεται για το Μεταβολικό Σύνδρομο κατά NCEP ATP III) και αυξημένης αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (δηλαδή πάνω από 0,85) (P τιμή 0,026 και 0,022, αντίστοιχα, πιθανή επιβαρυντική συσχέτιση, αφού οι έχουσες «φυσιολογική» οστική πυκνότητα πληρούσαν λιγότερο συχνά το κριτήριο, ιδίως σε σχέση με τις «οστεοπορωτικές» γυναίκες), με την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,032, πιθανή προστατευτική συσχέτιση, αφού οι έχουσες «φυσιολογική» οστική πυκνότητα πληρούσαν συχνότερα τα κριτήρια κατάταξης στο Μεταβολικό Σύνδρομο από τις «οστεοπενικές» και, ιδίως, τις «οστεοπορωτικές» γυναίκες) (Πίνακας 3.3.4).

Σε σχέση με περισσότερο ποσοτικές μετρήσεις, για την κατάταξη ανάλογα με τις μετρήσεις T-score ισχίου, στατιστικά σημαντική και επιβαρυντική διαφοροποίηση παρουσιάστηκε στις τιμές της ηλικίας, διάρκειας εμμηνόπαυσης και ηλικίας εμμηναρχής (P τιμή <0,001, <0,001 και 0,077, αντίστοιχα, αλλά με την τελευταία να εμφανίζει σημαντικά μεγαλύτερη μέση τιμή στις «οστεοπορωτικές» γυναίκες σε σχέση με τις άλλες δύο κατηγορίες, ενώ στην ηλικία και τη διάρκεια εμμηνόπαυσης παρατηρείτο γενικότερα αύξηση της μέσης τιμής τους κατά τη μετάβαση από τη «φυσιολογική» προς την «οστεοπορωτική» κατηγορία) (Πίνακας 3.3.6).

Σε σχέση με σωματομετρικές και βιοχημικές μετρήσεις, στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση παρουσιάστηκε στην περίμετρο μέσης και ισχίων, αλλά και στην αναλογία αυτών (P τιμή 0,016, 0,016 και 0,020, αντίστοιχα, με σημαντικά μεγαλύτερη μέση τιμή στις «φυσιολογικές» γυναίκες για τις πρώτες δύο και, άρα προστατευτική συσχέτιση, και με σημαντικά υψηλότερη μέση τιμή στις «οστεοπορωτικές» γυναίκες για την αναλογία και, άρα επιβαρυντική συσχέτιση), ενώ σημαντική προστατευτική διαφοροποίηση παρουσιάστηκε στο βάρος, το ύψος και τον ΔΜΣ (P τιμή <0,001, 0,013 και 0,001, αντίστοιχα, με σταδιακώς μειούμενη μέση τιμή κατά τη μετάβαση από τη «φυσιολογική» προς την «οστεοπορωτική» κατηγορία), αλλά και στο αριθμητικό άθροισμα παραγόντων του Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (ολική P τιμή 0,093, αλλά με σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ «φυσιολογικής» και «οστεοπενικής» κατηγορίας, με λιγότερους, κατά μέσο όρο, παράγοντες στην «οστεοπενική» κατηγορία), ενώ στατιστικά σημαντική και επιβαρυντική διαφοροποίηση παρουσιάστηκε σε σχέση με τις μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP ποσοτική και bsALP ποσοστιαία, P τιμή <0,001 και 0,001, αντίστοιχα, με σταδιακώς αυξανόμενη μέση τιμή κατά τη μετάβαση από τη «φυσιολογική» προς την «οστεοπορωτική» κατηγορία) (Πίνακας 3.3.8).

Πίνακας 3.3.1. Κατηγορικές μεταβλητές (δημογραφικά, βασικό ιστορικό) ανά κατηγορία οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ (N=951)

Παράμετρος		N (% επί της κατηγορίας οστικής πυκνότητας)			N (% επί του συνόλου)	P τιμή (Fisher's exact)
		Φυσιολογική (N=438)	Οστεοπενία (N=402)	Οστεοπόρωση (N=111)		
Επίπεδο εκπαίδευσης	αγράμματη	1 (0,22)	5 (1,24)	0 (0,00)	6 (0,63)	0,297
	πρωτοβάθμια	79 (18,04)	81 (20,15)	31 (27,93)	191 (20,08)	
	δευτεροβάθμια	190 (43,38)	162 (40,30)	42 (37,84)	394 (41,43)	
	τριτοβάθμια	168 (38,36)	154 (38,31)	38 (34,23)	360 (37,86)	
Σωματική άσκηση	καθόλου	152 (34,70)	152 (37,81)	47 (42,34)	351 (36,91)	0,568
	<1 ώρα / εβδομάδα	61 (13,93)	62 (15,42)	12 (10,81)	135 (14,20)	
	1-3 ώρες / εβδομάδα	151 (34,47)	134 (33,34)	34 (30,63)	319 (33,54)	
	>3 ώρες / εβδομάδα	74 (16,90)	54 (13,43)	18 (16,22)	146 (15,35)	
Κατανάλωση αλκοόλ	καθόλου	254 (57,99)	235 (58,46)	82 (73,87)	571 (60,04)	0,013
	περιστασιακά	163 (37,22)	156 (38,81)	26 (23,42)	345 (36,28)	
	καθημερινά	21 (4,79)	11 (2,73)	3 (2,70)	35 (3,68)	
Κάπνισμα	όχι	281 (64,16)	248 (61,69)	77 (69,37)	606 (63,72)	0,561
	ναι	128 (29,22)	120 (29,85)	29 (26,13)	277 (29,13)	
	παλαιότερα	29 (6,62)	34 (8,46)	5 (4,50)	68 (7,15)	
Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή	Πτωχή	71 (16,21)	82 (20,40)	21 (18,92)	174 (18,30)	0,413
	Μέτρια	286 (65,30)	258 (64,18)	68 (61,26)	612 (64,35)	
	Πλούσια	81 (18,49)	62 (15,42)	22 (19,82)	165 (17,35)	
Κατηγορία διάρκειας εμμηνόπαυσης	1-2 έτη	207 (47,26)	122 (30,35)	12 (10,81)	341 (35,86)	<0,001
	2-3 έτη	69 (15,75)	55 (13,68)	16 (14,41)	140 (14,72)	
	3-6 έτη	101 (23,06)	127 (31,59)	26 (23,42)	254 (26,71)	
	>6 έτη	61 (13,93)	98 (24,38)	57 (51,35)	216 (22,71)	
Λήψη αντισυλληπτικών		51 (11,64)	43 (10,70)	4 (3,60)	98 (10,30)	0,029
Διαταραχές καταμήνιου κύκλου		28 (6,39)	23 (5,72)	10 (9,01)	61 (6,41)	0,604

Πίνακας 3.3.2. Κατηγορικές μεταβλητές (δημογραφικές, βασικό ιστορικό) ανά κατηγορία οστικής πυκνότητας ισχίου (N=492)

Παράμετρος	N (% επί της κατηγορίας οστικής πυκνότητας)			N (% επί του συνόλου)	P τιμή (Fisher's exact)	
	Φυσιολογική (N=163)	Οστεοπενία (N=256)	Οστεοπόρωση (N=73)			
Επίπεδο εκπαίδευσης	αγράμματα	0 (0,00)	3 (1,17)	2 (2,74)	5 (1,02)	0,029
	πρωτοβάθμια	27 (16,56)	51 (19,92)	22 (30,14)	100 (20,33)	
	δευτεροβάθμια	62 (38,04)	103 (40,24)	30 (41,09)	195 (39,63)	
	τριτοβάθμια	74 (45,40)	99 (38,67)	19 (26,03)	192 (39,02)	
Σωματική άσκηση	καθόλου	43 (26,38)	66 (25,78)	16 (21,92)	125 (25,40)	0,037
	<1 ώρα / εβδομάδα	29 (17,79)	51 (19,92)	24 (32,88)	104 (21,14)	
	1-3 ώρες / εβδομάδα	49 (30,06)	88 (34,38)	26 (35,61)	163 (33,13)	
	>3 ώρες / εβδομάδα	42 (25,77)	51 (19,92)	7 (9,59)	100 (20,33)	
Κατανάλωση αλκοόλ	καθόλου	77 (47,24)	133 (51,95)	39 (53,42)	249 (50,61)	0,772
	περιστασιακά	77 (47,24)	113 (44,14)	30 (41,10)	220 (44,72)	
	καθημερινά	9 (5,52)	10 (3,91)	4 (5,48)	23 (4,67)	
Κάπνισμα	όχι	95 (58,28)	166 (64,84)	54 (73,97)	315 (64,02)	0,046
	ναι	47 (28,83)	75 (29,30)	16 (21,92)	138 (28,05)	
	παλαιότερα	21 (12,88)	15 (5,86)	3 (4,11)	39 (7,93)	
Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή	πτωχή	35 (21,48)	70 (27,34)	22 (30,14)	127 (25,82)	0,403
	μέτρια	81 (46,69)	128 (50,00)	32 (43,84)	241 (48,98)	
	πλούσια	47 (28,83)	58 (22,66)	19 (26,03)	124 (25,20)	
Κατηγορία διάρκειας εμμηνόπαυσης	1-2 έτη	71 (43,56)	86 (33,59)	9 (12,33)	166 (33,74)	<0,001
	2-3 έτη	28 (17,18)	28 (10,94)	3 (4,11)	59 (11,99)	
	3-6 έτη	40 (24,54)	69 (26,95)	18 (24,66)	127 (25,81)	
	>6 έτη	24 (14,72)	73 (28,52)	43 (58,90)	140 (28,46)	
Λήψη αντισυλληπτικών		21 (12,88)	30 (11,72)	6 (8,22)	57 (11,59)	0,601
Διαταραχές καταμήνιου κύκλου		14 (8,59)	16 (6,25)	5 (6,85)	35 (7,11)	0,675

Πίνακας 3.3.3. Κατηγορικές μεταβλητές (καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου) ανά κατηγορία οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ (N=951)

Παράμετρος		N (% επί της κατηγορίας οστικής πυκνότητας)			N (% επί του συνόλου)	P τιμή (Fisher's exact)
		Φυσιολογική (N=438)	Οστεοπενία (N=402)	Οστεοπόρωση (N=111)		
Ιστορικό διαταραχής μεταβολισμού γλυκόζης	IFG	10 (2,28)	5 (1,24)	2 (1,80)	17 (1,79)	0,533
	IGT	3 (0,68)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (0,32)	0,347
	ΣΔτ2	15 (3,42)	11 (2,74)	2 (1,80)	28 (2,94)	0,737
Ιστορικό διαταραχής μεταβολισμού λιπιδίων	αμιγής υπερχοληστερολαιμία	76 (17,35)	87 (21,64)	25 (22,52)	188 (19,77)	0,216
	αμιγής υπερτριγλυκεριδαίμια	4 (0,91)	2 (0,50)	0 (0,00)	6 (0,63)	0,729
	μικτή διαταραχή	9 (2,05)	6 (1,49)	2 (1,80)	17 (1,79)	0,782
Θεραπεία σχετική με δυσλιπιδαιμία	λήψη στατίνης	59 (13,47)	69 (17,16)	18 (16,22)	146 (15,35)	0,308
	λήψη εζετιμίμπης	10 (2,28)	10 (2,49)	3 (2,70)	23 (2,42)	0,955
	λήψη φιμπράτης	2 (0,46)	3 (0,75)	1 (0,90)	4 (0,63)	0,609
	άλλα (ω3, ορλιστάτη)	9 (2,05)	5 (1,24)	0 (0,00)	14 (1,47)	0,293
Κατηγορία ΔΜΣ	φυσιολογική (<25 kg/m ²)	166 (37,90)	190 (47,26)	72 (64,87)	428 (45,01)	<0,001
	υπέρβαρη (25-30 kg/m ²)	179 (40,87)	146 (36,32)	34 (30,63)	359 (37,75)	
	παχύσαρκη (>30 kg/m ²)	93 (21,23)	66 (16,42)	5 (4,50)	164 (17,24)	
Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης		79 (18,04)	68 (16,92)	17 (15,32)	164 (17,25)	0,792
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία *		131 (29,91)	106 (26,37)	30 (27,03)	267 (28,08)	0,521
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία *		65 (14,84)	51 (12,69)	14 (12,61)	130 (13,67)	0,638
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία *		130 (29,68)	103 (25,62)	17 (15,32)	250 (26,29)	0,007
Αυξημένη περιμετρος μέσης (>88 cm) *		187 (42,69)	162 (40,30)	32 (28,83)	381 (40,06)	0,234
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85)		212 (48,40)	228 (56,72)	65 (58,56)	505 (53,10)	0,155
Παχύσαρκια (ΔΜΣ >30 kg/m ²)		93 (21,23)	66 (16,42)	5 (4,50)	164 (17,24)	<0,001
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή γνωστή αρτηριακή υπέρταση υπό θεραπεία *		127 (29,00)	116 (28,86)	32 (28,83)	275 (28,92)	0,999
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου *		84 (19,18)	59 (14,68)	11 (9,90)	154 (16,19)	0,049
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου *	κανένας	148 (33,79)	160 (39,80)	49 (44,14)	357 (37,54)	0,324
	ένας	156 (35,61)	130 (32,34)	41 (36,94)	327 (34,39)	
	δύο	50 (11,42)	53 (13,18)	10 (9,01)	113 (11,88)	
	τρεις	58 (13,24)	42 (10,45)	7 (6,31)	107 (11,25)	
	τέσσερεις	20 (4,57)	12 (2,99)	3 (2,70)	35 (3,68)	
	πέντε	6 (1,37)	5 (1,24)	1 (0,90)	12 (1,26)	

IFG = Impaired Fasting Glucose, IGT = Impaired Glucose Tolerance, ΣΔτ2 = Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος

* ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

Πίνακας 3.3.4. Κατηγορικές μεταβλητές (καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου) ανά κατηγορία οστικής πυκνότητας ισχίου (N=492)

Παράμετρος	N (% επί της κατηγορίας οστικής πυκνότητας)			N (% επί του συνόλου)	P τιμή (Fisher's exact)	
	Φυσιολογική (N=163)	Οστεοπενία (N=256)	Οστεοπόρωση (N=73)			
Ιστορικό διαταραχής μεταβολισμού γλυκόζης	IFG	6 (3,68)	4 (1,56)	3 (4,11)	13 (2,64)	0,209
	IGT	2 (1,23)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,41)	0,230
	ΣΔτ2	7 (4,29)	13 (5,08)	1 (1,37)	21 (4,27)	0,460
Ιστορικό διαταραχής μεταβολισμού λιπιδίων	αμιγής υπερχοληστερολαιμία	34 (20,86)	62 (24,22)	31 (42,47)	127 (25,81)	0,002
	αμιγής υπερτριγλυκεριδαμία	2 (1,23)	5 (1,95)	0 (0,00)	7 (1,42)	0,672
	μικτή διαταραχή	6 (3,68)	3 (1,17)	0 (0,00)	9 (1,83)	0,111
Θεραπεία σχετική με δυσλιπιδαιμία	λήψη στατίνης	25 (15,34)	48 (18,75)	23 (31,51)	96 (19,51)	0,017
	λήψη εζετιμίμπης	7 (4,29)	9 (3,52)	3 (4,11)	19 (3,86)	0,853
	λήψη φιβράτης	0 (0,00)	1 (0,39)	0 (0,00)	1 (0,20)	0,999
	άλλα (ω3, ορλιστάτη)	4 (2,45)	5 (1,95)	2 (2,74)	11 (2,24)	0,767
Κατηγορία ΔΜΣ	φυσιολογική (<25 kg/m ²)	47 (28,83)	102 (39,84)	29 (39,73)	178 (36,18)	0,001
	υπέρβαρη (25-30 kg/m ²)	59 (36,20)	100 (39,06)	36 (49,31)	195 (39,63)	
	παχύσαρκη (>30 kg/m ²)	57 (34,97)	54 (21,10)	8 (10,96)	119 (24,19)	
Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης		33 (20,25)	57 (22,57)	11 (15,07)	101 (20,53)	0,412
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία *		60 (36,81)	76 (29,69)	22 (30,14)	158 (32,11)	0,295
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία *		29 (17,79)	33 (12,89)	6 (8,22)	68 (13,82)	0,128
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία *		50 (30,67)	70 (27,34)	20 (27,40)	140 (28,46)	0,744
Αυξημένη περιμέτρος μέσης (>88 cm) *		90 (55,21)	106 (41,40)	43 (58,90)	239 (48,58)	0,026
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85)		92 (56,44)	131 (51,17)	54 (73,97)	277 (56,30)	0,022
Παχύσαρκια (ΔΜΣ >30 kg/m ²)		57 (34,97)	54 (21,10)	8 (10,96)	119 (24,19)	<0,001
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή γνωστή αρτηριακή υπέρταση υπό θεραπεία *		61 (37,42)	96 (37,50)	21 (28,77)	178 (36,18)	0,370
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου *		47 (28,83)	58 (22,66)	10 (13,69)	115 (23,37)	0,032
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου *	κανένας	41 (25,15)	87 (33,98)	20 (27,40)	148 (30,08)	0,086
	ένας	53 (32,52)	75 (29,30)	27 (36,98)	155 (31,50)	
	δύο	22 (13,50)	36 (14,06)	16 (21,92)	74 (15,04)	
	τρεις	27 (16,56)	44 (17,19)	7 (9,59)	78 (15,85)	
	τέσσερις	15 (9,20)	11 (4,30)	3 (4,11)	29 (5,89)	
	πέντε	5 (3,07)	3 (1,17)	0 (0,00)	8 (1,62)	

IFG = Impaired Fasting Glucose, IGT = Impaired Glucose Tolerance, ΣΔτ2 = Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος

* ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

Πίνακας 3.3.5. Ποσοτικές μεταβλητές (δημογραφικά, εκ του βασικού ιστορικού) ανά κατηγορία οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ (N=951, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετρος	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)			P τιμή
	Φυσιολογική (N=438)	Οστεοπενία (N=402)	Οστεοπόρωση (N=111)	
Ηλικία (έτη)	52,00 (4,733)	53,47 (5,552)	56,52 (6,571)	<0,001***
Ηλικία στην εμμηνόπαυση (έτη)	48,74 (3,874)*	48,70 (3,894)	48,13 (3,869)*	0,224
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (έτη)	3,26 (3,740)	4,77 (4,786)	8,40 (6,791)	<0,001***
Πακέτα επί έτη καπνίσματος (pack x years)	5,87 (11,760)	7,08 (13,960)	6,40 (15,708)	0,409
Ηλικία εμμηναρχής (έτη)	12,74 (1,410)**	12,92 (1,246)	13,18 (1,728)	0,023
Τοκετοί (αριθμός)	1,85 (0,943)	1,77 (0,953)	1,78 (1,144)	0,289
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (έτη)	35,99 (4,092)	35,77 (4,109)	34,94 (4,297)**	0,049
Αποβολές (αριθμός)	0,42 (0,802)	0,49 (0,951)	0,40 (0,661)	0,765
Αποξέσεις (αριθμός)	1,65 (2,252)*	1,44 (1,833)	1,46 (2,357)	0,062
Ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό (έτη) (N=813)	26,15 (5,501)	26,55 (5,235)	26,41 (4,719)	0,320
Διάρκεια θηλασμού (μήνες)	5,32 (7,045)	4,83 (7,384)	4,91 (5,463)	0,219

Χρησιμοποιήθηκαν οι στατιστικές δοκιμασίες Kruskal-Wallis και Wilcoxon-Mann-Whitney, λόγω προβλημάτων κανονικότητας στην κατανομή

* (0,05 ≤ P τιμή <0,10) ή ** (0,01 ≤ P τιμή <0,05) ή *** (P τιμή <0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά για τις επιμέρους συγκρίσεις (μεταξύ των ομάδων όπου σημειώνονται). Όταν σημειώνεται μόνο στη στήλη της (συνολικής) P τιμής, όλες οι ομάδες διαφέρουν μεταξύ τους, ενώ όταν σημειώνεται μόνο σε μια ομάδα, αυτή η ομάδα διαφέρει από τις άλλες δύο (με ελάχιστο το επίπεδο σημαντικότητας που αντιστοιχεί στη σημείωση).

Πίνακας 3.3.6. Ποσοτικές μεταβλητές (δημογραφικά, εκ του βασικού ιστορικού) ανά κατηγορία οστικής πυκνότητας ισχίου (N=492, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετρος	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)			P τιμή
	Φυσιολογική (N=163)	Οστεοπενία (N=256)	Οστεοπόρωση (N=73)	
Ηλικία (έτη)	52,62 (4,957)	54,58 (5,560)	59,27 (7,447)	<0,001***
Ηλικία στην εμμηνόπαυση (έτη)	49,27 (4,003)	49,39 (3,766)	49,36 (4,056)	0,990
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (έτη)	3,36 (3,569)	5,20 (5,372)	9,92 (7,571)	<0,001***
Πακέτα επί έτη καπνίσματος (pack x years)	7,17 (12,836)*	7,55 (15,722)	6,80 (16,351)*	0,190
Ηλικία εμμηναρχής (έτη)	12,79 (1,304)	12,83 (1,434)	13,29 (1,409)**	0,077
Τοκετοί (αριθμός)	36,47 (4,279)	36,55 (3,936)	36,06 (4,413)	0,796
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (έτη)	1,86 (0,923)	1,72 (0,974)	1,76 (0,948)	0,342
Αποβολές (αριθμός)	0,45 (0,831)*	0,39 (0,733)	0,31 (0,874)*	0,213
Αποξέσεις (αριθμός)	1,75 (2,790)	1,46 (1,663)	1,07 (1,273)	0,214
Ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό (έτη) (N=421)	26,97 (5,412)	26,46 (5,199)	26,25 (4,899)	0,459
Διάρκεια θηλασμού (μήνες)	5,53 (7,670)	5,18 (8,574)	5,11 (6,624)	0,341

Χρησιμοποιήθηκαν οι στατιστικές δοκιμασίες Kruskal-Wallis και Wilcoxon-Mann-Whitney, λόγω προβλημάτων κανονικότητας στην κατανομή
 * (0,05 ≤ P τιμή <0,10) ή ** (0,01 ≤ P τιμή <0,05) ή *** (P τιμή <0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά για τις επιμέρους συγκρίσεις (μεταξύ των ομάδων όπου σημειώνονται). Όταν σημειώνεται μόνο στη στήλη της (συνολικής) P τιμής, όλες οι ομάδες διαφέρουν μεταξύ τους, ενώ όταν σημειώνεται μόνο σε μια ομάδα, αυτή η ομάδα διαφέρει από τις άλλες δύο (με ελάχιστο το επίπεδο σημαντικότητας που αντιστοιχεί στη σημείωση).

Πίνακας 3.3.7. Ποσοτικές μεταβλητές (σωματομετρικές, βιοχημικές μετρήσεις) ανά κατηγορία οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ (N=951)

Παράμετρος	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)			P τιμή
	Φυσιολογική (N=438)	Οστεοπενία (N=402)	Οστεοπόρωση (N=111)	
Περίμετρος μέσης (cm) ^{KW}	87,02 (10,512)	87,26 (10,782)	84,70 (11,524)	0,284
Περίμετρος ισχίων (cm) ^{KW}	102,84 (9,640)	102,33 (9,793)	98,58 (8,105)***	0,014
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων	0,84 (0,062)	0,85 (0,066)	0,85 (0,073)	0,325
Βάρος (kg) ^{KW}	70,20 (11,639)	67,62 (11,542)	61,53 (8,153)	<0,001***
Ύψος (m) ^{KW}	1,61 (0,059)	1,60 (0,060)	1,58 (0,066)***	0,001
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ^{KW}	26,95 (4,536)	26,17 (4,311)	24,49 (3,244)	<0,001***
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg) ^{KW}	120,45 (15,772)	120,64 (14,911)	119,40 (14,962)	0,880
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg) ^{KW}	77,27 (9,679)	76,73 (10,307)	76,09 (10,215)	0,720
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (IU/L) ^{KW}	78,88 (39,134)***	86,45 (39,838)	91,68 (41,429)	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP	4,27 (0,426)***	4,37 (0,389)	4,41 (0,464)	<0,001
Σκελετική ισομορφή ALP (bsALP) (IU/L)	37,33 (18,238)***	44,75 (21,765)	48,57 (23,918)	<0,001
Ποσοστιαία σκελετική ισομορφή ALP (%)	51,10 (15,786)***	55,89 (15,318)	58,29 (15,631)	<0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	226,21 (38,891)*	229,85 (39,504)	233,27 (41,958)*	0,171
Τριγλυκερίδια (TG) (mg/dL) ^{KW}	100,22 (49,315)*	98,89 (47,021)	93,96 (52,904)*	0,177
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG	4,50 (0,436)*	4,49 (0,435)	4,42 (0,473)*	0,201
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	58,25 (14,251)**	59,41 (13,785)	61,84 (13,157)**	0,053
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	145,88 (36,512)	148,06 (36,816)	149,48 (38,083)	0,556
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (mg/dL) ^{KW}	24,70 (32,136)*	24,33(29,774)	29,04 (40,325)*	0,254
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa	2,67 (1,056)	2,66 (1,089)	2,87 (0,998)	0,256
Απολιποπρωτεΐνη AI (mg/dL)	157,45 (34,913)	158,30 (35,657)	159,28 (42,658)	0,893
Απολιποπρωτεΐνη B100 (mg/dL)	102,56 (30,076)	102,76 (29,150)	105,35 (34,803)	0,724
Ασβέστιο (mg/dL)	9,66 (0,551)	9,67 (0,541)	9,70 (0,567)	0,831
Φώσφορος (mg/dL)	3,53 (0,530)	3,51 (0,561)	3,53 (0,565)	0,882
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL) ^{KW}	94,98 (12,090)	94,17 (12,664)	94,23 (14,447)	0,550
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης	4,54 (0,120)	4,53 (0,122)	4,53 (0,144)	0,511
Ινσουλίνη νηστείας (μIU/mL) ^{KW}	9,01 (5,825)**	8,21 (5,741)	8,24 (6,965)	0,029
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης	2,04 (0,543)**	1,94 (0,537)	1,90 (0,589)	0,044
HbA1c (%)	5,38 (0,552)	5,33 (0,609)	5,27 (0,668)	0,535
Δείκτης HOMA-IR ^{KW}	2,19 (1,563)**	1,97 (1,586)	2,02 (1,947)	0,015
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR	0,59 (0,598)**	0,48 (0,591)	0,44 (0,650)	0,034
Άθροισμα παραγόντων MetS ^{KW}	1,23 (1,254)**	1,08 (1,191)	0,90 (1,094)**	0,024

HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, MetS = Μεταβολικό Σύνδρομο (ορισμός κατά NCEP ATP III, αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

KW: όπου αναφέρεται χρησιμοποιήθηκε στατιστική δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis και Wilcoxon-Mann-Whitney, λόγω προβλημάτων στην κατανομή * (0,05 ≤ P τιμή <0,10) ή ** (0,01 ≤ P τιμή <0,05) ή *** (P τιμή <0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά για τις επιμέρους συγκρίσεις (μεταξύ των ομάδων όπου σημειώνονται). Όταν σημειώνεται μόνο στη στήλη της (συνολικής) P τιμής, όλες οι ομάδες διαφέρουν μεταξύ τους, ενώ όταν σημειώνεται μόνο σε μια ομάδα, αυτή η ομάδα διαφέρει από τις άλλες δύο (με ελάχιστο το επίπεδο σημαντικότητας που αντιστοιχεί στη σημείωση).

Πίνακας 3.3.8. Ποσοτικές μεταβλητές (σωματομετρικές, βιοχημικές μετρήσεις) ανά κατηγορία οστικής πυκνότητας ισχίου (N=492)

Παράμετρος	Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)			P τιμή
	Φυσιολογική (N=163)	Οστεοπενία (N=256)	Οστεοπόρωση (N=73)	
Περίμετρος μέσης (cm) ^{KW}	89,84 (10,954)**	86,53 (11,068)**	89,54 (12,994)	0,016
Περίμετρος ισχίων (cm) ^{KW}	105,11 (10,311)**	101,93 (9,971)	101,95 (11,441)	0,016
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων	0,85 (0,063)	0,84 (0,064)	0,87(0,069)**	0,020
Βάρος (kg) ^{KW}	73,83 (13,300)	69,09 (11,875)	66,04 (13,147)	<0,001**
Ύψος (m) ^{KW}	1,61 (0,056)	1,60 (0,061)	1,58 (0,068)**	0,013
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ^{KW}	28,45 (5,024)***	26,90 (4,507)	26,37 (4,931)	0,001
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg) ^{KW}	120,53 (15,032)	121,62 (15,803)	120,00 (18,682)	0,526
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg) ^{KW}	77,52 (10,495)	77,19 (10,207)	76,25 (11,456)	0,734
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (IU/L) ^{KW}	82,05 (40,136)	81,12 (36,365)	89,57 (47,294)	0,401
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP	4,31 (0,431)	4,31 (0,401)	4,38 (0,456)	0,387
Σκελετική ισομορφία ALP (bsALP) (IU/L)	35,32 (18,278)***	40,04 (17,791)	47,17 (31,383)	<0,001
Ποσοστιαία σκελετική ισομορφία ALP (%)	47,27 (15,165)***	53,19 (15,099)	54,26 (14,115)	0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	227,15 (34,416)	227,79 (42,145)	232,73 (43,502)	0,584
Τριγλυκερίδια (TG) (mg/dL) ^{KW}	103,06 (45,838)	97,67 (47,281)	99,54 (42,111)	0,346
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG	4,54 (0,425)	4,48 (0,433)	4,51 (0,411)	0,369
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	58,03 (12,742)	59,75 (14,634)	58,68 (13,725)	0,461
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	143,90 (32,182)	145,73 (37,148)	151,82 (40,504)	0,301
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (mg/dL) ^{KW}	23,45 (30,121)	25,05 (29,354)	20,88 (19,782)	0,469
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa	2,62 (1,050)	2,75 (0,990)	2,62 (0,981)	0,408
Απολιποπρωτεΐνη AI (mg/dL)	157,69 (28,524)	156,31 (34,423)	155,33 (46,754)	0,884
Απολιποπρωτεΐνη B100 (mg/dL)	102,48 (25,606)	99,56 (29,973)	100,64 (32,870)	0,639
Ασβέστιο (mg/dL)	9,59 (0,498)	9,60 (0,524)	9,66 (0,549)	0,635
Φώσφορος (mg/dL)	3,65 (0,539)	3,61 (0,502)	3,56 (0,451)	0,443
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL) ^{KW}	96,51 (12,770)	95,15 (12,406)	95,19 (11,514)	0,428
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης	4,56 (0,124)	4,54 (0,122)	4,54 (0,118)	0,510
Ινσουλίνη νηστείας (μIU/mL) ^{KW}	8,81 (5,701)	8,60 (6,462)	8,14 (6,120)	0,333
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης	2,01 (0,568)	1,97(0,570)	1,92 (0,561)	0,562
HbA1c (%)	5,44 (0,593)	5,47 (0,626)	5,49 (0,578)	0,918
Δείκτης HOMA-IR ^{KW}	2,17 (1,606)	2,09 (1,746)	2,00 (1,726)	0,326
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR	0,57 (0,625)	0,52 (0,632)	0,47 (0,619)	0,556
Άθροισμα παραγόντων MetS ^{KW}	1,61 (1,420)**	1,31 (1,280)**	1,25 (1,097)	0,093

HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, MetS = Μεταβολικό Σύνδρομο (ορισμός κατά NCEP ATP III, αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

KW: όπου αναφέρεται χρησιμοποιήθηκε στατιστική δοκιμασία κατά Kruskal-Wallis και Wilcoxon-Mann-Whitney, λόγω προβλημάτων στην κατανομή * (0,05 ≤ P τιμή <0,10) ή ** (0,01 ≤ P τιμή <0,05) ή *** (P τιμή <0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά για τις επιμέρους συγκρίσεις (μεταξύ των ομάδων όπου σημειώνονται). Όταν σημειώνεται μόνο στη στήλη της (συνολικής) P τιμής, όλες οι ομάδες διαφέρουν μεταξύ τους, ενώ όταν σημειώνεται μόνο σε μια ομάδα, αυτή η ομάδα διαφέρει από τις άλλες δύο (με ελάχιστο το επίπεδο σημαντικότητας που αντιστοιχεί στη σημείωση).

3.4 Απλή Γραμμική Παλινδρόμηση

Οι μετρήσεις T-score (ΟΜΣΣ, ισχίου) αλλά και σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης (ποσοτική bsALP, ποσοστιαία bsALP) θεωρήθηκαν ως οι περισσότερο αντιπροσωπευτικές μεταβλητές ενδιαφέροντος ως προς την οστική φυσιολογία και τον οστικό μεταβολισμό, για τον λόγο αυτό και εξετάστηκαν, σε ποσοτική μορφή, ως εξαρτημένες μεταβλητές, σε σχέση με κάθε έναν (ξεχωριστά) από τους καταγεγραμμένους παράγοντες (χαρακτηριστικά, μετρήσεις) στα αρχεία των ασθενών με υποδείγματα απλής γραμμικής παλινδρόμησης. Τα αποτελέσματα της απλής γραμμικής παλινδρόμησης συνοψίζονται στους Πίνακες 3.4.1 έως 3.4.8 για τις μετρήσεις T-score και στους Πίνακες 3.4.9 έως 3.4.16 για τις μετρήσεις οστικού κλάσματος αλκαλικής φωσφατάσης. Παράγοντες που σχετίζονταν θετικά (θετικός συντελεστής $\hat{\beta}$) με τις μετρήσεις T-score ή/και αρνητικά με το οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης (αρνητικός συντελεστής $\hat{\beta}$), θεωρήθηκε ότι αντιστοιχούσαν σε πιθανή προστατευτική συσχέτιση, ενώ, αντίθετα, πιθανή επιβαρυντική συσχέτιση με την οστική φυσιολογία θεωρήθηκε ότι μπορεί να είχαν παράγοντες που σχετίζονταν αρνητικά με τις μετρήσεις T-score ή/και θετικά με το οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης. Σημειώνεται ότι όπου αναφέρονται στα επόμενα εδάφια κριτήρια (παράγοντες) ή/και ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου, αυτά ορίζονται κατά NCEP ATP III, σύμφωνα με την αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005.

3.4.1 Απλή Γραμμική Παλινδρόμηση για τις μετρήσεις T-score

Σχετικά με τα αποτελέσματα της απλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις μετρήσεις T-score ΟΜΣΣ, θετικές (προστατευτικές) συσχετίσεις εμφανίζονταν μονοπαραγοντικά με την κατανάλωση αλκοόλ (P τιμή συνολικά 0,004, με θετικό συντελεστή και για την περιστασιακή και για την καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ, σε σχέση με τη μηδαμινή, ενώ εάν η κατανάλωση αλκοόλ κατηγοριοποιούνταν σε «ναι» έναντι «όχι» η συσχέτιση ήταν επίσης θετική για το «ναι» σε σχέση με το «όχι», P τιμή 0,001), με τη λήψη αντισυλληπτικών (P τιμή 0,011), με την κατηγορία ΔΜΣ (P τιμή <0,001, με θετικό συντελεστή και για τις κατηγορίες των «υπέρβαρων»

και των «παχύσαρκων», σε σχέση με τις «φυσιολογικού» ΔΜΣ, αλλά και με την παχυσαρκία σε δίτιμη κατηγοριοποίηση, «ναι» έναντι «όχι», επίσης να παρουσιάζει θετικό συντελεστή και P τιμή 0,001), με το κριτήριο της ελαττωμένης HDLc κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,018) και, ποσοτικά, με τη διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (P τιμή 0,008) και με τις μετρήσεις βάρους, ύψους και ΔΜΣ (P τιμή <0,001 σε όλα τα προαναφερθέντα), ινσουλίνης νηστείας (P τιμή 0,013 για τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτής), με τον δείκτη HOMA-IR (P τιμή 0,011 για τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτού), αλλά και με το άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,027). Οι μετρήσεις T-score ΟΜΣΣ, εξάλλου, μονοπαραγοντικά εμφάνιζαν αρνητικές (επιβαρυντικές) συσχετίσεις με την κατηγορία διάρκειας εμμηνόπαυσης (P τιμή συνολικά <0,001, με όλες τις κατηγορίες άνω των 2 ετών να εμφανίζουν αρνητικό συντελεστή σε σχέση με τις γυναίκες με λιγότερα από 2 έτη εμμηνόπαυση, με την κατηγορία άνω των 6 ετών να εμφανίζει επιπλέον αρνητική διαφοροποίηση από όλες τις άλλες κατηγορίες μη-αναφοράς) και, ποσοτικά, με την ηλικία, την ηλικία στην εμμηνόπαυση και την ηλικία εμμηναρχής (P τιμή <0,001 σε όλα τα προαναφερθέντα) και με τις μετρήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης (ολική και λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτής) και της σκελετικής ισομορφής αυτής (ποσοτικά και ποσοστιαία) (P τιμή <0,001 σε όλα τα προαναφερθέντα) αλλά και της HDLc (P τιμή 0,034). Τα ανωτέρω αποτελέσματα σχετικά με τις μονοπαραγοντικές συσχετίσεις των μετρήσεων T-score ΟΜΣΣ συνοψίζονται στους Πίνακες 3.4.1, 3.4.3, 3.4.5 και 3.4.7.

Σχετικά με τα αποτελέσματα της απλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις μετρήσεις T-score ισχίου, θετικές (προστατευτικές) συσχετίσεις εμφάνιζονταν μονοπαραγοντικά με την εκπαίδευση (P τιμή συνολικά 0,008, με την τριτοβάθμια και τη δευτεροβάθμια εκπαίδευση να έχουν θετικό συντελεστή σε σχέση με την πρωτοβάθμια), με τη σωματική άσκηση (P τιμή συνολικά 0,023, με θετική διαφοροποίηση της κατηγορίας «περισσότερες από 3 ώρες ανά εβδομάδα» σε σχέση με όλες τις υπόλοιπες, διαφορά που παρατηρήθηκε και όταν η σωματική άσκηση κατηγοριοποιήθηκε ως δίτιμη σε «έντονη σωματική άσκηση», δηλαδή «άνω» ή «κάτω» των 3 ωρών την εβδομάδα με P τιμή 0,006), (οριακά μη στατιστικά σημαντικά) με το κάπνισμα (P τιμή 0,051 όταν το κάπνισμα κατηγοριοποιήθηκε δίτιμα ως «κάπνιζε ή καπνίζει» έναντι του «δεν κάπνιζε ποτέ»), με την κατηγορία ΔΜΣ (P τιμή <0,001, με θετικό συντελεστή

για την κατηγορία των «παχύσαρκων», σε σχέση με τις άλλες κατηγορίες ΔΜΣ, αλλά και με την παχυσαρκία σε δίτιμη κατηγοριοποίηση, «ναι» έναντι «όχι», επίσης να παρουσιάζει θετικό συντελεστή και P τιμή 0,001), με το κριτήριο των αυξημένων τριγλυκεριδίων κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,045), με την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,002) και, ποσοτικά, με τον αριθμό αποξέσεων (P τιμή 0,021) και με τις μετρήσεις περιμέτρου ισχίων (P τιμή 0,018), βάρους (P τιμή <0,001), ύψους (P τιμή 0,001) και ΔΜΣ (P τιμή 0,001), αλλά και με το άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,003). Οι μετρήσεις T-score ισχίου, εξάλλου, μονοπαραγοντικά εμφάνιζαν αρνητικές (επιβαρυντικές) συσχετίσεις με την κατηγορία διάρκειας εμμηνόπαυσης (P τιμή συνολικά <0,001, με τις κατηγορίες άνω των 3 ετών να εμφανίζουν αρνητικό συντελεστή σε σχέση με τις γυναίκες με λιγότερα από 2 έτη εμμηνόπαυση, όλες τις κατηγορίες, πλην της αναφοράς, να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους, με κατηγορίες που αντιστοιχούσαν σε μεγαλύτερη διάρκεια εμμηνόπαυσης να εμφανίζουν αρνητικό συντελεστή σε σχέση με κατηγορίες μικρότερης διάρκειας εμμηνόπαυσης) και, ποσοτικά, με την ηλικία, την ηλικία στην εμμηνόπαυση και (οριακά) με την ηλικία εμμηναρχής (P τιμή <0,001, <0,001 και 0,053, αντίστοιχα) και με τις μετρήσεις της σκελετικής ισομορφής της αλκαλικής φωσφατάσης τόσο σε ποσοτική όσο και σε ποσοστιαία μορφή (P τιμή 0,002 και 0,003, αντίστοιχα). Τα ανωτέρω αποτελέσματα σχετικά με τις μονοπαραγοντικές συσχετίσεις των μετρήσεων T-score ισχίου συνοψίζονται στους Πίνακες 3.4.2, 3.4.4, 3.4.6 και 3.4.8.

3.4.2 Απλή Γραμμική Παλινδρόμηση για τις μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης

Σχετικά με τα αποτελέσματα της απλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης σε ποσοτική μορφή, αρνητικές (προστατευτικές) συσχετίσεις εμφανίζονταν μονοπαραγοντικά με τη σωματική άσκηση (P τιμή συνολικά 0,026, με ιδιαίτερα αρνητικό συντελεστή της κατηγορίας «περισσότερες από 3 ώρες ανά εβδομάδα» σε σχέση με όλες τις υπόλοιπες, διαφορά που παρατηρήθηκε και όταν η σωματική άσκηση κατηγοριοποιήθηκε ως δίτιμη σε «έντονη σωματική άσκηση», δηλαδή

«άνω» ή «κάτω» των 3 ωρών την εβδομάδα με P τιμή 0,004), με τη λήψη αντισυλληπτικών (P τιμή 0,006), με διαταραχές στον καταμήνιο κύκλο (P τιμή 0,040) και, ποσοτικά, με τις μετρήσεις HDLc (P τιμή 0,042). Οι μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης σε ποσοτική μορφή, εξάλλου, μονοπαραγοντικά εμφάνιζαν θετικές (επιβαρυντικές) συσχετίσεις με την κατηγορία διάρκειας εμμηνόπαυσης (P τιμή συνολικά 0,011, με τις κατηγορίες 2-3 και 3-6 ετών να εμφανίζουν θετικό συντελεστή σε σχέση με τις γυναίκες με λιγότερα από 2 έτη εμμηνόπαυσης, ενώ η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική για γυναίκες με διάρκεια εμμηνόπαυσης πέραν των 6 ετών σε σύγκριση με γυναίκες με λιγότερα από 2 έτη εμμηνόπαυσης), με την κατηγορία ΔΜΣ (P τιμή 0,064 συνολικά, αλλά θετικός συντελεστής για γυναίκες που ανήκαν στην κατηγορία «παχύσαρκη» σε σχέση με γυναίκες της κατηγορίας «φυσιολογική» και P τιμή 0,019) και την ύπαρξη παχυσαρκίας (P τιμή 0,027), με το κριτήριο της αυξημένης γλυκόζης νηστείας κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,030), με το κριτήριο αυξημένης περιμέτρου μέσης κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,012) και, ποσοτικά, με τις μετρήσεις περιμέτρου μέσης (P τιμή 0,002) και ισχίων (P τιμή 0,003), με τις μετρήσεις ΔΜΣ (P τιμή 0,028), με τις μετρήσεις αλκαλικής φωσφατάσης και λογαριθμικού μετασχηματισμού αυτής (P τιμή <0,001 σε αμφότερα), με τις μετρήσεις ολικής χοληστερόλης (P τιμή 0,042), τριγλυκεριδίων και λογαριθμικού μετασχηματισμού αυτών (P τιμή <0,001 σε αμφότερα), LDLc (P τιμή 0,004), απολιποπρωτεΐνης B100 (P τιμή 0,008), ινσουλίνης νηστείας και λογαριθμικού μετασχηματισμού αυτής (P τιμή <0,001 σε αμφότερα) και με τον δείκτη HOMA-IR και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτού (P τιμή <0,001 σε αμφότερα). Τα ανωτέρω αποτελέσματα σχετικά με τις μονοπαραγοντικές συσχετίσεις των μετρήσεων σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης σε ποσοτική μορφή συνοψίζονται στους Πίνακες 3.4.9, 3.4.11, 3.4.13 και 3.4.15.

Σχετικά με τα αποτελέσματα της απλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης σε ποσοσιαία μορφή, αρνητικές (προστατευτικές) συσχετίσεις εμφανίζονταν μονοπαραγοντικά σε σχέση με τη σωματική άσκηση (P τιμή συνολικά 0,158, αλλά με ιδιαίτερα αρνητικό συντελεστή της κατηγορίας «περισσότερες από 3 ώρες ανά εβδομάδα» ιδίως σε σχέση με την κατηγορία «1-3 ώρες ανά εβδομάδα», ενώ αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε και όταν η σωματική άσκηση κατηγοριοποιήθηκε ως δίτιμη σε «έντονη σωματική άσκηση», δηλαδή «άνω» ή «κάτω» των 3

ωρών την εβδομάδα, με P τιμή 0,042), με τη λήψη αντισυλληπτικών (P τιμή 0,020), με την κατηγορία ΔΜΣ (P τιμή συνολικά 0,063, αλλά με ιδιαίτερα αρνητικό συντελεστή της κατηγορίας «παχύσαρκη» ιδίως σε σχέση την κατηγορία «φυσιολογική») και, ποσοτικά, με τις μετρήσεις βάρους (P τιμή 0,027), ΔΜΣ (P τιμή 0,012), φωσφόρου (P τιμή 0,040) και HbA1c (P τιμή 0,032). Οι μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης σε ποσοστιαία μορφή, εξάλλου, μονοπαραγοντικά εμφάνιζαν θετικές (επιβαρυντικές) συσχετίσεις με την κατηγορία διάρκειας εμμηνόπαυσης (P τιμή συνολικά 0,154, αλλά με ιδιαίτερα θετικό συντελεστή στην κατηγορία των 2-3 ετών σε σχέση με γυναίκες με λιγότερα από 2 έτη εμμηνόπαυσης και P τιμή 0,044, ενώ η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική για συγκρίσεις ανάμεσα στις υπόλοιπες κατηγορίες) και, ποσοτικά, με τις μετρήσεις ολικής χοληστερόλης (P τιμή 0,045) και LDLc (P τιμή 0,002). Τα ανωτέρω αποτελέσματα σχετικά με τις μονοπαραγοντικές συσχετίσεις των μετρήσεων σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης σε ποσοστιαία μορφή συνοψίζονται στους Πίνακες 3.4.10, 3.4.12, 3.4.14 και 3.4.16.

Πίνακας 3.4.1. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με T-score ΟΜΣΣ ως εξαρτημένη μεταβλητή και κατηγορικές μεταβλητές (δημογραφικές, βασικό ιστορικό) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=951)

Παράμετρος (..έναντι «κατηγορίας αναφοράς»)	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή (έναντι κατηγορίας αναφοράς)	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή (συνολικά)	
Επίπεδο εκπαίδευσης (..έναντι «αγράμματη»)	πρωτοβάθμια	0,056*	-1,002 έως 1,115	0,917	0,001	0,279
	δευτεροβάθμια	0,235	-0,815 έως 1,285	0,660		
	τριτοβάθμια	0,270*	-0,780 έως 1,321	0,614		
Σωματική άσκηση (..έναντι «καθόλου»)	<1 ώρα / εβδομάδα	0,081	-0,159 έως 0,322	0,507	0,001	0,342
	1-3 ώρες / εβδομάδα	0,100	-0,084 έως 0,284	0,285		
	>3 ώρες / εβδομάδα	0,211	-0,022 έως 0,445	0,076		
Σωματική άσκηση >1 ώρα / εβδομάδα («ναι» έναντι «όχι»)		0,113	-0,041 έως 0,267	0,079	0,001	0,079
Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)		0,158	-0,055 έως 0,371	0,146	0,001	0,146
Κατανάλωση αλκοόλ (..έναντι «καθόλου»)	περιστασιακά	0,246	0,085 έως 0,408	0,003	0,010	0,004
	καθημερινά	0,412	0,002 έως 0,822	0,049		
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)		0,262	0,105 έως 0,418	0,001	0,011	0,001
Κάπνισμα (..έναντι «όχι»)	ναι	0,073	-0,100 έως 0,246	0,406	0,001	0,531
	παλαιότερα	0,139	-0,166 έως 0,445	0,372		
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)		0,086	-0,074 έως 0,246	0,293	0,001	0,293
Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή (..έναντι «πτωχή»)	μέτρια	0,091	-0,113 έως 0,294	0,382	0,001	0,677
	πλούσια	0,058	-0,199 έως 0,315	0,658		
Κατηγορία διάρκειας εμμηνόπαυσης (..έναντι «1-2 έτη»)	2-3 έτη	-0,295	-0,522 έως -0,068	0,011	0,087	<0,001
	3-6 έτη	-0,444	-0,631 έως -0,256	<0,001		
	> 6 έτη	-0,961***	-1,158 έως -0,764	<0,001		
Λήψη αντισυλληπτικών («ναι» έναντι «όχι»)		0,325	0,073 έως 0,577	0,011	0,006	0,011
Διαταραχές καταμήνιου κύκλου («ναι» έναντι «όχι»)		0,168	-0,208 έως 0,543	0,382	0,001	0,382

* (0,05 ≤ P τιμή < 0,10) ή ** (0,01 ≤ P τιμή < 0,05) ή *** (P τιμή < 0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά στις επιμέρους κατηγορίες (όπου σημειώνονται), πλην των συγκρίσεων με την κατηγορία αναφοράς. Όταν σημειώνεται σε μια μόνο κατηγορία, αυτή διαφέρει από τις υπόλοιπες μη-αναφοράς (σημειώνεται στο ελάχιστο επίπεδο σημαντικότητας).

Πίνακας 3.4.2. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με T-score ισχίου ως εξαρτημένη μεταβλητή και κατηγορικές μεταβλητές (δημογραφικές, βασικό ιστορικό) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=492)

Παράμετρος (..έναντι «κατηγορίας αναφοράς»)	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή (έναντι κατηγορίας αναφοράς)	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R^2	P τιμή (συνολικά)	
Επίπεδο εκπαίδευσης (..έναντι «αγράμματη»)	πρωτοβάθμια	0,480**	-0,495 έως 1,454	0,334	0,008	
	δευτεροβάθμια	0,761	-0,202 έως 1,723	0,121		
	τριτοβάθμια	0,900	-0,063 έως 1,863	0,067		
Σωματική άσκηση (..έναντι «καθόλου»)	<1 ώρα / εβδομάδα	-0,185	-0,467 έως 0,096	0,196	0,023	
	1-3 ώρες / εβδομάδα	-0,022	-0,275 έως 0,231	0,863		
	>3 ώρες / εβδομάδα	0,275**	-0,010 έως 0,559	0,058		
Σωματική άσκηση >1 ώρα / εβδομάδα («ναι» έναντι «όχι»)		0,176	-0,016 έως 0,369	0,073	0,005	0,073
Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)		0,333	0,096 έως 0,571	0,006	0,013	0,006
Κατανάλωση αλκοόλ (..έναντι «καθόλου»)	περιστασιακά	0,171	-0,027 έως 0,369	0,091	0,002	0,232
	καθημερινά	0,026	-0,439 έως 0,490	0,913		
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)		0,157	-0,036 έως 0,350	0,110	0,003	0,110
Κάπνισμα (..έναντι «όχι»)	ναι	0,141	-0,076 έως 0,357	0,203	0,008	0,060
	παλαιότερα	0,405	0,045 έως 0,765	0,028		
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)		0,199	-0,001 έως 0,399	0,051	0,006	0,051
Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή (..έναντι «πτωχή»)	μέτρια	0,152	-0,081 έως 0,385	0,200	0,002	0,222
	πλούσια	0,231	-0,037 έως 0,499	0,091		
Κατηγορία διάρκειας εμμηνόπαυσης (..έναντι «1-2 έτη»)	2-3 έτη	0,004**	-0,299 έως 0,307	0,978	0,115	<0,001
	3-6 έτη	-0,348**	-0,584 έως -0,113	0,004		
	> 6 έτη	-0,896**	-1,126 έως -0,667	<0,001		
Λήψη αντισυλληπτικών («ναι» έναντι «όχι»)		0,137	-0,163 έως 0,436	0,370	0,001	0,370
Διαταραχές καταμήνιου κύκλου («ναι» έναντι «όχι»)		-0,015	-0,428 έως 0,399	0,945	0,001	0,945

* (0,05 ≤ P τιμή < 0,10) ή ** (0,01 ≤ P τιμή < 0,05) ή *** (P τιμή < 0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά στις επιμέρους κατηγορίες (όπου σημειώνονται), πλην των συγκρίσεων με την κατηγορία αναφοράς. Όταν σημειώνεται σε μια μόνο κατηγορία, αυτή διαφέρει από τις υπόλοιπες μη-αναφοράς (σημειώνεται στο ελάχιστο επίπεδο σημαντικότητας).

Πίνακας 3.4.3. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με T-score ΟΜΣΣ ως εξαρτημένη μεταβλητή και κατηγορικές μεταβλητές (καρδιομεταβολικού κινδύνου) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=951)

Παράμετρος (..έναντι «κατηγορίας αναφοράς»)	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή (έναντι κατηγορίας αναφοράς)	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή (συνολικά)	
κατηγορία ΔΜΣ (..έναντι «φυσιολογική (<25 kg/m ²)»)	υπέρβαρη (25-30 kg/m ²) παχύσαρκη (>30 kg/m ²)	0,367	0,185 έως 0,548	<0,001	0,028	<0,001
Παχύσαρκια (ΔΜΣ >30 kg/m ²) («ναι» έναντι «όχι»)		0,357	0,137 έως 0,577	0,001	0,011	0,001
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †		0,056	-0,114 έως 0,227	0,517	0,001	0,517
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †		0,069	-0,154 έως 0,293	0,542	0,001	0,542
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †		0,211	0,037 έως 0,385	0,018	0,004	0,018
Αυξημένη περιμέτρος μέσης («ναι» έναντι «όχι») †		0,115	-0,101 έως 0,331	0,296	0,001	0,296
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85) («ναι» έναντι «όχι»)		-0,138	-0,351 έως 0,075	0,203	0,002	0,203
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή γνωστή αρτηριακή υπέρταση υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †		-0,008	-0,177 έως 0,161	0,926	0,001	0,926
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου («ναι» έναντι «όχι») †		0,204	-0,010 έως 0,418	0,062	0,003	0,062

† ορισμός κριτηρίων και Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

Πίνακας 3.4.4. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με T-score ισχίου ως εξαρτημένη μεταβλητή και κατηγορικές μεταβλητές (καρδιομεταβολικού κινδύνου) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=492)

Παράμετρος (..έναντι «κατηγορίας αναφοράς»)	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή (έναντι κατηγορίας αναφοράς)	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή (συνολικά)	
κατηγορία ΔΜΣ (..έναντι «φυσιολογική (<25 kg/m ²)»)	υπέρβαρη (25-30 kg/m ²) παχύσαρκη (>30 kg/m ²)	0,109***	-0,131 έως 0,349	0,372	0,032	<0,001
		0,540***	0,267 έως 0,813	<0,001		
Παχύσαρκια (ΔΜΣ >30 kg/m ²) («ναι» έναντι «όχι») †		0,483	0,241 έως 0,725	<0,001	0,033	<0,001
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †		0,185	-0,020 έως 0,390	0,077	0,004	0,077
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †		0,284	0,007 έως 0,561	0,045	0,008	0,045
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †		0,067	-0,146 έως 0,280	0,536	0,001	0,536
Αυξημένη περίμετρος μέσης («ναι» έναντι «όχι») †		0,202	-0,038 έως 0,442	0,099	0,005	0,099
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85) («ναι» έναντι «όχι») †		-0,019	-0,261 έως 0,223	0,876	0,003	0,876
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή γνωστή αρτηριακή υπέρταση υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †		0,134	-0,066 έως 0,333	0,188	0,001	0,188
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου («ναι» έναντι «όχι») †		0,362	0,133 έως 0,591	0,002	0,018	0,002

† ορισμός κριτηρίων και Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)
 *** (P τιμή <0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά στις επιμέρους κατηγορίες (όπου σημειώνονται), πλην των συγκρίσεων με την κατηγορία αναφοράς

Πίνακας 3.4.5. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με T-score ΟΜΣΣ ως εξαρτημένη μεταβλητή και ποσοτικές μεταβλητές (δημογραφικά, εκ του βασικού ιστορικού) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=951, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή
Ηλικία (ανά έτος)	-0,052	-0,066 έως -0,039	0,055	<0,001
Ηλικία στην εμμηνόπαυση (ανά έτος)	0,016	-0,004 έως 0,035	0,001	0,121
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	-0,076	-0,090 έως -0,061	0,093	<0,001
Πακέτα επί έτη καπνίσματος (ανά pack x year)	0,001	-0,006 έως 0,006	0,001	0,894
Ηλικία εμμηναρχής (ανά έτος)	-0,100	-0,155 έως -0,044	0,012	<0,001
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (ανά έτος)	0,025	0,006 έως 0,043	0,006	0,008
Τοκετοί (ανά επιπλέον)	0,038	-0,041 έως 0,118	0,001	0,346
Αποβολές (ανά επιπλέον)	-0,034	-0,130 έως 0,061	0,001	0,482
Αποξέσεις (ανά επιπλέον)	0,029	-0,010 έως 0,067	0,001	0,143
Ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό (ανά έτος) (N=813)	-0,006	-0,022 έως 0,009	0,001	0,438
Διάρκεια θηλασμού (ανά μήνα)	0,005	-0,006 έως 0,016	0,001	0,405

Πίνακας 3.4.6. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με T-score ισχίου ως εξαρτημένη μεταβλητή και ποσοτικές μεταβλητές (δημογραφικά, εκ του βασικού ιστορικού) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=492, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή
Ηλικία (ανά έτος)	-0,056	-0,071 έως -0,041	0,097	<0,001
Ηλικία στην εμμηνόπαυση (ανά έτος)	0,004	-0,020 έως 0,029	0,001	0,735
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	-0,067	-0,082 έως -0,051	0,119	<0,001
Πακέτα επί έτη καπνίσματος (ανά pack x year)	-0,001	-0,007 έως 0,006	0,001	0,860
Ηλικία εμμηναρχής (ανά έτος)	-0,068	-0,138 έως 0,001	0,005	0,053
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (ανά έτος)	0,011	-0,012 έως 0,035	0,001	0,333
Τοκετοί (ανά επιπλέον)	0,045	-0,057 έως 0,147	0,001	0,382
Αποβολές (ανά επιπλέον)	0,063	-0,065 έως 0,192	0,001	0,333
Αποξέσεις (ανά επιπλέον)	0,056	0,009 έως 0,104	0,009	0,021
Ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό (ανά έτος) (N=421)	0,009	-0,012 έως 0,029	0,001	0,404
Διάρκεια θηλασμού (ανά μήνα)	-0,002	-0,014 έως 0,011	0,001	0,805

Πίνακας 3.4.7. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με T-score ΟΜΣΣ ως εξαρτημένη μεταβλητή και ποσοτικές μεταβλητές (σωματομετρικές και βιοχημικές μετρήσεις) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=951)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R^2	P τιμή
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	0,001	-0,008 έως 0,011	0,001	0,776
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	0,006	-0,005 έως 0,017	0,001	0,278
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	-0,834	-2,465 έως 0,798	0,001	0,316
Βάρος (ανά kg)	0,023	0,016 έως 0,030	0,048	<0,001
Ύψος (ανά cm)	0,028	0,015 έως 0,042	0,019	<0,001
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (ανά kg/m ²)	0,045	0,026 έως 0,064	0,025	<0,001
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	-0,027	-0,088 έως 0,035	0,001	0,392
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,003	-0,091 έως 0,098	0,001	0,947
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	-0,039	-0,059 έως -0,020	0,016	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP (ανά μονάδα)	-0,454	-0,637 έως -0,270	0,024	<0,001
Σκελετική ισομορφή ALP (bsALP) (ανά IU/L)	-0,012	-0,016 έως -0,008	0,043	<0,001
Ποσοστιαία σκελετική ισομορφή ALP (ανά %)	-0,014	-0,019 έως -0,009	0,033	<0,001
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,015	-0,035 έως 0,004	0,001	0,124
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	0,006	-0,010 έως 0,022	0,001	0,446
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG (ανά μονάδα)	0,106	-0,069 έως 0,281	0,001	0,236
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,060	-0,115 έως -0,004	0,003	0,034
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,010	-0,031 έως 0,011	0,001	0,332
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (ανά 10 mg/dL)	-0,001	-0,027 έως 0,024	0,001	0,913
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa (ανά μονάδα)	-0,044	-0,122 έως 0,034	0,001	0,270
Απολιποπρωτεΐνη AI (ανά 10 mg/dL)	-0,005	-0,028 έως 0,017	0,001	0,640
Απολιποπρωτεΐνη B100 (ανά 10 mg/dL)	-0,002	-0,030 έως 0,025	0,001	0,862
Ασβέστιο (ανά mg/dL)	-0,027	-0,170 έως 0,117	0,001	0,713
Φώσφορος (ανά mg/dL)	0,011	-0,136 έως 0,159	0,001	0,880
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	0,016	-0,044 έως 0,077	0,001	0,596
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης (ανά μονάδα)	0,244	-0,374 έως 0,861	0,001	0,439
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	0,141	-0,011 έως 0,294	0,003	0,069
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης (ανά μονάδα)	0,209	0,045 έως 0,373	0,008	0,013
HbA1c (ανά %)	0,147	-0,048 έως 0,341	0,003	0,139
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,049	-0,007 έως 0,105	0,002	0,087
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,196	0,046 έως 0,345	0,008	0,011
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπλέον)*	0,074	0,008 έως 0,139	0,005	0,027

HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
* ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

Πίνακας 3.4.8. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με T-score ισχίου ως εξαρτημένη μεταβλητή και ποσοτικές μεταβλητές (σωματομετρικές και βιοχημικές μετρήσεις) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=492)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R^2	P τιμή
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	0,009	-0,002 έως 0,019	0,005	0,096
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	0,014	0,002 έως 0,025	0,014	0,018
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	-0,360	-2,205 έως 1,485	0,001	0,701
Βάρος (ανά kg)	0,020	0,012 έως 0,028	0,051	<0,001
Ύψος (ανά cm)	0,030	0,013 έως 0,047	0,026	0,001
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (ανά kg/m ²)	0,038	0,017 έως 0,060	0,025	0,001
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	-0,006	-0,075 έως 0,063	0,001	0,859
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,044	-0,061 έως 0,148	0,001	0,415
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	-0,017	-0,042 έως 0,007	0,002	0,167
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP (ανά μονάδα)	-0,178	-0,409 έως 0,053	0,002	0,131
Σκελετική ισομορφή ALP (bsALP) (ανά IU/L)	-0,008	-0,013 έως -0,003	0,021	0,002
Ποσοστιαία σκελετική ισομορφή ALP (ανά %)	-0,011	-0,018 έως -0,004	0,018	0,003
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,006	-0,030 έως 0,018	0,001	0,639
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	0,015	-0,006 έως 0,036	0,002	0,149
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG (ανά μονάδα)	0,157	-0,068 έως 0,382	0,001	0,170
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,021	-0,090 έως 0,048	0,001	0,554
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,016	-0,043 έως 0,010	0,001	0,225
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (ανά 10 mg/dL)	0,010	-0,027 έως 0,046	0,002	0,594
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa (ανά μονάδα)	-0,021	-0,123 έως 0,082	0,001	0,692
Απολιποπρωτεΐνη AI (ανά 10 mg/dL)	0,014	-0,016 έως 0,044	0,001	0,352
Απολιποπρωτεΐνη B100 (ανά 10 mg/dL)	0,016	-0,020 έως 0,051	0,001	0,381
Ασβέστιο (ανά mg/dL)	-0,102	-0,290 έως 0,086	0,001	0,285
Φώσφορος (ανά mg/dL)	0,166	-0,033 έως 0,365	0,004	0,101
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	0,038	-0,040 έως 0,115	0,001	0,337
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης (ανά μονάδα)	0,398	-0,386 έως 1,183	0,001	0,319
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	0,097	-0,073 έως 0,268	0,001	0,264
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης (ανά μονάδα)	0,136	-0,049 έως 0,320	0,003	0,149
HbA1c (ανά %)	0,108	-0,110 έως 0,325	0,001	0,330
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,033	-0,029 έως 0,095	0,001	0,298
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,125	-0,043 έως 0,293	0,003	0,143
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπλέον)*	0,111	0,037 έως 0,185	0,016	0,003

HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

* ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

Πίνακας 3.4.9. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP, IU/L) ως εξαρτημένη μεταβλητή και κατηγορικές μεταβλητές (δημογραφικές, βασικό ιστορικό) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=1025)

Παράμετρος (..έναντι «κατηγορίας αναφοράς»)	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή (έναντι κατηγορίας αναφοράς)	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R^2	P τιμή (συνολικά)	
Επίπεδο εκπαίδευσης (..έναντι «αγράμματη»)	πρωτοβάθμια	7,314**	-10,205 έως 24,833	0,413	0,002	0,181
	δευτεροβάθμια	3,952	-13,369 έως 21,272	0,654		
	τριτοβάθμια	2,442**	-14,890 έως 19,774	0,782		
Σωματική άσκηση (..έναντι «καθόλου»)	<1 ώρα / εβδομάδα	-1,505	-6,115 έως 3,105	0,522	0,008	0,026
	1-3 ώρες / εβδομάδα	0,513	-3,101 έως 4,127	0,781		
	>3 ώρες / εβδομάδα	-6,220**	-10,972 έως -1,648	0,008		
Σωματική άσκηση >1 ώρα / εβδομάδα («ναι» έναντι «όχι»)	-1,223	-4,244 έως 1,799	0,427	0,001	0,427	
Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)	-6,156	-10,287 έως -2,025	0,004	0,009	0,004	
Κατανάλωση αλκοόλ (..έναντι «καθόλου»)	περιστασιακά	-2,569	-5,744 έως 0,606	0,113	0,002	0,216
	καθημερινά	1,765	-5,712 έως 9,242	0,643		
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)	-2,152	-5,212 έως 0,908	0,168	0,002	0,168	
Κάπνισμα (..έναντι «όχι»)	ναι	-0,195	-3,581 έως 3,191	0,910	0,002	0,775
	παλαιότερα	-2,152	-8,071 έως 3,768	0,476		
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)	-0,586	-3,730 έως 2,557	0,714	0,001	0,714	
Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή (..έναντι «πτωχή»)	μέτρια	0,692	-3,249 έως 4,633	0,730	0,001	0,747
	πλούσια	-0,825	-5,760 έως 4,110	0,743		
Κατηγορία διάρκειας εμμηνόπαυσης (..έναντι «1-2 έτη»)	2-3 έτη	6,340	1,739 έως 10,941	0,007	0,010	0,011
	3-6 έτη	5,448	1,613 έως 9,284	0,005		
	>6 έτη	3,400	-0,643 έως 7,444	0,099		
Λήψη αντισυλληπτικών («ναι» έναντι «όχι»)	-7,074	-12,133 έως -2,015	0,006	0,008	0,006	
Διαταραχές καταμήνιου κύκλου («ναι» έναντι «όχι»)	-8,098	-15,837 έως -0,359	0,040	0,005	0,040	

* (0,05 ≤ P τιμή < 0,10) ή ** (0,01 ≤ P τιμή < 0,05) ή *** (P τιμή < 0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά στις επιμέρους κατηγορίες (όπου σημειώνονται), πλην των συγκρίσεων με την κατηγορία αναφοράς. Όταν σημειώνεται σε μια μόνο κατηγορία, αυτή διαφέρει από τις υπόλοιπες μη-αναφοράς (σημειώνεται στο ελάχιστο επίπεδο σημαντικότητας).

Πίνακας 3.4.10. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με ποσοστιαία σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP %) ως εξαρτημένη μεταβλητή και κατηγορικές μεταβλητές (δημογραφικές, βασικό ιστορικό) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=1025)

Παράμετρος (..έναντι «κατηγορίας αναφοράς»)	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή (έναντι κατηγορίας αναφοράς)	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R^2	P τιμή (συνολικά)	
Επίπεδο εκπαίδευσης (..έναντι «αγράμματη»)	πρωτοβάθμια	-0,499*	-13,302 έως 12,304	0,939	0,003	0,208
	δευτεροβάθμια	-1,590	-14,248 έως 11,069	0,805		
	τριτοβάθμια	-3,667*	-16,335 έως 9,001	0,570		
Σωματική άσκηση (..έναντι «καθόλου»)	<1 ώρα / εβδομάδα	-1,186	-4,529 έως 2,158	0,487	0,002	0,158
	1-3 ώρες / εβδομάδα	0,577**	-2,029 έως 3,182	0,664		
	>3 ώρες / εβδομάδα	-3,077**	-6,384 έως 0,229	0,068		
Σωματική άσκηση >1 ώρα / εβδομάδα («ναι» έναντι «όχι»)		-0,324	-2,496 έως 1,849	0,770	0,001	0,770
Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)		-3,101	-6,091 έως -0,111	0,042	0,003	0,042
Κατανάλωση αλκοόλ (..έναντι «καθόλου»)	περιστασιακά	-0,836	-3,121 έως 1,449	0,473	0,001	0,772
	καθημερινά	-0,273	-5,687 έως 5,141	0,921		
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)		-0,850	-3,057 έως 1,357	0,450	0,001	0,450
Κάπνισμα (..έναντι «όχι»)	ναι	1,207	-1,224 έως 3,638	0,330	0,001	0,367
	παλαιότερα	-1,804	-6,046 έως 2,438	0,404		
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)		0,602	-1,656 έως 2,861	0,601	0,001	0,601
Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή (..έναντι «πτωχή»)	μέτρια	1,926	-0,924 έως 4,776	0,185	0,001	0,410
	πλούσια	1,705	-1,858 έως 5,268	0,348		
Κατηγορία διάρκειας εμμηνόπαυσης (..έναντι «1-2 έτη»)	2-3 έτη	3,419	0,094 έως 6,744	0,044	0,002	0,154
	3-6 έτη	2,463	-0,309 έως 5,235	0,082		
	>6 έτη	1,558	-1,370 έως 4,487	0,297		
Λήψη αντισυλληπτικών («ναι» έναντι «όχι»)		-4,336	-7,985 έως -0,686	0,020	0,005	0,020
Διαταραχές καταμήνιου κύκλου («ναι» έναντι «όχι»)		-4,360	-10,106 έως 1,386	0,137	0,002	0,137

* (0,05 ≤ P τιμή < 0,10) ή ** (0,01 ≤ P τιμή < 0,05) ή *** (P τιμή < 0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά στις επιμέρους κατηγορίες (όπου σημειώνονται), πλην των συγκρίσεων με την κατηγορία αναφοράς.

Πίνακας 3.4.11. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP, IU/L) ως εξαρτημένη μεταβλητή και κατηγορικές μεταβλητές (καρδιομεταβολικού κινδύνου) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=1025)

Παράμετρος (..έναντι «κατηγορίας αναφοράς»)	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή (έναντι κατηγορίας αναφοράς)	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή (συνολικά)
κατηγορία ΔΜΣ (..έναντι «φυσιολογική (<25 kg/m ²)»)	1,446*	-2,214 έως 5,107	0,438	0,005	0,064
υπέρβαρη (25-30 kg/m ²) παχύσαρκη (>30 kg/m ²)	5,480*	0,886 έως 10,074	0,019		
Παχύσαρκια (ΔΜΣ >30 kg/m ²) («ναι» έναντι «όχι») †	4,800	0,542 έως 9,059	0,027	0,005	0,027
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †	3,709	0,364 έως 7,053	0,030	0,004	0,030
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †	4,235	-1,151 έως 8,621	0,058	0,003	0,058
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †	-0,333	-3,715 έως 3,049	0,847	0,001	0,847
Αυξημένη περιμέτρος μέσης («ναι» έναντι «όχι») †	5,256	1,146 έως 9,366	0,012	0,011	0,012
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85) («ναι» έναντι «όχι») †	2,874	-1,259 έως 7,007	0,172	0,002	0,172
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή γνωστή αρτηριακή υπέρταση υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †	1,329	-1,945 έως 4,604	0,426	0,001	0,426
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου («ναι» έναντι «όχι») †	3,290	-0,770 έως 7,351	0,112	0,002	0,112

† ορισμός κριτηρίων και Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

* (0,05 ≤ P τιμή < 0,10): στατιστικά σημαντική διαφορά στις επιμέρους κατηγορίες (όπου σημειώνονται), πλην των συγκρίσεων με την κατηγορία αναφοράς.

Πίνακας 3.4.12. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με ποσοστιαία σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP %) ως εξαρτημένη μεταβλητή και κατηγορικές μεταβλητές (καρδιομεταβολικού κινδύνου) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=1025)

Παράμετρος (..έναντι «κατηγορίας αναφοράς»)	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή (έναντι κατηγορίας αναφοράς)	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή (συνολικά)	
κατηγορία ΔΜΣ (..έναντι «φυσιολογική (<25 kg/m ²)»)	υπέρβαρη (25-30 kg/m ²)	-1,961	-4,550 έως 0,628	0,137	0,005	0,063
	παχύσαρκη (>30 kg/m ²)	-3,719	-6,967 έως -0,472	0,025		
Παχύσαρκια (ΔΜΣ >30 kg/m ²) («ναι» έναντι «όχι»)		-2,795	-5,807 έως 0,217	0,069	0,003	0,069
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †	0,086	-2,337 έως 2,509	0,944	0,001	0,944	
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †	0,766	-2,393 έως 3,925	0,634	0,001	0,634	
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †	-1,074	-3,502 έως 1,354	0,386	0,001	0,386	
Αυξημένη περιμέτρος μέσης («ναι» έναντι «όχι») †	-1,096	-3,987 έως 1,794	0,456	0,001	0,456	
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85) («ναι» έναντι «όχι»)	2,311	-0,567 έως 5,189	0,115	0,003	0,115	
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή γνωστή αρτηριακή υπέρταση υπό θεραπεία («ναι» έναντι «όχι») †	-1,805	-4,161 έως 0,552	0,133	0,001	0,133	
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου («ναι» έναντι «όχι») †	-0,517	-3,442 έως 2,407	0,728	0,001	0,728	

† ορισμός κριτηρίων και Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

Πίνακας 3.4.13. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP, IU/L) ως εξαρτημένη μεταβλητή και ποσοτικές μεταβλητές (δημογραφικά, εκ του βασικού ιστορικού) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=1025, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή
Ηλικία (ανά έτος)	0,250	-0,023 έως 0,522	0,002	0,072
Ηλικία στην εμμηνόπαυση (ανά έτος)	0,170	-0,219 έως 0,559	0,001	0,391
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	0,225	-0,094 έως 0,543	0,001	0,166
Πακέτα επί έτη καπνίσματος (ανά pack x year)	-0,040	-0,156 έως 0,077	0,001	0,505
Ηλικία εμμηναρχής (ανά έτος)	0,082	-1,024 έως 1,187	0,001	0,885
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (ανά έτος)	0,143	-0,225 έως 0,510	0,001	0,447
Τοκετοί (ανά επιπλέον)	-0,230	-1,813 έως 1,352	0,001	0,775
Αποβολές (ανά επιπλέον)	-0,843	-2,688 έως 1,001	0,001	0,370
Αποξέσεις (ανά επιπλέον)	-0,207	-0,940 έως 0,526	0,001	0,579
Ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό (ανά έτος) (N=813)	0,123	-0,180 έως 0,426	0,001	0,424
Διάρκεια θηλασμού (ανά μήνα)	-0,033	-0,248 έως 0,182	0,001	0,763

Πίνακας 3.4.14. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με ποσοστιαία σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP %) ως εξαρτημένη μεταβλητή και ποσοτικές μεταβλητές (δημογραφικά, εκ του βασικού ιστορικού) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=1025, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή
Ηλικία (ανά έτος)	0,014	-0,183 έως 0,210	0,001	0,893
Ηλικία στην εμμηνόπαυση (ανά έτος)	-0,050	-0,331 έως 0,230	0,001	0,725
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	0,049	-0,179 έως 0,277	0,001	0,675
Πακέτα επί έτη καπνίσματος (ανά pack x year)	-0,060	-0,144 έως 0,023	0,001	0,157
Ηλικία εμμηναρχής (ανά έτος)	0,535	-0,263 έως 1,333	0,001	0,188
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (ανά έτος)	-0,104	-0,369 έως 0,161	0,001	0,442
Τοκετοί (ανά επιπλέον)	-0,049	-1,191 έως 1,094	0,001	0,933
Αποβολές (ανά επιπλέον)	0,167	-1,198 έως 1,533	0,001	0,810
Αποξέσεις (ανά επιπλέον)	-0,396	-0,943 έως 0,150	0,001	0,155
Ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό (ανά έτος) (N=421)	-0,154	-0,378 έως 0,071	0,001	0,179
Διάρκεια θηλασμού (ανά μήνα)	-0,037	-0,192 έως 0,118	0,001	0,638

Πίνακας 3.4.15. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP, IU/L) ως εξαρτημένη μεταβλητή και ποσοτικές μεταβλητές (σωματομετρικές και βιοχημικές μετρήσεις) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=1025)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	0,300	0,112 έως 0,488	0,019	0,002
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	0,319	0,107 έως 0,532	0,018	0,003
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	25,873	-6,929 έως 58,676	0,003	0,122
Βάρος (ανά kg)	0,105	-0,035 έως 0,244	0,001	0,141
Ύψος (ανά cm)	-0,189	-0,470 έως 0,091	0,001	0,185
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (ανά kg/m ²)	0,415	0,044 έως 0,786	0,005	0,028
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,933	-0,311 έως 2,178	0,002	0,141
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	1,607	-0,249 έως 3,463	0,003	0,090
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	4,964	4,685 έως 5,243	0,604	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP (ανά μονάδα)	42,344	39,664 έως 45,025	0,546	<0,001
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	0,399	0,015 έως 0,782	0,004	0,042
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	0,629	0,327 έως 0,931	0,019	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG (ανά μονάδα)	7,792	4,378 έως 11,205	0,023	<0,001
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-1,137	-2,234 έως -0,041	0,004	0,042
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	0,603	0,194 έως 1,012	0,009	0,004
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (ανά 10 mg/dL)	0,188	-0,275 έως 0,652	0,001	0,425
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa (ανά μονάδα)	0,382	-0,997 έως 1,761	0,001	0,587
Απολιποπρωτεΐνη AI (ανά 10 mg/dL)	-0,295	-0,705 έως 0,116	0,001	0,159
Απολιποπρωτεΐνη B100 (ανά 10 mg/dL)	0,641	0,167 έως 1,115	0,007	0,008
Ασβέστιο (ανά mg/dL)	1,057	-1,700 έως 3,813	0,001	0,452
Φώσφορος (ανά mg/dL)	1,388	-1,461 έως 4,237	0,001	0,339
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	1,181	-0,048 έως 2,410	0,003	0,060
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης (ανά μονάδα)	11,970	-0,654 έως 24,596	0,003	0,063
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	7,125	4,427 έως 9,824	0,038	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης (ανά μονάδα)	6,860	3,979 έως 9,741	0,031	<0,001
HbA1c (ανά %)	0,606	-2,379 έως 3,590	0,002	0,690
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	2,590	1,615 έως 3,565	0,039	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR (ανά μονάδα)	6,230	3,632 έως 8,829	0,031	<0,001
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπλέον)*	1,054	-0,198 έως 2,307	0,002	0,099

HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

* ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

Πίνακας 3.4.16. Παρουσίαση βασικών χαρακτηριστικών μονοπαραγοντικών υποδειγμάτων με ποσοστιαία σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP %) ως εξαρτημένη μεταβλητή και ποσοτικές μεταβλητές (σωματομετρικές και βιοχημικές μετρήσεις) ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=1025)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	-0,018	-0,151 έως 0,114	0,001	0,787
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	-0,042	-0,192 έως 0,107	0,001	0,579
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	3,513	-19,422 έως 26,448	0,001	0,764
Βάρος (ανά kg)	-0,112	-0,210 έως -0,013	0,005	0,027
Ύψος (ανά cm)	0,067	-0,123 έως 0,275	0,001	0,449
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (ανά kg/m ²)	-0,338	-0,600 έως -0,076	0,007	0,012
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,387	-0,474 έως 1,247	0,001	0,378
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,311	-0,980 έως 1,601	0,001	0,637
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	-0,183	-0,505 έως 0,140	0,001	0,266
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP (ανά μονάδα)	-1,090	-3,984 έως 1,804	0,001	0,460
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	0,283	0,007 έως 0,559	0,003	0,045
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	-0,009	-0,229 έως 0,211	0,001	0,937
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG (ανά μονάδα)	-0,170	-2,665 έως 2,325	0,001	0,894
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,252	-1,042 έως 0,538	0,001	0,532
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	0,459	0,164 έως 0,755	0,010	0,002
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (ανά 10 mg/dL)	0,017	-0,350 έως 0,384	0,001	0,927
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa (ανά μονάδα)	0,824	-0,264 έως 1,912	0,001	0,138
Απολιποπρωτεΐνη AI (ανά 10 mg/dL)	0,110	-0,213 έως 0,432	0,001	0,504
Απολιποπρωτεΐνη B100 (ανά 10 mg/dL)	0,302	-0,077 έως 0,681	0,001	0,119
Ασβέστιο (ανά mg/dL)	0,921	-1,084 έως 2,925	0,001	0,367
Φώσφορος (ανά mg/dL)	-2,226	-4,355 έως -0,097	0,004	0,040
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	0,376	-0,504 έως 1,256	0,001	0,402
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης (ανά μονάδα)	4,259	-4,765 έως 13,284	0,001	0,355
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	1,050	-1,038 έως 3,137	0,001	0,324
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης (ανά μονάδα)	0,592	-1,629 έως 2,812	0,001	0,601
HbA1c (ανά %)	-2,777	-5,308 έως -0,246	0,009	0,032
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,532	-0,229 έως 1,292	0,001	0,170
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,804	-1,217 έως 2,825	0,001	0,435
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπλέον)*	-0,637	-1,537 έως 0,264	0,001	0,166

HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

* ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

3.5 Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση

Οι μετρήσεις T-score (ΟΜΣΣ και ισχίου) αλλά και οστικού κλάσματος αλκαλικής φωσφατάσης (ποσοτική και ποσοστιαία bsALP) εξετάστηκαν, περαιτέρω, ως εξαρτημένες μεταβλητές σε υποδείγματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Στα υποδείγματα αυτά, συμπεριελήφθησαν *a priori* πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, αλλά και παράμετροι που αποτελούσαν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες και που εκτιμήθηκαν, ως προς τη σημαντικότητά τους, με την εφαρμογή της διαδικασίας *stepwise* («βήμα-προς-βήμα»). Σε περίπτωση που η παράμετρος θεωρήθηκε σημαντική στα υποδείγματα μιας από όλες τις εξαρτημένες μεταβλητές, συμπεριελήφθηκε στα υποδείγματα παλινδρόμησης για όλες τις εξαρτημένες μεταβλητές ενδιαφέροντος, για λόγους ομοιομορφίας. Παράγοντες που σχετίζονταν θετικά (θετικός συντελεστής $\hat{\beta}$) με τις μετρήσεις T-score ή/και αρνητικά με το οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης (αρνητικός συντελεστής $\hat{\beta}$), θεωρήθηκε ότι αντιστοιχούσαν σε πιθανή προστατευτική συσχέτιση, ενώ, αντίθετα, πιθανή επιβαρυντική συσχέτιση με την οστική φυσιολογία θεωρήθηκε ότι μπορεί να είχαν παράγοντες που σχετίζονταν αρνητικά με τις μετρήσεις T-score ή/και θετικά με το οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης.

Τελικά, σε όλα τα υποδείγματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης συμπεριελήφθησαν, σε πρώτο χρόνο («βήμα»), η ηλικία, η διάρκεια εμμηνόπαυσης, η κατανάλωση αλκοόλ (σε δίτιμη μορφή, «ναι» έναντι «όχι»), η έντονη σωματική άσκηση (σε δίτιμη μορφή - άνω των 3 ωρών την εβδομάδα - «ναι» έναντι «όχι»), το κάπνισμα (σε δίτιμη μορφή, «καπνίζει ή κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ») και η διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου, προσθέτοντας, μετά από όλους αυτούς τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, μια-μια (σε ξεχωριστά υποδείγματα παλινδρόμησης) τις παραμέτρους ιδιαίτερου καρδιομεταβολικού ενδιαφέροντος, αλλά και παραμέτρους οστικού μεταβολισμού (προστέθηκαν μια-μια οι ακόλουθες παράμετροι: περίμετρος μέσης, περίμετρος ισχίων, αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων, συστολική αρτηριακή πίεση, διαστολική αρτηριακή πίεση, αλκαλική φωσφατάση, οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, λιποπρωτεΐνη (α), απολιποπρωτεΐνη AI,

απολιποπρωτεΐνη B100, γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαρίνη, δείκτης HOMA-IR, ύπαρξη παχυσαρκίας, κριτήρια που αφορούσαν σε αυξημένη γλυκόζη νηστείας, αυξημένα τριγλυκερίδια, ελαττωμένη HDL χοληστερόλη, αυξημένη περιμετρο μέσης, αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων, αυξημένη αρτηριακή πίεση, αλλά και στην ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III - αναθεώρηση AHA / NHLBI του 2005 - και στο άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου).

Σε δεύτερο «βήμα», λόγω της ιδιαίτερης καρδιομεταβολικής του σημασίας αλλά και των συσχετίσεων του με πολλές άλλες παραμέτρους, ο ΔΜΣ εισήχθη επίσης *a priori* στα υποδείγματα παλινδρόμησης, ως πιθανός συγχυτικός παράγοντας, προ της προσθήκης των ειδικών καρδιομεταβολικών παραγόντων ενδιαφέροντος, εισάγοντας, στη συνέχεια, επίσης μια-μια (σε ξεχωριστά υποδείγματα παλινδρόμησης) τις παραμέτρους ιδιαίτερου καρδιομεταβολικού ενδιαφέροντος, αλλά και παραμέτρους οστικού μεταβολισμού, ομοίως με το προηγούμενο βήμα (εισήχθησαν οι καρδιομεταβολικές παράμετροι που προαναφέρθηκαν στο προηγούμενο «βήμα», πλην της ύπαρξης παχυσαρκίας που, λόγω της συνύπαρξης του ΔΜΣ στα υποδείγματα, θεωρήθηκε περιττή και με προβλήματα συγγραμικότητας).

Τα αποτελέσματα των υποδειγμάτων που προκύπτουν με *a priori* προσθήκη μόνο πιθανών συγχυτικών παραμέτρων (σε πρώτο βήμα, δηλαδή, προσθήκη ηλικίας, διάρκειας εμμηνόπαυσης, κατανάλωσης αλκοόλ, έντονης σωματικής άσκησης, καπνίσματος και διάρκειας αναπαραγωγικής περιόδου και, σε δεύτερο βήμα, προσθήκη και ΔΜΣ) συνοψίζονται στους Πίνακες 3.5.1 και 3.5.2 για τις μετρήσεις T-score και στους Πίνακες 3.5.7 και 3.5.8 για τις μετρήσεις οστικού κλάσματος αλκαλικής φωσφατάσης. Τα αποτελέσματα του πρώτου βήματος (χωρίς *a priori* προσθήκη ΔΜΣ) ξεχωριστά για μεταβλητές ενδιαφέροντος συνοψίζονται στους Πίνακες 3.5.3 και 3.5.4 για τις μετρήσεις T-score και στους Πίνακες 3.5.9 και 3.5.10 για τις μετρήσεις οστικού κλάσματος αλκαλικής φωσφατάσης. Τα αποτελέσματα του δεύτερου βήματος (με *a priori* προσθήκη ΔΜΣ) ξεχωριστά για μεταβλητές ενδιαφέροντος συνοψίζονται στους Πίνακες 3.5.5 και 3.5.6 για τις μετρήσεις T-score και στους Πίνακες 3.5.11 και 3.5.12 για τις μετρήσεις οστικού κλάσματος αλκαλικής φωσφατάσης. Σημειώνεται ότι όπου αναφέρονται στα επόμενα εδάφια κριτήρια (παράγοντες) ή/και ύπαρξη Μεταβολικού

Συνδρόμου, αυτά ορίζονται κατά NCEP ATP III, σύμφωνα με την αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005.

3.5.1 Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση για τις μετρήσεις T-score

Σχετικά με τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις μετρήσεις T-score ΟΜΣΣ, στο υπόδειγμα του πρώτου βήματος χωρίς την *a priori* προσθήκη ΔΜΣ που περιελάμβανε μόνο τους λοιπούς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (Πίνακας 3.5.1, υπόδειγμα 1), θετικές (προστατευτικές) συσχετίσεις εμφανίζονταν με την κατανάλωση αλκοόλ σε δίτιμη μορφή (P τιμή 0,018) και με τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου (P τιμή 0,002), ενώ αρνητική (επιβαρυντική) συσχέτιση εμφανιζόταν με την ηλικία (P τιμή 0,002), και, παρότι η διάρκεια εμμηνόπαυσης, η έντονη σωματική άσκηση και το κάπνισμα δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις μετρήσεις T-score ΟΜΣΣ, παρέμειναν, ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, εντός του υποδείγματος αυτού και όλων των ακολούθων. Μετά την *a priori* προσθήκη ΔΜΣ, μαζί με όλους τους προαναφερθέντες πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, σε επόμενο υπόδειγμα (Πίνακας 3.5.1, υπόδειγμα 2), κατά την πρακτική των ένθετων υποδειγμάτων παλινδρόμησης, παρέμειναν οι θετικές (προστατευτικές) συσχετίσεις με την κατανάλωση αλκοόλ (P τιμή 0,036) και με τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου (P τιμή 0,007) και η αρνητική (επιβαρυντική) συσχέτιση με την ηλικία (P τιμή 0,001), ενώ, επιπλέον, θετική (προστατευτική) συσχέτιση εμφάνιζε ο ΔΜΣ με τις μετρήσεις T-score ΟΜΣΣ (P τιμή <0,001).

Σχετικά με τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις μετρήσεις T-score ΟΜΣΣ, για υποδείγματα που περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες του πρώτου βήματος (χωρίς *a priori* προσθήκη ΔΜΣ), και επιπλέον την προσθήκη μιας-μιας παραμέτρων ειδικού ενδιαφέροντος (καρδιομεταβολικούς παράγοντες, δείκτες οστικού μεταβολισμού), θετικές (προστατευτικές) συσχετίσεις εμφανίζονταν με τις μετρήσεις περιμέτρου μέσης (οριακά μη σημαντική, P τιμή 0,055), με τις μετρήσεις τριγλυκεριδίων στη λογαριθμισμένη τους μορφή (P τιμή 0,019), με τις μετρήσεις ινσουλίνης νηστείας και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτής (P τιμή 0,004 και <0,001, αντίστοιχα), με τον δείκτη

HOMA-IR και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτού (P τιμή 0,006 και <0,001, αντίστοιχα), με την ύπαρξη παχυσαρκίας (P τιμή <0,001), με το κριτήριο της ελαττωμένης HDLc κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,012), με το κριτήριο της αυξημένης περιμέτρου μέσης κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,034), με την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,007) και με το άθροισμα των παραγόντων του Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,003), ενώ αρνητικές (επιβαρυντικές) συσχετίσεις εμφανίζονταν με τις μετρήσεις αλκαλικής φωσφατάσης και λογαριθμικού μετασχηματισμού αυτής (P τιμή 0,001 και <0,001, αντίστοιχα), με τις μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης, σε ποσοτική και σε ποσοστιαία μορφή (P τιμή <0,001 σε αμφότερα), και με τις μετρήσεις HDLc (P τιμή 0,015). Τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.5.3.

Σχετικά με τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις μετρήσεις T-score ΟΜΣΣ, για υποδείγματα που περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες του δεύτερου βήματος (δηλαδή με *a priori* προσθήκη ΔΜΣ στους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες), και επιπλέον την προσθήκη μιας-μιας παραμέτρων ειδικού ενδιαφέροντος, εμφανίζονταν μόνο αρνητικές (επιβαρυντικές) συσχετίσεις με τις μετρήσεις αλκαλικής φωσφατάσης και λογαριθμικού μετασχηματισμού αυτής (P τιμή <0,001 σε αμφότερα) και με τις μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης, σε ποσοτική και σε ποσοστιαία μορφή (P τιμή <0,001 σε αμφότερα). Τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.5.5.

Σχετικά με τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις μετρήσεις T-score ισχίου, στο υπόδειγμα του πρώτου βήματος χωρίς την *a priori* προσθήκη ΔΜΣ που περιελάμβανε μόνο τους λοιπούς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (Πίνακας 3.5.2, υπόδειγμα 1), θετική (προστατευτική) συσχέτιση εμφανιζόταν με την έντονη σωματική άσκηση, άνω των 3 ωρών την εβδομάδα (P τιμή 0,024), ενώ αρνητική (επιβαρυντική) συσχέτιση εμφανιζόταν με την ηλικία (οριακά μη σημαντική, P τιμή 0,052), και, παρότι η διάρκεια εμμηνόπαυσης, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και η διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις μετρήσεις T-score ισχίου, παρέμειναν, ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, εντός του υποδείγματος αυτού και όλων των

ακολουθών. Μετά την *a priori* προσθήκη ΔΜΣ, μαζί με όλους τους προαναφερθέντες πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, σε επόμενο υπόδειγμα (Πίνακας 3.5.2, υπόδειγμα 2), κατά την πρακτική των ένθετων υποδειγμάτων παλινδρόμησης, παρέμεινε η θετική (προστατευτική) συσχέτιση με την έντονη σωματική άσκηση (P τιμή 0,015), ενώ, πλέον, η αρνητική (επιβαρυντική) συσχέτιση με την ηλικία δεν προσέγγιζε τη στατιστική σημαντικότητα (P τιμή 0,092), με, επιπλέον, θετική (προστατευτική) συσχέτιση του ΔΜΣ με τις μετρήσεις T-score ισχίου (P τιμή <0,001).

Σχετικά με τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις μετρήσεις T-score ισχίου, για υποδείγματα που περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες του πρώτου βήματος (χωρίς *a priori* προσθήκη ΔΜΣ), και επιπλέον την προσθήκη μιας-μιας παραμέτρων ειδικού ενδιαφέροντος (καρδιομεταβολικούς παράγοντες, δείκτες οστικού μεταβολισμού), θετικές (προστατευτικές) συσχετίσεις εμφανίζονταν με τις μετρήσεις περιμέτρου μέσης και ισχίων (P τιμή 0,001 σε αμφότερα), (οριακά μη σημαντική) με τις μετρήσεις διαστολικής αρτηριακής πίεσης (P τιμή 0,051), με τις μετρήσεις τριγλυκεριδίων και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτών (P τιμή 0,042 και 0,031, αντίστοιχα), (οριακά μη σημαντική) με τις μετρήσεις γλυκόζης νηστείας και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτής (P τιμή 0,057 και 0,056, αντίστοιχα), με τις μετρήσεις ινσουλίνης νηστείας και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτής (P τιμή 0,047 και 0,013, αντίστοιχα), με τον δείκτη HOMA-IR και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτού (P τιμή 0,046 και 0,009, αντίστοιχα), με την ύπαρξη παχυσαρκίας (P τιμή <0,001), με το κριτήριο της αυξημένης γλυκόζης νηστείας κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,004), (οριακά) με το κριτήριο των αυξημένων τριγλυκεριδίων κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,049), με το κριτήριο της αυξημένης περιμέτρου μέσης κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,002), με το κριτήριο αυξημένης αρτηριακής πίεσης κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,007), με την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή <0,001) και με το άθροισμα των παραγόντων του Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή <0,001), ενώ αρνητικές (επιβαρυντικές) συσχετίσεις εμφανίζονταν μόνο με τις μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης, σε ποσοτική και σε ποσοστιαία μορφή (P τιμή 0,021 και 0,006, αντίστοιχα). Τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.5.4.

Σχετικά με τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις μετρήσεις T-score ισχίου, για υποδείγματα που περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες του δεύτερου βήματος (δηλαδή με *a priori* προσθήκη ΔΜΣ στους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες), και επιπλέον την προσθήκη μιας-μιας παραμέτρων ειδικού ενδιαφέροντος, εμφανιζόταν θετική (προστατευτική) συσχέτιση με την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,007), ενώ αρνητικές (επιβαρυντικές) συσχετίσεις εμφανίζονταν με τις μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης, σε ποσοτική μορφή (P τιμή 0,020) και με τις μετρήσεις LDLc (P τιμή 0,033). Ορισμένες μη σημαντικές τάσεις για θετικές (προστατευτικές) συσχετίσεις των μετρήσεων T-score ισχίου, σε αυτό το βήμα, με το κριτήριο αυξημένης γλυκόζης νηστείας κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,080), με το άθροισμα παραγόντων του Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,078), καθώς και ορισμένες αρνητικές (επιβαρυντικές) συσχετίσεις με τις μετρήσεις αλκαλικής φωσφατάσης (P τιμή 0,081) και με τις μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης, σε ποσοστιαία μορφή (P τιμή 0,079), ξεπερνούσαν αρκετά το όριο της στατιστικής σημαντικότητας, θεωρήθηκαν, δηλαδή, λιγότερο ισχυρές, στατιστικά. Τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.5.6.

3.5.2 Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση για τις μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης

Σχετικά με τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης σε ποσοτική μορφή, στο υπόδειγμα του πρώτου βήματος χωρίς την *a priori* προσθήκη ΔΜΣ που περιελάμβανε μόνο τους λοιπούς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (Πίνακας 3.5.7, υπόδειγμα 1), αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση εμφανιζόταν με την έντονη σωματική άσκηση, άνω των 3 ωρών την εβδομάδα (P τιμή 0,007), ενώ, παρότι η ηλικία, η διάρκεια εμμηνόπαυσης, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και η διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις ποσοτικές μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης, παρέμειναν, ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, εντός του υποδείγματος αυτού και όλων των

ακολουθών. Μετά την *a priori* προσθήκη ΔΜΣ, μαζί με όλους τους προαναφερθέντες πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, σε επόμενο υπόδειγμα (Πίνακας 3.5.7, υπόδειγμα 2), κατά την πρακτική των ένθετων υποδειγμάτων παλινδρόμησης, παρέμεινε η αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση με την έντονη σωματική άσκηση (P τιμή 0,005), με, επιπλέον, μια μη σημαντική αλλά θετική (επιβαρυντική) συσχέτιση του ΔΜΣ με τις ποσοτικές μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης (P τιμή 0,071).

Σχετικά με τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις ποσοτικές μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης, για υποδείγματα που περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες του πρώτου βήματος (χωρίς *a priori* προσθήκη ΔΜΣ), και επιπλέον την προσθήκη μιας-μιας παραμέτρων ειδικού ενδιαφέροντος, θετικές (επιβαρυντικές) συσχετίσεις εμφανίζονταν με τις μετρήσεις περιμέτρου μέσης και ισχίων (P τιμή 0,007 και 0,009, αντίστοιχα), με τις μετρήσεις αλκαλικής φωσφατάσης και λογαριθμικού μετασχηματισμού αυτής (P τιμή <0,001 σε αμφότερα), (οριακά μη σημαντική) με τις μετρήσεις ολικής χοληστερόλης (P τιμή 0,051), με τις μετρήσεις τριγλυκεριδίων και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτών (P τιμή <0,001 σε αμφότερα), με τις μετρήσεις LDLc (P τιμή 0,006), με τις μετρήσεις απολιποπρωτεΐνης Β100 (P τιμή 0,015), με τις μετρήσεις ινσουλίνης νηστείας και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτής (P τιμή <0,001 σε αμφότερα), με τον δείκτη HOMA-IR και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτού (P τιμή <0,001 σε αμφότερα), (οριακά μη σημαντική) με την ύπαρξη παχυσαρκίας (P τιμή 0,051) και με το κριτήριο της αυξημένης περιμέτρου μέσης κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,029), ενώ σημειώνονταν και άλλες, αρκετά απομακρυσμένες από το όριο στατιστικής σημαντικότητας, τάσεις για θετική (επιβαρυντική) συσχέτιση με το κριτήριο της αυξημένης γλυκόζης νηστείας κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,076) και με των αυξημένων τριγλυκεριδίων κατά NCEP ATP III (P τιμή 0,073). Τάση για αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση με την ποσοτική μορφή της σκελετικής ισομορφής της αλκαλικής φωσφατάσης σε αυτό το βήμα εμφανιζόταν, αρκετά απομακρυσμένη πάντως από το όριο της στατιστικής σημαντικότητας, μόνο με τις μετρήσεις HDLc (P τιμή 0,085). Τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.5.9.

Σχετικά με τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις ποσοτικές μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης, για υποδείγματα που περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες του δεύτερου βήματος (δηλαδή με *a priori* προσθήκη ΔΜΣ στους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες), και επιπλέον την προσθήκη μιας-μιας παραμέτρων ειδικού ενδιαφέροντος, εμφανιζόταν θετική (επιβαρυντική) συσχέτιση με τις μετρήσεις αλκαλικής φωσφατάσης και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτής (P τιμή <0,001 σε αμφότερα), με τις μετρήσεις τριγλυκεριδίων και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτών (P τιμή 0,006 και 0,003, αντίστοιχα), με τις μετρήσεις LDLc (P τιμή 0,045), με τις μετρήσεις απολιποπρωτεΐνης Β100 (P τιμή 0,026), με τις μετρήσεις ινσουλίνης νηστείας και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτής (P τιμή <0,001 σε αμφότερα) και με τον δείκτη HOMA-IR και τον λογαριθμικό μετασχηματισμό αυτού (P τιμή <0,001 σε αμφότερα), ενώ σημειώθηκε και τάση για θετική (επιβαρυντική) συσχέτιση με το κριτήριο αυξημένης γλυκόζης νηστείας κατά NCEP ATP III, όμως σε μη στατιστικά σημαντικό βαθμό (P τιμή 0,079). Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν σημειώθηκε καμία αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση για τις ποσοτικές μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης με οποιαδήποτε μεταβλητή ενδιαφέροντος (πλην της σωματικής άσκησης, εκ των συγχυτικών παραγόντων), στο δεύτερο αυτό βήμα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.5.11.

Σχετικά με τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης σε ποσοστιαία μορφή, στο υπόδειγμα του πρώτου βήματος χωρίς την *a priori* προσθήκη ΔΜΣ που περιελάμβανε μόνο τους λοιπούς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (Πίνακας 3.5.8, υπόδειγμα 1), αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση (οριακά μη σημαντική) εμφανιζόταν με την έντονη σωματική άσκηση, άνω των 3 ωρών την εβδομάδα (P τιμή 0,051), ενώ, παρότι η ηλικία, η διάρκεια εμμηνόπαυσης, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και η διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις ποσοτικές μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης, παρέμειναν, ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, εντός του υποδείγματος αυτού και όλων των ακολούθων. Μετά την *a priori* προσθήκη ΔΜΣ, μαζί με όλους τους προαναφερθέντες πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, σε

επόμενο υπόδειγμα (Πίνακας 3.5.8, υπόδειγμα 2), κατά την πρακτική των ένθετων υποδειγμάτων παλινδρόμησης, ενισχύθηκε η αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση με την έντονη σωματική άσκηση (P τιμή 0,031), με, επιπλέον, αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση του ΔΜΣ με τις ποσοστιαίες μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης (P τιμή 0,010).

Σχετικά με τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις ποσοστιαίες μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης, για υποδείγματα που περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες του πρώτου βήματος (χωρίς *a priori* προσθήκη ΔΜΣ), και επιπλέον την προσθήκη μιας-μιας παραμέτρων ειδικού ενδιαφέροντος, αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση εμφανίζονταν με τις μετρήσεις HbA1c (P τιμή 0,044) και θετικές (επιβαρυντικές) συσχετίσεις εμφανίζονταν με τις μετρήσεις ολικής χοληστερόλης (οριακά, P τιμή 0,050) και με τις μετρήσεις LDLc (P τιμή 0,003), ενώ επιπλέον σημειώθηκε μια αρκετά απομακρυσμένη από το όριο στατιστικής σημαντικότητας αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση με την ύπαρξη παχυσαρκίας (P τιμή 0,073). Τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.5.10.

Σχετικά με τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τις ποσοστιαίες μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης, για υποδείγματα που περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες του δεύτερου βήματος (δηλαδή με *a priori* προσθήκη ΔΜΣ στους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες), και επιπλέον την προσθήκη μιας-μιας παραμέτρων ειδικού ενδιαφέροντος, εμφανιζόταν θετική (επιβαρυντική) συσχέτιση με τις μετρήσεις LDLc (P τιμή 0,003) και με τον δείκτη HOMA-IR (P τιμή 0,040), ενώ επιπλέον σημειώθηκε τάση για θετική (επιβαρυντική) συσχέτιση με τις μετρήσεις ολικής χοληστερόλης, σε μη στατιστικά σημαντικό βαθμό (P τιμή 0,059). Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν σημειώθηκε καμία αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση για τις ποσοστιαίες μετρήσεις σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης με οποιαδήποτε μεταβλητή ενδιαφέροντος (πλην της σωματικής άσκησης και του ΔΜΣ, εκ των συγχυτικών παραγόντων), στο δεύτερο αυτό βήμα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.5.12.

Πίνακας 3.5.1. Παρουσίαση ένθετων υποδειγμάτων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με T-score ΟΜΣΣ ως εξαρτημένη μεταβλητή και πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=951)

Παράμετροι	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% Όρια εμπιστοσύνης	P τιμή (παραμέτρου)	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²
Ηλικία (ανά έτος)	-0,088	-0,144 έως -0,033	0,002	0,104
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	0,016	-0,042 έως 0,074	0,592	
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)	0,182	0,031 έως 0,332	0,018	
1 Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)	0,082	-0,121 έως 0,286	0,427	
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)	-0,034	-0,189 έως 0,120	0,663	
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (ανά έτος)	0,081	0,029 έως 0,134	0,002	
Ηλικία (ανά έτος)	-0,101	-0,162 έως -0,039	0,001	0,128
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	0,021	-0,043 έως 0,085	0,528	
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)	0,171	0,011 έως 0,332	0,036	
2 Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)	0,114	-0,099 έως 0,327	0,294	
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)	0,001	-0,166 έως 0,166	0,998	
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (ανά έτος)	0,079	0,021 έως 0,138	0,007	
Δείκτης Μάζας Σώματος (ανά kg/m ²)	0,051	0,033 έως 0,069	<0,001	

Πίνακας 3.5.2. Παρουσίαση ένθετων υποδειγμάτων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με T-score ισχίου ως εξαρτημένη μεταβλητή και πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=492)

Παράμετροι	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% Όρια εμπιστοσύνης	P τιμή (παραμέτρου)	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²
Ηλικία (ανά έτος)	-0,068	-0,136 έως 0,001	0,052	0,131
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	0,002	-0,069 έως 0,072	0,966	
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)	0,074	-0,106 έως 0,254	0,421	
1 Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)	0,257	0,034 έως 0,480	0,024	
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)	0,094	-0,097 έως 0,286	0,334	
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (ανά έτος)	0,049	-0,016 έως 0,113	0,140	
Ηλικία (ανά έτος)	-0,065	-0,140 έως 0,011	0,092	0,158
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	-0,009	-0,086 έως 0,068	0,815	
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)	0,109	-0,087 έως 0,304	0,276	
2 Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)	0,292	0,056 έως 0,527	0,015	
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)	0,157	-0,051 έως 0,365	0,139	
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (ανά έτος)	0,037	-0,034 έως 0,108	0,302	
Δείκτης Μάζας Σώματος (ανά kg/m ²)	0,051	0,031 έως 0,072	<0,001	

Πίνακας 3.5.3. Παρουσίαση υποδειγμάτων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με T-score ΟΜΣΣ ως εξαρτημένη μεταβλητή και μεταβλητές ενδιαφέροντος ως ανεξάρτητες, λαμβάνοντας υπ'όψιν ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική άσκηση, κάπνισμα, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου * (N=951)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R^2	P τιμή
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	0,008	-0,002 έως 0,018	0,091	0,106
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	0,011	-0,001 έως 0,021	0,089	0,055
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	0,048	-1,542 έως 1,637	0,082	0,953
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,016	-0,044 έως 0,076	0,093	0,608
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,054	-0,037 έως 0,145	0,095	0,242
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	-0,032	-0,050 έως -0,013	0,115	0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP (ανά μονάδα)	-0,389	-0,565 έως -0,214	0,122	<0,001
Σκελετική ισομορφή ALP (bsALP) (ανά IU/L)	-0,011	-0,015 έως -0,007	0,122	<0,001
Ποσοστιαία σκελετική ισομορφή ALP (ανά %)	-0,013	-0,018 έως -0,008	0,112	<0,001
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,012	-0,030 έως 0,007	0,105	0,218
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	0,014	-0,001 έως 0,029	0,106	0,072
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG (ανά μονάδα)	0,200	0,033 έως 0,368	0,108	0,019
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,065	-0,118 έως -0,012	0,109	0,015
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,009	-0,029 έως 0,011	0,102	0,382
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (ανά 10 mg/dL)	-0,010	-0,034 έως 0,015	0,092	0,446
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa (ανά μονάδα)	-0,054	-0,128 έως 0,021	0,094	0,158
Απολιποπρωτεΐνη A I (ανά 10 mg/dL)	-0,014	-0,036 έως 0,008	0,096	0,201
Απολιποπρωτεΐνη B 100 (ανά 10 mg/dL)	0,001	-0,025 έως 0,027	0,094	0,935
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	0,045	-0,014 έως 0,103	0,099	0,133
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης (ανά μονάδα)	0,482	-0,110 έως 1,073	0,099	0,110
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	0,122	0,070 έως 0,360	0,122	0,004
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης (ανά μονάδα)	0,280	0,123 έως 0,436	0,127	<0,001
HbA1c (ανά %)	0,163	-0,023 έως 0,350	0,106	0,085
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,075	0,022 έως 0,129	0,121	0,006
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,259	0,116 έως 0,402	0,127	<0,001
Υπαρξη παχύσαρκιας (ΔΜΣ >30 kg/m ²)	0,372	0,162 έως 0,583	0,108	<0,001
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία †	0,093	-0,070 έως 0,256	0,104	0,261
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία †	0,107	-0,105 έως 0,320	0,104	0,321
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία †	0,213	0,048 έως 0,378	0,109	0,012
Αυξημένη περίμετρος μέσης †	0,227	0,017 έως 0,436	0,095	0,034
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85)	-0,015	-0,224 έως 0,193	0,082	0,886
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή θεραπεία για αρτηριακή υπέρταση †	0,078	-0,085 έως 0,242	0,103	0,347
Υπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου †	0,285	0,080 έως 0,490	0,101	0,007
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπλέον) †	0,095	0,033 έως 0,158	0,102	0,003

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

† ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

* κάθε γραμμή αντιστοιχεί σε ξεχωριστό υπόδειγμα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

Πίνακας 3.5.4. Παρουσίαση υποδειγμάτων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με T-score ισχίου ως εξαρτημένη μεταβλητή και μεταβλητές ενδιαφέροντος ως ανεξάρτητες, λαμβάνοντας υπ'όψιν ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική άσκηση, κάπνισμα, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου * (N=492)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R^2	P τιμή
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	0,018	0,007 έως 0,028	0,127	0,001
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	0,020	0,009 έως 0,031	0,124	0,001
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	0,941	-0,867 έως 2,749	0,094	0,307
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,053	-0,015 έως 0,120	0,109	0,124
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,100	-0,001 έως 0,201	0,112	0,051
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	-0,007	-0,030 έως 0,016	0,133	0,566
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP (ανά μονάδα)	-0,064	-0,282 έως 0,154	0,133	0,563
Σκελετική ισομορφή ALP (bsALP) (ανά IU/L)	-0,006	-0,011 έως -0,001	0,125	0,021
Ποσοστιαία σκελετική ισομορφή ALP (ανά %)	-0,009	-0,016 έως -0,003	0,130	0,006
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,010	-0,033 έως 0,013	0,131	0,384
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	0,020	0,001 έως 0,040	0,138	0,042
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG (ανά μονάδα)	0,231	0,021 έως 0,441	0,139	0,031
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,037	-0,102 έως 0,028	0,130	0,264
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,021	-0,046 έως 0,004	0,133	0,105
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (ανά 10 mg/dL)	-0,001	-0,035 έως 0,033	0,121	0,964
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa (ανά μονάδα)	-0,034	-0,131 έως 0,062	0,122	0,483
Απολιποπρωτεΐνη A I (ανά 10 mg/dL)	0,003	-0,025 έως 0,032	0,128	0,813
Απολιποπρωτεΐνη B 100 (ανά 10 mg/dL)	0,006	-0,028 έως 0,039	0,127	0,733
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	0,071	-0,002 έως 0,143	0,136	0,057
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης (ανά μονάδα)	0,717	-0,019 έως 1,454	0,136	0,056
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	0,161	0,002 έως 0,320	0,142	0,047
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης (ανά μονάδα)	0,218	0,046 έως 0,391	0,146	0,013
HbA1c (ανά %)	0,177	-0,024 έως 0,377	0,160	0,084
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,059	0,001 έως 0,117	0,142	0,046
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,211	0,054 έως 0,369	0,148	0,009
Υπαρξη παχύσαρκιας (ΔΜΣ >30 kg/m ²)	0,550	0,320 έως 0,780	0,155	<0,001
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία †	0,282	0,089 έως 0,474	0,143	0,004
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία †	0,259	0,001 έως 0,518	0,136	0,049
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία †	0,075	-0,124 έως 0,273	0,130	0,459
Αυξημένη περίμετρος μέσης †	0,368	0,137 έως 0,600	0,122	0,002
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85)	0,103	-0,132 έως 0,337	0,093	0,389
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή θεραπεία για αρτηριακή υπέρταση †	0,260	0,073 έως 0,448	0,142	0,007
Υπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου †	0,483	0,269 έως 0,698	0,156	<0,001
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπλέον) †	0,146	0,077 έως 0,216	0,152	<0,001

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

† ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

* κάθε γραμμή αντιστοιχεί σε ξεχωριστό υπόδειγμα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

Πίνακας 3.5.5. Παρουσίαση υποδειγμάτων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με T-score ΟΜΣΣ ως εξαρτημένη μεταβλητή και μεταβλητές ενδιαφέροντος ως ανεξάρτητες, λαμβάνοντας υπ' όψιν ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική άσκηση, κάπνισμα, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου, ΔΜΣ * (N=951)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	-0,011	-0,025 έως 0,004	0,109	0,161
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	-0,014	-0,032 έως 0,005	0,105	0,147
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	-0,480	-2,090 έως 1,129	0,101	0,558
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	-0,016	-0,077 έως 0,045	0,119	0,615
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,005	-0,088 έως 0,098	0,119	0,913
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	-0,037	-0,057 έως -0,018	0,141	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP (ανά μονάδα)	-0,461	-0,649 έως -0,273	0,151	<0,001
Σκελετική ισομορφή ALP (bsALP) (ανά IU/L)	-0,012	-0,016 έως -0,008	0,150	<0,001
Ποσοστιαία σκελετική ισομορφή ALP (ανά %)	-0,013	-0,018 έως -0,007	0,131	<0,001
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,012	-0,032 έως 0,008	0,129	0,230
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	0,004	-0,013 έως 0,020	0,126	0,660
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG (ανά μονάδα)	0,102	-0,084 έως 0,289	0,127	0,280
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,028	-0,086 έως 0,031	0,129	0,350
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,013	-0,034 έως 0,009	0,126	0,241
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (ανά 10 mg/dL)	-0,001	-0,027 έως 0,024	0,122	0,924
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa (ανά μονάδα)	-0,027	-0,106 έως 0,052	0,123	0,507
Απολιποπρωτεΐνη A I (ανά 10 mg/dL)	-0,001	-0,024 έως 0,023	0,126	0,937
Απολιποπρωτεΐνη B 100 (ανά 10 mg/dL)	0,002	-0,025 έως 0,030	0,126	0,871
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	-0,016	-0,080 έως 0,047	0,118	0,619
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης (ανά μονάδα)	-0,190	-0,841 έως 0,461	0,118	0,567
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	0,044	-0,121 έως 0,210	0,141	0,599
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης (ανά μονάδα)	0,074	-0,110 έως 0,257	0,141	0,430
HbA1c (ανά %)	0,100	-0,094 έως 0,295	0,095	0,312
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,007	-0,054 έως 0,068	0,142	0,829
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,052	-0,116 έως 0,220	0,143	0,541
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία †	-0,073	-0,253 έως 0,106	0,128	0,422
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία †	-0,018	-0,242 έως 0,205	0,127	0,872
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία †	0,132	-0,047 έως 0,311	0,128	0,148
Αυξημένη περίμετρος μέσης †	0,024	-0,232 έως 0,279	0,105	0,854
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85)	-0,074	-0,284 έως 0,136	0,102	0,490
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή θεραπεία για αρτηριακή υπέρταση†	-0,034	-0,211 έως 0,142	0,127	0,703
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου †	0,068	-0,160 έως 0,295	0,116	0,561
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπέδον) †	0,010	-0,064 έως 0,084	0,116	0,889

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

† ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

* κάθε γραμμή αντιστοιχεί σε ξεχωριστό υπόδειγμα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

Πίνακας 3.5.6. Παρουσίαση υποδειγμάτων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με T-score ισχίου ως εξαρτημένη μεταβλητή και μεταβλητές ενδιαφέροντος ως ανεξάρτητες, λαμβάνοντας υπ' όψιν ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική άσκηση, κάπνισμα, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου, ΔΜΣ* (N=492)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	0,002	-0,014 έως 0,019	0,139	0,765
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	-0,001	-0,021 έως 0,021	0,134	0,998
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	0,193	-1,614 έως 2,000	0,135	0,834
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,016	-0,051 έως 0,084	0,150	0,634
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,042	-0,060 έως 0,144	0,151	0,422
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	-0,022	-0,047 έως 0,003	0,166	0,081
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP (ανά μονάδα)	-0,196	-0,434 έως 0,042	0,165	0,106
Σκελετική ισομορφία ALP (bsALP) (ανά IU/L)	-0,006	-0,011 έως -0,001	0,154	0,020
Ποσοστιαία σκελετική ισομορφία ALP (ανά %)	-0,006	-0,013 έως 0,001	0,149	0,079
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,012	-0,036 έως 0,013	0,159	0,342
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	0,008	-0,014 έως 0,030	0,158	0,475
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG (ανά μονάδα)	0,097	-0,144 έως 0,338	0,158	0,430
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	0,009	-0,064 έως 0,082	0,157	0,805
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,029	-0,056 έως -0,002	0,185	0,033
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (ανά 10 mg/dL)	-0,001	-0,035 έως 0,035	0,143	0,994
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa (ανά μονάδα)	-0,016	-0,119 έως 0,086	0,143	0,755
Απολιποπρωτεΐνη A I (ανά 10 mg/dL)	0,016	-0,017 έως 0,049	0,150	0,337
Απολιποπρωτεΐνη B 100 (ανά 10 mg/dL)	0,001	-0,037 έως 0,038	0,148	0,978
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	0,031	-0,051 έως 0,114	0,151	0,460
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης (ανά μονάδα)	0,291	-0,545 έως 1,126	0,151	0,494
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	0,045	-0,137 έως 0,226	0,162	0,628
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης (ανά μονάδα)	0,060	-0,141 έως 0,260	0,162	0,558
HbA1c (ανά %)	0,095	-0,116 έως 0,305	0,175	0,376
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,018	-0,049 έως 0,085	0,160	0,603
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,073	-0,111 έως 0,257	0,161	0,434
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία †	0,192	-0,023 έως 0,406	0,162	0,080
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία †	0,120	-0,160 έως 0,400	0,158	0,401
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία †	-0,060	-0,279 έως 0,160	0,158	0,594
Αυξημένη περίμετρος μέσης †	0,122	-0,165 έως 0,409	0,141	0,403
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85)	0,035	-0,197 έως 0,267	0,135	0,768
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή θεραπεία για αρτηριακή υπέρταση †	0,139	-0,071 έως 0,348	0,160	0,195
Υπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου †	0,336	0,092 έως 0,581	0,164	0,007
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπλέον) †	0,078	-0,009 έως 0,165	0,155	0,078

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

† ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

* κάθε γραμμή αντιστοιχεί σε ξεχωριστό υπόδειγμα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

Πίνακας 3.5.7. Παρουσίαση ένθετων υποδειγμάτων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP, IU/L) ως εξαρτημένη μεταβλητή και πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=1025)

Παράμετροι	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% Όρια εμπιστοσύνης	P τιμή (παραμέτρου)	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²
Ηλικία (ανά έτος)	0,304	-0,857 έως 1,466	0,607	0,009
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	-0,083	-1,286 έως 1,119	0,892	
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)	-1,639	-4,714 έως 1,435	0,296	
1 Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)	-5,761	-9,919 έως -1,603	0,007	
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)	-0,117	-3,310 έως 3,076	0,943	
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (ανά έτος)	-0,075	-1,172 έως 1,022	0,893	
Ηλικία (ανά έτος)	0,401	-0,911 έως 1,714	0,549	0,013
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	-0,280	-1,640 έως 1,081	0,686	
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)	-1,579	-4,917 έως 1,759	0,353	
2 Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)	-6,364	-10,841 έως -1,887	0,005	
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)	0,438	-3,068 έως 3,943	0,806	
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (ανά έτος)	-0,224	-1,470 έως 1,021	0,724	
Δείκτης Μάζας Σώματος (ανά kg/m ²)	0,349	-0,030 έως 0,728	0,071	

Πίνακας 3.5.8. Παρουσίαση ένθετων υποδειγμάτων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με ποσοστιαία σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP %) ως εξαρτημένη μεταβλητή και πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες ως ανεξάρτητες μεταβλητές (N=1025)

Παράμετροι	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% Όρια εμπιστοσύνης	P τιμή (παραμέτρου)	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²
Ηλικία (ανά έτος)	0,524	-0,316 έως 1,365	0,221	
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	-0,507	-1,376 έως 0,362	0,253	
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)	-0,671	-2,894 έως 1,552	0,554	
1 Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)	-2,998	-6,009 έως 0,012	0,051	0,002
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)	0,700	-1,601 έως 3,002	0,551	
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (ανά έτος)	-0,566	-1,361 έως 0,229	0,162	
Ηλικία (ανά έτος)	0,616	-0,314 έως 1,546	0,194	
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	-0,547	-1,510 έως 0,415	0,265	
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)	-0,171	-2,535 έως 2,194	0,887	
2 Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)	-3,501	-6,674 έως -0,327	0,031	0,011
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)	0,514	-1,959 έως 2,986	0,684	
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (ανά έτος)	-0,619	-1,502 έως 0,265	0,170	
Δείκτης Μάζας Σώματος (ανά kg/m ²)	-0,353	-0,621 έως -0,084	0,010	

Πίνακας 3.5.9. Παρουσίαση υποδειγμάτων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με σκελετική ισομορφία αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP, IU/L) ως εξαρτημένη μεταβλητή και μεταβλητές ενδιαφέροντος ως ανεξάρτητες, λαμβάνοντας υπ' όψιν ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική άσκηση, κάπνισμα, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου * (N=1025)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	0,270	0,076 έως 0,464	0,023	0,007
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	0,292	0,074 έως 0,510	0,022	0,009
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	2,082	-1,255 έως 5,420	0,010	0,221
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,783	-0,491 έως 2,056	0,007	0,228
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	1,388	-0,489 έως 3,264	0,009	0,147
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	4,943	4,662 έως 5,224	0,603	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP (ανά μονάδα)	42,188	39,487 έως 44,889	0,546	<0,001
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	0,380	-0,002 έως 0,763	0,012	0,051
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	0,590	0,287 έως 0,892	0,026	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG (ανά μονάδα)	7,280	3,842 έως 10,719	0,029	<0,001
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,966	-2,065 έως 0,133	0,012	0,085
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	0,568	0,159 έως 0,976	0,018	0,006
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (ανά 10 mg/dL)	0,235	-0,228 έως 0,697	0,009	0,320
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa (ανά μονάδα)	0,461	-0,914 έως 1,835	0,009	0,511
Απολιποπρωτεΐνη A I (ανά 10 mg/dL)	-0,217	-0,627 έως 0,194	0,013	0,301
Απολιποπρωτεΐνη B 100 (ανά 10 mg/dL)	0,588	0,117 έως 1,059	0,023	0,015
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	0,915	-0,322 έως 2,152	0,013	0,147
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης (ανά μονάδα)	9,177	-3,156 έως 21,870	0,013	0,156
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	6,844	4,116 έως 9,573	0,038	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης (ανά μονάδα)	6,498	3,577 έως 9,419	0,031	<0,001
HbA1c (ανά %)	0,483	-2,550 έως 3,517	0,001	0,754
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	2,472	1,487 έως 3,457	0,041	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR (ανά μονάδα)	5,823	3,185 έως 8,461	0,033	<0,001
Ύπαρξη παχύσαρκιας (ΔΜΣ >30 kg/m ²)	4,275	-0,017 έως 8,567	0,013	0,051
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία †	3,039	-0,318 έως 6,396	0,011	0,076
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία †	3,991	-0,378 έως 8,360	0,012	0,073
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία †	-0,438	-3,810 έως 2,933	0,008	0,799
Αυξημένη περίμετρος μέσης †	4,687	0,483 έως 8,892	0,017	0,029
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85)	2,179	-2,107 έως 6,376	0,009	0,308
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή θεραπεία για αρτηριακή υπέρταση †	1,026	-2,310 έως 4,362	0,008	0,546
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου †	2,787	-1,300 έως 6,875	0,009	0,181
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπέον) †	0,921	-0,341 έως 2,184	0,009	0,152

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

† ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

* κάθε γραμμή αντιστοιχεί σε ξεχωριστό υπόδειγμα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

Πίνακας 3.5.10. Παρουσίαση υποδειγμάτων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με ποσοστιαία σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP %) ως εξαρτημένη μεταβλητή και μεταβλητές ενδιαφέροντος ως ανεξάρτητες, λαμβάνοντας υπ' όψιν ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική άσκηση, κάπνισμα, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου * (N=1025)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R^2	P τιμή
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	-0,037	-0,175 έως 0,100	0,001	0,593
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	-0,055	-0,208 έως 0,099	0,002	0,485
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	0,428	-2,295 έως 2,380	0,001	0,971
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,369	-0,512 έως 1,251	0,001	0,411
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,241	-1,067 έως 1,548	0,001	0,718
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	-0,211	-0,535 έως 0,113	0,003	0,202
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP (ανά μονάδα)	-1,304	-4,218 έως 1,609	0,001	0,380
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	0,277	0,001 έως 0,553	0,005	0,050
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	-0,020	-0,241 έως 0,201	0,001	0,860
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG (ανά μονάδα)	-0,308	-2,826 έως 2,211	0,001	0,811
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,181	-0,976 έως 0,613	0,001	0,654
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	0,445	0,149 έως 0,740	0,011	0,003
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (ανά 10 mg/dL)	0,046	-0,322 έως 0,414	0,001	0,807
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa (ανά μονάδα)	0,879	-0,210 έως 1,969	0,003	0,113
Απολιποπρωτεΐνη A I (ανά 10 mg/dL)	0,155	-0,169 έως 0,479	0,001	0,349
Απολιποπρωτεΐνη B 100 (ανά 10 mg/dL)	0,279	-0,101 έως 0,659	0,003	0,149
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	0,327	-0,562 έως 1,216	0,001	0,470
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης (ανά μονάδα)	3,759	-5,344 έως 12,862	0,001	0,418
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	0,883	-1,230 έως 2,997	0,001	0,412
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης (ανά μονάδα)	0,388	-1,865 έως 2,641	0,001	0,735
HbA1c (ανά %)	-2,646	-5,222 έως -0,070	0,005	0,044
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,475	-0,295 έως 1,245	0,001	0,226
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,622	-1,432 έως 2,677	0,001	0,552
Ύπαρξη παχύσαρκιας (ΔΜΣ >30 kg/m ²)	-2,784	-5,829 έως 0,262	0,006	0,073
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία †	-0,178	-2,615 έως 2,259	0,001	0,886
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία †	0,701	-2,457 έως 3,859	0,001	0,663
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία †	-1,191	-3,620 έως 1,239	0,001	0,336
Αυξημένη περίμετρος μέσης †	-1,448	-4,406 έως 1,510	0,002	0,337
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85)	1,958	-0,971 έως 4,886	0,004	0,190
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή θεραπεία για αρτηριακή υπέρταση †	-1,836	-4,245 έως 0,573	0,003	0,135
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου †	-0,616	-3,566 έως 2,333	0,001	0,682
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπλέον) †	-0,653	-1,563 έως 0,258	0,002	0,160

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
† ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)
* κάθε γραμμή αντιστοιχεί σε ξεχωριστό υπόδειγμα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

Πίνακας 3.5.11. Παρουσίαση υποδειγμάτων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με σκελετική ισομορφία αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP, IU/L) ως εξαρτημένη μεταβλητή και μεταβλητές ενδιαφέροντος ως ανεξάρτητες, λαμβάνοντας υπ' όψιν ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική άσκηση, κάπνισμα, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου, ΔΜΣ * (N=1025)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	0,222	-0,079 έως 0,522	0,021	0,148
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	0,231	-0,138 έως 0,600	0,020	0,219
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	1,199	-2,223 έως 4,623	0,018	0,491
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,540	-0,764 έως 1,843	0,011	0,416
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,992	-0,939 έως 2,923	0,012	0,313
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	5,019	4,719 έως 5,318	0,615	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP (ανά μονάδα)	42,998	40,064 έως 45,932	0,551	<0,001
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	0,279	-0,140 έως 0,699	0,014	0,192
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	0,467	0,132 έως 0,803	0,022	0,006
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG (ανά μονάδα)	5,873	1,941 έως 9,805	0,024	0,003
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,630	-1,866 έως 0,606	0,013	0,317
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	0,459	0,010 έως 0,907	0,017	0,045
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (ανά 10 mg/dL)	0,141	-0,339 έως 0,621	0,009	0,565
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa (ανά μονάδα)	0,021	-1,443 έως 1,485	0,009	0,977
Απολιποπρωτεΐνη A I (ανά 10 mg/dL)	-0,189	-0,651 έως 0,272	0,014	0,421
Απολιποπρωτεΐνη B 100 (ανά 10 mg/dL)	0,588	0,072 έως 1,105	0,025	0,026
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	0,718	-0,638 έως 2,074	0,017	0,299
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης (ανά μονάδα)	7,135	-6,850 έως 21,120	0,017	0,317
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	7,035	3,823 έως 10,247	0,036	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης (ανά μονάδα)	6,809	3,304 έως 10,313	0,030	<0,001
HbA1c (ανά %)	0,345	-2,817 έως 3,507	0,003	0,830
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	2,487	1,326 έως 3,647	0,039	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR (ανά μονάδα)	6,000	2,843 έως 9,157	0,033	<0,001
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία †	3,355	-0,384 έως 7,094	0,016	0,079
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία †	3,106	-1,622 έως 7,835	0,012	0,198
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία †	-1,858	-5,578 έως 1,862	0,012	0,327
Αυξημένη περίμετρος μέσης †	2,672	-2,488 έως 7,833	0,018	0,309
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85)	1,360	-2,880 έως 5,601	0,018	0,529
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή θεραπεία για αρτηριακή υπέρταση †	0,059	-3,621 έως 3,739	0,011	0,975
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου †	0,362	-4,296 έως 5,020	0,017	0,879
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπέον) †	0,212	-1,319 έως 1,743	0,017	0,785

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

† ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

* κάθε γραμμή αντιστοιχεί σε ξεχωριστό υπόδειγμα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

Πίνακας 3.5.12. Παρουσίαση υποδειγμάτων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με ποσοστιαία σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP %) ως εξαρτημένη μεταβλητή και μεταβλητές ενδιαφέροντος ως ανεξάρτητες, λαμβάνοντας υπ' όψιν ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική άσκηση, κάπνισμα, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου, ΔΜΣ * (N=1025)

Παράμετρος	Συντελεστής $\hat{\beta}$	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού R ²	P τιμή
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	0,082	-0,130 έως 0,294	0,003	0,449
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	0,086	-0,174 έως 0,346	0,003	0,516
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	0,449	-1,956 έως 2,854	0,003	0,714
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,599	-0,304 έως 1,501	0,006	0,193
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,580	-0,763 έως 1,923	0,004	0,397
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	-0,169	-0,512 έως 0,175	0,010	0,335
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP (ανά μονάδα)	-1,013	-4,127 έως 2,101	0,010	0,523
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	0,285	-0,011 έως 0,583	0,014	0,059
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	0,033	-0,207 έως 0,272	0,008	0,788
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG (ανά μονάδα)	0,327	-2,478 έως 3,132	0,008	0,819
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	-0,378	-1,252 έως 0,497	0,009	0,397
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	0,474	0,157 έως 0,791	0,022	0,003
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (ανά 10 mg/dL)	-0,009	-0,386 έως 0,368	0,009	0,963
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa (ανά μονάδα)	0,578	-0,567 έως 1,723	0,010	0,322
Απολιποπρωτεΐνη A I (ανά 10 mg/dL)	0,025	-0,334 έως 0,383	0,009	0,893
Απολιποπρωτεΐνη B 100 (ανά 10 mg/dL)	0,288	-0,123 έως 0,699	0,012	0,169
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	0,544	-0,410 έως 1,499	0,010	0,263
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης (ανά μονάδα)	6,524	-3,300 έως 16,348	0,011	0,193
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	1,955	-0,473 έως 4,383	0,006	0,114
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης (ανά μονάδα)	1,797	-0,845 έως 4,438	0,005	0,182
HbA1c (ανά %)	-2,151	-4,858 έως 0,556	0,005	0,119
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,929	0,043 έως 1,816	0,009	0,040
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR (ανά μονάδα)	2,201	-0,216 έως 4,619	0,007	0,074
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή υπό θεραπεία †	0,866	-1,792 έως 3,525	0,010	0,523
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή υπό θεραπεία †	1,491	-1,853 έως 4,835	0,009	0,382
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή υπό θεραπεία †	-1,046	-3,676 έως 1,584	0,010	0,435
Αυξημένη περίμετρος μέσης †	-0,410	-4,047 έως 3,228	0,002	0,825
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85)	2,377	-0,591 έως 5,345	0,008	0,116
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή θεραπεία για αρτηριακή υπέρταση †	-1,484	-4,089 έως 1,121	0,011	0,264
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου †	0,525	-2,774 έως 3,824	0,007	0,755
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπλέον) †	-0,355	-1,439 έως 0,728	0,008	0,520

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

† ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

* κάθε γραμμή αντιστοιχεί σε ξεχωριστό υπόδειγμα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

3.6 Πολυωνυμική Λογαριθμιστική Παλινδρόμηση

Οι ασθενείς του δείγματος εξετάστηκαν, περαιτέρω, σε υποδείγματα πολυπαραγοντικής πολυωνυμικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, στα οποία ως εξαρτημένη (ποιοτική) μεταβλητή χρησιμοποιήθηκε η κατηγορία οστικής πυκνότητας («φυσιολογική», «οστεοπενική» ή «οστεοπορωτική»), με κατηγορία αναφοράς, για τις συγκρίσεις, τη «φυσιολογική» οστική πυκνότητα, ξεχωριστά για την οστική πυκνότητα που αφορούσε σε μετρήσεις στην ΟΜΣΣ και στο ισχίο. Στα υποδείγματα αυτά, συμπεριελήφθησαν *a priori*, ως ανεξάρτητες μεταβλητές που θα μπορούσαν να σχετίζονται με την κατηγοριοποίηση των ασθενών στις τρεις κατηγορίες οστικής πυκνότητας, πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, οι ίδιοι που χρησιμοποιήθηκαν και στην ανάλυση της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, για λόγους ομοιομορφίας. Παράγοντες που εμφάνιζαν Odds Ratio μικρότερο της μονάδας (για κατηγοριοποίηση είτε σε «οστεοπενική» είτε σε «οστεοπορωτική» οστική πυκνότητα) θεωρήθηκε ότι αντιστοιχούσαν σε πιθανή προστατευτική συσχέτιση, ενώ, αντίθετα, πιθανή επιβαρυντική συσχέτιση με την οστική φυσιολογία θεωρήθηκε ότι μπορεί να είχαν παράγοντες που εμφάνιζαν Odds Ratio μεγαλύτερο της μονάδας.

Σε όλα τα υποδείγματα πολυωνυμικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης συμπεριελήφθησαν, ομοίως με την ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, σε πρώτο χρόνο («βήμα»), η ηλικία, η διάρκεια εμμηνόπαυσης, η κατανάλωση αλκοόλ (σε δίτιμη μορφή, «ναι» έναντι «όχι»), η έντονη σωματική άσκηση (σε δίτιμη μορφή - άνω των 3 ωρών την εβδομάδα - «ναι» έναντι «όχι»), το κάπνισμα (σε δίτιμη μορφή, «καπνίζει ή κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ») και η διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου, προσθέτοντας, μετά από όλους αυτούς τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, μια-μια (σε ξεχωριστά υποδείγματα λογαριθμιστικής παλινδρόμησης) τις παραμέτρους ιδιαίτερου καρδιομεταβολικού ενδιαφέροντος, αλλά και παραμέτρους οστικού μεταβολισμού (προστέθηκαν μια-μια οι ακόλουθες παράμετροι: περίμετρος μέσης, περίμετρος ισχίων, αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων, συστολική αρτηριακή πίεση, διαστολική αρτηριακή πίεση, αλκαλική φωσφατάση, οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, λιποπρωτεΐνη (α), απολιποπρωτεΐνη AI, απολιποπρωτεΐνη

B100, γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαρίνη, δείκτης HOMA-IR, ύπαρξη παχυσαρκίας, κριτήρια που αφορούσαν σε αυξημένη γλυκόζη νηστείας, αυξημένα τριγλυκερίδια, ελλειπτική HDL χοληστερόλη, αυξημένη περίμετρο μέσης, αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων, αυξημένη αρτηριακή πίεση, αλλά και στην ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III - αναθεώρηση AHA / NHLBI του 2005 - και στο άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου).

Σε δεύτερο «βήμα», λόγω της ιδιαίτερης καρδιομεταβολικής του σημασίας αλλά και των συσχετίσεων του με πολλές άλλες παραμέτρους, ο ΔΜΣ εισήχθη επίσης *a priori* στα υποδείγματα λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, ως πιθανός συγχυτικός παράγοντας, προ της προσθήκης των ειδικών καρδιομεταβολικών παραγόντων ενδιαφέροντος, εισάγοντας, στη συνέχεια, επίσης μια-μια (σε ξεχωριστά υποδείγματα λογαριθμιστικής παλινδρόμησης) τις παραμέτρους ιδιαίτερου καρδιομεταβολικού ενδιαφέροντος, αλλά και παραμέτρους οστικού μεταβολισμού, ομοίως με το προηγούμενο βήμα (εισήχθησαν οι καρδιομεταβολικές παράμετροι που προαναφέρθηκαν στο προηγούμενο «βήμα», πλην της ύπαρξης παχυσαρκίας που, λόγω της συνύπαρξης του ΔΜΣ στα υποδείγματα, θεωρήθηκε περιττή και με προβλήματα συγγραμικότητας, όπως αναφέρθηκε και στο εδάφιο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης).

Τα αποτελέσματα των υποδειγμάτων πολυωνυμικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης που προκύπτουν με *a priori* προσθήκη μόνο πιθανών συγχυτικών παραμέτρων (σε πρώτο βήμα, δηλαδή, προσθήκη ηλικίας, διάρκειας εμμηνόπαυσης, κατανάλωσης αλκοόλ, έντονης σωματικής άσκησης, καπνίσματος και διάρκειας αναπαραγωγικής περιόδου και, σε δεύτερο βήμα, προσθήκη και ΔΜΣ) συνοψίζονται στους Πίνακες 3.6.1 (για την ΟΜΣΣ) και 3.6.2 (για το ισχίο). Τα αποτελέσματα του πρώτου βήματος (χωρίς *a priori* προσθήκη ΔΜΣ) ξεχωριστά για κάθε μεταβλητή ενδιαφέροντος συνοψίζονται στους Πίνακες 3.6.3 (για την ΟΜΣΣ) και 3.6.4 (για το ισχίο). Τα αποτελέσματα του δεύτερου βήματος (με *a priori* προσθήκη ΔΜΣ) ξεχωριστά για κάθε μεταβλητή ενδιαφέροντος συνοψίζονται στους Πίνακες 3.6.5 (για την ΟΜΣΣ) και 3.6.6 (για το ισχίο).

Σχετικά με τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής πολυωνυμικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για τις κατηγορίες οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ, στο υπόδειγμα του πρώτου βήματος χωρίς την *a priori* προσθήκη ΔΜΣ που περιελάμβανε μόνο τους λοιπούς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (Πίνακας 3.6.1, υπόδειγμα 1), Odds Ratio μικρότερο της μονάδας για κατηγοριοποίηση σε «οστεοπενία» ή «οστεοπόρωση» (προστατευτική συσχέτιση) εμφάνιζαν η κατανάλωση αλκοόλ σε δίτιμη μορφή (P τιμή συνολικά 0,046, με P τιμή 0,025 για κατηγοριοποίηση στην «οστεοπόρωση» σε σχέση με τη «φυσιολογική» οστική πυκνότητα, ενώ επίσης στατιστικά σημαντική, με P τιμή <0,05, ήταν η συγκεκριμένη παράμετρος για κατηγοριοποίηση στην «οστεοπόρωση» σε σχέση με την «οστεοπενία», δηλαδή η κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε με ελαττωμένη πιθανότητα κατηγοριοποίησης στην «οστεοπόρωση» σε σχέση με τις άλλες δύο κατηγορίες) και η διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (P τιμή συνολικά 0,053, οριακά μη σημαντική, με P τιμή 0,021 για κατηγοριοποίηση στην «οστεοπόρωση» σε σχέση με τη «φυσιολογική» οστική πυκνότητα, δηλαδή η μεγαλύτερη διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου συσχετίστηκε με ελαττωμένη πιθανότητα κατηγοριοποίησης στην «οστεοπόρωση» σε σχέση με τη «φυσιολογική» οστική πυκνότητα), ενώ Odds Ratio μεγαλύτερο της μονάδας για κατηγοριοποίηση σε «οστεοπενία» ή «οστεοπόρωση» (επιβαρυντική συσχέτιση) εμφάνιζε η ηλικία (P τιμή συνολικά 0,030, με P τιμή 0,012 για κατηγοριοποίηση στην «οστεοπόρωση» σε σχέση με τη «φυσιολογική» οστική πυκνότητα, δηλαδή η μεγαλύτερη ηλικία συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα κατηγοριοποίησης στην «οστεοπόρωση» σε σχέση με τη «φυσιολογική» οστική πυκνότητα). Παρότι η διάρκεια εμμηνόπαυσης, η έντονη σωματική άσκηση και το κάπνισμα δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με πιθανότητα κατηγοριοποίησης σε «οστεοπενία» ή «οστεοπόρωση» με βάση τις μετρήσεις οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ, περιελήφθησαν, ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, εντός του υποδείγματος αυτού και όλων των ακολούθων.

Μετά την *a priori* προσθήκη ΔΜΣ, μαζί με όλους τους προαναφερθέντες πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, σε επόμενο υπόδειγμα (Πίνακας 3.6.1, υπόδειγμα 2), κατά την πρακτική των ένθετων υποδειγμάτων παλινδρόμησης, παρέμεινε το Odds Ratio μικρότερο της μονάδας (προστατευτική συσχέτιση) για την κατανάλωση αλκοόλ (P τιμή συνολικά 0,080, αλλά P τιμή 0,045 για την κατηγορία της «οστεοπόρωσης» σε σχέση με τη «φυσιολογική» οστική

πυκνότητα και σημαντική διαφορά με P τιμή <0,05 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας») και μεγαλύτερο της μονάδας (επιβαρυντική συσχέτιση) για την ηλικία (P τιμή συνολικά 0,038, με P τιμή 0,049 μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και P τιμή 0,025 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), ενώ πλέον δεν ήταν στατιστικά σημαντική η διαφορά του Odds Ratio από την μονάδα για τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου και εμφανίστηκε, επιπλέον, Odds Ratio μικρότερο της μονάδας (προστατευτική συσχέτιση) για τον ΔΜΣ με τις κατηγορίες οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ (P τιμή <0,001 συνολικά, με P τιμή 0,002 μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας, P τιμή <0,001 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,01 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας»).

Σχετικά με τα αποτελέσματα της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για τις κατηγορίες οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ, για υποδείγματα που περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες του πρώτου βήματος (χωρίς *a priori* προσθήκη ΔΜΣ), και επιπλέον την προσθήκη μιας-μιας παραμέτρων ειδικού ενδιαφέροντος, Odds Ratio μικρότερο της μονάδας (προστατευτική συσχέτιση) εμφάνιζαν η περίμετρος μέσης (P τιμή συνολικά 0,052, οριακά μη σημαντική, με P τιμή 0,015 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,05 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας»), η περίμετρος ισχίων (P τιμή συνολικά 0,003, με P τιμή 0,001 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,01 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας»), (οριακά) η συστολική αρτηριακή πίεση (P τιμή συνολικά 0,144, με P τιμή όμως 0,050 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), οι μετρήσεις των τριγλυκεριδίων και του λογαριθμικού μετασχηματισμού αυτών (P τιμή συνολικά 0,088 και 0,014, αντίστοιχα, με P τιμή όμως 0,031 και 0,004, αντίστοιχα, μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,05 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας» για τις μετρήσεις στην λογαριθμισμένη τους μορφή), οι μετρήσεις ινσουλίνης νηστείας και του λογαριθμικού μετασχηματισμού αυτής (P τιμή συνολικά 0,031 και 0,003, αντίστοιχα, με P τιμή 0,019 και 0,005, αντίστοιχα, μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας

και P τιμή 0,063 και 0,006, αντίστοιχα, μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), ο δείκτης HOMA-IR και ο λογαριθμικός μετασχηματισμός αυτού (P τιμή συνολικά 0,036 και 0,002, αντίστοιχα, με P τιμή 0,018 και 0,003, αντίστοιχα, μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και P τιμή 0,088 και 0,006, αντίστοιχα, μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), η ύπαρξη παχυσαρκίας (P τιμή συνολικά <0,001, με P τιμή 0,033 μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας, P τιμή <0,001 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,01 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας»), το κριτήριο της ελαττωμένης HDLc κατά NCEP ATP III (P τιμή συνολικά 0,004, με P τιμή 0,001 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,01 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας»), το κριτήριο της αυξημένης περιμέτρου μέσης κατά NCEP ATP III (P τιμή συνολικά 0,028, με P τιμή 0,010 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), η ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή συνολικά 0,003, με P τιμή 0,015 μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και P τιμή 0,004 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), καθώς και το άθροισμα των παραγόντων του Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή συνολικά 0,002, με P τιμή 0,015 μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και P τιμή 0,001 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας).

Αντιθέτως, Odds Ratio μεγαλύτερο της μονάδας (επιβαρυντική συσχέτιση) εμφάνιζαν οι μετρήσεις αλκαλικής φωσφατάσης και του λογαριθμικού μετασχηματισμού αυτής (P τιμή συνολικά 0,013 και 0,001, αντίστοιχα, με P τιμή 0,011 και 0,001, αντίστοιχα, μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και P τιμή 0,014 και 0,006, αντίστοιχα, μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), οι μετρήσεις σκελετικής ισομορφής της αλκαλικής φωσφατάσης σε ποσοτική και σε ποσοστιαία μορφή (P τιμή συνολικά <0,001 σε αμφότερα, με P τιμή <0,001 σε αμφότερα τόσο μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας, όσο και μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), οι μετρήσεις HDLc (P τιμή συνολικά 0,022, με P τιμή 0,007 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), καθώς και (οριακά) οι μετρήσεις

λιποπρωτεΐνης (α) σε λογαριθμισμένη μορφή (P τιμή συνολικά 0,126, αλλά με P τιμή 0,052 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,05 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας»). Τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.6.3.

Σχετικά με τα αποτελέσματα της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για τις κατηγορίες οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ, για υποδείγματα που περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες του δεύτερου βήματος (δηλαδή με *a priori* προσθήκη ΔΜΣ στους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες), και επιπλέον την προσθήκη μιας-μιας παραμέτρων ειδικού ενδιαφέροντος, Odds Ratio μικρότερο της μονάδας (προστατευτική συσχέτιση) εμφάνιζε μόνο το κριτήριο της ελαττωμένης HDLc κατά NCEP ATP III (P τιμή συνολικά 0,043, με P τιμή 0,014 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,05 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας»), ενώ Odds Ratio μεγαλύτερο της μονάδας (επιβαρυντική συσχέτιση) εμφάνιζαν οι μετρήσεις αλκαλικής φωσφατάσης και του λογαριθμικού μετασχηματισμού αυτής (P τιμή συνολικά 0,003 και <0,001, αντίστοιχα, με P τιμή 0,005 και <0,001, αντίστοιχα, μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και P τιμή 0,004 και 0,001, αντίστοιχα, μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), οι μετρήσεις σκελετικής ισομορφής της αλκαλικής φωσφατάσης σε ποσοτική και σε ποσοστιαία μορφή (P τιμή συνολικά <0,001 σε αμφότερα, με P τιμή <0,001 σε αμφότερα μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και P τιμή <0,001 και 0,001, αντίστοιχα, μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), (οριακά) οι μετρήσεις ολικής χοληστερόλης (P τιμή συνολικά 0,123, αλλά με P τιμή 0,049 μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), ενώ σε μη στατιστικά σημαντικό βαθμό εμφάνιζαν τάση για Odds Ratio μεγαλύτερο της μονάδας (επιβαρυντική συσχέτιση) και οι μετρήσεις LDLc (P τιμή συνολικά 0,147, αλλά με P τιμή 0,059 μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας). Τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.6.5.

Σχετικά με τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής πολυωνυμικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για τις κατηγορίες οστικής πυκνότητας ισχίου, στο υπόδειγμα του πρώτου

βήματος χωρίς την *a priori* προσθήκη ΔΜΣ που περιελάμβανε μόνο τους λοιπούς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (Πίνακας 3.6.2, υπόδειγμα 1), Odds Ratio μικρότερο της μονάδας για κατηγοριοποίηση σε «οστεοπενία» ή «οστεοπόρωση» (προστατευτική συσχέτιση) εμφάνιζαν η έντονη σωματική άσκηση - άνω των 3 ωρών την εβδομάδα (P τιμή συνολικά 0,069, αλλά με P τιμή 0,024 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας, δηλαδή η έντονη σωματική άσκηση συσχετίστηκε με ελαττωμένη πιθανότητα κατηγοριοποίησης στην «οστεοπόρωση» σε σχέση με τη «φυσιολογική» οστική πυκνότητα), καθώς και (οριακά) η διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου (P τιμή συνολικά 0,095, αλλά με P τιμή 0,046 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,05 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας»), δηλαδή η μεγαλύτερη διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου συσχετίστηκε με ελαττωμένη πιθανότητα κατηγοριοποίησης στην «οστεοπόρωση» σε σχέση τις άλλες δύο κατηγορίες οστικής πυκνότητας), ενώ Odds Ratio μεγαλύτερο της μονάδας για κατηγοριοποίηση σε «οστεοπενία» ή «οστεοπόρωση» (επιβαρυντική συσχέτιση) εμφάνιζε η ηλικία (P τιμή συνολικά 0,021, με P τιμή 0,007 για κατηγοριοποίηση στην «οστεοπόρωση» σε σχέση με τη «φυσιολογική» οστική πυκνότητα και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,01 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας»), δηλαδή η μεγαλύτερη ηλικία συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα κατηγοριοποίησης στην «οστεοπόρωση» σε σχέση τις άλλες δύο κατηγορίες οστικής πυκνότητας). Παρότι η διάρκεια εμμηνόπαυσης, η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα δεν εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με πιθανότητα κατηγοριοποίησης σε «οστεοπενία» ή «οστεοπόρωση» με βάση τις μετρήσεις οστικής πυκνότητας ισχίου, περιελήφθησαν, ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, εντός του υποδείγματος αυτού και όλων των ακολούθων.

Μετά την *a priori* προσθήκη ΔΜΣ, μαζί με όλους τους προαναφερθέντες πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, σε επόμενο υπόδειγμα (Πίνακας 3.6.2, υπόδειγμα 2), κατά την πρακτική των ένθετων υποδειγμάτων παλινδρόμησης, παρέμεινε το Odds Ratio μικρότερο της μονάδας (προστατευτική συσχέτιση) για την έντονη σωματική άσκηση (P τιμή συνολικά 0,055, αλλά P τιμή 0,021 για την κατηγορία της «οστεοπόρωσης» σε σχέση με τη «φυσιολογική» οστική πυκνότητα) και μεγαλύτερο της μονάδας (επιβαρυντική συσχέτιση) για την ηλικία (P τιμή συνολικά 0,034, με P τιμή 0,012 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής

πυκνότητας και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,05 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας»), ενώ πλέον δεν ήταν στατιστικά σημαντική η διαφορά του Odds Ratio από την μονάδα για τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου και εμφανίστηκαν, επιπλέον, Odds Ratio μικρότερα της μονάδας (προστατευτική συσχέτιση) για τον ΔΜΣ με τις κατηγορίες οστικής πυκνότητας ισχίου (P τιμή <0,001 συνολικά, με P τιμή <0,001 τόσο μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας, όσο και μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), αλλά και (οριακά) για το κάπνισμα σε δίτιμη μορφή (P τιμή συνολικά 0,141, αλλά με P τιμή 0,048 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας).

Σχετικά με τα αποτελέσματα της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για τις κατηγορίες οστικής πυκνότητας ισχίου, για υποδείγματα που περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες του πρώτου βήματος (χωρίς *a priori* προσθήκη ΔΜΣ), και επιπλέον την προσθήκη μιας-μιας παραμέτρων ειδικού ενδιαφέροντος, Odds Ratio μικρότερο της μονάδας (προστατευτική συσχέτιση) εμφάνιζαν η περίμετρος μέσης (P τιμή συνολικά 0,003, με P τιμή 0,001 μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), η περίμετρος ισχίων (P τιμή συνολικά 0,002, με P τιμή 0,001 μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και P τιμή 0,012 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), (οριακά μη σημαντικό) η συστολική αρτηριακή πίεση (P τιμή συνολικά 0,129, με P τιμή όμως 0,051 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), οι μετρήσεις ινσουλίνης νηστείας στη λογαριθμισμένη τους μορφή (P τιμή συνολικά 0,125, με P τιμή όμως 0,044 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), ο δείκτης HOMA-IR στη λογαριθμισμένη του μορφή (P τιμή συνολικά 0,104, με P τιμή όμως 0,038 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), η ύπαρξη παχυσαρκίας (P τιμή συνολικά <0,001, με P τιμή <0,001 τόσο μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας, όσο και μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας, και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,01 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας»), το κριτήριο αυξημένης γλυκόζης νηστείας κατά NCEP ATP III (P τιμή συνολικά 0,043, με P τιμή 0,034 μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και P τιμή 0,032 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), (οριακά μη σημαντικό) το κριτήριο

των αυξημένων τριγλυκεριδίων κατά NCEP ATP III (P τιμή συνολικά 0,121, αλλά με P τιμή 0,057 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), το κριτήριο της αυξημένης περιμέτρου μέσης κατά NCEP ATP III (P τιμή συνολικά 0,008, με P τιμή 0,002 μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), το κριτήριο της αυξημένης αρτηριακής πίεσης κατά NCEP ATP III (P τιμή συνολικά 0,027, με P τιμή 0,007 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,05 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας»), η ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή συνολικά 0,001, με P τιμή 0,020 μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας, P τιμή <0,001 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,05 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας»), καθώς και το άθροισμα των παραγόντων του Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή συνολικά 0,002, με P τιμή 0,003 μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και P τιμή 0,002 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας).

Αντιθέτως, Odds Ratio μεγαλύτερο της μονάδας (επιβαρυντική συσχέτιση) εμφάνιζαν οι μετρήσεις σκελετικής ισομορφής της αλκαλικής φωσφατάσης σε ποσοτική και σε ποσοστιαία μορφή (P τιμή συνολικά 0,023 και 0,001, αντίστοιχα, με P τιμή 0,052 και <0,001, αντίστοιχα, μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και P τιμή 0,006 και 0,010, αντίστοιχα, μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), οι μετρήσεις LDLc (P τιμή συνολικά 0,043, με P τιμή 0,043 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), καθώς και η ύπαρξη αυξημένης αναλογίας (>0,85) περιμέτρου μέσης / ισχίων (P τιμή συνολικά 0,081, αλλά στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,05 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας», με αυξημένη δηλαδή πιθανότητα κατηγοριοποίησης στην «οστεοπόρωση» σε γυναίκες που είχαν αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης / ισχίων). Τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.6.4.

Σχετικά με τα αποτελέσματα της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για τις κατηγορίες οστικής πυκνότητας ισχίου, για υποδείγματα που περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες του δεύτερου βήματος (δηλαδή με *a priori* προσθήκη ΔΜΣ στους πιθανούς

συγχυτικούς παράγοντες), και επιπλέον την προσθήκη μιας-μιας παραμέτρων ειδικού ενδιαφέροντος, Odds Ratio μικρότερο της μονάδας (προστατευτική συσχέτιση) εμφάνιζαν μόνο (οριακά) η ύπαρξη παχυσαρκίας (P τιμή συνολικά 0,131, αλλά με P τιμή 0,046 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας) και η ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (P τιμή συνολικά 0,050, αλλά με P τιμή 0,015 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,05 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας»), ενώ Odds Ratio μεγαλύτερο της μονάδας (επιβαρυντική συσχέτιση) εμφάνιζαν οι μετρήσεις σκελετικής ισομορφής της αλκαλικής φωσφατάσης σε ποσοτική και σε ποσοστιαία μορφή (P τιμή συνολικά 0,019 και 0,051, αντίστοιχα, με P τιμή 0,125 και 0,032, αντίστοιχα, μεταξύ «οστεοπενίας» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας, P τιμή 0,005 και 0,050, αντίστοιχα, μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας και σημαντική διαφορά με P τιμή <0,05 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας» για τις μετρήσεις σε ποσοτική μορφή), οι μετρήσεις LDLc (P τιμή συνολικά 0,064, αλλά με P τιμή 0,020 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «φυσιολογικής» οστικής πυκνότητας), το κριτήριο της αυξημένης περιμέτρου μέσης κατά NCEP ATP III (P τιμή συνολικά 0,040, με στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,05 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας», με αυξημένη δηλαδή πιθανότητα κατηγοριοποίησης στην «οστεοπόρωση» σε γυναίκες που είχαν αυξημένη περίμετρο μέσης) καθώς και η ύπαρξη αυξημένης αναλογίας (>0,85) περιμέτρου μέσης / ισχίων (P τιμή συνολικά 0,079, αλλά στατιστικά σημαντική διαφορά με P τιμή <0,05 μεταξύ «οστεοπόρωσης» και «οστεοπενίας», με αυξημένη δηλαδή πιθανότητα κατηγοριοποίησης στην «οστεοπόρωση» σε γυναίκες που είχαν αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης / ισχίων). Τα παραπάνω αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.6.6.

Πίνακας 3.6.1. Παρουσίαση ένθετων υποδειγμάτων πολυπαραγοντικής πολυωνυμικής παλινδρόμησης με κατηγορία οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ ως εξαρτημένη μεταβλητή και πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες ως ανεξάρτητες (N=951)

Παράμετροι	Οστεοπενία (N=402)			Οστεοπόρωση (N=111)			P τιμή (συνολικά)
	Odds Ratio	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή	Odds Ratio	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή	
Ηλικία (ανά έτος)	1,099	0,987 έως 1,224	0,083	1,238	1,047 έως 1,463	0,012	0,030
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	0,995	0,889 έως 1,114	0,937	0,973	0,820 έως 1,154	0,759	0,953
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)	1,046	0,788 έως 1,388	0,754	0,570	0,349 έως 0,932	0,025	0,046**
¹ Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)	0,789	0,535 έως 1,163	0,233	1,168	0,638 έως 2,140	0,614	0,318
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)	1,207	0,901 έως 1,616	0,207	1,147	0,706 έως 1,862	0,578	0,445
Διάρκεια αναπ/κής περιόδου (ανά έτος)	0,923	0,834 έως 1,021	0,122	0,831	0,710 έως 0,972	0,021	0,053
Ηλικία (ανά έτος)	1,127	1,001 έως 1,271	0,049	1,250	1,028 έως 1,520	0,025	0,038
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	0,982	0,866 έως 1,113	0,779	1,023	0,837 έως 1,249	0,823	0,902
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)	1,056	0,779 έως 1,433	0,722	0,569	0,328 έως 0,988	0,045	0,080**
² Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)	0,784	0,520 έως 1,182	0,246	1,101	0,570 έως 2,125	0,773	0,401
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)	1,150	0,838 έως 1,579	0,385	1,114	0,651 έως 1,907	0,692	0,680
Διάρκεια αναπ/κής περιόδου (ανά έτος)	0,915	0,817 έως 1,025	0,128	0,868	0,724 έως 1,042	0,131	0,188
Δείκτης Μάζας Σώματος (ανά kg/m ²)	0,945	0,911 έως 0,979	0,002	0,801	0,741 έως 0,866	<0,001	<0,001***

* (0,05 ≤ P τιμή <0,10) ή ** (0,01 ≤ P τιμή <0,05) ή *** (P τιμή <0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ κατηγορίας οστεοπενίας και οστεοπόρωσης

Πίνακας 3.6.2. Παρουσίαση ένθετων υποδειγμάτων πολυπαραγοντικής πολυωνυμικής παλινδρόμησης με κατηγορία οστικής πυκνότητας ισχίου ως εξαρτημένη μεταβλητή και πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες ως ανεξάρτητες (N=492)

Παράμετροι	Οστεοπενία (N=256)			Οστεοπόρωση (N=73)			P τιμή (συνολικά)
	Odds Ratio	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή	Odds Ratio	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή	
Ηλικία (ανά έτος)	1,048	0,896 έως 1,226	0,553	1,371	1,088 έως 1,727	0,007	0,021***
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	1,052	0,893 έως 1,239	0,539	0,907	0,718 έως 1,145	0,412	0,362
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)	0,914	0,611 έως 1,368	0,663	1,059	0,574 έως 1,952	0,854	0,830
1 Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)	0,743	0,463 έως 1,195	0,222	0,353	0,143 έως 0,871	0,024	0,069*
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)	0,828	0,544 έως 1,261	0,381	0,663	0,339 έως 1,298	0,231	0,448
Διάρκεια αναπ/κής περιόδου (ανά έτος)	0,985	0,850 έως 1,141	0,848	0,801	0,645 έως 0,995	0,046	0,095**
Ηλικία (ανά έτος)	1,053	0,887 έως 1,250	0,554	1,407	1,079 έως 1,834	0,012	0,034**
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (ανά έτος)	1,069	0,895 έως 1,277	0,461	0,914	0,701 έως 1,192	0,509	0,398
Κατανάλωση αλκοόλ («ναι» έναντι «όχι»)	0,989	0,636 έως 1,537	0,961	0,792	0,400 έως 1,567	0,504	0,768
2 Έντονη σωματική άσκηση (>3 ώρες / εβδομάδα) («ναι» έναντι «όχι»)	0,677	0,406 έως 1,131	0,137	0,332	0,130 έως 0,848	0,021	0,055
Κάπνισμα («καπνίζει/κάπνιζε» έναντι «δεν κάπνιζε ποτέ»)	0,810	0,507 έως 1,293	0,377	0,461	0,214 έως 0,992	0,048	0,141
Διάρκεια αναπ/κής περιόδου (ανά έτος)	0,990	0,843 έως 1,163	0,911	0,817	0,638 έως 1,047	0,111	0,221*
Δείκτης Μάζας Σώματος (ανά kg/m ²)	0,913	0,871 έως 0,958	<0,001	0,848	0,779 έως 0,923	<0,001	<0,001*

* (0,05 ≤ P τιμή <0,10) ή ** (0,01 ≤ P τιμή <0,05) ή *** (P τιμή <0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ κατηγορίας οστεοπενίας και οστεοπόρωσης

Πίνακας 3.6.3. Παρουσίαση υποδειγμάτων πολυωνυμικής παλινδρόμησης με κατηγορία οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ ως εξαρτημένη μεταβλητή, λαμβάνοντας υπ'όψιν ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, αλκοόλ, σωματική άσκηση, κάπνισμα, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (N=951)

Παράμετρος	Οστεοπενία (N=438)			Οστεοπόρωση (N=111)			P τιμή (συνολικά)
	Odds Ratio	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή	Odds Ratio	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή	
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	0,992	0,974 έως 1,011	0,435	0,955	0,920 έως 0,991	0,015	0,052**
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	0,987	0,966 έως 1,007	0,223	0,925	0,884 έως 0,968	0,001	0,003***
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	1,824	0,092 έως 36,113	0,693	2,136	0,007 έως 615,92	0,793	0,913
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,954	0,847 έως 1,073	0,434	0,805	0,648 έως 1,000	0,050	0,144
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,880	0,735 έως 1,054	0,166	0,742	0,542 έως 1,016	0,063	0,129
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	1,049	1,011 έως 1,089	0,011	1,069	1,013 έως 1,128	0,014	0,013
LN(ALP) (ανά μονάδα)	1,824	1,287 έως 2,585	0,001	2,159	1,252 έως 3,725	0,006	0,001
Σκελετική ισομορφή ALP (bsALP) (ανά IU/L)	1,019	1,011 έως 1,028	<0,001	1,026	1,014 έως 1,038	<0,001	<0,001
Ποσοστιαία σκελετική ισομορφή ALP (ανά %)	1,020	1,009 έως 1,030	<0,001	1,032	1,015 έως 1,051	<0,001	<0,001
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	1,019	0,984 έως 1,055	0,283	1,046	0,989 έως 1,107	0,114	0,351
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	0,984	0,956 έως 1,013	0,293	0,944	0,896 έως 0,994	0,031	0,088
LN(TG) (ανά μονάδα)	0,824	0,598 έως 1,135	0,237	0,453	0,226 έως 0,773	0,004	0,014**
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	1,075	0,972 έως 1,190	0,156	1,247	1,062 έως 1,464	0,007	0,022*
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	1,013	0,975 έως 1,052	0,492	1,034	0,972 έως 1,099	0,284	0,531
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lp(a)) (ανά 10 mg/dL)	1,004	0,957 έως 1,053	0,860	1,065	0,995 έως 1,139	0,066	0,162*
LN(Lp(a)) (ανά μονάδα)	0,999	0,870 έως 1,147	0,990	1,280	0,997 έως 1,642	0,052	0,126**
Απολιποπρωτεΐνη A I (ανά 10 mg/dL)	1,013	0,971 έως 1,056	0,537	1,044	0,975 έως 1,117	0,211	0,449
Απολιποπρωτεΐνη B 100 (ανά 10 mg/dL)	0,996	0,948 έως 1,046	0,878	1,024	0,946 έως 1,108	0,546	0,772
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	0,912	0,814 έως 1,023	0,117	0,865	0,726 έως 1,031	0,106	0,158
LN(γλυκόζης) (ανά μονάδα)	0,386	0,121 έως 1,231	0,108	0,207	0,035 έως 1,220	0,082	0,131
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	0,702	0,523 έως 0,942	0,019	0,614	0,367 έως 1,027	0,063	0,031
LN(ινσουλίνης) (ανά μονάδα)	0,642	0,471 έως 0,875	0,005	0,474	0,279 έως 0,804	0,006	0,003
HbA1c (ανά %)	0,827	0,575 έως 1,189	0,306	0,623	0,297 έως 1,305	0,210	0,363
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,876	0,786 έως 0,977	0,018	0,850	0,705 έως 1,024	0,088	0,036
LN(HOMA-IR) (ανά μονάδα)	0,652	0,492 έως 0,866	0,003	0,510	0,315 έως 0,825	0,006	0,002
Ύπαρξη παχύσαρκιας (ΔΜΣ >30 kg/m ²)	0,651	0,439 έως 0,965	0,033	0,136	0,047 έως 0,397	<0,001	<0,001***
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή θεραπεία †	0,798	0,586 έως 1,088	0,155	0,759	0,458 έως 1,258	0,285	0,297
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή θεραπεία †	0,782	0,522 έως 1,171	0,233	0,712	0,364 έως 1,392	0,321	0,397
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή θεραπεία †	0,789	0,579 έως 1,076	0,135	0,365	0,199 έως 0,668	0,001	0,004***
Αυξημένη περίμετρος μέσης †	0,753	0,504 έως 1,126	0,168	0,343	0,153 έως 0,770	0,010	0,028*
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85)	1,207	0,815 έως 1,786	0,347	1,102	0,533 έως 2,276	0,793	0,642
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή θεραπεία †	0,875	0,641 έως 1,194	0,401	0,753	0,455 έως 1,245	0,270	0,482
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου †	0,614	0,415 έως 0,908	0,015	0,342	0,165 έως 0,708	0,004	0,003
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπλέον) †	0,861	0,764 έως 0,971	0,015	0,703	0,569 έως 0,869	0,001	0,002*

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

* (0,05 ≤ P τιμή <0,10) ή ** (0,01 ≤ P τιμή <0,05) ή *** (P τιμή <0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ κατηγορίας οστεοπενίας και οστεοπόρωσης

† ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

Πίνακας 3.6.4. Παρουσίαση υποδειγμάτων πολυωνυμικής παλινδρόμησης με κατηγορία οστικής πυκνότητας ισχίου ως εξαρτημένη μεταβλητή, λαμβάνοντας υπ'όψιν ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, αλκοόλ, σωματική άσκηση, κάπνισμα, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (N=492)

Παράμετρος	Οστεοπενία (N=256)			Οστεοπόρωση (N=73)			P τιμή (συνολικά)
	Odds Ratio	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή	Odds Ratio	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή	
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	0,961	0,939 έως 0,983	0,001	0,970	0,938 έως 1,003	0,082	0,003
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	0,960	0,936 έως 0,984	0,001	0,949	0,911 έως 0,988	0,012	0,002
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	0,055	0,001 έως 2,631	0,142	7,371	0,021 έως 260,58	0,505	0,126
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,969	0,835 έως 1,125	0,687	0,790	0,624 έως 1,001	0,051	0,129*
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,885	0,708 έως 1,107	0,288	0,723	0,512 έως 1,020	0,065	0,177
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	0,980	0,929 έως 1,033	0,456	1,016	0,945 έως 1,091	0,662	0,501
LN(ALP) (ανά μονάδα)	0,879	0,539 έως 1,433	0,607	1,094	0,522 έως 2,293	0,810	0,761
Σκελετική ισομορφία ALP (bsALP) (ανά IU/L)	1,012	0,999 έως 1,025	0,052	1,023	1,006 έως 1,040	0,006	0,023
Ποσοστιαία σκελετική ισομορφία ALP (ανά %)	1,027	1,011 έως 1,043	<0,001	1,031	1,007 έως 1,055	0,010	0,001
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	1,008	0,958 έως 1,060	0,752	1,058	0,981 έως 1,140	0,139	0,308
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	0,968	0,927 έως 1,010	0,142	0,963	0,899 έως 1,030	0,278	0,296
LN(TG) (ανά μονάδα)	0,643	0,401 έως 1,031	0,067	0,636	0,308 έως 1,314	0,222	0,168
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	1,122	0,967 έως 1,301	0,127	1,094	0,876 έως 1,367	0,424	0,310
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	1,019	0,962 έως 1,078	0,514	1,090	1,002 έως 1,186	0,043	0,043
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lp(a)) (ανά 10 mg/dL)	1,028	0,953 έως 1,108	0,471	0,997	0,872 έως 1,139	0,965	0,724
LN(Lp(a)) (ανά μονάδα)	1,143	0,926 έως 1,410	0,213	1,058	0,759 έως 1,474	0,738	0,450
Απολιποπρωτεΐνη A I (ανά 10 mg/dL)	0,994	0,932 έως 1,061	0,875	1,011	0,920 έως 1,110	0,822	0,928
Απολιποπρωτεΐνη B 100 (ανά 10 mg/dL)	0,970	0,900 έως 1,046	0,434	1,005	0,899 έως 1,123	0,928	0,643
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	0,868	0,736 έως 1,024	0,094	0,808	0,626 έως 1,043	0,102	0,150
LN(γλυκόζης) (ανά μονάδα)	0,228	0,042 έως 1,243	0,088	0,123	0,009 έως 1,546	0,105	0,151
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	0,872	0,618 έως 1,232	0,439	0,619	0,324 έως 1,181	0,146	0,334
LN(ινσουλίνης) (ανά μονάδα)	0,797	0,540 έως 1,175	0,253	0,535	0,291 έως 0,983	0,044	0,125
HbA1c (ανά %)	0,941	0,601 έως 1,472	0,791	0,917	0,449 έως 1,869	0,812	0,956
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,941	0,830 έως 1,068	0,350	0,842	0,667 έως 1,062	0,148	0,317
LN(HOMA-IR) (ανά μονάδα)	0,786	0,551 έως 1,123	0,185	0,556	0,319 έως 0,967	0,038	0,104
Ύπαρξη παχύσαρκιας (ΔΜΣ >30 kg/m ²)	0,392	0,235 έως 0,652	<0,001	0,133	0,049 έως 0,362	<0,001	<0,001**
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή θεραπεία †	0,624	0,403 έως 0,965	0,034	0,479	0,245 έως 0,937	0,032	0,043
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή θεραπεία †	0,670	0,384 έως 1,169	0,159	0,378	0,139 έως 1,027	0,057	0,121
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή θεραπεία †	0,826	0,531 έως 1,285	0,397	0,813	0,415 έως 1,591	0,547	0,677
Αυξημένη περίμετρος μέσης †	0,461	0,279 έως 0,761	0,002	0,739	0,339 έως 1,612	0,448	0,008
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85)	0,718	0,442 έως 1,166	0,181	1,631	0,713 έως 3,727	0,246	0,081**
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή θεραπεία †	0,811	0,528 έως 1,245	0,339	0,395	0,200 έως 0,779	0,007	0,027**
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου †	0,560	0,344 έως 0,912	0,020	0,185	0,075 έως 0,453	<0,001	0,001**
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπλέον) †	0,779	0,663 έως 0,916	0,003	0,672	0,521 έως 0,867	0,002	0,002

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

* (0,05 ≤ P τιμή <0,10) ή ** (0,01 ≤ P τιμή <0,05) ή *** (P τιμή <0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ κατηγορίας οστεοπενίας και οστεοπόρωσης

† ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

Πίνακας 3.6.5. Παρουσίαση υποδειγμάτων πολυωνυμικής παλινδρόμησης με κατηγορία οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ ως εξαρτημένη μεταβλητή, λαμβάνοντας υπόψιν ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική άσκηση, κάπνισμα, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου, ΔΜΣ (N=951)

Παράμετρος	Οστεοπενία (N=438)			Οστεοπόρωση (N=111)			P τιμή (συνολικά)
	Odds Ratio	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή	Odds Ratio	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή	
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	1,024	0,994 έως 1,054	0,107	1,023	0,971 έως 1,078	0,382	0,256
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	1,021	0,986 έως 1,058	0,235	0,988	0,922 έως 1,059	0,743	0,389
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	3,800	0,170 έως 84,501	0,399	26,376	0,099 έως 702,73	0,251	0,455
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,993	0,879 έως 1,122	0,919	0,915	0,730 έως 1,147	0,445	0,738
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,939	0,779 έως 1,137	0,516	0,894	0,643 έως 1,244	0,509	0,726
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	1,058	1,017 έως 1,101	0,005	1,095	1,030 έως 1,166	0,004	0,003
LN(ALP) (ανά μονάδα)	2,041	1,390 έως 2,996	<0,001	2,873	1,524 έως 5,415	0,001	<0,001
Σκελετική ισομορφία ALP (bsALP) (ανά IU/L)	1,022	1,013 έως 1,031	<0,001	1,031	1,017 έως 1,045	<0,001	<0,001
Ποσοστιαία σκελετική ισομορφία ALP (ανά %)	1,020	1,009 έως 1,031	<0,001	1,032	1,012 έως 1,052	0,001	<0,001
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	1,039	1,001 έως 1,079	0,049	1,039	0,976 έως 1,107	0,225	0,123
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	0,996	0,965 έως 1,027	0,813	0,972	0,919 έως 1,028	0,325	0,613
LN(TG) (ανά μονάδα)	0,948	0,663 έως 1,355	0,771	0,580	0,313 έως 1,074	0,083	0,214
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	1,032	0,921 έως 1,056	0,583	1,106	0,921 έως 1,324	0,279	0,547
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	1,040	0,998 έως 1,085	0,059	1,041	0,972 έως 1,115	0,246	0,147
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (ανά 10 mg/dL)	1,004	0,956 έως 1,054	0,857	1,044	0,966 έως 1,129	0,266	0,530
LN(Lpa) (ανά μονάδα)	0,987	0,851 έως 1,145	0,868	1,168	0,874 έως 1,563	0,293	0,510
Απολιποπρωτεΐνη A I (ανά 10 mg/dL)	0,998	0,954 έως 1,045	0,960	0,981	0,910 έως 1,059	0,636	0,887
Απολιποπρωτεΐνη B 100 (ανά 10 mg/dL)	1,004	0,952 έως 1,059	0,857	1,025	0,933 έως 1,126	0,601	0,872
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	1,013	0,889 έως 1,154	0,846	0,988	0,809 έως 1,206	0,908	0,957
LN(γλυκόζης) (ανά μονάδα)	1,116	0,302 έως 4,119	0,869	0,965	0,125 έως 7,446	0,973	0,980
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	0,934	0,662 έως 1,319	0,701	1,197	0,711 έως 2,013	0,498	0,616
LN(ινσουλίνης) (ανά μονάδα)	0,895	0,622 έως 1,288	0,552	1,076	0,578 έως 2,005	0,815	0,748
HbA1c (ανά %)	0,909	0,623 έως 1,327	0,623	0,789	0,351 έως 1,775	0,568	0,802
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	0,983	0,864 έως 1,118	0,800	1,098	0,903 έως 1,336	0,347	0,507
LN(HOMA-IR) (ανά μονάδα)	0,902	0,645 έως 1,268	0,547	1,100	0,624 έως 1,939	0,741	0,701
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή θεραπεία †	1,066	0,755 έως 1,506	0,714	1,155	0,634 έως 2,106	0,636	0,872
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή θεραπεία †	0,862	0,560 έως 1,327	0,502	1,114	0,528 έως 2,348	0,775	0,697
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή θεραπεία†	0,816	0,581 έως 1,148	0,244	0,414	0,205 έως 0,835	0,014	0,043**
Αυξημένη περίμετρος μέσης †	1,011	0,619 έως 1,657	0,964	0,852	0,329 έως 2,210	0,743	0,937
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85)	1,302	0,869 έως 1,949	0,199	1,561	0,729 έως 3,346	0,251	0,318
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή θεραπεία †	0,932	0,664 έως 1,310	0,689	1,128	0,636 έως 2,001	0,678	0,779
Υπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου †	0,720	0,467 έως 1,111	0,139	0,677	0,298 έως 1,534	0,350	0,291
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπλέον) †	0,930	0,808 έως 1,071	0,318	0,898	0,696 έως 1,159	0,412	0,524

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

* (0,05 ≤ P τιμή <0,10) ή ** (0,01 ≤ P τιμή <0,05) ή *** (P τιμή <0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ κατηγορίας οστεοπενίας και οστεοπόρωσης

† ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

Πίνακας 3.6.6. Παρουσίαση υποδειγμάτων πολυωνυμικής παλινδρόμησης με κατηγορία οστικής πυκνότητας ισχίου ως εξαρτημένη μεταβλητή, λαμβάνοντας υπόψιν ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική άσκηση, κάπνισμα, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου, ΔΜΣ (N=492)

Παράμετρος	Οστεοπενία (N=256)			Οστεοπόρωση (N=73)			P τιμή (συνολικά)
	Odds Ratio	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή	Odds Ratio	95% διάστημα εμπιστοσύνης	P τιμή	
Περίμετρος μέσης (ανά cm)	0,977	0,942 έως 1,013	0,228	1,026	0,973 έως 1,083	0,332	0,109
Περίμετρος ισχίων (ανά cm)	0,979	0,936 έως 1,025	0,382	0,996	0,928 έως 1,068	0,915	0,650
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (ανά μονάδα)	0,218	0,003 έως 12,271	0,459	72,862	0,154 έως 3434,8	0,172	0,128
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	1,039	0,888 έως 1,217	0,628	0,894	0,698 έως 1,143	0,375	0,402
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ανά 10 mmHg)	0,991	0,784 έως 1,254	0,945	0,882	0,611 έως 1,273	0,505	0,771
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (ανά 10 IU/L)	0,993	0,936 έως 1,054	0,829	1,061	0,979 έως 1,150	0,147	0,193
LN(ALP) (ανά μονάδα)	0,977	0,569 έως 1,680	0,936	1,589	0,688 έως 3,669	0,278	0,451
Σκελετική ισομορφία ALP (bsALP) (ανά IU/L)	1,010	0,997 έως 1,024	0,125	1,025	1,007 έως 1,043	0,005	0,019**
Ποσοστιαία σκελετική ισομορφία ALP (ανά %)	1,017	1,002 έως 1,033	0,032	1,025	1,000 έως 1,052	0,050	0,051
Ολική χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	1,020	0,964 έως 1,079	0,485	1,062	0,977 έως 1,154	0,153	0,361
Τριγλυκερίδια (TG) (ανά 10 mg/dL)	0,989	0,942 έως 1,038	0,662	0,998	0,924 έως 1,078	0,968	0,898
LN(TG) (ανά μονάδα)	0,787	0,459 έως 1,351	0,387	0,938	0,405 έως 2,172	0,882	0,665
HDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	1,049	0,891 έως 1,236	0,560	0,915	0,706 έως 1,185	0,501	0,490
LDL χοληστερόλη (ανά 10 mg/dL)	1,042	0,979 έως 1,109	0,193	1,117	1,017 έως 1,226	0,020	0,064
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpα) (ανά 10 mg/dL)	1,017	0,942 έως 1,097	0,662	0,998	0,870 έως 1,145	0,978	0,889
LN(Lpα) (ανά μονάδα)	1,058	0,846 έως 1,323	0,619	1,018	0,706 έως 1,466	0,923	0,877
Απολιποπρωτεΐνη A I (ανά 10 mg/dL)	1,002	0,931 έως 1,079	0,942	0,949	0,855 έως 1,056	0,336	0,524
Απολιποπρωτεΐνη B 100 (ανά 10 mg/dL)	0,999	0,919 έως 1,086	0,993	1,027	0,903 έως 1,169	0,677	0,895
Γλυκόζη νηστείας (ανά 10 mg/dL)	0,955	0,794 έως 1,150	0,632	0,894	0,663 έως 1,203	0,461	0,751
LN(γλυκόζης) (ανά μονάδα)	0,646	0,095 έως 4,357	0,654	0,394	0,021 έως 7,384	0,533	0,810
Ινσουλίνη νηστείας (ανά 10 μIU/mL)	1,224	0,794 έως 1,888	0,359	0,918	0,423 έως 1,993	0,830	0,524
LN(ινσουλίνης) (ανά μονάδα)	1,181	0,746 έως 1,871	0,477	0,901	0,435 έως 1,864	0,778	0,621
HbA1c (ανά %)	1,065	0,666 έως 1,703	0,791	1,233	0,555 έως 2,741	0,606	0,873
Δείκτης HOMA-IR (ανά μονάδα)	1,062	0,910 έως 1,238	0,443	0,956	0,717 έως 1,274	0,761	0,594
LN(HOMA-IR) (ανά μονάδα)	1,113	0,730 έως 1,697	0,617	0,874	0,449 έως 1,700	0,693	0,694
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ή θεραπεία †	0,812	0,507 έως 1,328	0,422	0,545	0,248 έως 1,195	0,130	0,313
Αυξημένα τριγλυκερίδια ή θεραπεία †	0,820	0,448 έως 1,500	0,520	0,578	0,191 έως 1,746	0,332	0,592
Ελαττωμένη HDL χοληστερόλη ή θεραπεία †	1,002	0,611 έως 1,644	0,992	1,325	0,621 έως 2,825	0,466	0,719
Αυξημένη περίμετρος μέσης †	0,642	0,342 έως 1,203	0,167	1,973	0,741 έως 5,250	0,173	0,040**
Αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (>0,85)	0,818	0,496 έως 1,347	0,430	2,039	0,866 έως 4,791	0,103	0,079**
Αυξημένη αρτηριακή πίεση ή θεραπεία †	1,127	0,701 έως 1,814	0,620	0,560	0,260 έως 1,207	0,139	0,151
Υπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου †	0,795	0,459 έως 1,377	0,414	0,296	0,111 έως 0,788	0,015	0,050**
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου (ανά επιπλέον) †	0,910	0,748 έως 1,108	0,351	0,852	0,622 έως 1,169	0,322	0,522

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

* (0,05 ≤ P τιμή <0,10) ή ** (0,01 ≤ P τιμή <0,05) ή *** (P τιμή <0,01): στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ κατηγορίας οστεοπενίας και οστεοπόρωσης

† ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ οστικής υγείας και, συγκεκριμένα, οστικής μάζας και οστικού μεταβολισμού με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, ιδίως δε με παράγοντες του Μεταβολικού Συνδρόμου, απέφερε σημαντικά αποτελέσματα, με ισχυρότερο τη σταθερή και ευνοϊκή συσχέτιση του σωματικού βάρους με την οστική μάζα και με ελαττωμένο ρυθμό οστικού μεταβολισμού, όπως αυτός αντανακλάται στην ποσοστιαία μέτρηση σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης. Επιπλέον, ενώ, μονοπαραγοντικά, παρουσιάζεται σχέση και αρκετών άλλων παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου με την οστική πυκνότητα και με τη σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης, ιδίως δε με την ποσοτική μορφή της, σε πολυπαραγοντικό επίπεδο και αφού ληφθεί υπόψη η πιθανή συγχυτική επίδραση του σωματικού βάρους, η σχέση έτερων καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου με την οστική πυκνότητα εμφανίζει σχετική ουδετερότητα, με εξαίρεση την καθαυτό ύπαρξη του Μεταβολικού Συνδρόμου και τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, σε σχέση με την οστική πυκνότητα ισχίου μόνο, ενώ η δυσλιπιδαιμία και διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, ακόμα και πολυπαραγοντικά, φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης, άρα, πιθανώς, και με τον ρυθμό οστικού μεταβολισμού.

Σημαντική και καθολικά ευνοϊκή φαίνεται να είναι η συσχέτιση του σωματικού βάρους αλλά και της ύπαρξης παχυσαρκίας με την οστική φυσιολογία, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Ο ΔΜΣ αλλά και η ύπαρξη παχυσαρκίας, τόσο μονοπαραγοντικά (συσχετίσεις μεταβλητών, απλή γραμμική παλινδρόμηση, συγκρίσεις ανά κατηγορία) όσο και πολυπαραγοντικά (πολλαπλή γραμμική και λογαριθμιστική παλινδρόμηση), συνδέονται σταθερά και θετικά με την οστική πυκνότητα (με τη μέθοδο DXA), τόσο μετρούμενη στην ΟΜΣΣ όσο και στο ισχίο, ενώ ο ΔΜΣ συνδέεται επίσης σταθερά αλλά αρνητικά, μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά, με την ποσοστιαία αναλογία bsALP. Σύμφωνα με την οστική παθοφυσιολογία, τα ποσοστιαία επίπεδα bsALP, κατεξοχήν δείκτη οστικού μεταβολισμού, αντιπροσωπεύουν την σκελετική συνεισφορά στη συνολική απελευθέρωση ALP, και αντιστοιχούν στον ενεργό ρυθμό οστικής ανακατασκευής, ο οποίος, ιδίως στη

μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, θεωρείται ότι σχετίζεται με τον ρυθμό απώλειας οστικής μάζας, δεδομένης της ανισορροπίας των σκελών οστικού σχηματισμού και οστικής απορρόφησης, με μεγάλη επικράτηση της τελευταίας. (Bergmann *et al.* 2009, Vasikaran *et al.* 2011) Υψηλός ρυθμός οστικής ανακατασκευής (που αντανακλάται από αυξημένα επίπεδα δεικτών οστικού μεταβολισμού), εξάλλου, θεωρείται ότι μπορεί επιπλέον να συνδέεται με ελαττωματική ποιότητα στην μικρο-αρχιτεκτονική του οστού που σχηματίζεται, ιδίως σε μεγαλύτερες ηλικίες. (Bergmann *et al.* 2009, Biver *et al.* 2012, Chopin *et al.* 2012, Dreyer *et al.* 2010, Eastell *et al.* 2012, Szulc 2012b, Vasikaran *et al.* 2011) Επομένως, στην παρούσα μελέτη, τα αποτελέσματα υποστηρίζουν μια σημαντική και ισχυρή συσχέτιση του πλεονάζοντος βάρους και του υψηλότερου ΔΜΣ με ευνοϊκά αποτελέσματα όσον αφορά στο σκέλος του οστικού μεταβολισμού και αντοχής.

Αξίζει να σημειωθεί, στην παρούσα μελέτη και σε σχέση με τις διάφορες ισομορφές ALP, η σημαντική, θετική και πολύ ισχυρή μονοπαραγοντική σύνδεση των επιπέδων της ολικής ALP με τον ΔΜΣ, καθώς και η εν γένει θετική συσχέτισή της με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Δεδομένου ότι δεν περιελήφθησαν στην παρούσα μελέτη άτομα με γνωστή ηπατική ή άλλη μεταβολική νόσο (πλην του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2, της δυσλιπιδαιμίας, της αρτηριακής υπέρτασης ή, εν γένει, του Μεταβολικού Συνδρόμου), αύξηση των επιπέδων ολικής ALP σε άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος, ιδίως δε εντός ή πλησίον του «φυσιολογικού» εύρους μέτρησης (όπως κατά κανόνα συμβαίνει στο δείγμα μας), θα μπορούσε, θεωρητικά, να εξηγηθεί με βάση υποκλινική (και μη γνωστή) ηπατική δυσλειτουργία, πιθανώς στα πλαίσια λιπώδους διήθησης του ήπατος ή NAFLD. Η μη-αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδης διήθηση του ήπατος είναι σχετικά συνηθισμένη διαταραχή σε άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος, εξαιρετικά θερμιδογόνο (ιδίως πλούσια σε υδατάνθρακες) διατροφή ή επηρεασμένο μεταβολισμό θρεπτικών συστατικών, ενώ μπορεί να επηρεάσει, αν και συνήθως σε σχετικά μικρό βαθμό, την ηπατική βιοχημεία, γεγονός που αντανακλάται σε αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών ή γ-GT ορού και, πιθανώς, θα μπορούσε να αφορά και σε ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα ολικής ALP. (Bayard *et al.* 2006, Hernandez *et al.* 2011, M. K. Kim *et al.* 2013, Pantsari *et al.* 2006) Ωστόσο, η ελαφριά αύξηση της ολικής ALP σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πλεονάζον σωματικό βάρος, που τείνουν να είναι

δυσμεταβολικές, θα μπορούσε ίσως επίσης να εξηγηθεί λόγω μη σκελετικής, μη ηπατικής προέλευσης της πλεονάζουσας ολικής ALP, πιθανώς εκ του συσσωρευμένου λιπώδους ιστού. Στο παρελθόν έχει αναφερθεί σχέση αυξημένων επιπέδων ολικής ALP με πλεονάζον σωματικό βάρος και παχυσαρκία, ηπατικής ή άγνωστης ισομορφής, στα πλαίσια της διαφοροποίησης και λειτουργίας των λιποκυττάρων που συσσωρεύονται, ανεξάρτητα από καθαυτό ηπατική δυσλειτουργία και, πιθανώς, σε σχέση με την προφλεγμονώδη οργανική απόκριση που προκαλεί η παχυσαρκία και ο δυσμεταβολισμός του λιπώδους ιστού, σε σχέση δηλαδή με το Μεταβολικό Σύνδρομο. (Bayard *et al.* 2006, Hernandez *et al.* 2011, M. K. Kim *et al.* 2013) Ως προς τον σκελετό, θα μπορούσε η αύξηση των επιπέδων της ολικής ALP σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα να συνδέεται με έλλειψη βιταμίνης D, γεγονός που έχει επισημανθεί στα άτομα με πλεονάζον σωματικό βάρος και που προκαλεί υποκλινικό δευτεροπαθή υποπαραθυρεοειδισμό και, άρα, πιθανώς αύξηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού. (Hernandez *et al.* 2011, M. K. Kim *et al.* 2013) Τέλος, μια επιπλέον, αλλά λιγότερο σημαντική πηγή προέλευσης του ισοενζύμου είναι το πεπτικό, στο οποίο εμφανίζεται αρκετά μεγάλη νηχθημερινή διακύμανση του ρυθμού απελευθέρωσης, λόγω της λήψης γευμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας και η οποία θα μπορούσε θεωρητικά να επηρεαστεί από τις διατροφικές και άλλες συνήθειες των ατόμων, οι οποίες εξάλλου σχετίζονται με το σωματικό τους βάρος. (Hernandez *et al.* 2011, M. K. Kim *et al.* 2013, Vasikaran *et al.* 2011)

Παρότι η ολική ALP δεν θεωρείται ειδικός δείκτης οστικού μεταβολισμού, τα επίπεδά της στην παρούσα μελέτη συνδέονται σημαντικά και ισχυρά με τα επίπεδα bsALP στην ποσοτική μορφή (μεγάλος θετικός συντελεστής συσχέτισης $\rho = 0,718$ με P τιμή $<0,001$), φαινόμενο που θα μπορούσε να παρατηρείται, καταρχάς, λόγω πραγματικής παράλληλης αύξησης της ALP και της bsALP (σε περιπτώσεις σκελετικής απελευθέρωσης), ενώ, επιπλέον, με βάση τον εργαστηριακό τρόπο προσδιορισμού bsALP και την εν μέρει διασταυρούμενη αντίδραση (αναφέρεται έως και 20%) με τις λοιπές ισομορφές, είναι πολύ πιθανόν, ακόμα και σε περιπτώσεις μη σκελετικής απελευθέρωσης ALP (π.χ. ηπατικής ή άλλης παθοφυσιολογίας), να παρατηρηθούν ψευδώς υψηλότερα μετρούμενα επίπεδα σκελετικής ισομορφής (bsALP, IU/L), γεγονός που δύναται να επηρεάζει πλασματικά τις συσχετίσεις της με άλλες παραμέτρους. (Ali *et al.* 2006, Bayard *et al.* 2006, Bergmann *et al.* 2009, Vasikaran *et al.* 2011)

Η ποσοτική μορφή bsALP (IU/L), στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, σχετίζεται επίσης θετικά (μεγάλος θετικός συντελεστής συσχέτισης $\rho = 0,642$ με P τιμή $<0,001$) με την ποσοστιαία (%) μορφή bsALP, φαινόμενο αναμενόμενο (όταν αυξάνεται η σκελετική ισομορφή του ενζύμου, αυξάνεται και ο λόγος της προς τα συνολικά επίπεδα ενζύμου). Αντίθετα, τα επίπεδα ολικής ALP ορού δεν συσχετίζονται με την ποσοστιαία μορφή (%) bsALP στα αποτελέσματα της μελέτης, γεγονός επιθυμητό αφού η ALP μετράται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς προκαθορισμένη νοσηρότητα (είτε σκελετική είτε άλλης συγκεκριμένης παθοφυσιολογίας), με αποτέλεσμα ο σχετικός λόγος επιπέδων σκελετικής προς ολικής ALP να παραμένει ανεξάρτητος προς τα καθαυτό επίπεδα ολικής ALP (και, με τον τρόπο αυτό, ενδεικτικός του ενεργού οστικού μεταβολισμού). Σε περιπτώσεις αύξησης της ολικής ALP λόγω γνωστής, μη σκελετικής αιτιολογίας, με αποτέλεσμα αυξημένη κυκλοφορία κλάσματος μη σκελετικής προέλευσης, θα αναμενόταν ελάττωση (ή έστω σχετική σταθερότητα) της ποσοστιαίας bsALP (%), αφού ακόμα και εάν αυξηθούν, μεν, σε απόλυτη τιμή (IU/L) τα μετρούμενα επίπεδα bsALP, λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης, ο λόγος bsALP προς ολική ALP θεωρητικά ελαττώνεται ή παραμένει σχεδόν ο ίδιος (τα επίπεδα ολικής ALP αναμένεται να αυξηθούν αναλογικά περισσότερο από τα μετρούμενα bsALP), φαινόμενο που εξαρτάται από την ακριβή τιμή του λόγου (τιμή σκελετικής ισομορφής προς ολική τιμή), από την απόλυτη αύξηση των επιπέδων (μη σκελετικής προέλευσης) του ενζύμου και από το ακριβές ποσοστό διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ των ενζυμικών ισομορφών (πάντως το ποσοστό διασταυρούμενης αντίδρασης, μέχρι 20%, είναι συνήθως αρκετά μικρότερο από την αληθή τιμή της ποσοστιαίας αναλογίας bsALP). (Biver *et al.* 2012, Vasikaran *et al.* 2011)

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, αύξηση των επιπέδων της ολικής ALP, από οποιαδήποτε αιτιολογία, θεωρητικά αντιστοιχεί και σε αύξηση της ποσοτικά μετρούμενης bsALP (σε IU/L), είτε λόγω αληθούς σκελετικής απελευθέρωσης είτε (σε μη σκελετική απελευθέρωση) λόγω πλασματικής, υψηλότερης εργαστηριακής μέτρησης των επιπέδων της λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης, ενώ, εάν η αύξηση του ολικού ενζύμου είναι αμιγώς μη σκελετικής αιτιολογίας, επιπλέον αναμένεται ελάττωση (ή, έστω, σχετική σταθερότητα) της ποσοστιαίας μορφής bsALP (σε % επί της ολικής). Παρατηρούμε ότι, στα αποτελέσματα της μελέτης μας, το πλεονάζον σωματικό βάρος και ο υψηλότερος ΔΜΣ φαίνεται να αυξάνουν σημαντικά τα

επίπεδα της ολικής ALP και να ελαττώνουν σημαντικά τα επίπεδα της ποσοστιαίας bsALP (%), διατηρούν όμως ουδετερότητα σε σχέση με την ποσοτική μορφή bsALP (IU/L), όπου θα αναμέναμε ίσως να αυξηθούν τα μετρούμενα επίπεδα (λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης με την ολική ALP). Το τελευταίο θα μπορούσε να εξηγηθεί μαθηματικά με βάση μια θετική μεν συσχέτιση του σωματικού βάρους με τα ολικά επίπεδα ALP και, άρα, πλασματική αύξηση και των αναμενόμενων επιπέδων bsALP, αλλά, παράλληλα, μια αληθή, προστατευτική και αρνητική σχέση με την σκελετική απελευθέρωση ALP (ελάττωση του ρυθμού οστικού μεταβολισμού), ώστε η μετρούμενη ποσοτική bsALP τελικά να παραμένει ουδέτερη προς το σωματικό βάρος και η ποσοστιαία αναλογία bsALP να ελαττώνεται εκσεσημασμένα. Συνεπώς, στις γυναίκες της παρούσας μελέτης, σε επίπεδο συσχετίσεων και χωρίς να λαμβάνονται υπόψιν έτερες μεταβολικές παράμετροι, πιθανολογείται ότι οι επικρατέστεροι μηχανισμοί θετικής συσχέτισης τιμών ολικής ALP με το καθαυτό σωματικό βάρος αντιστοιχούν κυρίως σε ηπατικής ή λιπώδους - προφλεγμονώδους παθοφυσιολογίας αύξηση του ενζύμου, με πιθανή παράλληλη ελάττωση της σκελετικής ισομορφής, προστατευτική δηλαδή σύνδεση με τον οστικό μεταβολισμό (μετριασμό του ρυθμού ανακατασκευής), και αμελητέα συνεισφορά της εντερικής ισομορφής (που συνήθως αποτελεί λιγότερο σημαντική πηγή προέλευσης, ιδίως εφόσον οι γυναίκες του δείγματος βρίσκονταν σε κατάσταση νηστείας κατά την αιμοληψία). (Ali *et al.* 2006, Bayard *et al.* 2006, M. K. Kim *et al.* 2013, Nannipieri *et al.* 2005) Επομένως, με βάση όλες τις ανωτέρω επεξηγήσεις, στην παρούσα μελέτη η αύξηση του σωματικού βάρους εμφανίζεται να σχετίζεται σημαντικά με ευνοϊκά για την οστική φυσιολογία αποτελέσματα, αντιστοιχώντας σε υψηλότερη οστική μάζα, χαμηλότερο ρυθμό οστικής ανακατασκευής (και άρα απώλειας οστικής μάζας), άρα και σε πιθανώς καλύτερη ποιότητα νεοσχηματιζόμενου οστού, καταδεικνύοντας μια ευεργετική σχέση του πλεονάζοντος σωματικού βάρους σε σχέση με την οστική αντοχή.

Παρότι το πλεονάζον σωματικό βάρος και, κυρίως, η παχυσαρκία, έχει παραδοσιακά, αν και όχι απόλυτα, συσχετισθεί με ανάπτυξη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και, τελικά, επιβαρυντικά αποτελέσματα για την καρδιομεταβολική σφαίρα, το αυξημένο σωματικό βάρος, ιδίως στην περι- και μεμμηνοπαυσιακή περίοδο, επίσης παραδοσιακά, θεωρείται ευνοϊκό για τη διατήρηση της

οστικής μάζας, για καλύτερο ισοζύγιο οστικής ανακατασκευής (μετριασμό του ρυθμού οστικής ανακατασκευής και, άρα, της απώλειας οστικής μάζας) και για αποφυγή εκδήλωσης καταγμάτων, φαινόμενα που θα μπορούσαν καταρχάς να ερμηνευθούν με βάση την ενεργοποίηση του οστικού μηχανοστάτη. (Armamento-Villareal *et al.* 2014, S. R. Davis *et al.* 2012, De Laet *et al.* 2005, Dimitri *et al.* 2012, Eastell *et al.* 2010, Reid 2010, Ruscica *et al.* 2012) Οι παραπάνω συσχετίσεις φαίνεται όμως ότι, επιπλέον, εξαρτώνται και από την ποσοστιαία αναλογία του σωματικού βάρους σε λίπος, αλλά και από την κατανομή του λιπώδους ιστού, με ευνοϊκά αποτελέσματα κυρίως στη σκελετική υγεία για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με περίσσεια σωματικού βάρους, ακόμα και όταν το βάρος αυτό αντιστοιχεί σε λίπος (και όχι σε ελεύθερη λίπους μάζα και άρα καθαυτό ενδυνάμωση του μυοσκελετικού συστήματος), αφού ο λιπώδης ιστός θεωρείται, μετεμμηνοπαυσιακά, σημαντική, εξω-ωοθηκική πηγή οιστρογόνων, ιδίως δε όταν η κύρια εντόπισή του αφορά στο υποδόριο (σε αντιδιαστολή με περισπλάχνια συσσώρευση αυτού), κάτι που συνολικά αντιστοιχεί σε μετριασμό της οστικής ανακατασκευής και οστικής απώλειας (λόγω της αύξησης των κυκλοφορούντων επιπέδων οιστρογόνων), αλλά και χαμηλότερη πιθανότητα προώθησης χρόνιας χαμηλού βαθμού φλεγμονής και οξειδωτικού στρες (λόγω μη δυσλειτουργίας του λιπώδους ιστού και παράλληλης αύξησης των επιπέδων των κυκλοφορούντων οιστρογόνων), και με την προϋπόθεση το πλεονάζον σωματικό βάρος να μην συνοδεύεται από ανθυγιεινές συνήθειες (κακή σύνθεση διατροφής και ελλείψεις θρεπτικών συστατικών, ακινησία, κ.λπ.). (Armamento-Villareal *et al.* 2014, Bastien *et al.* 2014, Cha *et al.* 2012, S. R. Davis *et al.* 2012, Dimitri *et al.* 2012, Eastell *et al.* 2010, Fearon *et al.* 2009, Gilsanz *et al.* 2009, Hernandez *et al.* 2011, Karelis *et al.* 2004, K. C. Kim *et al.* 2010, Koh *et al.* 2005, Oliveros *et al.* 2014, Pajunen *et al.* 2011, Reid 2008, Reid 2010, Ruscica *et al.* 2012, Viljakainen *et al.* 2011)

Ωστόσο, ακόμα και σε παχύσαρκα άτομα με περίσσεια λιπώδους ιστού, που τελικά αναπτύσσουν σπλαχνική παχυσαρκία και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, με επιβαρυντικά αποτελέσματα για την καρδιομεταβολική σφαίρα, φαίνεται ότι τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης μπορεί να δρουν αναβολικά στον σκελετό (σχολιάζεται σε επόμενη παράγραφο) και, άρα, πιθανώς να συνδέονται με αυξημένη οστική μάζα, ενώ υπέρ του οστικού αναβολισμού σε περιπτώσεις παχυσαρκίας επίσης τάσσεται η πιθανή ευνοϊκή

ενδοκρινική επίδραση αδιποκινών και ορμονών εκ του πεπτικού που συζητάται σε τέτοιες περιπτώσεις. (Dimitri *et al.* 2012, K. C. Kim *et al.* 2010, Reid 2010, Ruscica *et al.* 2012) Επιπλέον, το είδος της διατροφής και, ανεξάρτητα από αυτό, οι θερμίδες που προσλαμβάνονται (στοιχεία που συνδέονται με την περίσσεια σωματικού βάρους) φαίνεται να επηρεάζουν κατά πολύ την οστική υγεία, με μια περισσότερο θερμιδογόνο διατροφή να δρα πιθανώς ευνοϊκά στον σκελετικό μεταβολισμό (ιδίως όταν παραμένει πλούσια σε μεταλλικά στοιχεία, βιταμίνες και ασβέστιο, απαραίτητα για τον αναβολισμό των οστών, π.χ. με γαλακτοκομικά, ξηρούς καρπούς, ζωϊκές πρωτεΐνες), ανεξάρτητα από πιθανή επιβαρυντική καρδιομεταβολική επίδραση. (Bales *et al.* 2013, Champagne *et al.* 2013, Ko *et al.* 2014, Ott 2004, Reid 2010, Snel *et al.* 2012) Γενικά, το σωματικό βάρος, αλλά και η απώλεια αυτού, φαίνεται να συνδέονται ισχυρά με επιπτώσεις επί του μυοσκελετικού συστήματος, με τη σαρκοπενία και ορισμένες ακραία υποθερμιδικές δίαιτες σε παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες να θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για απώλεια οστικής μάζας και αντοχής και για εκδήλωση οστεοπορωτικού κατάγματος. (Clarke *et al.* 2010a, S. R. Davis *et al.* 2012, Ott 2004, Ruscica *et al.* 2012, Viljakainen *et al.* 2011) Επομένως, το πρότυπο μιας ισορροπημένης ενεργειακής πρόσληψης με παράλληλη σωματική άσκηση οφείλει να αποτελεί το ζητούμενο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που προσπαθούν να απωλέσουν πλεονάζον σωματικό βάρος ή λίπος, ώστε να επιτυγχάνονται τα καλύτερα αποτελέσματα στην καρδιομεταβολική σφαίρα, αλλά, παράλληλα, και στον σκελετό. (Champagne *et al.* 2013, Cheung *et al.* 2012, Church 2011, Ko *et al.* 2014, Ott 2004, Ozcivici *et al.* 2010, Roque *et al.* 2013, Sievanen 2010)

Αξίζει να παρατηρήσουμε ότι, εκτός από την καθαυτό σχέση του σωματικού βάρους με την οστική μάζα και τον οστικό μεταβολισμό, στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης σημαντική είναι και η μονοπαραγοντική θετική (ευνοϊκή) συσχέτιση της περιμέτρου μέσης και περιμέτρου ισχίων με την οστική πυκνότητα, κυρίως στο ισχίο. Αντίθετα, ενώ μονοπαραγοντικά η περίμετρος μέσης και η περίμετρος ισχίων σχετίζονται επίσης θετικά και σημαντικά με τα ολικά επίπεδα ALP και τα μετρούμενα ποσοτικά επίπεδα bsALP, δεν σχετίζονται με το ποσοστιαίο κλάσμα bsALP (%), γεγονός που θα μπορούσε να ερμηνευθεί, με βάση όσα αναφέρθηκαν ανωτέρω σε σχέση με τα επιμέρους κλάσματα ALP, ως επιβαρυντική συσχέτιση των σωματομετρικών χαρακτηριστικών με την ολική ALP (λόγω αύξησης της μη

σκελετικής παραγωγής ισοενζύμου), ενώ η σχέση με την ποσοτική μέτρηση bsALP θα μπορούσε να είναι πλασματική (συμπαράσυρση λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης με τις άλλες μορφές του ισοενζύμου). Ακόμα και εάν πιθανολογείτο μικτής αιτιολογίας αύξηση της ολικής ALP (σκελετικής και μη σκελετικής αιτιολογίας) σε άτομα με πιο εκσεσημασμένες σωματικές διαστάσεις, εφόσον η ποσοστιαία αναλογία bsALP παραμένει ουδέτερη και εφόσον η σχέση σωματομετρικών χαρακτηριστικών και ολικής ALP φαίνεται πιο ισχυρή από τη σχέση με την ποσοτική bsALP (επίπεδο σημαντικότητας, με βάση τις P τιμές), η σκελετική συμμετοχή, ακόμα και εάν υφίσταται, θα είναι κατά πολύ μικρότερη της μη σκελετικής. Η μη σκελετικής προέλευσης αύξηση της κυκλοφορίας ALP σε άτομα με περίσσεια λιπώδους ιστού έχει, εξάλλου, περιγραφεί στη βιβλιογραφία, όπως ήδη προαναφέρθηκε, ως συνάρτηση της δυσλειτουργίας του ήπατος, αλλά και, ανεξάρτητα από αυτό, της πιθανής συσσώρευσης λιπώδους ιστού. (Ali *et al.* 2006, M. K. Kim *et al.* 2013, Pantsari *et al.* 2006) Βέβαια, τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και η κατανομή του λίπους δύνανται να επηρεάσουν τον οστικό μεταβολισμό και την οστική μάζα ποικιλοτρόπως, ανάλογα με τον επικρατούντα μηχανισμό σε περιπτώσεις παχυσαρκίας, όπως προαναφέρθηκε, επομένως, δυνητικά, θα μπορούσαν να έχουν αληθή συσχέτιση με την οστική πυκνότητα και με το οστικό κλάσμα ALP, δείκτη του οστικού μεταβολισμού. (Ali *et al.* 2006, K. C. Kim *et al.* 2010, M. K. Kim *et al.* 2013, Kuwahata *et al.* 2008, P. Y. Liu *et al.* 2014) Ωστόσο, συγκεκριμένα για την παρούσα μελέτη, φαίνεται ότι η συσχέτιση αυξημένων δεικτών σωματομετρικής κατασκευής (περιμέτρου μέσης και ισχίων) τόσο με αυξημένη οστική πυκνότητα όσο και με αυξημένα επίπεδα bsALP, μάλλον διέπεται από την συγχυτική επίδραση του πλεονάζοντος σωματικού βάρους (θετική σχέση του βάρους με την οστική πυκνότητα και με την ολική ALP), αφού σε πολυπαραγοντικό επίπεδο και, συγκεκριμένα, αφότου ληφθεί υπ'όψιν ο ΔΜΣ (πολλαπλή γραμμική και πολυωνυμική παλινδρόμηση), παύουν να είναι σημαντικές οι συσχετίσεις έτερων σωματομετρικών χαρακτηριστικών με μεταβλητές ενδιαφέροντος της σκελετικής υγείας. (K. C. Kim *et al.* 2010) Εξάλλου, στην παρούσα μελέτη δεν υπήρξε δυνατότητα διαχωρισμού ή ποσοτικοποίησης του πλεονάζοντος σωματικού βάρους σε πλεονάζοντα μυϊκό ή λιπώδη ιστό, ούτε μπορούσε, λόγω της μεθοδολογίας της μελέτης, να ποσοτικοποιηθεί απόλυτα η επιμέρους κατανομή του λιπώδους ιστού, αφού η χρήση περιμέτρου μέσης και ισχίων δεν αντικατοπτρίζει απόλυτα την

αναλογία περισπλάχνιου και υποδόριου λίπους. (H. Y. Kim *et al.* 2010, K. C. Kim *et al.* 2010, Kuwahata *et al.* 2008, P. Y. Liu *et al.* 2014)

Τέλος, σε σχέση με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, αξίζει να τονισθεί η μερική διαφοροποίηση της οστικής πυκνότητας, ανάλογα με την ανατομική περιοχή, με αποτέλεσμα προ της προσθήκης του ΔΜΣ στα υποδείγματα παλινδρόμησης (και αφού ληφθούν υπόψη δημογραφικά χαρακτηριστικά και στοιχεία εκ του γυναικολογικού ιστορικού) την ανάδειξη θετικής (προστατευτικής) σχέσης της περιμέτρου μέσης αλλά και ισχίων με την οστική πυκνότητα ισχίου (συντελεστής συσχέτισης, απλή γραμμική παλινδρόμηση, πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση προ της προσθήκης ΔΜΣ), καθώς και την προστατευτική σύνδεση (χαμηλότερη πιθανότητα για κατηγοριοποίηση) με την ύπαρξη είτε οστεοπενίας είτε οστεοπόρωσης στη θέση του ισχίου, ενώ για την ανατομική θέση της ΟΜΣΣ η σύνδεση εμφανίζεται ως μη γραμμική (σημαντική θετική συσχέτιση στην πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση - προ της προσθήκης ΔΜΣ - μόνο σε διχοτομική μορφή για την περίμετρο μέσης, ως κριτήριο του Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III, το οποίο εμφανίζει επίσης, αντίστοιχη θετική σύνδεση με την οστική πυκνότητα ισχίου) και προστατευτική (μόνο σε σχέση με την περίμετρο ισχίου) για κατάταξη στην κατηγορία της οστεοπόρωσης. Θεωρητικά, οι ανατομικές περιοχές της ΟΜΣΣ και του ισχίου, όπως θα συζητηθεί και σε επόμενη παράγραφο, εμφανίζουν διαφορές τόσο ως προς τη σύσταση οστού όσο και προς την αναμενόμενη μεταβολική συμπεριφορά, ιδίως μετά την εμμηνόπαυση, και, επομένως, διαφοροποιήσεις ως προς σωματομετρικά χαρακτηριστικά (που εν δυνάμει συνδέονται με μια γενικότερη κατάσταση μεταβολισμού, ενδοκρινικής λειτουργίας, κ.λπ.) θα μπορούσαν να προκαλέσουν επιμέρους διαφορές στην οστική ανταπόκριση, ανάλογα με το ακριβές ανατομικό σημείο εξέτασης. (El Maghraoui *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013) Πάντως, στην παρούσα μελέτη, όλες οι ανωτέρω σχέσεις εκσεσημασμένων σωματομετρικών διαστάσεων με μεταβλητές της σκελετικής υγείας, συμπεριλαμβανομένης και της ποσοτικής bsALP (με την οποία εμφανίζουν θετική, δηλαδή, θεωρητικά επιβαρυντική συσχέτιση προ της προσθήκης ΔΜΣ στα υποδείγματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, τόσο σε συνεχή όσο και σε διχοτομική μορφή, για την περίμετρο μέσης) παύουν να είναι στατιστικά σημαντικές αφότου ληφθεί υπόψη το

σωματικό βάρος, συνεπώς στην παρούσα μελέτη υποστηρίζεται ότι η σχέση οστικών παραμέτρων με το σωματικό βάρος ξεπερνά σε σημασία και ισχύ οποιαδήποτε άλλη πιθανή σχέση με σωματομετρικά χαρακτηριστικά. (K. C. Kim *et al.* 2010, P. Y. Liu *et al.* 2014)

Ανεξάρτητα από τη σύνδεσή τους με το σωματικό βάρος, την παχυσαρκία, τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και, τελικά, την καρδιομεταβολική σφαίρα, φαίνεται ότι και ορισμένες μεταβολικές παράμετροι συνδέονται και σχετικά πιο άμεσα με επιδράσεις που αφορούν στην οστική μάζα και στον οστικό μεταβολισμό, στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Σε σχέση με τον μεταβολισμό της γλυκόζης, σε μονοπαραγοντικό επίπεδο, παράμετροι σχετικές με την έκκριση ινσουλίνης (αυτούσια ή λογαριθμισμένη μορφή μέτρησης ινσουλίνης και δείκτης HOMA-IR) συνδέθηκαν ευνοϊκά με την οστική μάζα, με θετικό δηλαδή συντελεστή συσχέτισης με την οστική πυκνότητα, σε αμφότερες τις μετρούμενες ανατομικές θέσεις (ΟΜΣΣ, ισχίο), ενώ το κριτήριο της υπεργλυκαιμίας νηστείας του Μεταβολικού Συνδρόμου (κατά NCEP ATP III) συσχετίσθηκε επίσης ευνοϊκά με την οστική πυκνότητα ισχίου, προ της προσθήκης του ΔΜΣ στα υποδείγματα παλινδρόμησης. Επιπλέον, τόσο οι σχετικές με την έκκριση της ινσουλίνης (μετρήσεις ινσουλίνης, δείκτης HOMA-IR) όσο και οι σχετικές με την κυκλοφορία γλυκόζης (μετρήσεις γλυκόζης, HbA1c, κριτήριο υπεργλυκαιμίας νηστείας) παράμετροι, συνδέθηκαν κατά μέσο όρο θετικά και, συνεπώς, επιβαρυντικά, κυρίως με τις μετρήσεις της ολικής ALP αλλά και με τη μετρούμενη ποσοτική bsALP (με μικρότερους, πάντως, συντελεστές συσχέτισης και υψηλότερες P τιμές για την τελευταία, που παραπέμπει σε ασθενέστερη σχέση), ενώ, μονοπαραγοντικά, οι προαναφερθείσες παράμετροι που αφορούν στον μεταβολισμό της γλυκόζης φαίνεται να μην επιδρούν ιδιαίτερα στην ποσοσιαία αναλογία bsALP, με εξαίρεση τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (ελαττώνεται σημαντικά κατά μέσο όρο η ποσοσιαία αναλογία bsALP όταν αυξάνεται η HbA1c, δηλαδή εμφανίζεται πιθανή προστατευτική συσχέτιση). Με βάση όσα έχουν αναφερθεί περί των ισομορφών της ALP, αντίστοιχες μονοπαραγοντικές συσχετίσεις θα μπορούσαν να αναμένονται για παράγοντες που σχετίζονται παράλληλα επιβαρυντικά με τον γενικότερο μεταβολισμό (εκ του ήπατος, του λιπώδους ιστού, κ.λπ.), με αποτέλεσμα αύξηση απελευθέρωσης της ALP από μη σκελετικές πηγές (ώστε να συμπαρασύρονται πλασματικά και οι μετρούμενες τιμές της ποσοτικής bsALP), και ουδέτερα ή και, πιθανώς, προστατευτικά με

τον οστικό μεταβολισμό, με αποτέλεσμα τη σταθερότητα και, ακόμα περισσότερο, την ελάττωση του ποσοστιαίου κλάσματος bsALP (το τελευταίο είναι περισσότερο εμφανές για τις μετρήσεις HbA1c). (Ali *et al.* 2006, M. K. Kim *et al.* 2013, Nannipieri *et al.* 2005) Επομένως, εκ των μονοπαραγοντικών ευρημάτων της μελέτης θα μπορούσε κανείς να πιθανολογήσει μια ευνοϊκή, μεν, σχέση παραμέτρων που αφορούν στο μεταβολισμό της γλυκόζης (κυρίως όσων αφορούν στην έκκριση ινσουλίνης) με την οστική μάζα και, αφετέρου, μια, γενικά, αδύναμη ή ελαφρώς ευνοϊκή σχέση με τον οστικό μεταβολισμό (αύξηση της ALP κυρίως ή αποκλειστικά μη σκελετικής αιτιολογίας, αφού η ποσοστιαία αναλογία bsALP παραμένει σταθερή ή ελαττώνεται).

Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη, φαίνεται ότι οι σχέσεις των παραμέτρων του μεταβολισμού της γλυκόζης με την οστική μάζα διέπονται σε μεγάλο βαθμό από συγχυτικές επιδράσεις του σωματικού βάρους, με το οποίο εξάλλου οι διαταραχές αυτές σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό στατιστικά (ισχυρός και σημαντικός θετικός συντελεστής συσχέτισης) αλλά και εννοιολογικά (η διαταραχή της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την υπερινσουλιναιμία και την υπεργλυκαιμία, συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με την περίσσεια σωματικού βάρους και λιπώδους ιστού, ενώ όλες αυτές οι διαταραχές συνολικά συνδέονται με την παθοφυσιολογία ανάπτυξης Μεταβολικού Συνδρόμου). Μετά από την προσθήκη (στο τελευταίο βήμα) του ΔΜΣ ως παραμέτρου στα υποδείγματα παλινδρόμησης, η στατιστική σύνδεση όλων των παραμέτρων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης παύει να είναι σημαντική με την οστική πυκνότητα, ενώ παραμένει θετική (επιβαρυντική) συσχέτιση των μετρήσεων ινσουλίνης και του δείκτη HOMA-IR με την ποσοτική μορφή bsALP (που ωστόσο θα μπορούσε να οφείλεται σε διασταυρούμενη αντίδραση με άλλες ισομορφές ALP), αλλά και, πιο ενδιαφέρον, θετική σχέση του δείκτη HOMA-IR και με την ποσοστιαία αναλογία bsALP. Επομένως, λαμβάνοντας υπόψιν πιθανές συγχυτικές επιδράσεις (ανάμεσα στις οποίες και του σωματικού βάρους), στην παρούσα μελέτη η σχέση παραμέτρων που σχετίζονται με διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης συνοψίζεται σε θετική (επιβαρυντική) στατιστικά σημαντική συσχέτιση κυρίως της ποσοτικής μορφής bsALP με τις μετρήσεις ινσουλίνης και τον δείκτη HOMA-IR και ασθενέστερη και θετική συσχέτιση της ποσοστιαίας αναλογίας bsALP με τον δείκτη HOMA-IR, ενώ οι παράμετροι του μεταβολισμού της γλυκόζης δεν συνδέονται σε

πολυπαραγοντικό επίπεδο σημαντικά με την οστική πυκνότητα. Τα παραπάνω ευρήματα της παρούσας μελέτης συνοπτικά αντιστοιχούν σε ουδετερότητα του μεταβολισμού της γλυκόζης σε σχέση με την οστική μάζα και σε μια γενικά ασθενή και, εφόσον αληθώς υφίσταται, ελαφρώς επιβαρυντική σχέση με τον ρυθμό οστικού μεταβολισμού, με πιθανή αύξηση του τελευταίου όταν αυξάνεται η έκκριση ινσουλίνης ή η αντίσταση στη δράση της.

Στη διεθνή βιβλιογραφία, η σχέση των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης με την οστική υγεία και τον οστικό μεταβολισμό δεν είναι απολύτως αποσαφηνισμένη ούτε αμφιμονοσήμαντη, με κυρίαρχη, πάντως, τάση τη σύνδεση της υπερινσουλιαιμίας με διατήρηση υψηλότερης οστικής μάζας. (Antonopoulou *et al.* 2013, Bouillon 1991, Dimitri *et al.* 2012, Dunger *et al.* 1998, Hernandez *et al.* 2011, Lopez-Ibarra *et al.* 2001, Reid 2010, Strotmeyer *et al.* 2004, Sullivan *et al.* 2013, Thrailkill 2000, Thrailkill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010a) Το φαινόμενο μιας πιθανής αναβολικής δράσης της ινσουλίνης στον οστικό μεταβολισμό έχει υποτεθεί σε μελέτες όπου ασθενείς με εκδηλωμένο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 ή προ-διαβήτη (IFG, IGT) και, επομένως, υπερινσουλιαιμία, εμφανίζονται να διαθέτουν υψηλότερη, κατά μέσο όρο, οστική πυκνότητα από ασθενείς χωρίς έκδηλες διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης (αν και δεν υφίσταται συμφωνία ως προς το εύρημα αυτό σε όλες τις μελέτες), ενώ, αντίθετα, ασθενείς με παντελή έλλειψη ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης, όπως είναι οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, εμφανίζονται με χαμηλότερη από τους συνομηλίκους τους οστική πυκνότητα. (Antonopoulou *et al.* 2013, Bouillon 1991, Dimitri *et al.* 2012, Dunger *et al.* 1998, Hernandez *et al.* 2011, Lopez-Ibarra *et al.* 2001, Reid 2010, Strotmeyer *et al.* 2004, Sullivan *et al.* 2013, Thrailkill 2000, Thrailkill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010a) Τα μονοπαραγοντικά (αλλά και τα πολυπαραγοντικά - προ της προσθήκης ΔΜΣ ως συγχυτικού παράγοντα) αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συνάδουν με τα ανωτέρω, ιδίως σε σχέση με παραμέτρους που αφορούν στην έκκριση ινσουλίνης, όμως θεωρείται πολύ πιθανότερο η θετική σύνδεσή αυτών με υψηλότερες μετρήσεις οστικής πυκνότητας να αντιστοιχεί σε μια πλασματική σχέση, που διέπεται από τις επιδράσεις του σωματικού βάρους, όπως προαναφέρθηκε, και, γενικά, σε πολυπαραγοντικό επίπεδο δεν υποστηρίζεται μια ισχυρή σχέση μεταξύ παραμέτρων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης και οστικής μάζας. Η συγχυτική επίδραση του σωματικού βάρους στην (έστω

φαινομενικά) θετική σχέση έκκρισης ινσουλίνης με την οστική μάζα έχει συζητηθεί και από άλλους συγγραφείς, μιας και η υπερινσουλιναμία απαντάται σε κατεχοχόν υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα και είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την συσσώρευση λίπους, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για τις δράσεις του σωματικού βάρους στον σκελετό. (Haffner *et al.* 1993, Hernandez *et al.* 2011, Merlotti *et al.* 2010, Thrailkill *et al.* 2005, Tintut *et al.* 2014, Walsh *et al.* 2010a)

Αξίζει, πάντως, να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των μελετών στις οποίες αναφέρεται θετική συσχέτιση διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης με το σκέλος της οστικής πυκνότητας αφορούν σε διαχωρισμό σε διαβητικούς και μη ασθενείς, με σαφείς διαφορές σε επίπεδο μεταβολισμού, ενώ οι γυναίκες του δείγματος της παρούσας μελέτης δεν είχαν, κατά το μεγαλύτερο ποσοστό τους, εκσεσημασμένη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης (λιγότερο από 6% είχαν γνωστό προ-διαβήτη ή ΣΔτ2) και η διαχείριση παραμέτρων που αφορούσαν στο μεταβολισμό της γλυκόζης (ινσουλίνη, αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, γλυκόζη, HbA1c) πραγματοποιήθηκε κυρίως ποσοτικά, με βάση τη συνεχή μορφή των μετρήσεων και όχι διχοτομικά. (Antonopoulou *et al.* 2013, Merlotti *et al.* 2010) Επιπλέον, στη μελέτη μας, ακόμα και ο ποιοτικός διαχωρισμός των γυναικών σε άτομα έχοντα ή όχι δυσμεταβολισμό γλυκόζης (κριτήριο της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας του Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III, γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dL) αφορούσε σε επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά κανόνα χαμηλότερα από τα συνήθη, καθημερινά επίπεδα νηστείας σε άτομα με χρόνια διαταραχή του μεταβολισμού γλυκόζης (ιδίως με ΣΔτ2) και αντιστοιχούσε κυρίως σε γυναίκες χωρίς γνωστό ιστορικό, άρα μπορεί να αφορούσε και σε τυχαίο γεγονός διακύμανσης και όχι σε αληθή παθοφυσιολογική διαταραχή. Συνεπώς, μπορεί, στα πλαίσια αυτά, οι μετρούμενες συγκεντρώσεις ινσουλίνης νηστείας των γυναικών της μελέτης να μην αντιστοιχούσαν ποσοτικά σε αυτές που κατά κανόνα παρατηρούνται σε υπερινσουλινοκούς ασθενείς, με προ-διαβήτη ή ΣΔτ2, και, άρα, μπορεί γι' αυτόν τον λόγο να μην παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση παραμέτρων του μεταβολισμού της γλυκόζης και οστικής πυκνότητας.

Αν ωστόσο υποθέσουμε ότι υπάρχει, πράγματι, θετική σχέση των επιπέδων ινσουλίνης με την οστική μάζα, έστω και σε μικρότερο βαθμό από τη σχέση του σωματικού βάρους με την

οστική μάζα, το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε να βασισθεί στην ενδοκρινική σύνδεση της ινσουλίνης με οστικό αναβολισμό, μιας και η ινσουλίνη θεωρείται απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη και διατήρηση των οστών, ρυθμίζοντας, μεταξύ άλλων, την ομοιοστασία των πρωτεϊνικών δομικών μονάδων, δηλαδή των αμινοξέων, ενώ σχετίζεται με ένα γενικότερο ενδοκρινικό κύκλωμα ανάδρασης, στο οποίο επίσης συμμετέχει η αυξητική ορμόνη και οι αυξητικοί παράγοντες IGF. (Antonopoulou *et al.* 2013, Bouillon 1991, Dimitri *et al.* 2012, Dunger *et al.* 1998, Lopez-Ibarra *et al.* 2001, Merlotti *et al.* 2010, Thrailkill 2000, Thrailkill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010a) Σε άτομα ενήλικα ή ακόμα και μεγάλης ηλικίας, η αντιρροπιστική υπερινσουλιναϊμία (περιπτώσεις αντίστασης στην ινσουλίνη με ανταπόκριση του παγκρέατος) θεωρείται ότι μπορεί να ευνοήσει είτε απευθείας τον οστικό σχηματισμό, δρώντας στους οστεοβλάστες, μέσω υποδοχέων IGF-1 ή ινσουλινικών υποδοχέων, είτε δρώντας στις οστεοκλάστες, με τελικό αποτέλεσμα την εύνοια του οστικού σχηματισμού σε σχέση με την οστική απορρόφηση. (Antonopoulou *et al.* 2013, Dimitri *et al.* 2012, el Miedany *et al.* 1999, Erbagci *et al.* 2002, Krakauer *et al.* 1995, Merlotti *et al.* 2010, Reid 2010, Thrailkill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010a) Η υπερινσουλιναϊμία έχει επίσης συνδεθεί έμμεσα με αύξηση των ελεύθερων κλασμάτων των κυκλοφορούντων ορμονών του φύλου, λόγω ελάττωσης της SHBG, ενώ, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η συσσώρευση λιπώδους ιστού, που συνοδεύει συνήθως την υπερινσουλιναϊμία, μπορεί να αποτελέσει πηγή αρωματοποίησης ανδρογόνων σε οιστρογόνα, αυξάνοντας έτσι συνολικά τα δραστικά επίπεδα οιστρογόνων, ιδίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, γεγονός που θεωρητικά θα μπορούσε να οδηγήσει σε διατήρηση της οστικής μάζας. (Antonopoulou *et al.* 2013, Dimitri *et al.* 2012, K. C. Kim *et al.* 2010, Merlotti *et al.* 2010, Reid 2010, Walsh *et al.* 2010a, Xue *et al.* 2012) Εξάλλου λόγω παράλληλης - με την έκκριση ινσουλίνης - παραγωγής, απελευθέρωσης και κυκλοφορίας πληθώρας άλλων ουσιών (πεπτιδίων εκ του γαστρεντερικού σωλήνα, αδιποκινών), πιθανώς ευνοϊκών για τον οστικό μεταβολισμό, μια θετική σχέση της (υπερ)έκκρισης ινσουλίνης με την οστική μάζα μπορεί να οφείλεται και σε τέτοιου είδους ενδοκρινικά κυκλώματα, με παράλληλη ενεργοποίηση του οστικού μεταβολισμού και των μηχανισμών διαχείρισης ενέργειας, τα οποία και φαίνεται ότι διαπλέκονται. (Biver *et al.* 2011, Haffner *et al.* 1993, B. J. Kim *et al.* 2013, Merlotti *et al.* 2010, Thrailkill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010a)

Αν η υπερινσουλιναίμια και ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, έχουν, κατά κανόνα - και πάντως όχι καθολικά - σχετισθεί με πιθανή διατήρηση της οστικής μάζας σε άτομα μεγάλης ηλικίας, η σχέση διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης και οστικής αντοχής είναι πολύ λιγότερο αποσαφηνισμένη, με τη διεθνή βιβλιογραφία να υποστηρίζει, στις περισσότερες των περιπτώσεων, ουδετερότητα ή αύξηση της επίπτωσης των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη, ακόμα και σε μελέτες όπου υποστηρίζεται αύξηση της οστικής μάζας στα άτομα αυτά. (Antonopoulou *et al.* 2013, K. C. Kim *et al.* 2010, Merlotti *et al.* 2010) Τέτοιου είδους ευρήματα μοιάζουν αντιφατικά, ωστόσο πιθανολογείται ότι διαταραχές σε επίπεδο σηματοδότησης υποδοχέων αυξητικών παραγόντων, μια αύξηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής, η επίδραση του οξειδωτικού στρες, του προφλεγμονώδους περιβάλλοντος και της αυξημένης κυκλοφορίας προϊόντων οξείδωσης - γλυκοζυλίωσης, η αρτηριακή υπέρταση και η γλυκοζουρία - που προκαλούν αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου (αυξημένη διούρηση) - αλλά και επιβαρυντικές φαρμακευτικές επιδράσεις (π.χ. των θειαζολιδινεδιονών), μπορεί να οδηγήσουν, σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 ή/και υπερινσουλιναίμια, σε πτωχής ποιότητας, γεωμετρίας και μικρο-αρχιτεκτονικής νεο-σχηματιζόμενο οστού, με τελικό αποτέλεσμα την ελαττωματική οστική αντοχή παρά την, έστω φαινομενικά, υψηλότερη οστική πυκνότητα. (Antonopoulou *et al.* 2013, Armamento-Villareal *et al.* 2014, Chen *et al.* 2013, Dimitri *et al.* 2012, García-Martín *et al.* 2013, K. C. Kim *et al.* 2010, Merlotti *et al.* 2010, Ng 2011, Nobrega da Silva *et al.* 2014, Pritchard *et al.* 2013, Schwartz 2003, Schwartz *et al.* 2002, Thrailkill *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2010a) Ειδικότερα, η επίδραση διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης στον ρυθμό της οστικής ανακατασκευής δεν έχει αποσαφηνισθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, με αντιφατικά ευρήματα, που πιθανώς αντανάκλουν διαφορετικές πλευρές του μεταβολισμού της γλυκόζης (υπερινσουλιναίμια, υπεργλυκαιμία, ΣΔτ2), κάποια εκ των οποίων υποστηρίζουν, όπως προαναφέρθηκε, πιθανή αύξηση του ρυθμού ανακατασκευής, γεγονός που εν μέρει ταιριάζει με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. (Ali *et al.* 2006, Antonopoulou *et al.* 2013, Armamento-Villareal *et al.* 2014, Chen *et al.* 2013, Gerdhem *et al.* 2005, M. K. Kim *et al.* 2013, Merlotti *et al.* 2010, Nannipieri *et al.* 2005) Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης σε σχέση με το ρυθμό οστικού μεταβολισμού, αν και ενδεικτικά μιας γενικότερα ασθενούς σχέσης μεταξύ παραμέτρων που σχετίζονται με το

μεταβολισμό της γλυκόζης και ρυθμού οστικού μεταβολισμού, αν υποθεθεί ότι αντιστοιχούν σε αληθείς σχέσεις (κυρίως με βάση το ότι αυξάνεται παράλληλα και η ποσοστιαία αναλογία bsALP με την αύξηση του δείκτη HOMA-IR), θα μπορούσαν να σημαίνουν ότι μεγαλύτερη αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (που κατά κανόνα αντιστοιχεί σε υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης) προδιαθέτει σε αύξηση του ρυθμού οστικής ανακατασκευής, που συνάδει εν μέρει με τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας, με πιθανό αποτέλεσμα, όπως έχει ήδη συζητηθεί - ειδικά για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες - την ελαττωματική ποιότητα του νεοσχηματιζόμενου οστού.

Περαιτέρω, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, ανεξάρτητα από την οστική μάζα αλλά και την ποιότητα του σχηματιζόμενου οστού, αρκετά σημαντικά, για την τελική εκδήλωση καταγμάτων, είναι το στάδιο, η ρύθμιση και η φαρμακευτική αγωγή ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη, με άτομα που έχουν ήδη εκδηλώσει επιπλοκές (νευρολογικές, κινητικές, καρδιαγγειακές ή εκ νευροαισθητηρίων οργάνων) και άτομα με μεγάλες διακυμάνσεις των τιμών γλυκόζης στο αίμα ή συχνές υπογλυκαιμίες να εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα πτώσεων και, άρα, όλο αυτό να οδηγεί σε μεγαλύτερη επίπτωση καταγμάτων. (Antonopoulou *et al.* 2013, Merlotti *et al.* 2010) Τέλος, είτε μετά από έτη εξέλιξης του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2, όπου ο ασθενής θεωρείται ότι οδηγείται σε δευτερογενή εξάντληση της ινσουλινοεκκριτικής ικανότητας του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την ελάττωση επιπέδων (και άρα ένδεια) ινσουλίνης, είτε σε περιπτώσεις γλυκαιμικής απορρύθμισης, με αναλογικά μεγάλη (σε σχέση με την έκκριση ινσουλίνης) υπεργλυκαιμία και αύξηση των κυκλοφορούντων προϊόντων οξείδωσης - γλυκοζυλίωσης, αναμένονται αντίστοιχα επιβαρυντικές επιδράσεις για τον σκελετό. (Antonopoulou *et al.* 2013, Merlotti *et al.* 2010) Γενικότερα, η επίδραση της αυξημένης έκκρισης ινσουλίνης φαίνεται να υποστηρίζεται ως μάλλον αναβολική για τον οστού και ευνοϊκή για την οστική μάζα (ιδίως όταν συνοδεύεται από σχετικά καλή γλυκαιμική ρύθμιση), παρόλα αυτά ίσως να μην ισχύει το ίδιο για την ποιότητα του νεοσχηματιζόμενου οστού και, άρα, για τη συνολική οστική αντοχή, σχετικά με την οποία υφίστανται αντικρουόμενα αποτελέσματα, με τάση για επιβαρυντική συσχέτιση, με την οποία οριακά συμφωνούν και τα ασθενή ευρήματα της παρούσας μελέτης σε σχέση με το ρυθμό οστικού μεταβολισμού, όπου αντικατοπτρίζεται μια μικρή αυξητική τάση σε άτομα με μεγαλύτερη

αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Η φαινομενική αναντιστοιχία ευρημάτων, στην παρούσα μελέτη, μεταξύ οστικής πυκνότητας και δεικτών οστικού μεταβολισμού σε σχέση με τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, θα μπορούσε να οφείλεται είτε σε αληθή διαφοροποίηση της ποσοτικής (οστική πυκνότητα) και της ποιοτικής (ρυθμός οστικού μεταβολισμού, μικρο-αρχιτεκτονική) συνιστώσας της οστικής φυσιολογίας σε σχέση με διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, είτε, εναλλακτικά, σε γρηγορότερη ανταπόκριση των δεικτών οστικού μεταβολισμού στις διαταραχές αυτές σε σχέση με την οστική πυκνότητα όπου φαίνεται να απαιτείται διαχρονικό μεταβολικό «φορτίο». (Fodor *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, B. J. Kim *et al.* 2013, K. C. Kim *et al.* 2010, Tintut *et al.* 2014, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013)

Εκτός από παραμέτρους που αφορούν στο μεταβολισμό της γλυκόζης, στην παρούσα μελέτη, εξετάσθηκε - και οδήγησε σε σημαντικά ευρήματα - και η σχέση παραμέτρων του μεταβολισμού των λιπιδίων με την οστική φυσιολογία. Σε μονοπαραγοντικό επίπεδο, σε σχέση με την οστική μάζα, τα πιο ισχυρά ευρήματα αφορούσαν σε αρνητική (επιβαρυντική) συσχέτιση των επιπέδων HDL χοληστερόλης με τις μετρήσεις οστικής πυκνότητας, μόνο όμως για τις μετρήσεις στην ΟΜΣΣ (συντελεστής συσχέτισης). Η σχέση αυτή αφορούσε μονοπαραγοντικά (γραμμική παλινδρόμηση) και στο κριτήριο χαμηλής HDLc (κατά NCEP ATP III), με γυναίκες που πληρούσαν το εν λόγω κριτήριο να εμφανίζουν αυξημένη οστική πυκνότητα ΟΜΣΣ, ενώ στην ίδια μορφή ανάλυσης το κριτήριο υψηλών τριγλυκεριδίων (ομοίως, κατά NCEP ATP III) εμφάνιζε θετική (προστατευτική) συσχέτιση με την οστική πυκνότητα ισχίου. Ακόμα και σε πολυπαραγοντικό επίπεδο, προ της προσθήκης του ΔΜΣ, οι εν λόγω παράμετροι σε γενικές γραμμές συνέχιζαν να σχετίζονται θετικά με τις μετρήσεις οστικής πυκνότητας (πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση), αλλά και, προστατευτικά, με την πιθανότητα κατάταξης των γυναικών σε «οστεοπορωτικές», ιδίως για μετρήσεις ΟΜΣΣ (πολυωνυμική λογαριθμιστική παλινδρόμηση). Ωστόσο, αφότου ελήφθη υπ'όψιν το σωματικό βάρος (ΔΜΣ) ως συγχυτικός παράγοντας, οι σχέσεις αυτές έπαψαν να είναι σημαντικές στην πλειοψηφία τους, άρα θεωρείται πολύ πιθανό οι φαινομενικές σχέσεις των περισσότερων λιπιδιακών παραγόντων (που εξάλλου θεωρούνται πολύ συσχετισμένοι, στατιστικά αλλά και εννοιολογικά, με την έννοια του σωματικού βάρους και της δυσλιπιδαιμίας, στα πλαίσια

καρδιομεταβολικής παθοφυσιολογίας λόγω περίσσειας σωματικού βάρους) με την οστική πυκνότητα να ήταν πλασματικές. Αντίθετα, αφότου ελήφθη υπ'όψιν το σωματικό βάρος (ΔΜΣ), σημαντική και αρνητική αναδείχθηκε η σχέση των επιπέδων LDLc με την οστική πυκνότητα ισχίου, ενώ αυξημένα επίπεδα LDLc σχετιζόνταν επιβαρυντικά και με την πιθανότητα κατάταξης στην οστεοπωρωτική κατηγορία, σε σχέση με μετρήσεις οστικής πυκνότητας ισχίου, ενώ σημειώθηκε επίσης ασθενής προστατευτική συσχέτιση του κριτηρίου χαμηλής HDLc με την πιθανότητα κατάταξης των γυναικών σε «οστεοπωρωτικές» και ασθενής και οριακά στατιστικά σημαντική επιβαρυντική συσχέτιση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης με την πιθανότητα κατάταξης των γυναικών σε «οστεοπενικές», με βάση τις μετρήσεις ΟΜΣΣ. Σχετικά με την ανάδειξη των σχέσεων, ιδίως των επιπέδων LDLc, με την οστική πυκνότητα κατά κύριο λόγο στο «τελευταίο» βήμα της παλινδρόμησης (προσθήκη ΔΜΣ), μπορούμε να υποθέσουμε ότι το πλεονάζον σωματικό βάρος και η παχυσαρκία - που συνήθως συνυπάρχουν με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης - πιθανώς επηρεάζουν τις μετρήσεις οστικής πυκνότητας με αντίθετη (θετική) φορά από ό,τι η LDLc ή/και η ολική χοληστερόλη, γι'αυτό και η (αρνητική) σχέση των τελευταίων με την οστική πυκνότητα αναδεικνύεται μόνο αφού ληφθεί υπ'όψιν το σωματικό βάρος (με αυτόν τον τρόπο, σε γυναίκες αντίστοιχου σωματικού βάρους, αναδεικνύονται οι καθαυτό σχέσεις των επιπέδων χοληστερόλης και οστικής πυκνότητας, πέραν από συγχυτικές επιδράσεις). Τα ανωτέρω ευρήματα θα μπορούσαν να σημαίνουν, αν αντιστοιχούν σε αληθή σχέση, μια επιβαρυντική σχέση των επιπέδων (κυρίως LDLc) χοληστερόλης με την οστική μάζα, ιδίως δε για την ανατομική θέση του ισχίου.

Σε σχέση με τον ρυθμό οστικού μεταβολισμού, η πλειοψηφία των λιπιδιακών μετρήσεων που αφορούσαν σε κλασικώς νοούμενη «δυσλιπιδαιμία» (υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, LDL χοληστερόλης, απολιποπρωτεΐνης Β100) συνδέονταν θετικά (και άρα επιβαρυντικά) και σημαντικά (ή σχεδόν σημαντικά, στην περίπτωση της ολικής χοληστερόλης) με τα επίπεδα ολικής ALP, ενώ παραδοσιακά νοούμενοι ως «ευνοϊκοί» λιπιδιακοί παράγοντες και, συγκεκριμένα, τα υψηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης και απολιποπρωτεΐνης Α-I, συνδέονταν με αρνητική (και άρα προστατευτική) και σημαντική σχέση με τα επίπεδα ολικής ALP. Παρόμοιες ήταν οι συσχετίσεις για τους προαναφερθέντες λιπιδιακούς παράγοντες και με την ποσοτική μορφή bsALP (με εξαίρεση την

ΑροΑΙ). Τέλος, για την αναλογική μορφή bsALP (%), σε σχέση με τους λιπιδιακούς παράγοντες, παρατηρήθηκε θετική (και άρα επιβαρυντική) σχέση με παραμέτρους που αφορούσαν σε αμιγή υπερχοληστερολαιμία (υψηλότερη ολική ή LDL χοληστερόλη) και όχι με άλλες περισσότερο «δυσμεταβολικές» παραμέτρους (υψηλά τριγλυκερίδια, χαμηλή HDLc). Ακόμα και πολυπαραγοντικά και μετά από την προσθήκη του ΔΜΣ ως συγχυτικού παράγοντα, παρέμεινε σημαντική και θετική (επιβαρυντική) σχέση των επιπέδων τριγλυκεριδίων, LDLc και ΑροΒ100 με την ποσοτική μορφή bsALP, ενώ πολύ ισχυρή και σημαντική παρέμεινε και η θετική (επιβαρυντική) σχέση επιπέδων LDLc και ποσοστιαίας αναλογίας bsALP (με P τιμή = 0,003, αρκετά μικρότερη από ό,τι για την ποσοτικώς μετρούμενη bsALP, άρα θεωρητικά με ακόμα ισχυρότερη σύνδεση) - η σχέση ολικής χοληστερόλης και ποσοστιαίας αναλογίας bsALP στο «βήμα» αυτό της γραμμικής παλινδρόμησης παρουσίαζε (οριακά) μη σημαντική θετική (επιβαρυντική) τάση (P τιμή = 0,059).

Δεδομένης της μεγάλης σύνδεσης των «δυσμεταβολικών» παραγόντων με το αυξημένο σωματικό βάρος, αλλά και με το Μεταβολικό Σύνδρομο και την έκτοπη συσσώρευση λιπώδους ιστού, και της πιθανής διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ των ισομορφών ALP, φαίνεται ότι οι περισσότερο «δυσμεταβολικοί» λιπιδιακοί παράγοντες επηρεάζουν κατεξοχήν την ολική ALP (πιθανότατα στα πλαίσια μη σκελετικής αιτιολογίας απελευθέρωσης ALP, με μηχανισμούς παρόμοιους με αυτούς που έχουν ήδη αναφερθεί στο εδάφιο της παχυσαρκίας και της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης) και πιθανώς, με τον τρόπο αυτό, συμπαρασύρουν θετικά και την ποσοτικώς μετρούμενη bsALP (χωρίς να αποκλείεται και σκελετική απελευθέρωση bsALP, αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό), ενώ δεν επηρεάζουν ιδιαίτερα την αναλογία bsALP - μεγάλο μέρος των συσχετίσεων αυτών μπορεί να διέπεται από την συγχυτική επίδραση του σωματικού βάρους ή της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, για την οποία ήδη αναφέρθηκαν αναλυτικά πιθανοί μηχανισμοί απελευθέρωσης ALP (δυσλειτουργία ήπατος ή λιπώδους ιστού), κάτι που διαφαίνεται από την εξασθένηση ή και εξαφάνιση κάποιων σχέσεων πολυπαραγοντικά. (Ali *et al.* 2006, Bayard *et al.* 2006, M. K. Kim *et al.* 2013, Nannipieri *et al.* 2005) Για την bsALP σε ποσοτική μορφή, το γεγονός ότι ορισμένες σχέσεις παραμένουν σημαντικές ακόμα και αφότου ληφθεί υπ'όψιν το σωματικό βάρος, παραπέμπει σε άτομα που, με το ίδιο σωματικό βάρος, μπορεί να είναι, παράλληλα, περισσότερο δυσμεταβολικά και

δυσλιπιδαιμικά, έχοντας, επομένως, υψηλότερη ολική ALP αλλά και ποσοτικώς μετρούμενη bsALP (το τελευταίο είτε στα πλαίσια διασταυρούμενης αντίδρασης ισομορφών του ενζύμου είτε αληθούς επίδρασης στον σκελετικό μεταβολισμό, αλλά σε μικρότερο βαθμό από ό,τι στον γενικότερο μεταβολισμό - εκ του ήπατος, του λιπώδους ιστού, κ.λπ.). (Ali *et al.* 2006, Bayard *et al.* 2006, M. K. Kim *et al.* 2013, Nannipieri *et al.* 2005) Περαιτέρω, οι αμιγώς υπερχοληστερολαιμικοί παράγοντες (υψηλή ολική ή LDL χοληστερόλη) σχετίζονται θετικά (επιβαρυντικά), ταυτόχρονα, και με την ποσοτική αλλά και με την ποσοστιαία μορφή bsALP, άρα πιθανώς η αύξηση των επιπέδων τους αντιστοιχεί σε σκελετικής αιτιολογίας απελευθέρωση ALP, σύμφωνα με όσα έχουν ήδη λεχθεί περί μορφών bsALP (μαθηματικώς αυτό υποστηρίζεται και από τους υψηλότερους θετικούς συντελεστές συσχέτισης και τις χαμηλότερες P τιμές για την ποσοτική bsALP σε σχέση με την ολική ALP, ειδικά για Tchol και LDLc, που δεν μπορεί να βασιστεί μόνο σε φαινόμενο διασταυρούμενης αντίδρασης). Το ότι η LDLc παρέμεινε θετικά και σημαντικά συσχετισμένη και πολυπαραγοντικά με αμφότερες τις μορφές μετρήσεων bsALP, ανεξαρτήτως σωματικού βάρους και, μάλιστα, με μαθηματικώς ισχυρότερη σύνδεση (μικρότερη P τιμή) με την αναλογική μορφή bsALP, αναδεικνύει μια πιθανή θετική (επιβαρυντική) σχέση με σκελετική απελευθέρωση του ενζύμου. Επομένως, από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, σε σχέση με λιπιδιακούς παράγοντες, κυρίως τα επίπεδα (LDLc) χοληστερόλης, εμφανίζονται να αντιστοιχούν σε πιθανή επιβαρυντική συσχέτιση με τον σκελετό, αφού υψηλότερα επίπεδα αναλογούν σε χαμηλότερες μετρήσεις οστικής πυκνότητας (ιδίως στην ανατομική θέση του ισχίου) και σε υψηλότερες μετρήσεις δεικτών του ρυθμού οστικής ανακατασκευής, με όλα όσα αυτά συνεπάγονται.

Σχετικά με την επίδραση των λιπιδίων επί της οστικής φυσιολογίας, στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί πολλά αντικρουόμενα, εν μέρει, αποτελέσματα. (Brownbill *et al.* 2006, D'Amelio *et al.* 2008, Dennison *et al.* 2007, Hernandez *et al.* 2010b, K. C. Kim *et al.* 2010, Y. H. Kim *et al.* 2013, Makovey *et al.* 2009, Pliatsika *et al.* 2012, Tintut *et al.* 2014) Όπως ήδη αναφέρθηκε στο εδάφιο σε σχέση με τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, η σωματική κατασκευή και το πλεονάζον σωματικό βάρος αποτελούν παράμετρους που έχουν μεγάλη (οργανική και στατιστική) σύνδεση με την ύπαρξη ή την επιδείνωση διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων, αλλά και με την οστική ανακατασκευή,

επομένως είναι εν μέρει απίθανο να απαριθμήσει και να εκμηδενίσει κανείς τις ποικίλες επιδράσεις του (πλεονάζοντος) σωματικού βάρους και της συσσώρευσης λιπώδους ιστού επί της οστικής παθοφυσιολογίας σε άτομα που επίσης εμφανίζουν δυσλιπιδαιμία και αυξημένες μετρήσεις λιπιδιακών παραγόντων στο αίμα, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα να υφίστανται πιθανές πλασματικές συσχετίσεις μεταξύ επιπέδων λιπιδίων και οστικού μεταβολισμού. (Haffner *et al.* 1993, Hernandez *et al.* 2011, Thrailkill *et al.* 2005, Tintut *et al.* 2014, Walsh *et al.* 2010a) Επιπλέον, η σχέση μεταξύ καθαυτού του μεταβολισμού γλυκόζης και του μεταβολισμού λιπιδίων περιπλέκει επιπλέον τα πράγματα, αφού άτομα με υπερινσουλιναίμια εμφανίζουν πολύ συχνότερα δυσλιπιδαιμία, γεγονός που εξηγείται από ορισμένες βλαπτικές συνήθειες (κακή ποιότητα και υπερθερμιδογόνος διατροφή, έλλειψη σωματικής δραστηριότητας κ.λπ.), την κληρονομικότητα, αλλά και, γενικά, από το σύνολο των μηχανισμών της παθοφυσιολογίας του Μεταβολικού Συνδρόμου, στο οποίο συνυπάρχουν, όπως έχει αναφερθεί, διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011b, Despres *et al.* 2008b, Eastell *et al.* 2010, Leroith 2012) Η έκτοπη συσσώρευση λιπώδους ιστού, η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και η υπερινσουλιναίμια φαίνεται, μάλιστα, να εμπλέκονται αιτιολογικά σε δυσανάλογη κυκλοφορία ελεύθερων λιπαρών οξέων που με τη σειρά της οδηγεί, μεταξύ άλλων, σε υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ελάττωση των επιπέδων HDLc και αύξηση των επιπέδων της «μικρής πυκνής» μορφής σωματιδίων LDLc στην κυκλοφορία, ενώ χαρακτηριστικός είναι και ο αναφερόμενος ως - καρδιομεταβολικά - επιβαρυντικός φαινότυπος της «υπερτριγλυκεριδαϊκής περιμέτρου μέσης» («hypertriglyceridemic waist»), που κατά κανόνα συνδυάζει κοιλιακή παχυσαρκία, αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και υπερτριγλυκεριδαίμια. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011b, Despres *et al.* 2008b, Eastell *et al.* 2010, Leroith 2012) Επομένως, το εύρημα της συσχέτισης χαμηλών επιπέδων HDLc και υψηλών επιπέδων τριγλυκεριδίων με αυξημένη οστική μάζα (μονοπαραγοντικά και προ της προσθήκης του ΔΜΣ) ή/και με αυξημένα επίπεδα δεικτών μεταβολισμού (ιδίως όσον αφορά στην ποσοτική μορφή bsALP), όπως συμβαίνει στην

παρούσα μελέτη, θα μπορούσε να εξηγηθεί με βάση τις συγχυτικές επιδράσεις του πλεονάζοντος σωματικού βάρους και της ενδεχόμενης υπερινσουλιαιμίας. Ιδίως η αύξηση στα επίπεδα ινσουλίνης ή/και στον δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης (HOMA-IR), στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, φαίνεται να έχει ακριβώς αντίστοιχες δράσεις (κυρίως μονοπαραγοντικά και προ της προσθήκης ΔΜΣ στα υποδείγματα παλινδρόμησης) με αυτές που αναφέρθηκαν για ελαττωμένα επίπεδα HDLc ή/και ApoA1 και για αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, με τα οποία άρρηκτα συνδέονται. Η πλασματική - λόγω συγχυτικών επιδράσεων σωματικού βάρους και αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης - σχέση λιπιδίων και οστικού μεταβολισμού έχει εξετασθεί και στο παρελθόν, στη διεθνή βιβλιογραφία ως πιθανός μηχανισμός συσχέτισης μεταξύ των παραμέτρων αυτών. (Hernandez *et al.* 2011, Tintut *et al.* 2014)

Ωστόσο, όπως ήδη αναφέρθηκε στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, σε πολυπαραγοντικό επίπεδο και λαμβάνοντας υπόψιν το σωματικό βάρος, πιο σημαντική και πιο καθολικά παρούσα, εκ των λιπιδιακών παραγόντων, φαίνεται η (επιβαρυντική) συσχέτιση των επιπέδων της (LDLc) χοληστερόλης με την οστική μάζα (μετρούμενη στην περιοχή του ισχίου) και με την ποσοτική και αναλογική μορφή της bsALP, άρα με τον ρυθμό οστικής ανακατασκευής, ενώ η σχέση LDLc και οστικής πυκνότητας φαίνεται να ενισχύεται και να αναδεικνύεται σε στατιστικά πιο σημαντικό βαθμό μετά από την προσθήκη του ΔΜΣ σε υποδείγματα παλινδρόμησης, φαινόμενο που μαθηματικώς παραπέμπει σε προηγούμενη «συγκάλυψη» μιας πιθανώς αληθούς (επιβαρυντικής) σχέσης από αντίστροφη (θετική) σύνδεση της LDLc με το σωματικό βάρος, το οποίο εξάλλου θεωρείται ότι σχετίζεται πολύ ισχυρά και θετικά με την οστική πυκνότητα. Τα κυκλοφορούντα σωματίδια (LDLc) χοληστερόλης, ιδίως δε όταν παρατηρούνται σε αυξημένα επίπεδα και όταν υφίστανται οξείδωση, μπορούν να δράσουν βλαπτικά σε πολλά επίπεδα στον οργανισμό. (Tintut *et al.* 2014) Καταρχάς, τα σωματίδια LDLc, ιδίως δε στην οξειδωμένη τους μορφή και σε άτομα με δυσλιπιδαιμία ή οξειδωτικό στρες, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών και στην αθηροσκλήρωση, επηρεάζοντας με τον τρόπο αυτό το σύνολο του αρτηριακού δικτύου του οργανισμού και, άρα, και των αιμοφόρων αγγείων του σκελετού, πιθανώς παραβλάπτοντας, έτσι, τη λειτουργία της οστικής ανακατασκευής, ιδίως δε σε

περιοχές χωρίς ισχυρή παράπλευρη κυκλοφορία, όπως είναι η περιοχή του ισχίου - τα ανωτέρω συνάδουν με τα αποτελέσματα αλλά και με την επιλεκτικότητα των ευρημάτων της παρούσας μελέτης, όσον αφορά στη σχέση επιπέδων (LDLc) χοληστερόλης και οστικής πυκνότητας, εκλεκτικά για την περιοχή του ισχίου. (Bagger *et al.* 2007, Goodwill *et al.* 2012, Hayden *et al.* 2010, Tintut *et al.* 2014, Yamaguchi *et al.* 2012)

Περαιτέρω, πέραν της γενικότερα βλαπτικής, για την αγγειακή λειτουργία, επίδρασης των λιπιδίων στον οργανισμό, τα οξειδωμένα σωματίδια λιπιδίων αλλά και προϊόντα διάσπασης αυτών φαίνεται ότι μπορεί να επιδρούν απευθείας επί του σκελετού και να προκαλούν απώλεια οστικής μάζας και, κατεξοχήν, μετριασμό της οστικής αντοχής. Τα οξειδωμένα λιπίδια φαίνεται ότι παρεμποδίζουν το σηματοδοτικό «κανονικό» (canonical) Wnt μονοπάτι / μονοπάτι της β-κατενίνης, τροποποιούν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, ευνοούν το σηματοδοτικό μονοπάτι PPAR-γ, αλλά και, πιθανώς, δρουν απευθείας και επί των οστεοπαραγωγών κυττάρων, με συνολικό αποτέλεσμα την εύνοια της διαφοροποίησης των μεσεγχυματικών κυττάρων σε λιποκύτταρα έναντι των οστεοβλαστών (εντός του μυελού των οστών), τη γενικότερη δυσλειτουργία της οστεοβλαστογένεσης και, πιθανώς, την προώθηση της οστεοκλαστογένεσης, ενώ τα λιποκύτταρα που σχηματίζονται εντός του μυελού των οστών μπορεί, επιπλέον, να δρουν παρακρινικά τροποποιώντας την οστική ανακατασκευή. (Ackert-Bicknell 2012, Almeida *et al.* 2009, Manolagas 2010, Manolagas *et al.* 2007, Pacifici 2010, Sadie-Van Gijzen *et al.* 2013, Tintut *et al.* 2014, Yamaguchi *et al.* 2012) Περαιτέρω, ακόμα και τα οστεοπαραγωγά κύτταρα φαίνεται ότι παράγουν και απελευθερώνουν εξωκυτταρίως διάφορες μορφές λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένων των τριγλυκεριδίων, της χοληστερόλης και των φωσφολιπιδίων, εντός του οστού, τα οποία - σε περιπτώσεις που ευνοείται η οξείδωση - εν δυνάμει επίσης οξειδώνονται και δρουν διαιωνίζοντας ένα μικροπεριβάλλον οξείδωσης και χαμηλού βαθμού φλεγμονής. (Tintut *et al.* 2014) Τα παραγόμενα από το οστό οξειδωμένα λιπίδια συνδυαζόμενα με πιθανή συστηματική κυκλοφορία (και άρα περαιτέρω εναπόθεση στον σκελετό) οξειδωμένων μορφών λιπιδίων, δύναται να ενισχύουν την επιβαρυντική δράση των προϊόντων οξείδωσης επί του σκελετού. (Tintut *et al.* 2014)

Σημαντική, για το τελικό συνολικό αποτέλεσμα, είναι και η συμβολή της διατροφής, με συγκεκριμένα ερεθίσματα (διατροφική λήψη λιπαρών, υπερθερμιδογόνος διατροφή, έλλειψη αντιοξειδωτικών ουσιών στη διατροφή) να δύνανται να τροποποιούν επιπλέον τα προαναφερθέντα σηματοδοτικά μονοπάτια, αλλά και να προωθούν μια γενικότερη κατάσταση οξειδωτικού στρες, με αποτέλεσμα την επιπλέον κυκλοφορία οξειδωμένων λιπιδίων: ένας τέτοιος φαύλος κύκλος δυσλιπιδαιμίας, οξειδωτικού στρες και οξείδωσης των λιπιδίων, εκτός του ότι συνδέεται στενά με διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, μπορεί να εξηγήσει και μια απευθείας σύνδεση δυσλειτουργίας του οστικού μεταβολισμού και καταστάσεων όπου παρατηρούνται υψηλότερα κυκλοφορούντα επιπέδα λιπιδιακών παραγόντων. (Almeida *et al.* 2009, Garcia-Rios *et al.* 2012, Manolagas 2010, Tintut *et al.* 2014, Viana Abranches *et al.* 2011) Η σημασία της διατροφής σχετικά με πιθανή επίδραση λιπιδίων στον οστικό μεταβολισμό γίνεται περισσότερο εμφανής εάν αναλογιστεί κανείς και την πιθανή σημασία της μεταφοράς λιποδιαλυτών βιταμινών, όπως η βιταμίνη D και η βιταμίνη K, μέσω των κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών, στον σκελετό, όπου και συμβάλλουν στην ορθή λειτουργία της οστικής ανακατασκευής. (Tintut *et al.* 2014) Η δε υπερθερμιδογόνος διατροφή, εφόσον παρέχονται μεταλλικά στοιχεία, βιταμίνες και πρωτεΐνη - συστατικά απαραίτητα για τον μεταβολισμό των οστών - φαίνεται να δρα κατεξοχήν προστατευτικά ως προς την οστική μάζα, και, άρα, επιπλέον συγχέει τη σχέση μεταξύ δυσλιπιδαιμίας (την οποία κατά κανόνα επιδεινώνει) και οστικού μεταβολισμού, ενώ, αντίστροφα, στερητική διατροφή στα πλαίσια δυσλιπιδαιμίας, περιορίζοντας τη λήψη τροφών που θεωρούνται ευνοϊκές για τον σκελετό (π.χ. γαλακτοκομικά και ζωϊκές πρωτεΐνες, μικρές ποσότητες αλκοόλ με τη μορφή κρασιού) πιθανώς να δρα βλαπτικά σε μυοσκελετικό επίπεδο. (Bales *et al.* 2013, Bonjour *et al.* 2013, Champagne *et al.* 2013, Crichton *et al.* 2011, Ko *et al.* 2014, Kratz *et al.* 2013, Mastorakos *et al.* 2010, Ott 2004, Reid 2010, Rice *et al.* 2011, Snel *et al.* 2012)

Η βλαπτική επίδραση του οξειδωτικού στρες - σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα λιπιδίων - στον σκελετό αναμένεται να είναι εντονότερη σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, ιδίως δε σε γυναίκες με έκπτωση της ωθητικής λειτουργίας και ελαττωμένα επίπεδα οιστρογόνων, όπως είναι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες του δείγματος της μελέτης μας, οδηγώντας σε έκπτωση του μηχανισμού της οστικής ανακατασκευής και - σε μικρότερο βαθμό - απώλεια

οστικής μάζας (κυρίως λόγω της σύνδεσης με υπερινσουλιναίμια και πλεονάζον σωματικό βάρος που φαίνεται ότι δρουν προστατευτικά), με ελάττωση όμως της οστικής αντοχής, λόγω ελαττωματικής μικρο-αρχιτεκτονικής. (Manolagas 2010, Manolagas *et al.* 2007, Tintut *et al.* 2014) Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα ίσως εξηγείται και η σχετική δυσαναλογία που παρατηρείται στα ευρήματα και της παρούσας μελέτης, σε σχέση με τα επίπεδα LDL χοληστερόλης, η επιβαρυντική συσχέτιση των οποίων σε σχέση με τους δείκτες οστικού μεταβολισμού φαίνεται ισχυρότερη και πιο σταθερή συγκρινόμενη με την συσχέτιση με την οστική πυκνότητα, όπου παρατηρείται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μόνο στην ανατομική περιοχή του ισχίου (και με υψηλότερη P τιμή σε σχέση με την αναλογική μορφή bsALP). Εναλλακτικά, μπορεί η ανταπόκριση των δεικτών οστικού μεταβολισμού σε αλλαγές των επιπέδων λιπιδιακών παραμέτρων, όπως αναφέρθηκε στο εδάφιο των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης, να είναι περισσότερο άμεση (χρονικά) από την αντίστοιχη σε επίπεδο οστικής μάζας.

Σε σχέση με έτερους (πλην της LDLc χοληστερόλης) λιπιδιακούς παράγοντες, στη διεθνή βιβλιογραφία έχει υποστηριχθεί ότι τα σωματίδια HDLc, εν μέρει δρώντας αντιαθηρωματικά (και άρα προστατεύοντας το αγγειακό ενδοθήλιο και, κατά συνέπεια, το αγγειακό δίκτυο των οστών) και εν μέρει δρώντας αντιοξειδωτικά αλλά και απευθείας επί του σκελετού και των κυττάρων που ρυθμίζουν την οστική ανακατασκευή, πιθανώς αφαιρώντας μόρια (οξειδωμένων) λιπιδιακών σωματιδίων (ιδίως LDLc), δύνανται να αντιρροπούν τις βλαπτικές δράσεις της υπερχοληστερολαιμίας και του οξειδωτικού στρες επί του οστικού μεταβολισμού και να προστατεύουν την οστική μάζα και αντοχή - ωστόσο, σε πολλές υπαρκτές μελέτες δεν επαληθεύονται αντίστοιχα ευρήματα, καθώς αναδεικνύεται ουδέτερη ή και αρνητική η σχέση μεταξύ επιπέδων HDLc και οστικής πυκνότητας, πιθανώς στα πλαίσια επιδράσεων του σωματικού βάρους ή της υπερινσουλιναίμιας. (Ackert-Bicknell 2012, Brodeur *et al.* 2008, Hernandez *et al.* 2011, K. C. Kim *et al.* 2010, Pliatsika *et al.* 2012, Tintut *et al.* 2014) Σε σχέση με τα τριγλυκερίδια, με βάση και τα εν μέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα σχέσης επιπέδων τριγλυκεριδίων και οστικής πυκνότητας στη διεθνή βιβλιογραφία, έχουν διατυπωθεί αντιφατικές θεωρίες, πέραν της πιθανής πλασματικής συσχέτισης λόγω σωματικού βάρους, υπερινσουλιναίμιας ή διατροφής, με μια θεωρία να υποστηρίζει την ευνοϊκή δράση των

τριγλυκεριδίων επί του σκελετού, λόγω ενσωμάτωσής τους σε στιβάδες μεταξύ των ινών του κολλαγόνου και μεταλλικών κρυστάλλων στον οστίτη ιστό και, επομένως, πιθανή συμμετοχή τους στην αλληλεπίδραση πρωτεϊνών και μεταλλικών στοιχείων με αποτέλεσμα την καλύτερη μικρο-αρχιτεκτονική και μεγαλύτερη αντοχή, ενώ, αντίθετα, εναλλακτική θεωρία υποστηρίζει τη βλαπτική, επί του σκελετού, επίδραση των επιπέδων τριγλυκεριδίων, με βάση εργαστηριακές παρατηρήσεις και παρατηρήσεις σε πειραματόζωα, όπου υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων σχετίζονταν με ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. (Hernandez *et al.* 2011, Jeon *et al.* 2011, H. Kim *et al.* 2013, Xue *et al.* 2012)

Η σχετική απουσία αντίστοιχων περαιτέρω - πλην των επιπέδων της (LDLc) χοληστερόλης - ευρημάτων σχετικά με τη σύνδεση λιπιδιακών παραγόντων (ιδίως HDLc και τριγλυκεριδίων) με παραμέτρους οστικού μεταβολισμού στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης (ιδίως σε πολυπαραγοντικό επίπεδο όπου μετριάζονται οι συγχυτικές επιδράσεις του σωματικού βάρους) θα μπορούσε να ερμηνευθεί, ομοίως με όσα ειπώθηκαν περί διαταραχών μεταβολισμού γλυκόζης, με βάση το σχετικά περιορισμένο εύρος κατανομής τιμών των λιπιδιακών μετρήσεων, σε επίπεδα κυρίως εντός ή πολύ κοντά στο αναφερόμενο ως «φυσιολογικό» εύρος μετρήσεων, και την απουσία σχετικού ιστορικού δυσλιπιδαιμίας, με εξαίρεση την αμιγή (LDLc) υπερχοληστερολαιμία - όπου και σημειώθηκε η πλειοψηφία των ασθενών με ατομικό αναμνηστικό διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων (ποσοστό 20,5% των γυναικών είχαν ιστορικό αμιγούς υπερχοληστερολαιμίας, σε αντιδιαστολή με ποσοστό μόλις 0,9% του δείγματος με ιστορικό αμιγούς υπερτριγλυκεριδαϊμίας και 1,9% με ιστορικό μικτής διαταραχής). Ακόμα και οι διχοτομικές διακρίσεις σε «έχουσες» και «μη έχουσες» τα αντίστοιχα κριτήρια του Μεταβολικού Συνδρόμου που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη για να χαρακτηρίσουν ορισμένες ασθενείς ως «δυσλιπιδαιμικές» (ελαττωμένα επίπεδα HDLc ή αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, κατά NCEP ATP III) θεωρούνται ότι αποτυπώνουν έναν περισσότερο στιγμιαίο (όχι διαχρονικό) διαχωρισμό και ότι είναι, ποσοτικά, αυστηρότερες από τα συνηθισμένα επίπεδα διάγνωσης (προ θεραπείας) ατόμων με χρόνια διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων, που, άρα, κατά κανόνα εμφανίζουν πολύ μεγαλύτερο και πιο διαχρονικό «δυσλιπιδαιμικό φορτίο», το οποίο φαίνεται να σχετίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό με τον οστικό μεταβολισμό. (Hernandez *et al.* 2011, Tintut

et al. 2014) Σε όλα τα παραπάνω μπορεί να οφείλεται το γεγονός ότι δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές σχέσεις μεταξύ έτερων (πλην της LDLc και ολικής χοληστερόλης) λιπιδιακών παραγόντων και οστικών παραμέτρων στο δείγμα μας, σε πολυπαραγοντικό επίπεδο.

Όσον αφορά στις μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας δεν υποστηρίζουν σημαντική σύνδεση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και οστικής μάζας ή οστικού μεταβολισμού. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχει υποστηριχθεί, μεταξύ άλλων, η αρνητική (επιβαρυντική) - με αιτιολογική σύνδεση - συσχέτιση αρτηριακής υπέρτασης και οστικής μάζας και αντοχής, με μηχανισμούς που αφορούν, καταρχάς, στην αιματική ροή και στην ομοιοστασία του ασβεστίου, κυρίως δε σε αυξημένη νεφρική απέκκριση ασβεστίου στα πλαίσια αυξημένης πειραματικής διήθησης, υψηλότερης ενεργότητας του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης ή και λήψης φαρμακευτικής αγωγής (π.χ. λήψης διουρητικών της αγκύλης). (Costa-Neto *et al.* 2014, Gebru *et al.* 2013, Ghosh *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, Hung *et al.* 2012, Ilic *et al.* 2013, Maes *et al.* 2012, Nakagami *et al.* 2013, Rejnmark 2008b, Walsh *et al.* 2012) Περαιτέρω, η αγγειοτενσίνη II μπορεί να επηρεάσει την ομοιοστασία των μεταλλικών στοιχείων πέραν της απέκκρισης αυτών, ελαττώνοντας το ιονισμένο κυκλοφορούν ασβέστιο και αυξάνοντας τα επίπεδα παραθορμόνης, δρώντας έτσι επιβαρυντικά στον σκελετό, ενώ φαίνεται, εξάλλου, να επιδρά και άμεσα επί των οστεορρυθμιστικών κυττάρων, μέσω ειδικών AT1 και AT2 υποδοχέων, ευνοώντας την οστεοκλαστογένεση και παρεμποδίζοντας τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, δρώντας έτσι μάλλον επιβαρυντικά ως προς την οστική μάζα και αντοχή, ιδίως δε σε μεγαλύτερη ηλικία. (Costa-Neto *et al.* 2014, Gebru *et al.* 2013) Με όλα τα ανωτέρω ταιριάζουν και αποτελέσματα μελετών σύνδεσης αρτηριακής υπέρτασης και παθοφυσιολογίας του οστικού μεταβολισμού, σχετικά με την προστατευτική επίδραση φαρμακευτικών ουσιών που δρουν ανταγωνιστικά στο σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης (ιδίως αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης) επί της οστικής μάζας και αντοχής, ιδίως σε άτομα μεγάλης ηλικίας. (Anagnostis *et al.* 2009, Costa-Neto *et al.* 2014, Gebru *et al.* 2013, Ghosh *et al.* 2014, Ilic *et al.* 2013) Επιπλέον, φαίνεται ότι και η διατροφή μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στη σύνδεση οστικής παθοφυσιολογίας και αρτηριακής πίεσης, με ορισμένα είδη διατροφής (υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο, χαμηλή περιεκτικότητα σε

γαλακτοκομικά, βιταμίνες ή $\omega 3$ λιπαρά) να προδιαθέτουν, παράλληλα, σε εκδήλωση οστεοπόρωσης και αρτηριακής υπέρτασης. (Bhatti *et al.* 2013, Champagne *et al.* 2013, Danaei *et al.* 2009, Devine *et al.* 1995, Kanbay *et al.* 2013a, Koliaki *et al.* 2013, Macdonald *et al.* 2004, O'Keefe *et al.* 2013, Varenna *et al.* 2013)

Η απουσία σχετικών με την αρτηριακή πίεση ευρημάτων στην παρούσα μελέτη θα μπορούσε, πιθανώς, να ερμηνευθεί με βάση τη σχετικά καλή κατάσταση υγείας των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που συμπεριελήφθησαν ως δείγμα της μελέτης μας και, ομοίως με όσα αναφέρθηκαν στα εδάφια με τα ευρήματα σε σχέση με τον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, τη σχετικά περιορισμένη (για την ηλικία του δείγματος - ιδίως μετεμμηνοπαυσιακά) συχνότητα ατόμων με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (ποσοστό 18,0% του συνολικού δείγματος) και το επίσης σχετικά περιορισμένο και - κατά κύριο λόγο - εντός ή πλησίον του «φυσιολογικού» εύρους κατανομής των μετρήσεων αρτηριακής πίεσης στο δείγμα μας: λιγότερο από 10% των γυναικών στο δείγμα μας είχαν μετρήσεις αρτηριακής πίεσης είτε άνω των 140 mmHg, για τη συστολική αρτηριακή πίεση, είτε άνω των 90 mmHg, για τη διαστολική αρτηριακή πίεση, ενώ οι μέσες τιμές των μετρήσεων στο συνολικό δείγμα ήταν πολύ κάτω από τα προαναφερθέντα κλασικώς νοούμενα όρια «αρτηριακής υπέρτασης» (συγκεκριμένα οι μέσες τιμές βρίσκονταν γύρω στα 121 και 77 mmHg, αντίστοιχα), όλα εκ των οποίων αντιστοιχούν σε πολύ καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης των γυναικών του δείγματος, προφανώς ακόμα και όσων διέθεταν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης. Αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένες εκ των γυναικών του δείγματος ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή, καθώς αντίστοιχη λήψη φαρμάκων δεν αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού, με αποτέλεσμα να δύνανται οι δράσεις της φαρμακευτικής αγωγής αυτής να προκαλούν επιπλέον συγχυτικά φαινόμενα στη σχέση αρτηριακής πίεσης και οστικής φυσιολογίας και, πιθανώς, να επισκιάζουν ενδεχόμενες συσχετίσεις μεταξύ τους.

Η σχέση αρτηριακής πίεσης και, γενικότερα, καρδιαγγειακής νοσηρότητας και οστικού μεταβολισμού έχει υποτεθεί, εξάλλου, ότι διαθέτει πιθανώς αμφίδρομη κατεύθυνση, συνδέοντας την οστική παθοφυσιολογία με επιβαρυντικά αποτελέσματα επί του καρδιαγγειακού συστήματος. (Eastell *et al.* 2010, N. K. Lee *et al.* 2007, Motyl *et al.* 2010, Qu *et*

al. 2013, Szulc 2012a, Tanko *et al.* 2005, Tremollieres *et al.* 2010) Η οστεοπόρωση και τα εκδηλωμένα κατάγματα συσχετίζονται, σε διεθνείς πληθυσμιακές μελέτες, με την εκδήλωση διαταραχών εκ του καρδιαγγειακού συστήματος. (Kado *et al.* 2000, Qu *et al.* 2013, Sealand *et al.* 2013, Suzuki *et al.* 2010, Szulc 2010, von der Recke *et al.* 1999, Yamaguchi *et al.* 2012) Σε γενικές γραμμές, οι κυτταρικοί πληθυσμοί που εμπλέκονται στο φαινόμενο της αγγειακής ασβέστωσης και της αγγειακής δυσλειτουργίας (κύτταρα του ανοσοποιητικού, οστεοπαραγωγά κύτταρα), σε φαινόμενα δηλαδή που επηρεάζουν άμεσα την αρτηριακή πίεση αλλά και την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου γενικότερα, προσομοιάζουν ή και ταυτίζονται με οστεορρυθμιστικούς κυτταρικούς πληθυσμούς, ενώ κοινά σηματοδοτικά, ορμονικά και μοριακά μονοπάτια ομοιόστασης πιθανότατα ρυθμίζουν λειτουργίες του μεταβολισμού και στα δύο αυτά συστήματα (καρδιαγγειακό, σκελετός), με αποτέλεσμα την μεταξύ τους σύνδεση. (Persy *et al.* 2009, Pirro *et al.* 2011) Η ομοιοστασία των μεταλλικών στοιχείων των οστών και η απελευθέρωση αυτών στην κυκλοφορία (εκ του σκελετού) έχει υποστηριχθεί ότι μπορεί να συμβάλλει στο φαινόμενο της αγγειακής ασβέστωσης (ιδίως τα επίπεδα ασβεστίου και ο λόγος φωσφόρου προς πυροφωσφορικά) και άρα, πιθανώς, στην αύξηση της αγγειακής σκληρίας και, τελικά, της αρτηριακής πίεσης. (Barengolts *et al.* 1998, Persy *et al.* 2009, Rautiainen *et al.* 2013, Rousiere 2010, M. Wu *et al.* 2013) Ωστόσο, δεν έχει, προς το παρόν, αποσαφηνιστεί σε ποιο βαθμό ο αυξημένος ρυθμός οστικής ανακατασκευής που παρατηρείται κατά κανόνα στην εμμηνόπαυση (κατά την οποία εξάλλου συνυπάρχει μια πληθώρα επιβαρυντικών παραγόντων, ενώ επικρατεί χρόνια προφλεγμονώδης κατάσταση με στοιχεία οξειδωτικού στρες, στα πλαίσια της βιολογικής ηλικίας αλλά και των πολύ χαμηλών επιπέδων κυκλοφορούντων οιστρογόνων), αλλά και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, δύναται να τροποποιεί (επιβαρύνει) το φαινόμενο αυτό της αγγειακής ασβέστωσης και εάν, αντίστροφα, η παρεμπόδιση της απώλειας οστικής μάζας στις καταστάσεις αυτές και ο συνακόλουθος περιορισμός κυκλοφορούντων επιπέδων μεταλλικών στοιχείων δύνανται να μετριάσουν τα αποτελέσματα αυτά επί του καρδιαγγειακού συστήματος. (New *et al.* 2011, Persy *et al.* 2009)

Στο δείγμα γυναικών της παρούσας μελέτης, πέραν της εμμηνόπαυσης, δεν συμπεριελήφθησαν γυναίκες με άλλες, χρόνιες καταστάσεις φλεγμονής ή υπερκαταβολισμού, ενώ η κατάσταση της οστικής φυσιολογίας των γυναικών του δείγματος κρίνεται μάλλον

ικανοποιητική, με βάση τις μετρήσεις οστικής πυκνότητας τόσο στην ΟΜΣΣ όσο και στο ισχίο (μέση τιμή T-score -1,09 και -1,40, αντίστοιχα), αφού, εξάλλου, οι περισσότερες κατατάσσονταν είτε ως έχουσες φυσιολογική οστική πυκνότητα είτε ως οστεοπενικές, σε αμφότερες τις ανατομικές θέσεις. Επομένως, και πάλι, πιθανώς οι γυναίκες του δείγματός μας να βρίσκονταν σε πλεονεκτική θέση, από άποψη σκελετικής υγείας και φυσιολογίας, σε σχέση με πληθυσμούς στους οποίους έχει διερευνηθεί, με άλλοτε άλλα αποτελέσματα, η επίδραση της οστικής φυσιολογίας επί του καρδιαγγειακού συστήματος (ασθενείς με εκδηλωμένα κατάγματα ή και καθηλωμένοι, ασθενείς με συννοσηρότητες, κ.λπ.) - με βάση λοιπόν τις διαφορές αυτές θα μπορούσε να ερμηνευθεί η απουσία σχετικών ευρημάτων σύνδεσης στην παρούσα μελέτη. (Eastell *et al.* 2010, N. K. Lee *et al.* 2007, Motyl *et al.* 2010, Qu *et al.* 2013, Szulc 2012a, Tanko *et al.* 2005, Tremollieres *et al.* 2010)

Όπως ήδη τονίσθηκε στα σχετικά εισαγωγικά εδάφια, η συνύπαρξη και ταυτόχρονη εξέλιξη διαταραχών που αφορούσαν σε δυσλειτουργία του μεταβολισμού θρεπτικών συστατικών (γλυκόζης, λιπιδίων), σε νοσηρότητα του καρδιαγγειακού συστήματος και στην (κοιλιακή) παχυσαρκία έδωσε, παρελθοντικά, την ώθηση για τη χρήση του όρου «καρδιομεταβολικός κίνδυνος», με τον οποίο περιχαρακώθηκε το σύνολο των παραγόντων κινδύνου που θεωρητικά μπορεί να συνδεθούν είτε με εκδήλωση Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 είτε με καρδιαγγειακή νόσο, με σύνδεση και προς τις 2 αυτές κατευθύνσεις παθοφυσιολογίας. (Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011b) Στην ανάγκη της από κοινού θεώρησης της καρδιαγγειακής και της μεταβολικής συνιστώσας βασίστηκε εξάλλου και η θεωρία του «Καρδιομεταβολικού Συνδρόμου (X)», που μεταγενέστερα επονομάστηκε, απλά, σε «Μεταβολικό Σύνδρομο», ενώνοντας έτσι δύο μεγάλα παθοφυσιολογικά μονοπάτια με πολλαπλές αλληλεπιδράσεις, την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και την κοιλιακή παχυσαρκία με δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού, με όλα όσα αυτά συνεπάγονται σε επίπεδο νοσηρότητας και θνητότητας. (Bruce *et al.* 2009, Oda 2012) Το Μεταβολικό Σύνδρομο έχει επιπλέον συσχετισθεί, γενικότερα, με μια προθρομβωτική, προφλεγμονώδη και προάγουσα το οξειδωτικό στρες κατάσταση του οργανισμού. (Bruce *et al.* 2009, Oda 2012) Η διάγνωση του Μεταβολικού Συνδρόμου βασίζεται στη συνύπαρξη αθηρογόνου προφίλ

λιπιδίων, αρτηριακής υπέρτασης, κοιλιακής παχυσαρκίας και διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης, τα οποία ορίζονται με συγκεκριμένα κλινικά και παρακλινικά κριτήρια. (Bruce *et al.* 2009, Despres *et al.* 2008b) Σύμφωνα με έναν αρκετά διαδεδομένο ορισμό του Μεταβολικού Συνδρόμου, αυτόν της ομάδας NCEP ATP III (όπως αναθεωρήθηκε από AHA και NHLBI, το 2005), πάσχει από Μεταβολικό Σύνδρομο οποιαδήποτε ενήλικη γυναίκα πληροί τουλάχιστον 3 από 5 κριτήρια που αφορούν σε υπεργλυκαιμία νηστείας (ή λήψη αντίστοιχης θεραπείας), σε εκσεσημασμένη περιμέτρο μέσης (άνω των 88cm), σε υπερ-τριγλυκεριδαμία (ή λήψη αντίστοιχης θεραπείας), σε χαμηλά κυκλοφορούντα επίπεδα HDLc (ή λήψη αντίστοιχης θεραπείας) και σε υψηλές μετρήσεις αρτηριακής πίεσης (συστολικής και/ή διαστολικής ή λήψη αντίστοιχης θεραπείας). ("Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)" 2001, Grundy *et al.* 2005, Huang 2009, Kirk *et al.* 2009) Εξ ορισμού, λοιπόν, το Μεταβολικό Σύνδρομο αφορά σε ένα σχετικά ετερογενές συνάθροισμα παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου, με συγκεκριμένα, διχοτομικά κριτήρια, όλοι εκ των οποίων εξετάσθηκαν και ξεχωριστά στην παρούσα μελέτη, και μάλιστα και σε συνεχή μορφή, σε σχέση με παραμέτρους οστικής φυσιολογίας. Ωστόσο, η ιδιαίτερη σημασία που έχει προσδοθεί, στα πλαίσια του καρδιομεταβολικού κινδύνου, στην έννοια του Μεταβολικού Συνδρόμου και στη νοσηρότητα που πηγάζει εξ αυτού, μας ώθησαν στην περαιτέρω, ξεχωριστή εξέταση πιθανής σύνδεσης της καθαυτό ύπαρξης Μεταβολικού Συνδρόμου με το προφίλ οστικής φυσιολογίας των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στην παρούσα μελέτη. (Galassi *et al.* 2006, Gami *et al.* 2007)

Στην παρούσα μελέτη, η ύπαρξη του Μεταβολικού Συνδρόμου (κατά NCEP ATP III), καθώς και το μεγαλύτερο άθροισμα των κριτηρίων αυτού στους ασθενείς, συσχετίσθηκε, μονοπαραγοντικά (συντελεστής συσχέτισης, μονοπαραγοντική παλινδρόμηση), θετικά, άρα προστατευτικά, με τις μετρήσεις οστικής πυκνότητας, ιδίως δε στην ανατομική περιοχή του ισχίου, όπου και σημειώθηκαν οι μεγαλύτεροι και σταθερότεροι συντελεστές συσχέτισης και τα υψηλότερα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας, ενώ κάτι τέτοιο παρατηρήθηκε και πολυπαραγοντικά, αλλά προ της προσθήκης του ΔΜΣ (ως πιθανού συγχυτικού παράγοντα). Επίσης, μονοπαραγοντικά, η ύπαρξη και το άθροισμα των κριτηρίων του Μεταβολικού

Συνδρόμου συσχετίσθηκαν θετικά (και άρα επιβαρυντικά) με τα επίπεδα ALP, όχι όμως με τα επίπεδα σκελετικής προέλευσης του ενζύμου, δηλαδή με τα επίπεδα bsALP, είτε σε ποσοτική είτε σε ποσοστιαία μορφή. Αξίζει να σημειωθεί, με βάση όσα ήδη αναφέρθηκαν και στα εδάφια περί ευρημάτων στις σχετικές παραμέτρους, ότι αντίστοιχης κατεύθυνσης (αλλά λιγότερο σταθερή, δηλαδή όχι στατιστικά σημαντική για όλες τις παραμέτρους της οστικής φυσιολογίας) ήταν και η μονοπαραγοντική (ή πολυπαραγοντική, αλλά προ της προσθήκης του ΔΜΣ στα υποδείγματα) σύνδεση των οστικών παραμέτρων με τα επιμέρους κριτήρια του Μεταβολικού Συνδρόμου, κυρίως δε με τα κριτήρια της υπεργλυκαιμίας, της εκσεσημασμένης περιμέτρου μέσης, της υπερτριγλυκεριδαϊμίας και των χαμηλών επιπέδων HDLc - τα ευρήματα αυτά συνάδουν με την αντίστοιχη σύνδεση του Μεταβολικού Συνδρόμου, λογιζόμενου ως άθροισματος των επιμέρους κριτηρίων, κυρίως δε όσον αφορά στην οστική πυκνότητα (και ιδίως στην ανατομική περιοχή του ισχίου). Παρότι επιμέρους κριτήρια του Μεταβολικού Συνδρόμου συνδέθηκαν (κυρίως μονοπαραγοντικά και λιγότερο πολυπαραγοντικά, προ της προσθήκης ΔΜΣ) με τα ποσοτικά επίπεδα bsALP, όπως ήδη αναφέρθηκε, καθαυτό το Μεταβολικό Σύνδρομο ή το άθροισμα των επιμέρους κριτηρίων αυτού δεν συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά είτε με την ποσοτική είτε με την ποσοστιαία μορφή bsALP, σε μονοπαραγοντικό ή σε πολυπαραγοντικό επίπεδο. Σε πολυπαραγοντικό επίπεδο και αφού ελήφθη υπ' όψιν το σωματικό βάρος (με τη μορφή του ΔΜΣ), στα μεν υποδείγματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης το Μεταβολικό Σύνδρομο (αλλά όχι το άθροισμα των επιμέρους κριτηρίων του) παρέμεινε στατιστικά σημαντικά συσχετισμένο, με θετική (ευνοϊκή) φορά, μόνο με την οστική πυκνότητα στην ανατομική περιοχή του ισχίου, ενώ στα υποδείγματα πολυωνυμικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης εμφάνιζε ευνοϊκή (προστατευτική) επίδραση σε σχέση με την πιθανότητα κατάταξης στην κατηγορία των «οστεοπορωτικών», επίσης μόνο για την ανατομική περιοχή του ισχίου. Τα ανωτέρω ευρήματα παραπέμπουν σε μια μάλλον ασθενή, εφόσον υφίσταται, και μη γραμμική (δεν παρουσιάζεται για το άθροισμα των κριτηρίων) σχέση του Μεταβολικού Συνδρόμου με την οστική μάζα, κυρίως δε όσον αφορά στην ανατομική περιοχή του ισχίου, ενώ δεν καταδεικνύεται ιδιαίτερη σύνδεση του καθαυτό Μεταβολικού Συνδρόμου με τους δείκτες οστικού μεταβολισμού και, άρα, με τον ρυθμό της οστικής ανακατασκευής. Η σχέση του Μεταβολικού Συνδρόμου με την οστική μάζα, με βάση

τη μεγάλη έκπτωση της στατιστικής σημαντικότητας των σχέσεων του (ιδίως του αθροίσματος των κριτηρίων) φαίνεται να διέπεται από συγχυτικές επιδράσεις του σωματικού βάρους, το οποίο εξάλλου είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με τα σωματομετρικά και τα δυσμεταβολικά χαρακτηριστικά του ορισμού του Μεταβολικού Συνδρόμου, αλλά και με την οστική φυσιολογία.

Στη διεθνή βιβλιογραφία, οι λιγότερες, υπαρκτές μετα-αναλύσεις που έχουν συμπεριλάβει τις σημαντικότερες μελέτες σύνδεσης Μεταβολικού Συνδρόμου και οστικής μάζας ή οστικής αντοχής (κυρίως επίπτωσης καταγμάτων), συγκλίνουν στην μάλλον θετική (προστατευτική), αλλά ασθενή, εφόσον υφίσταται, σύνδεση του Μεταβολικού Συνδρόμου με την οστική πυκνότητα και τη σχετική ουδετερότητα (ή, εναλλακτικά, ασθενή επιβαρυντική σύνδεση) ως προς την οστική αντοχή και την εκδήλωση καταγμάτων. (El Maghraoui *et al.* 2014, Fodor *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, S. H. Lee *et al.* 2014, K. Sun *et al.* 2014, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013) Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν στη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του Μεταβολικού Συνδρόμου και της οστικής φυσιολογίας, καταλήγουν σε στατιστικά σημαντικά ευρήματα που αφορούν στο Μεταβολικό Σύνδρομο χωρίς να λαμβάνεται υπόψη το σωματικό βάρος των ασθενών - όταν αυτό ληφθεί υπόψη (πολυπαραγοντικά) οι σχέσεις με τις παραμέτρους της οστικής φυσιολογίας εξασθενούν ή και παύουν να είναι στατιστικά σημαντικές. (El Maghraoui *et al.* 2014, Fodor *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, S. H. Lee *et al.* 2014, K. Sun *et al.* 2014, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013) Παρότι η πλειοψηφία των μελετών αναδεικνύει μια προστατευτική συσχέτιση του Μεταβολικού Συνδρόμου με την οστική πυκνότητα μετεμμηνοπαυσιακά, υφίστανται και μελέτες με ευρήματα υπέρ αρνητικής (επιβαρυντικής) συσχέτισης ή και ουδετερότητας. (El Maghraoui *et al.* 2014, Fodor *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, Jeon *et al.* 2011, B. J. Kim *et al.* 2013, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, S. H. Lee *et al.* 2014, K. Sun *et al.* 2014, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013)

Οι μελέτες που αφορούν στη σύνδεση Μεταβολικού Συνδρόμου και οστικής φυσιολογίας παρουσιάζουν, συνολικά, μεγάλη ετερογένεια μεταξύ τους, εν μέρει στα πλαίσια ανομοιογενών πληθυσμών (ιδίως ανάλογα με ηλικία, φύλο, ορμονικό προφίλ και εθνικότητα)

και, γενικότερα, μεθοδολογίας (π.χ. κριτήρια και διχοτομικά όρια Μεταβολικού Συνδρόμου, ακριβής μέθοδος εκτίμησης οστικής πυκνότητας, κ.λπ.) και, πιθανώς, εν μέρει στα πλαίσια διαφορετικότητας της καθαυτό παθοφυσιολογίας έκαστου ασθενή που συμπεριλαμβάνεται στον πληθυσμό με τον γενικότερο χαρακτηρισμό «πάσχοντες από Μεταβολικό Σύνδρομο». (El Maghraoui *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, K. Sun *et al.* 2014, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013) Όπως ήδη τονίσθηκε, ο πληθυσμός των πασχόντων από Μεταβολικό Σύνδρομο κρίνεται ως ένας μάλλον ανομοιογενής πληθυσμός: άτομα με κύρια διαταραχή το πλεονάζον σωματικό βάρος και άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος, αλλά διαταραχές του μεταβολισμού, με όλες τις διαφορές που επιμέρους παρουσιάζουν στην καρδιομεταβολική τους συμπεριφορά, δύνανται εξίσου, δοθέντων συγκεκριμένων συνθηκών, να συμπεριληφθούν σε αυτό το συνάθροισμα παραγόντων κινδύνου που ονομάζουμε Μεταβολικό Σύνδρομο, λόγω της ισοτιμίας μεταξύ των κριτηρίων αυτού. (Despres *et al.* 2008b, El Maghraoui *et al.* 2014, B. J. Kim *et al.* 2013) Επιπλέον, εξ ορισμού του, το Μεταβολικό Σύνδρομο δεν προσδιορίζεται με βάση τον χρόνο και το επίπεδο έκθεσης σε έκαστο παράγοντα καρδιομεταβολικού κινδύνου, αλλά διχοτομικά και στιγμιαία. (Bruce *et al.* 2009, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011a, Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee *et al.* 2011b, Despres *et al.* 2008b) Επομένως, ανάλογα με την πρωταρχική διαταραχή που παρατηρείται, αλλά και την ένταση και τη διάρκεια αυτής, δύνανται οι έχοντες το Μεταβολικό Σύνδρομο να διαγράφουν διαφορετική πορεία και να διαθέτουν διαφορετικές ιδιότητες, σε σχέση με πιθανή σύνδεση με τον οστικό μεταβολισμό.

Στη διεθνή βιβλιογραφία διατυπώνεται συχνά η έννοια ενός προαπαιτούμενου δυσμεταβολικού «φορτίου» (γλυκαιμικού, δυσλιπιδαιμικού, σωματομετρικού), ορισμένης έντασης και σε βάθος χρόνου, για να αναδειχθούν παθοφυσιολογικές διαφοροποιήσεις - κάτι που θα μπορούσε να αφορά και στην οστική φυσιολογία (ώστε να παρατηρηθούν διαφορές, ιδίως στην οστική πυκνότητα) - αλλά και η ανάγκη ιεράρχησης των καρδιομεταβολικών διαταραχών (π.χ. η υπερινσουλιναμία μπορεί να έχει ισχυρότερα αποτελέσματα από την υπερτριγλυκεριδαμία στον σκελετό, αλλά λιγότερο ισχυρά από την παχυσαρκία). (Fodor *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, B. J. Kim *et al.* 2013, K. C. Kim *et al.* 2010, Tintut *et al.* 2014, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013) Δεδομένων των λοιπών ευρημάτων της παρούσας μελέτης, σχετικά

με τη συνεχή μορφή παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου, θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί ότι η μικρή, σχετικά, αναλογία ατόμων με Μεταβολικό Σύνδρομο στην παρούσα μελέτη (180 άτομα, ποσοστό 17,6% του συνολικού δείγματος), με παράλληλα καλή γενική κατάσταση υγείας (χωρίς άλλες συννοσηρότητες) και άγνωστη διάρκεια και ένταση έκαστου καρδιομεταβολικού κριτηρίου κατάταξης στον υποπληθυσμό των «πασχόντων», δεν διέθετε το απαιτούμενο μεταβολικό «φορτίο» για την πολυπαραγοντική ανάδειξη ισχυρών σχέσεων μεταξύ του Μεταβολικού Συνδρόμου και των παραμέτρων οστικής φυσιολογίας. Εξάλλου, ειδικά για τον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, αντίστοιχης δηλαδή κατάστασης με τις γυναίκες που συμπεριελήφθησαν στο δείγμα της παρούσας μελέτης, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι υφίστανται έτεροι μεταβολικοί, ορμονικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, αλλά και συνήθειες τρόπου ζωής, που φαίνεται να διαθέτουν πολύ ισχυρότερη σύνδεση με την οστική φυσιολογία από ό,τι το καθαυτό Μεταβολικό Σύνδρομο. (El Maghraoui *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, B. J. Kim *et al.* 2013, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013) Γενικά, αν και συγκλίνουν με τα επιμέρους κριτήριά του στις σχέσεις του, το καθαυτό Μεταβολικό Σύνδρομο στην παρούσα μελέτη δεν φαίνεται να ξεπερνά σε σημαντικότητα ή σταθερότητα τη σύνδεση άλλων μεμονωμένων καρδιομεταβολικών παραμέτρων (ιδίως σε συνεχή μορφή) σε σχέση με τις παραμέτρους οστικής φυσιολογίας, οι δε σχέσεις του φαίνεται να επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τη θεώρηση του σωματικού βάρους και λιγότερο από άλλες παραμέτρους (διαταραχές μεταβολισμού γλυκόζης, δυσλιπιδαιμία). Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με αποτελέσματα από μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία, όπου, εξάλλου, το σωματικό βάρος και η σωματική κατασκευή καταδεικνύονται ως οι σημαντικότερες καρδιομεταβολικές παράμετροι, σε σχέση με την οστική παθοφυσιολογία. (El Maghraoui *et al.* 2014, Fodor *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, Jeon *et al.* 2011, B. J. Kim *et al.* 2013, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, S. H. Lee *et al.* 2014, K. Sun *et al.* 2014, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013)

Ακόμα, ωστόσο, και με τη θεώρηση του σωματικού βάρους ως συγχυτικού παράγοντα και την ενσωμάτωσή του στη στατιστική ανάλυση ως ξεχωριστής παραμέτρου, το πρόβλημα της πολύ έντονης σύνδεσής του με τον οστικό μεταβολισμό δεν θεωρείται ότι εκμηδενίζεται πλήρως. Το σωματικό βάρος δεν μπορεί να διαχωρισθεί πλήρως ούτε από τα ενδοκρινικά

αποτελέσματα και τα σηματοδοτικά μονοπάτια σε σχέση με διαταραχές μεταβολισμού (υπερινσουλιναϊμία, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση), ούτε (προφανώς) από τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά ενός ασθενούς (εκσεσημασμένη περίμετρος μέσης) και, άρα, τελικά δεν μπορεί να διαχωρισθεί πλήρως από την έννοια του Μεταβολικού Συνδρόμου. «Αφαιρώντας» το σωματικό βάρος από την εξίσωση, στην προσπάθεια μιας πιο αμιγούς εξέτασης των καθαυτό κριτηρίων του Μεταβολικού Συνδρόμου, ελαττώνουμε αρκετά την επιμέρους διακύμανση των λοιπών χαρακτηριστικών κριτηρίων, αλλά και, πιο σημαντικά, διαστρεβλώνουμε, πιθανώς, τον πυρήνα της έννοιάς του, αυτόν του καρδιομεταβολικού φορτίου, άρρηκτα συνδεδεμένου με την παχυσαρκία και, με τον τρόπο αυτό, υπάρχει πιθανότητα να ελαττώνουμε την ισχύ ανάδειξης σχέσεων μεταξύ του Μεταβολικού Σύνδρουμου και της οστικής φυσιολογίας. (El Maghraoui *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, S. H. Lee *et al.* 2014, Xue *et al.* 2012) Για τον ίδιο ΔΜΣ κάθε φορά, είναι σαφώς λιγότερο εκσεσημασμένος ο διαχωρισμός σε «πάσχοντες» και «μη πάσχοντες» από Μεταβολικό Σύνδρομο (τείνει ο πληθυσμός να εμπίπτει είτε στη μία είτε στην άλλη κατάσταση, ανάλογα με την τιμή του ΔΜΣ), οπότε είναι και δυσκολότερο να αναδειχθούν συνδέσεις με τον οστικό μεταβολισμό, ιδιαίτερα σε χαμηλότερες τιμές ΔΜΣ όπου η πλειοψηφία των γυναικών της παρούσας μελέτης θα εμπίπτει στην κατηγορία των «μη πασχόντων», ενώ, ακόμα και όσες θα κατατάσσονταν στις «πάσχουσες» με χαμηλές τιμές ΔΜΣ, πιθανώς έχουν διαφορετική μεταβολική συμπεριφορά από τις «πάσχουσες» με υψηλότερες τιμές ΔΜΣ. Επομένως με τη χρήση του ΔΜΣ ως πιθανού συγχυτικού παράγοντα, πιθανώς να υπερ-εξομοιώνουμε τις συνθήκες του πληθυσμού που εξετάζεται, ως προς το Μεταβολικό Σύνδρομο, ή/και να επηρεάζουμε σημαντικό μέρος των ορμονικών και άλλων οργανικών διασυνδέσεών του - και για τον λόγο αυτό να μην αναδεικνύονται στατιστικά σημαντικές σχέσεις του Μεταβολικού Συνδρόμου ή και έτερων παραμέτρων καρδιομεταβολικού κινδύνου με τις παραμέτρους οστικής φυσιολογίας. (El Maghraoui *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, Xue *et al.* 2012)

Εάν θεωρήσουμε ότι το καθαυτό Μεταβολικό Σύνδρομο διαθέτει όντως προστατευτική σύνδεση με την οστική φυσιολογία, ιδίως δε με την οστική μάζα, θα μπορούσαμε να αποδώσουμε τη σύνδεσή του αυτή καταρχάς στο (πλεονάζον) σωματικό βάρος και στα λοιπά σωματομετρικά χαρακτηριστικά (λόγω συσσώρευσης λίπους), όπως ήδη τονίσθηκε σε

στατιστικό επίπεδο, αλλά και σε ορμονικές διασυνδέσεις με τον σκελετό. Το πλεονάζον σωματικό βάρος και τα εκσεσημασμένα σωματομετρικά χαρακτηριστικά έχουν πολλάκις συνδεθεί με υψηλότερες τιμές οστικής μάζας αλλά και αποφυγή εκδήλωσης καταγμάτων, άρα υψηλότερη οστική αντοχή, πιθανώς στα πλαίσια μεγαλύτερων σωματικών (και άρα και σκελετικών) διαστάσεων, καλύτερης κατάστασης και λειτουργίας του μυοσκελετικού συστήματος (ως σύνολο), ενεργότητας του οστικού μηχανοστάτη, εξω-ωοθηκικής (ιδίως μετεμμηνοπαυσιακά) αρωματοποίησης οιστρογόνων, επίδρασης της πιθανώς συνυπάρχουσας υπερινσουλιναϊμίας και της κυκλοφορίας αδιποκινών (εκ του λιπώδους ιστού) ή ορμονών εκ του γαστρεντερικού, επί του σκελετού, αλλά και διαφορετικών συνηθειών που μπορεί να περιλαμβάνουν πλούσια σε μεταλλικά στοιχεία και πρωτεΐνες, υπερθερμιδογόνο διατροφή, όλα εκ των οποίων δύναται να απαντώνται σε άτομα με πλεονάζον σωματικό βάρος. (Antonopoulou *et al.* 2013, Bales *et al.* 2013, Bastien *et al.* 2014, Champagne *et al.* 2013, Eastell *et al.* 2010, El Maghraoui *et al.* 2014, Fodor *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, B. J. Kim *et al.* 2013, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, K. C. Kim *et al.* 2010, Ko *et al.* 2014, S. H. Lee *et al.* 2014, Ott 2004, Reid 2010, Snel *et al.* 2012, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013) Ακόμα και ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος, στο βαθμό που αυτό μπορεί να υποτεθεί, το Μεταβολικό Σύνδρομο φαίνεται ότι συνδέεται με την οστική φυσιολογία και με άλλα, προαναφερθέντα ορμονικά και σηματοδοτικά μονοπάτια, τα κυριότερα από τα οποία αφορούν στην πιθανή ευνοϊκή (προστατευτική) επίδραση της υπερινσουλιναϊμίας ως προς τη διατήρηση της οστικής μάζας (με πιθανώς αναντίστοιχη όμως δράση επί της οστικής μικρο-αρχιτεκτονικής ή/και αντοχής), αλλά και πιθανές ευνοϊκές επιδράσεις των λιπιδίων (π.χ. των τριγλυκεριδίων) επί της οστικής ανακατασκευής, όπως προαναφέρθηκε, αλλά και των επιπέδων μεταλλικών στοιχείων και βιταμινών στο αίμα (ιδίως της βιταμίνης D3) και, γενικότερα, συνηθειών που αφορούν στην καθημερινή διατροφή, όπως ήδη τονίσθηκε. (Antonopoulou *et al.* 2013, El Maghraoui *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, B. J. Kim *et al.* 2013, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, S. H. Lee *et al.* 2014, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013)

Αντίθετα, έχει επίσης υποστηριχθεί στη διεθνή βιβλιογραφία και η πιθανότητα βλαπτικής επίδρασης του Μεταβολικού Συνδρόμου στην οστική φυσιολογία, συνοπτικά και με βάση όσα έχουν ήδη αναφερθεί, λόγω ενός περιβάλλοντος χαμηλού βαθμού χρόνιας

φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, στα πλαίσια συσσώρευσης λιπώδους ιστού περιπλαχνίως, υπεργλυκαιμίας ή/και δυσλιπιδαιμίας, με εκσεσημασμένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών και κυκλοφορούντα προϊόντα οξείδωσης (μεταξύ των οποίων και οξειδωμένα λιπίδια) ή τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία, μεταξύ άλλων, επιδρούν τόσο στο αγγειακό ενδοθήλιο (επιηρεάζοντας έτσι και την αιματική ροή στα οστά), αλλά και απευθείας επί της οστικής ανακατασκευής, με επιβαρυντικά αποτελέσματα, τόσο όσο προς την οστική μάζα (ποσοτικά) όσο και προς την μικρο-αρχιτεκτονική του οστού (ποιοτικά), ενώ και η αρτηριακή υπέρταση μπορεί να επιδεινώσει την οστική φυσιολογία, κυρίως λόγω αυξημένης νεφρικής απέκκρισης ασβεστίου, αλλαγών στα κυκλοφορούντα επίπεδα παραθορμόνης και ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, που επίσης φαίνεται να επιδρά εν μέρει απευθείας επί του φαινομένου της οστικής ανακατασκευής. (El Maghraoui *et al.* 2014, Fodor *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, Jeon *et al.* 2011, B. J. Kim *et al.* 2013, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, S. H. Lee *et al.* 2014, K. Sun *et al.* 2014, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013) Σημαντικός, επίσης, μπορεί να είναι ο ρόλος της διατροφής που συνοδεύει την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου, καθώς διατροφή στα πλαίσια υπολιπιδαιμικής δίαιτας (π.χ. στην περίπτωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας) με στέρηση γαλακτοκομικών και λιποδιαλυτών βιταμινών, ή, αντίθετα, υπερθερμιδική μεν διατροφή, στα πλαίσια καθημερινών συνηθειών που συνοδεύουν το Μεταβολικό Σύνδρομο και την παχυσαρκία, αλλά με έλλειψη αντιοξειδωτικών, ω3 λιπαρών οξέων ή, εν γένει, με ανισορροπία πηγών θερμιδικής προσφοράς (περισσότερα λίπη και υδατάνθρακες, λιγότερα φρούτα και λαχανικά, κ.λπ) μπορεί επίσης να συμβάλει στην ενίσχυση των ανωτέρω φαινομένων χρόνιας φλεγμονής και οξειδωτικού στρες. (Adami *et al.* 2009, Anderson *et al.* 2010, Armamento-Villareal *et al.* 2014, Bonjour *et al.* 2013, Champagne *et al.* 2013, Crichton *et al.* 2011, Danaei *et al.* 2009, El Maghraoui *et al.* 2014, Kettler 2001, Kratz *et al.* 2013, Maggio *et al.* 2009, Mastorakos *et al.* 2010, McLaughlin *et al.* 2013, Orchard *et al.* 2010, Orchard *et al.* 2012, Ott 2004, Rice *et al.* 2011)

Τέλος, η πιθανή σχέση Μεταβολικού Συνδρόμου και δεικτών οστικής ανακατασκευής παραμένει σε μεγάλο βαθμό χωρίς καταληκτικά συμπεράσματα, με αποτελέσματα πάντως που, όπου αφορούν στην ALP, αναφέρονται κυρίως στην ολική μορφή και δεν εστιάζουν στην

σκελετικής προέλευσης ισομορφή του ενζύμου, που έχει και μεγαλύτερη συσχέτιση με τον οστικό μεταβολισμό. (Hernandez *et al.* 2010a, M. K. Kim *et al.* 2013, Krishnamurthy *et al.* 2011) Τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται να συνάδουν σε γενικές γραμμές με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, όπου το Μεταβολικό Σύνδρομο συσχετίζεται μεν θετικά (επιβαρυντικά) με την ολική συγκέντρωση ALP, αλλά δεν εμφανίζει ιδιαίτερη σχέση με τα επίπεδα ή την ποσοστιαία αναλογία σκελετικής ισομορφής ALP, παραπέμποντας σε απελευθέρωση ALP μη σκελετικής προέλευσης στις γυναίκες με Μεταβολικό Σύνδρομο. (Hernandez *et al.* 2010a, M. K. Kim *et al.* 2013, Krishnamurthy *et al.* 2011)

Με βάση τα προαναφερθέντα, δεν κρίνεται περίεργη η αντιφατικότητα των αποτελεσμάτων των υπαρκτών μελετών που εστιάζουν στη σύνδεση Μεταβολικού Συνδρόμου και οστικής φυσιολογίας, καθώς έκαστη εκ των παραμέτρων που αφορούν στη νοσογόνο αυτή κλινική οντότητα (και, μάλιστα, ανάλογα με την ένταση και τη διάρκεια κάθε παραμέτρου, ανάλογα δηλαδή με το «φορτίο», όπως προαναφέρθηκε) φαίνεται να συνδέεται με διαφορετικό τρόπο με τον σκελετό. (El Maghraoui *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, Jeon *et al.* 2011, B. J. Kim *et al.* 2013, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, K. Sun *et al.* 2014, Xue *et al.* 2012, Yamaguchi 2014, Zhou *et al.* 2013) Έχει σημειωθεί, εξάλλου, ότι διαφορές στον «πάσχοντα» πληθυσμό υπό εξέταση, σε επίπεδο ηλικίας, εθνικότητας, φύλου και ορμονικού προφίλ, δύνανται να οδηγούν σε αντίστοιχες διαφοροποιήσεις των αποτελεσμάτων, ανάλογα με την υπέρσχυση των πιθανών προστατευτικών ή των πιθανών βλαπτικών επιδράσεων των παραμέτρων που αφορούν στο Μεταβολικό Σύνδρομο επί του οστού. (El Maghraoui *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, Jeon *et al.* 2011, B. J. Kim *et al.* 2013, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, K. Sun *et al.* 2014, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013) Στα πλαίσια αυτά, αξίζει να σημειωθεί μια προτεινόμενη θεωρία περί διαφοράς μεταξύ ανδρών και γυναικών με Μεταβολικό Σύνδρομο, αντίστοιχης ηλικίας και με το ίδιο σωματικό βάρος ή/και βαθμό κοιλιακής παχυσαρκίας, περί υπέρσχυσης του φαινομένου του προφλεγμονώδους, οξειδωτικού περιβάλλοντος επί του σκελετού στους πρώτους και, αντίθετα, υπέρσχυσης των προστατευτικών δράσεων (μηχανική επίδραση, περιφερική αρωματοποίηση σε οιστρογόνα εκ του λιπώδους ιστού) στις δεύτερες, με αποτέλεσμα οι περισσότερες μελέτες στις οποίες σημειούται ευνοϊκή σύνδεση του Μεταβολικού Συνδρόμου με την οστική φυσιολογία να

αφορούν σε (ακόμα και μετεμμηνοπαυσιακές) γυναίκες. (El Maghraoui *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, Hernandez *et al.* 2010a, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013)

Τέλος, αν και η πιθανολογούμενη, στη διεθνή βιβλιογραφία, σύνδεση Μεταβολικού Συνδρόμου και σκελετού αφορά κυρίως στην αιτιολογική δράση παραμέτρων του πρώτου επί του δεύτερου, έχει πολλάκις σχολιασθεί η πιθανή αμφιδρομία ενός ανάδρομου ορμονικού κυκλώματος, στο οποίο θεωρητικά συμμετέχει ο σκελετός, το πάγκρεας και ο λιπώδης ιστός, μεταξύ άλλων οργάνων, όπου η ενεργότητα του παγκρέατος και η έκκριση της ινσουλίνης, αλλά και η ευαισθησία στη δράση της, με ό,τι αυτά μπορεί να συνεπάγονται για τον μεταβολισμό γλυκόζης και λιπιδίων, εν μέρει ρυθμίζονται και μέσω της κυκλοφορίας οστεοκαλσίνης, εκ του σκελετού, ενώ πιθανώς τροποποιούνται με βάση την έκκριση αδιποκινών, εκ του λιπώδους ιστού, με αποτέλεσμα να θεωρείται πιθανή, με αυτόν τον τρόπο, η επίδραση του σκελετού επί του μεταβολισμού, ιδίως όσον αφορά στον μεταβολισμό της γλυκόζης. (Antonopoulou *et al.* 2013, Hernandez *et al.* 2011, Kanazawa *et al.* 2010, Merlotti *et al.* 2010, Motyl *et al.* 2010, Motyl *et al.* 2012, Ng 2011, Sadie-Van Gijzen *et al.* 2013) Με βάση όλα τα ανωτέρω, τα σχετικά πενιχρά ευρήματα της παρούσας μελέτης, σε σχέση με τη σύνδεση Μεταβολικού Συνδρόμου και οστικής φυσιολογίας, που κυρίως αναδεικνύουν την προστατευτική σύνδεση σωματικού βάρους με, εν γένει, την οστική πυκνότητα και τον οστικό μεταβολισμό και - κατά πολύ λιγότερο - μια ασθενή, μη γραμμική, πιθανή προστατευτική σχέση μεταξύ Μεταβολικού Συνδρόμου και οστικής πυκνότητας (ισχίου), συνάδουν με τις - αμφιταλαντευόμενες και υπό προϋποθέσεις - θεωρίες που υφίστανται σε σχέση με το θέμα αυτό.

Όπως προαναφέρθηκε στα εδάφια των ευρημάτων αρκετών από τις καρδιομεταβολικές παραμέτρους που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη, η σύνδεση των παραμέτρων αυτών με την οστική μάζα στην παρούσα μελέτη αναδεικνύεται εν μέρει επιλεκτικά, υπό την έννοια της ακριβούς ανατομικής περιοχής εξέτασης της οστικής πυκνότητας. Συγκεκριμένα, ιδίως μονοπαραγοντικά, αλλά και σε πολυπαραγοντικό επίπεδο, η (προστατευτική) σύνδεση των σωματομετρικών χαρακτηριστικών (περιμέτρου μέσης και

ισχίων), καθώς και του αθροίσματος των κριτηρίων ή/και της ύπαρξης του Μεταβολικού Συνδρόμου σημειώνεται με μεγαλύτερη ισχύ και στατιστική σημαντικότητα για την ανατομική περιοχή του ισχίου. Η δε ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου συνεχίζει να συνδέεται θετικά (ευνοϊκά) μόνο με την οστική πυκνότητα ισχίου ακόμα και αφότου ληφθεί υπόψιν ο ΔΜΣ, ενώ στο ίδιο «βήμα» στατιστικής ανάλυσης αναδεικνύεται και αρνητική (επιβαρυντική) σχέση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης με την οστική πυκνότητα επιλεκτικά για αυτή την ανατομική περιοχή, και, επιπλέον, η ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου και τα υψηλότερα επίπεδα LDLc συνδέονται με ελαττωμένη και αυξημένη, αντίστοιχα, πιθανότητα κατάταξης στην κατηγορία των «οστεοπορωτικών» στο τελευταίο βήμα (προσθήκη ΔΜΣ) πολυωνυμικής παλινδρόμησης, επίσης επιλεκτικά για τις μετρήσεις στην ανατομική περιοχή του ισχίου.

Αντίθετα, τα επίπεδα HDL χοληστερόλης και ApoA1 λιποπρωτεΐνης ή, λιγότερο, παράμετροι που αφορούν στον μεταβολισμό της γλυκόζης και η υπερινσουλιναμία εμφανίζουν, ωστόσο κυρίως μονοπαραγοντικά, ισχυρότερες και πιο στατιστικά σημαντικές αρνητικές (επιβαρυντικές) ή θετικές (προστατευτικές) συνδέσεις, αντίστοιχα, με την οστική πυκνότητα μετρούμενη στην ΟΜΣΣ, ωστόσο σε πολυπαραγοντικό επίπεδο οι διαφορές αυτές - σε σχέση με τις ανατομικές θέσεις μέτρησης - εξασθενούν και, μετά την προσθήκη και του ΔΜΣ ως πιθανού συγχυτικού παράγοντα, δεν παραμένει στατιστικά σημαντική ή αξιόλογη οποιαδήποτε, πλέον, σχέση καρδιομεταβολικής παραμέτρου με την οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ, με εξαίρεση την εμμονή της συσχέτισης του κριτηρίου των χαμηλότερων επιπέδων HDLc (κατά NCEP ATP III) με χαμηλότερη πιθανότητα κατάταξης σε «οστεοπορωτικές» μόνο για την ανατομική περιοχή της ΟΜΣΣ. Αξίζει να σημειωθεί ότι η παχυσαρκία και ο ΔΜΣ συνδέονται εξίσου ισχυρά και στατιστικά σημαντικά με θετική (προστατευτική) κατεύθυνση, τόσο μονοπαραγοντικά όσο και πολυπαραγοντικά, και με τα δύο ανατομικά σημεία μέτρησης της οστικής πυκνότητας (ισχίου, ΟΜΣΣ), παραπέμποντας σε μια καθολική και πρωταρχικής σημασίας σύνδεση μεταξύ (πλεονάζοντος) σωματικού βάρους και οστικής μάζας.

Τα ανωτέρω επιλεκτικά, σε σχέση με την ανατομική θέση της μέτρησης της οστικής πυκνότητας, ευρήματα της παρούσας μελέτης συνάδουν με παρόμοιες διαφοροποιήσεις σε αποτελέσματα από τη διεθνή βιβλιογραφία. (El Maghraoui *et al.* 2014, Fodor *et al.* 2014,

Hernandez *et al.* 2011, Jeon *et al.* 2011, B. J. Kim *et al.* 2013, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013) Όπως ήδη τονίσθηκε, η μεθοδολογία έκαστης μελέτης διερεύνησης της σύνδεσης καρδιομεταβολικών παραμέτρων και οστικής φυσιολογίας, εντός της οποίας περιλαμβάνεται και η μέθοδος αλλά και η ανατομική περιοχή εκτίμησης της οστικής πυκνότητας, θεωρείται καθοριστικής σημασίας για την αναπαραγωγή οποιονδήποτε ευρημάτων. (El Maghraoui *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013) Εξάλλου, οι ανατομικές περιοχές του σκελετού, αν και λειτουργούν υπό τους ίδιους εν δυνάμει ρυθμιστικούς παράγοντες, αντιστοιχούν σε διαφορετικές αναλογίες μορφών του οστίτη ιστού (φλοιώδη ή σπογγώδη), διαφορετική ένταση και είδος μηχανικών επιδράσεων (λόγω σωματικού βάρους ή κινήσεων) και διαφορετική επιβάρυνση λόγω κακώσεων ή φθορών, διαφορετική διανομή, κατασκευή και, πιθανώς, διαφορετική λειτουργική κατάσταση του αγγειακού δικτύου της περιοχής, ενώ μπορεί να βρίσκονται σε λιγότερο ή περισσότερο κεντρικά ή «προστατευμένα» ανατομικά σημεία (το τελευταίο έχει σημασία για την επίπτωση καταγμάτων). (Anagnostis *et al.* 2009, Bilezikian *et al.* 2013, Clarke *et al.* 2010a, El Maghraoui *et al.* 2014, Farr *et al.* 2013, Hernandez *et al.* 2011, Jeon *et al.* 2011, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, K. C. Kim *et al.* 2010, S. H. Lee *et al.* 2014, P. Y. Liu *et al.* 2014, Sroga *et al.* 2015, Tsartsalis *et al.* 2012, Walsh *et al.* 2013, Xue *et al.* 2012, Yamaguchi *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013)

Ειδικά για τα είδη του οστίτη ιστού, έχει δειχθεί, σε κυρίως σπογγώδη οστά ή τμήματα οστών (όπως είναι, ενδεικτικά, τα σώματα των σπονδύλων), ότι, μετά από την κατάκτηση της κορυφαίας οστικής μάζας και από νεαρή σχετικά ηλικία, συντελείται, με σχετικά σταθερό και χαμηλό πάντως ρυθμό, χρόνια απώλεια οστικής μάζας και αντοχής, η οποία, στις γυναίκες, επιδεινώνεται ραγδαία κατά τα πρώτα έτη της εμμηνόπαυσης, για να επανέλθει αρκετά αργότερα (μετά από 8-10 έτη) σε ελαφρώς πιο συγκρατημένα επίπεδα απώλειας οστικής μάζας, εν αντιθέσει με τα κυρίως φλοιώδη οστά ή τμήματα οστών (μεγάλη αναλογία σε φλοιώδη ιστό διαθέτουν, ενδεικτικά, τα μακρά οστά, μεταξύ των οποίων και το μηριαίο) όπου η ουσιαστική απώλεια οστικής μάζας ξεκινά σε μεγαλύτερη ηλικία και, συγκεκριμένα στις γυναίκες, συντελείται κυρίως άμεσα μετεμμηνοπαυσιακά και στη συνέχεια επίσης περιορίζεται, ενώ γενικά ο ρυθμός απώλειας στις φλοιώδεις περιοχές του οστού θεωρείται,

μετεμμηνοπαυσιακά, κατά κανόνα χαμηλότερος από ό,τι στις σπογγώδεις περιοχές. (Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Khosla *et al.* 2005, Macdonald *et al.* 2011, Pacifici 2010, Walsh *et al.* 2013, Walsh *et al.* 2010b) Θεωρείται πιθανό, μετεμμηνοπαυσιακά, έστω και χαμηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων στην κυκλοφορία (χαμηλότερες από ό,τι παρατηρείται συνήθως προεμμηνοπαυσιακά) να δύνανται να αναχαιτίσουν την απώλεια οστικής μάζας από περιοχές φλοιώδους οστίτη ιστού, κάτι που δεν συμβαίνει για τα σπογγώδη τμήματα οστών, όπου φαίνεται ότι απαιτούνται σχετικά υψηλότερες συγκεντρώσεις οιστρογόνων για το ίδιο αποτέλεσμα. (Clarke *et al.* 2010a, Farr *et al.* 2013, Walsh *et al.* 2013) Επιπλέον, τα φλοιώδη και τα σπογγώδη τμήματα οστών φαίνεται ότι, γενικότερα, αντιδρούν με διαφορετική ένταση αποτελεσμάτων σε πληθώρα (νευρο)ενδοκρινικών ερεθισμάτων αλλά και σε εξωγενή χορήγηση ουσιών, πιθανώς λόγω διαφορετικής ευαισθησίας σε ορμονικά ή νευροενδοκρινικά κυκλώματα. (Anagnostis *et al.* 2009, Bilezikian *et al.* 2013, Clarke *et al.* 2010a, Farr *et al.* 2013, Sroga *et al.* 2015, Tsartsalis *et al.* 2012, Walsh *et al.* 2013, Yamaguchi *et al.* 2012)

Επομένως, ενώ το πλεονάζον σωματικό βάρος, μέσω μηχανικής επίδρασης, θεωρείται ότι ευνοεί αμφότερες τις οστικές περιοχές που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη (σπόνδυλοι ΟΜΣΣ, ανώτερο τμήμα μηριαίου οστού στην άρθρωση του ισχίου), τα αποτελέσματα μιας επιπλέον κυκλοφορίας οιστρογόνων (λόγω περιφερικής αρωματοποίησης εκ του λιπώδους ιστού) ή της υπερινσουλιναϊμίας, με αμφότερα εκ των οποίων συνδέεται το Μεταβολικό Σύνδρομο και τα οποία θεωρούνται, για τον σκελετό, πιο ήπιας έντασης ερεθίσματα (σε σχέση με την μηχανική επίδραση του σωματικού βάρους), θα μπορούσαν να είναι διαφορετικής έντασης για τα δύο ανατομικά σημεία μέτρησης, με μεγαλύτερη ανάδειξη των (ευνοϊκών) αποτελεσμάτων στην περιοχή του ισχίου λόγω μεγαλύτερης αναλογίας σε φλοιώδες οστού που, με βάση όσα αναφέρθηκαν, θεωρείται πιο εύκολο να επηρεαστεί (συγκρατείται πιο εύκολα η οστική μάζα στο σημείο αυτό), και αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει, πιθανώς, τη διαφοροποίηση των ευρημάτων σε σχέση με την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου. (Clarke *et al.* 2010a, Farr *et al.* 2013, Hernandez *et al.* 2011, Jeon *et al.* 2011, B. J. Kim *et al.* 2013, Sroga *et al.* 2015, Walsh *et al.* 2013, Yamaguchi *et al.* 2012) Μια εναλλακτική εξήγηση της διαφοροποίησης των ευρημάτων περί σύνδεσης της ύπαρξης Μεταβολικού Συνδρόμου και οστικής πυκνότητας, ανάλογα με την ανατομική θέση μέτρησης της οστικής πυκνότητας, θα

μπορούσε να αφορά σε μεγαλύτερη επίδραση των προφλεμονωδών και οξειδωτικών ιδιοτήτων του Μεταβολικού Συνδρόμου στην ανατομική περιοχή της ΟΜΣΣ, σε σχέση με το ισχίο, είτε με απευθείας διαφοροποίηση της δράσης ή της έντασης της δράσης των σηματοδοτικών μορίων επί του σκελετού, με άγνωστο μηχανισμό είτε πιθανώς στα πλαίσια διαφορετικής κατανομής και λειτουργίας του αγγειακού δικτύου - και άρα κυκλοφορίας και έκθεσης σε βλαπτικά σωματίδια - είτε, τέλος, λόγω μεγαλύτερης επίδρασης της αθηρωμάτωσης επί των οστών της ΟΜΣΣ, και, άρα, γενικά, πιθανή εξουδετέρωση των θετικών επιδράσεων του Μεταβολικού Συνδρόμου και μη ανάδειξη σχέσης οποιασδήποτε κατεύθυνσης, πιθανόν δηλαδή η απόκριση στα συνυπάρχοντα βλαπτικά ερεθίσματα που συνδέονται με το Μεταβολικό Σύνδρομο, να είναι, εκτός από εξαρτώμενη από το φύλο, και σημείο-εξαρτώμενη, με βάση την ανατομική περιοχή του σκελετού. (El Maghraoui *et al.* 2014, Hernandez *et al.* 2011, Hyder *et al.* 2010, Jeon *et al.* 2011, H. Kim *et al.* 2013, H. Y. Kim *et al.* 2010, K. C. Kim *et al.* 2010, Tanko *et al.* 2005, Xue *et al.* 2012, Zhou *et al.* 2013)

Περαιτέρω, όπως ήδη τονίσθηκε, η απώλεια οστικής μάζας στα σπογγώδη τμήματα του σκελετού (όπως είναι τα σπονδυλικά σώματα) είναι πολύ πιο διαχρονική και δεν περιορίζεται στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, με αποτέλεσμα οι καρδιομεταβολικοί παράγοντες που μετρώνται στην φάση αυτή, όπως έγινε και στην παρούσα μελέτη, πιθανώς να μην είναι αντιπροσωπευτικοί μιας τόσο μακρόχρονης πορείας (να μην αντιστοιχούν διαχρονικά στη συνολική ένταση και διάρκεια ερεθισμάτων που δέχεται ο οστίτης ιστός, αλλά να αφορούν στη συγκεκριμένη περίοδο μόνο) και, γενικότερα, η επίδρασή τους στη συγκεκριμένη μορφή οστίτη ιστού να είναι περιορισμένης έκτασης, λόγω πολύ ισχυρότερων επιδράσεων σε προγενέστερες περιόδους της ζωής (π.χ. κατά την περίοδο απόκτησης της κορυφαίας μάζας ή αμέσως μετά), με αποτέλεσμα να μην αναδεικνύονται, πολυπαραγοντικά, σημαντικές συνδέσεις με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, πλην του σωματικού βάρους, στην περιοχή της ΟΜΣΣ. (Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Jeon *et al.* 2011, Khosla *et al.* 2005, K. C. Kim *et al.* 2010, Macdonald *et al.* 2011, Pacifici 2010, Seeman 2013, Walsh *et al.* 2013, Walsh *et al.* 2010b, Zhou *et al.* 2013) Στη βάση μιας τέτοιας διαχρονικής θεώρησης της απώλειας μάζας του σπογγώδους ιστού μπορεί, συνεπώς, επίσης να εξηγηθεί η προαναφερθείσα διαφοροποίηση μεταξύ οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ και ισχίου σε σχέση με

την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου, αλλά και σε σχέση με τα επίπεδα LDLc, για τα οποία διαπιστώνεται, πολυπαραγοντικά, μια αρνητική (επιβαρυντική) σύνδεση μόνο με τις μετρήσεις στην ανατομική περιοχή του ισχίου. Είναι ενδιαφέρον ότι, εάν «αφαιρέσει» κανείς από την εξίσωση του καρδιομεταβολικού κινδύνου τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, που σχετίζονται με υπερινσουλιναμία, και τη σχετιζόμενη με υπερινσουλιναμία δυσλιπιδαιμία (υψηλότερες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων, χαμηλότερες συγκεντρώσεις HDLc), που συνυπάρχουν στο Μεταβολικό Σύνδρομο και, αθροιστικά, φαίνεται να συνδέονται μάλλον θετικά (ευνοϊκά) με την οστική πυκνότητα ισχίου, τα επίπεδα της LDLc, που δεν σχετίζονται άμεσα με το Μεταβολικό Σύνδρομο, φαίνεται να έχουν αρνητική (επιβαρυντική) σύνδεση με την οστική πυκνότητα στο ίδιο ανατομικό σημείο (ισχίο).

Εναλλακτικά, μια άλλη προτεινόμενη εξήγηση της διαφοροποίησης μεταξύ των αποτελεσμάτων στην ανατομική περιοχή της ΟΜΣΣ και του ισχίου, σε σχέση με τα επίπεδα LDLc, πέραν της διαχρονικότητας της απώλειας στα σπογγώδη τμήματα οστών (και άρα της μικρότερης πιθανότητας ανάδειξης ως σημαντικού ενός μετεμμηνοπαυσιακώς μετρούμενου παράγοντα), θα μπορούσε να είναι η διαφορετικής έντασης σηματοδοτική επίδραση καταρχάς των καθαυτό (οξειδωμένων) σωματιδίων της LDLc επί του σκελετού, ανάλογα με την ανατομική θέση, και, κατά δεύτερον, η διαφορετική απόκριση των αγγείων στα υψηλότερα επίπεδα LDLc (με αποτέλεσμα διαφορετικού βαθμού εκφυλιστικές και αθηρωματικές αλλοιώσεις) ή του σκελετού στην (τοπική) αγγειακή αθηρωμάτωση, ανάλογα με την ανατομική περιοχή, παραπέμποντας, στην περίπτωση αυτή, σε έντονη ευαισθησία σε εκφυλιστικές αλλοιώσεις των αγγείων στην ανατομική περιοχή του ισχίου, με βάση ευρήματα προηγούμενων μελετών που υποστηρίζουν έντονη σύνδεση του βαθμού των αθηρωματικών αλλοιώσεων με την απώλεια οστικής μάζας ιδίως στην περιοχή του ισχίου, αν και στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν υποστηριχθεί (όπως προειπώθηκε σχετικά με την ΟΜΣΣ) και φαινομενικά αντίθετες, σημειο-εξαρτώμενες απόψεις σε σχέση με τη σύνδεση με εγκατεστημένη αθηρωμάτωση, όπου υποστηρίζεται ισχυρότερη (επιβαρυντική) συσχέτιση της συστηματικής αθηρωμάτωσης κυρίως με σπογγώδη τμήματα οστών. (Hyder *et al.* 2010, Tanko *et al.* 2005, Tremollieres *et al.* 2010) Γενικά πάντως, με εξαίρεση την ισχυρή σύνδεση του σωματικού βάρους, οι υπόλοιποι καρδιομεταβολικοί παράγοντες, όπως η ύπαρξη Μεταβολικού

Συνδρόμου ή τα επίπεδα LDLc, φαίνεται να συνδέονται με πιο ασθενείς συσχετίσεις με την οστική πυκνότητα, άρα μπορεί σε αυτό να οφείλεται το ότι δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές καθολικά στην οστική πυκνότητα, για οποιοδήποτε δηλαδή ανατομικό σημείο μέτρησης, παρά μόνο στην περιοχή του ισχίου. (Zhou *et al.* 2013)

Μεταξύ των ευρημάτων της παρούσας μελέτης αναδεικνύονται σχέσεις, σε μονοπαραγοντικό αλλά και πολυπαραγοντικό επίπεδο, της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης αλλά και της σκελετικής ισομορφής, σε ποσοτική (IU/L) αλλά και σε ποσοστιαία επί της ολικής (%) μορφή, με την οστική πυκνότητα σε αμφότερα τα ανατομικά σημεία όπου πραγματοποιήθηκε μέτρηση (ΟΜΣΣ, ισχίο), με στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση στο σύνολο σχεδόν των συγκρίσεων. Έχει ήδη αναφερθεί ότι η αλκαλική φωσφατάση, ιδίως δε η σκελετική ισομορφής αυτής, καθότι είναι ένζυμο που σηματοδοτεί τον οστικό σχηματισμό, χρησιμοποιείται ως δείκτης ρυθμού της οστικής ανακατασκευής, που - μετεμμηνοπαυσιακά - παραπέμπει, λόγω του φαινομένου της σύζευξης, στον ρυθμό απώλειας οστικής μάζας. (Biver *et al.* 2012, Vasikaran *et al.* 2011) Επομένως, το εύρημα της αρνητικής (επιβαρυντικής) σύνδεσης της ALP και bsALP με την οστική πυκνότητα συνάδει με τα αναμενόμενα - οι γυναίκες του δείγματος με υψηλότερα επίπεδα ALP και bsALP παρουσίαζαν κατά μέσο όρο χαμηλότερη οστική πυκνότητα. (Biver *et al.* 2012, Vasikaran *et al.* 2011) Τα επίπεδα της ALP (και εν μέρει της ποσοτικής συγκέντρωσης της bsALP λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης) αυξάνονται, εκτός από καταστάσεις έντονου ρυθμού οστικής ανακατασκευής, και σε περιπτώσεις καρδιομεταβολικής επιβάρυνσης (π.χ. στην παχυσαρκία, σε ύπαρξη του Μεταβολικού Συνδρόμου, σε NAFLD), λόγω εξωσκελετικής απελευθέρωσης αυτής, όπως ήδη έχει τονισθεί. (Hernandez *et al.* 2010a, M. K. Kim *et al.* 2013, Krishnamurthy *et al.* 2011) Ωστόσο, η ποσοστιαία αναλογία bsALP, όπως επίσης έχει συζητηθεί, θεωρείται ανεξάρτητη της ολικής ALP και, σε περίπτωση αμιγούς ή σχεδόν αμιγούς εξωσκελετικής απελευθέρωσης ALP, μαθηματικώς θεωρείται ότι θα παραμένει σταθερή ή θα ελαττώνεται (σε αντίθεση με την ποσοτική μορφή bsALP). Γενικότερα, στην παρούσα μελέτη, αν και τα ποσοτικά επίπεδα της bsALP δεν μπορεί να αποκλεισθεί - μάλιστα εν μέρει αναμένεται - ότι επηρεάζονται από τα επίπεδα της ολικής μορφής ALP, η αναλογική μορφή είναι αυτή που συνεπικουρεί στην περαιτέρω διευκρίνιση και συμπερασματολογία, σε σχέση με τη σύνδεση των παραγόντων με

τον οστικό μεταβολισμό ή όχι (όταν συνδέεται θετικά και η αναλογική μορφή bsALP θεωρείται πολύ πιθανή η σκελετική απελευθέρωση ALP, απεναντίας η αρνητική ή ουδέτερη σχέση της αναλογικής μορφής με άλλους παράγοντες παραπέμπει σε αμιγώς ή σχεδόν αμιγώς μη σκελετική απελευθέρωση ALP).

Αξίζει στο σημείο αυτό να σημειωθεί ότι, στην παρούσα μελέτη, η οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ αναδεικνύεται ως περισσότερο και καθολικά συνδεόμενη με τα επίπεδα ολικής, ποσοτικής αλλά και αναλογικής μορφής της σκελετικής προέλευσης ALP, συγκρινόμενη με την οστική πυκνότητα ισχίου, όπου δεν αναδεικνύεται σημαντική σχέση με τα επίπεδα της ολικής ALP, παρά μόνο με τα επίπεδα bsALP (IU/L και %). Επίσης, σε πολυπαραγοντικό επίπεδο και μετά την προσθήκη ΔΜΣ στα υποδείγματα, η οστική πυκνότητα ισχίου εμφανίζει αρνητική συσχέτιση μόνο με την ποσοτική μορφή bsALP, δυναμώνει ωστόσο (παραμένοντας μη στατιστικά σημαντική) η αρνητική σύνδεσή της με την ολική ALP και υφίσταται οριακά μη στατιστικά σημαντική αρνητική σύνδεση με την ποσοστιαία μορφή bsALP, ενώ στο αντίστοιχο βήμα της πολυωνυμικής παλινδρόμησης εμφανίζεται συσχέτιση της ποσοτικής και αναλογικής μορφής bsALP με την πιθανότητα κατάταξης στις «οστεοπορωτικές» και είτε στις «οστεοπορωτικές» είτε στις «οστεοπενικές», αντίστοιχα με τη μορφή bsALP, για μετρήσεις στην περιοχή του ισχίου. Για μετρήσεις στην ανατομική περιοχή της ΟΜΣΣ, όλες οι παραπάνω συνδέσεις (με ALP, ποσοτική και ποσοστιαία bsALP), τόσο σε σχέση με την οστική πυκνότητα όσο και με την πιθανότητα κατάταξης σε οποιαδήποτε κατηγορία εκτός από την «φυσιολογική» είναι, καθολικά, στατιστικά σημαντικές.

Μια εξήγηση για το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε να βασιστεί στην εξωσκελετική απελευθέρωση ALP σε γυναίκες με καρδιομεταβολικό φορτίο (π.χ. σε αυτές που πάσχουν από Μεταβολικό Σύνδρομο), το οποίο όμως παράλληλα συνδέεται με υψηλότερη οστική μάζα και, τελικά, προκαλεί συγχυτικές επιδράσεις στη σχέση ALP και οστικής πυκνότητας. (Hernandez *et al.* 2010a, M. K. Kim *et al.* 2013, Krishnamurthy *et al.* 2011) Δεδομένου ότι η οστική πυκνότητα του ισχίου φαίνεται να συνδέεται περισσότερο θετικά με καρδιομεταβολικές παραμέτρους, ιδίως δε με την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου, μπορεί για τον λόγο αυτό να μην αναδεικνύεται ιδιαίτερη σχέση με την ολική μορφή ALP στο «τελευταίο» βήμα των

πολυπαραγοντικών αναλύσεων (γυναίκες που πάσχουν από Μεταβολικό Σύνδρομο αναμένεται να έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερα επίπεδα ALP - μη σκελετικής προέλευσης - αλλά και υψηλότερη οστική μάζα, φαινόμενο που εξουδετερώνει τη γενικότερη αρνητική σύνδεση οστικής πυκνότητας και ALP και, τελικά, καταλήγουμε σε φαινομενική ουδετερότητα). (Hernandez *et al.* 2010a, M. K. Kim *et al.* 2013, Krishnamurthy *et al.* 2011) Ένα αντίστοιχο φαινόμενο σύνδεσης πλεονάζοντος σωματικού βάρους και ολικής ALP μπορεί να εξηγήσει μαθηματικά την ενδυνάμωση της (αρνητικής) σχέσης ολικής ALP και οστικής πυκνότητας ισχίου, αφότου ληφθεί υπόψη ο ΔΜΣ (αναδεικνύεται η σχέση που καλυπτόταν από τη συγχυτική, θετική σύνδεση του σωματικού βάρους παράλληλα με την ALP και με την οστική πυκνότητα). (Hernandez *et al.* 2010a, M. K. Kim *et al.* 2013, Krishnamurthy *et al.* 2011) Τονίζεται ότι, ακόμα και όπου δεν αναδεικνύεται σχέση ολικής ALP και οστικής πυκνότητας (όπως συμβαίνει στην ανατομική περιοχή του ισχίου), πιθανώς λόγω παράλληλων συνδέσεων με καρδιομεταβολικούς παράγοντες, οι αρνητικές (επιβαρυντικές) σχέσεις οστικής πυκνότητας και bsALP παραμένουν ισχυρές και (ως επί το πλείστον) σημαντικές και παραπέμπουν σε απώλεια οστικής μάζας σε γυναίκες με αυξημένα επίπεδα bsALP, αναδεικνύοντας τη μεγαλύτερη αξιοπιστία του δείκτη αυτού ως προς τον οστικό μεταβολισμό, σε σχέση με τα ολικά επίπεδα ALP. (Biver *et al.* 2012, Vasikaran *et al.* 2011)

Μεταξύ των ευρημάτων της παρούσας μελέτης επιβεβαιώθηκαν, περαιτέρω, αναμενόμενες συσχετίσεις της οστικής πυκνότητας με παραμέτρους με τις οποίες κλασικά συσχετίζεται στη διεθνή βιβλιογραφία - και οι οποίες ελήφθησαν υπόψη ως συγχυτικοί παράγοντες σε πολυπαραγοντικό επίπεδο. Συγκεκριμένα, η ηλικία και η διάρκεια εμμηνόπαυσης είχαν μια πολύ ισχυρή και αρνητική (επιβαρυντική) συσχέτιση με την μετρούμενη οστική πυκνότητα σε αμφότερα τα ανατομικά σημεία, ενώ σε πολυπαραγοντικό επίπεδο ισχυρή και στατιστικά σημαντική παρέμεινε κυρίως η αρνητική σύνδεση της ηλικίας, σχέσεις που αναμένονται με βάση την εξασθένιση του σκελετού με την πάροδο των ετών, τόσο ημερολογιακά όσο και από το χρονικό σημείο της εμμηνόπαυσης. (Anagnostis *et al.* 2009, Atsma *et al.* 2006, Clarke *et al.* 2010a, Edwards *et al.* 2013, Hamerman 2005, Szulc 2012a, Tanko *et al.* 2005, Walsh *et al.* 2013, Wellons 2011, Wenger 2003) Η ηλικία και, λιγότερο, η διάρκεια της εμμηνόπαυσης συνδέονταν επίσης θετικά (επιβαρυντικά) με την ολική ALP και

την ποσοτική συγκέντρωση της bsALP, φαινόμενο που εξασθενούσε πολυπαραγοντικά, παραπέμποντας σε πιθανές συγχυτικές επιδράσεις άλλων παραγόντων (π.χ. του σωματικού βάρους). Ειδικά η ημερολογιακή ηλικία θεωρείται παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης, όπως έχει περιγραφεί και στη διεθνή βιβλιογραφία. (Ali *et al.* 2006, Krishnamurthy *et al.* 2011) Σημαντική και θετική (προστατευτική) συσχέτιση με την οστική πυκνότητα ΟΜΣΣ εμφάνιζε, μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά, και η διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου. Η μεγαλύτερη - σε χρονική διάρκεια - έκθεση σε συγκεντρώσεις οιστρογόνων προεμμηνοπαυσιακών επιπέδων, όπως συμβαίνει μετά την εμμηναρχή και προ της εμμηνόπαυσης, θα μπορούσε να οδηγήσει σε υψηλότερο επίπεδο κορυφαίας οστικής μάζας αλλά και να συγκρατήσει τη χρόνια απώλεια αυτής μετά από το χρονικό αυτό σημείο και μέχρι την εμμηνόπαυση, ίσως δε στην ΟΜΣΣ - όπου το φαινόμενο απώλειας οστικής μάζας εμφανίζεται περισσότερο διαχρονικό - μια τέτοια δράση μπορεί να είναι πιο ισχυρή (σε σχέση με την περιοχή του ισχίου). (S. R. Davis *et al.* 2012, Genant *et al.* 1999, Hudec *et al.* 2013, NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis 2001, Sapre *et al.* 2014)

Στατιστικά σημαντική και ισχυρή εμφανίζεται η θετική (προστατευτική) σχέση της έντονης σωματικής άσκησης (άνω των 3 ωρών εβδομαδιαίως) με την οστική πυκνότητα του ισχίου, ενώ αρνητική (προστατευτική) και στατιστικά σημαντική είναι και η σύνδεση της έντονης σωματικής άσκησης τόσο με την ποσοτική όσο και με την ποσοστιαία μορφή της αλκαλικής φωσφατάσης. Έχει περιγραφεί πολλάκις η ευεργετική δράση της σωματικής δραστηριότητας επί του οστικού μεταβολισμού, κάτι που αναδεικνύεται και στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης με παράλληλη ευνοϊκή σύνδεση με μετρήσεις οστικής μάζας αλλά και ως προς τον ρυθμό της οστικής ανακατασκευής - η διαφοροποίηση της ανατομικής περιοχής ΟΜΣΣ (όπου και δεν εμφανίζεται στατιστικά σημαντική η αντίστοιχη σχέση) πιθανώς οφείλεται στη διαχρονική απώλεια αυτής (εν αντιθέσει με την, θεωρητικά στιγμιαία, μετεμμηνοπαυσιακά, αποτύπωση του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας, το οποίο μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικό για προηγούμενες χρονικές περιόδους). (Cheung *et al.* 2012, Church 2011, Clarke *et al.* 2010a, Clarke *et al.* 2010b, Khosla *et al.* 2005, Macdonald *et al.* 2011, Ozcivici *et al.* 2010, Pacifici 2010, Roque *et al.* 2013, Seeman 2013, Walsh *et al.* 2013, Walsh *et al.* 2010b, Wilmot *et al.* 2012) Περαιτέρω, λόγω της ισχυρότερης και πιο

στατιστικά σημαντικής σύνδεσης της σωματικής άσκησης με την ποσοτική μορφή της bsALP (σε σχέση με την ποσοστιαία), μπορεί ίσως να υποτεθεί μια παράλληλη ευνοϊκή επίδραση της σωματικής άσκησης στην ολική ALP εξωσκελετικής αιτιολογίας (δηλαδή να ελαττώνονται τα επίπεδα της ALP σε όσες γυναίκες ασκούνται λόγω γενικότερης, μεταβολικής επίδρασης στον οργανισμό, λόγω βελτίωσης της φυσικής κατάστασης και της λειτουργικής κατάστασης του ήπατος κ.λπ., λόγω δηλαδή μετριασμού καταστάσεων που θεωρείται ότι αυξάνουν την εξωσκελετική απελευθέρωση ALP), που συμπαρασύρει (αρνητικά) και τα ποσοτικά επίπεδα bsALP. (Hernandez *et al.* 2010a, M. K. Kim *et al.* 2013, Krishnamurthy *et al.* 2011)

Η σχέση του αλκοόλ (είτε σε περιστασιακή είτε σε καθημερινή λήψη) αναδείχθηκε, στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, ως θετική (προστατευτική) με την οστική πυκνότητα, στατιστικά σημαντική όμως μόνο στην περιοχή της ΟΜΣΣ. Δεδομένου ότι οι γυναίκες του δείγματός μας που κατανάλωναν αλκοόλ έκαναν κάτι τέτοιο, στην πλειοψηφία τους, περιστασιακά (και, πάντως, δεν εμφάνιζαν προβλήματα υπερκατανάλωσης αλκοόλ ή αλκοολισμού), η έκθεση στον συγκεκριμένο παράγοντα αναμένεται να ήταν χαμηλή και σταθερή σε βάθος χρόνου, και μπορεί για τον λόγο αυτό να αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική η σχέση κατανάλωσης αλκοόλ μόνο με μετρήσεις στην ανατομική περιοχή της ΟΜΣΣ, λόγω διαχρονικότητας της απώλειας οστικής μάζας στο σημείο αυτό (και, άρα, αναμενόμενης ωφέλειας εκ της χαμηλής και διαχρονικής κατανάλωσης αλκοόλ) - μιας και η κατανάλωση μικρών ποσοτήτων αλκοόλ φαίνεται να καταλήγει σε ευνοϊκά αποτελέσματα ως προς την οστική μάζα. (C. Griffith *et al.* 2012, Maurel *et al.* 2012, Warburton *et al.* 2007) Τέλος, αν και μονοπαραγοντικά το κάπνισμα (στο παρελθόν ή στο παρόν) συνδέθηκε με μη αναμενόμενη κατεύθυνση (παραδοσιακά θεωρείται βλαπτική η επίδρασή του στον σκελετό), δηλαδή θετικά (προστατευτικά), και στατιστικά σημαντικά με την οστική πυκνότητα στο ισχίο, πολυπαραγοντικά δεν αναδεικνύεται σημαντική σχέση του καπνίσματος με την οστική πυκνότητα σε κανένα από τα δύο ανατομικά σημεία μέτρησης, γεγονός που υποδεικνύει συγχυτικές επιδράσεις και πλασματική (θετική) σχέση του καπνίσματος με την οστική πυκνότητα μονοπαραγοντικά, μιας και το κάπνισμα στην παρούσα μελέτη συνδέθηκε θετικά με την κατανάλωση αλκοόλ και αρνητικά με την ηλικία και τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης, μεταξύ άλλων, δηλαδή με παράγοντες που, όπως ήδη αναφέρθηκε, επηρεάζουν την οστική

πυκνότητα. (Halperin *et al.* 2010, J. L. Hopper *et al.* 1994, Jones *et al.* 1999, Kanis *et al.* 2005, Katsiki *et al.* 2013e, Kelishadi *et al.* 2014, Ma *et al.* 2000, Ward *et al.* 2001) Γενικά, αξίζει να τονισθεί και πάλι ότι, αν και δεν ήταν, σε πολυπαραγοντικό επίπεδο, στατιστικά σημαντική η σύνδεση των πιθανών συγχυτικών παραμέτρων που προαναφέρθηκαν για όλες τις συγκρίσεις (ανάλογα με την εξαρτημένη μεταβλητή ή το είδος της στατιστικής δοκιμασίας), σε όλα τα υποδείγματα πολλαπλής γραμμικής αλλά και πολυωνυμικής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης περιελήφθησαν οι ίδιοι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες (ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου, σωματική άσκηση, κατανάλωση αλκοόλ και κάπνισμα), με βάση τα αποτελέσματα των μονοπαραγοντικών συσχετίσεων αλλά και τη διεθνή βιβλιογραφία, για λόγους ομοιομορφίας.

Τέλος, παρά την εκτεταμένη και εις βάθος διερεύνηση του θέματος της σύνδεσης καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου και παραμέτρων οστικής φυσιολογίας που επιχειρήθηκε με την παρούσα μελέτη, σε ένα σχετικά ομοιόμορφο δείγμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ελληνικής καταγωγής, υφίστανται ορισμένες αδυναμίες στη μεθοδολογία της μελέτης μας. Αρχικά, οι γυναίκες που συμπεριελήφθησαν στο δείγμα μας, επελέγησαν μεταξύ γυναικών που παρακολουθούνται σε Ιατρείο ειδικό για θέματα εμμηνόπαυσης και οστεοπόρωσης, σε τριτοβάθμιο νοσηλευτικό ίδρυμα. Είναι πιθανό οι γυναίκες αυτές, με κατά τα άλλα αυξημένο επίπεδο επαγρύπνησης σχετικά με τα πιθανά προβλήματα υγείας της μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου και διάθεση για τακτική παρακολούθηση, να μην είναι τόσο αντιπροσωπευτικές του γενικότερου ελληνικού πληθυσμού μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Επιπλέον, παρά τη χρήση συγκεκριμένων και σχετικά αυστηρών κριτηρίων αποκλεισμού και αν και στη στατιστική ανάλυση της παρούσας μελέτης συμπεριελήφθησαν δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, η ανομοιογένεια που πηγάζει από τις παραμέτρους αυτές πιθανώς να μην αντιμετωπίζεται πλήρως με τη στατιστική προσέγγιση της πολυπαραγοντικής ανάλυσης και να χρήζει ανάλυσης σε υπο-ομάδες, ιδίως δε με βάση τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης ή των κατηγοριών σωματικού βάρους, κάτι που κρίθηκε εκτός του σκοπού και της εστίασης της παρούσας μελέτης και, επομένως, δεν παρατίθενται σχετικά αποτελέσματά.

Αξίζει ακόμα να σημειωθεί ότι η οστική πυκνότητα καταγράφηκε στην ανατομική θέση της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και στον αυχένα του μηριαίου οστού για το ισχίο (και όχι διατροχαντήρια ή στο τρίγωνο του Ward ή συνολικά), ενώ δεν καταγράφηκε καθόλου σε άλλα ανατομικά σημεία του σκελετού, όπως π.χ. στον καρπό, συνεπώς δεν είμαστε σε θέση να συμπεράνουμε εάν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης θα μπορούσαν να αφορούν και σε άλλες ανατομικές θέσεις του σκελετού μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. (H. Y. Kim *et al.* 2010) Επίσης, αν και η καταγραφή της οστικής πυκνότητας πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο DXA και με τη χρήση συγκεκριμένου μοντέλου μέτρησης, και χρησιμοποιήθηκε το T-score που αντιστοιχούσε στις μετρήσεις αυτές λόγω μεγαλύτερης κλινικής χρησιμότητας, η εν λόγω μέτρηση δεν είναι προτυποποιημένη και άρα δεν είναι άμεσα ποσοτικά συγκρίσιμη με αποτελέσματα άλλων ερευνητών, που πιθανόν χρησιμοποιούν έτερους κατασκευαστές ή μοντέλα μέτρησης, παρά μόνο ενδεικτική για τις τάσεις των ευρημάτων - είναι γνωστό ότι η ανομοιομορφία στα μοντέλα μέτρησης οστικής πυκνότητας με DXA ανάμεσα σε διαφορετικές μελέτες αποτελεί σημαντική πηγή ετερογένειας σε μετα-αναλύσεις και ανασκοπήσεις. (Blake *et al.* 2007, Levasseur *et al.* 2003, Steiger 1995, Xue *et al.* 2012) Επιπλέον, ακόμα και με τη μέθοδο DXA, η μετρούμενη οστική πυκνότητα δεν ανταποκρίνεται πλήρως στην οστική αντοχή (εκτιμάται ότι αντιστοιχεί περίπου στο 70% της διακύμανσης της οστικής αντοχής), ενώ μπορεί να υφίστανται σφάλματα μέτρησης, όπως π.χ. σε περίπτωση συσσώρευσης εκφυλιστικών αλλοιώσεων των παρακείμενων αρθρώσεων, ιδίως στο ισχίο και ιδίως σε καταπονημένες ασθενείς (π.χ. λόγω παχυσαρκίας) - κάτι τέτοιο θεωρητικά θα μπορούσε να εισάγει συστηματικό σφάλμα στις συσχετίσεις καρδιομεταβολικών παραγόντων και οστικής πυκνότητας σε παχύσαρκες ασθενείς αφού η οστική πυκνότητα θα μετρούταν ως ψευδώς υψηλότερη. (Link 2012)

Περαιτέρω, στην παρούσα μελέτη, λόγω μεθοδολογίας, καταγράφηκε μόνο η οστική πυκνότητα (και συγκεκριμένα η μέτρηση T-score που αντιστοιχούσε), όπως ήδη τονίσθηκε, και όχι στοιχεία επί της οστικής αντοχής ή επί της επίπτωσης καταγμάτων σε βάθος χρόνου, επομένως οποιαδήποτε συσχέτιση με καρδιομεταβολικούς παράγοντες παραπέμπει μόνο σε πιθανή ποσοτική σύνδεση με την οστική μάζα - και όχι σε ποιοτική σύνδεση με το τελικό αποτέλεσμα της οστικής ανακατασκευής δηλαδή την εκδήλωση ή όχι κατάγματος. Περαιτέρω,

επειδή ως κριτήριο αποκλεισμού συμπεριλαμβανόταν και η απουσία (μόνιμης) αναπηρίας, γυναίκες με εκδηλωμένα κατάγματα που ήταν καθλωμένες ή πολύ επηρεασμένες (ως προς την κινητικότητά τους) εξαιρέθηκαν από το δείγμα, με σκοπό την ομοιομορφία, και άρα τα ευρήματα της παρούσας μελέτης αφορούν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σχετικά καλή κινητικότητα και σκελετική ανταπόκριση.

Η παρούσα μελέτη χρησιμοποίησε καταγραφή δεδομένων από μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο (την πρώτη μετεμμηνοπαυσιακή επίσκεψη των ασθενών στο Ιατρείο) με μεθοδολογία συγχρονικής (cross-sectional) μελέτης. Αυτό μοιραία περιορίζει τη γενίκευση αλλά και τη συμπερασματολογία εκ των ευρημάτων της, αφού λόγω της (θεωρητικά στιγμιαίας) ταυτόχρονης καταγραφής των δεδομένων που αφορούσαν στην καρδιομεταβολική και στην οστική υγεία, δεν θα μπορούσαν να διατυπωθούν διαχρονικές ή αιτιολογικές υποθέσεις, παρά μόνο να αναδειχθούν για τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο συνδέσεις που, θεωρητικά, μπορεί να θεωρηθούν αμφίδρομες. Ο όρος «επιβαρυντική» ή «προστατευτική» σύνδεση ή συσχέτιση, όπου χρησιμοποιείται στη παρούσα μελέτη και όπως ήδη τονίσθηκε στη μεθοδολογία, κατέχει στατιστική έννοια (δεν υπονοεί σχέση αιτίου - αιτιατού) και αφορά μόνο στο πρόσημο της καθαυτό σχέσης (θετική, αρνητική) ως προς τις παραμέτρους της οστικής φυσιολογίας, για λόγους αναγνωσιμότητας του κειμένου («προστατευτικοί» θεωρήθηκαν οι παράγοντες που συνδέθηκαν θετικά με την οστική πυκνότητα και αρνητικά με τους δείκτες οστικού μεταβολισμού και «επιβαρυντικοί» θεωρήθηκαν αυτοί που συνδέθηκαν με αντίθετα πρόσημα με τις αντίστοιχες οστικές παραμέτρους).

Περαιτέρω, η (θεωρητικά στιγμιαία) καταγραφή ορισμένων παραγόντων στερείται διαχρονικότητας, με αποτέλεσμα ορισμένες μεν ατομικές συνήθειες που παραμένουν σχετικά σταθερές στο πέρασμα του χρόνου να καταγράφονται με μεγαλύτερη αντιπροσωπευτικότητα (π.χ. κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα), ενώ άλλες συνήθειες ή παράγοντες που μεταβάλλονται διαχρονικά πιθανώς να αφορούν σε στενότερη χρονική περίοδο (π.χ. περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή και σωματική άσκηση, που συνήθως επηρεάζονται με βάση και συστάσεις που λαμβάνουν οι ασθενείς), με δυσαναλογία συνεπώς στην ισχύ των συσχετίσεών τους με τις οστικές παραμέτρους. Όπως ήδη αναφέρθηκε, εξάλλου, η απώλεια οστικής μάζας

απο την ανατομική θέση της ΟΜΣΣ θεωρείται ότι διαθέτει διαχρονικότητα και σε αυτό μπορεί να οφείλονται διαφοροποιήσεις σε σχέση με τις μετρήσεις στη θέση του ισχίου, σχετικά με ορισμένους παράγοντες που καταγράφηκαν στην παρούσα μελέτη (π.χ. κατανάλωση αλκοόλ), ανάλογα με την αντιπροσωπευτικότητά τους απέναντι σε πρωθύστερες χρονικές περιόδους. Η αληθώς στιγμιαία, εξάλλου, καταγραφή ορισμένων καρδιομεταβολικών παραμέτρων με μεγάλη αναμενόμενη διακύμανση, ακόμα και ημερησίως (π.χ. γλυκόζης ορού, αρτηριακής πίεσης), και η χρήση της ως αντιπροσωπευτικής για την ποσοτικοποίηση των αντίστοιχων παραμέτρων, επίσης εμπίπτει στις μεθοδολογικές αδυναμίες μιας συγχρονικής μελέτης, όπως είναι και η παρούσα.

Λόγω, εξάλλου, της μεθοδολογίας της μελέτης, δεν υπήρξε ουσιαστική δυνατότητα διαχωρισμού και ποσοτικοποίησης της σύστασης (λιπώδης, μυϊκός ιστός, κ.λπ.) του (πλεονάζοντος) σωματικού βάρους, αλλά ούτε και δυνατότητα επιμέρους καταγραφής της κατανομής του λιπώδους ιστού (υποδορίως, περισπλάχνια), όλα εκ των οποίων, όπως έχει ήδη τονισθεί, οδηγούν σε διαφορετικά αποτελέσματα του σωματικού βάρους και του λιπώδους ιστού επί της οστικής και καρδιομεταβολικής φυσιολογίας. (H. Y. Kim *et al.* 2010) Ωστόσο, δεδομένου ότι το ζητούμενο ήταν η ταυτόχρονη και σφαιρική θεώρηση καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, όπως αυτοί μετρώνται στην καθημερινή πράξη (ιδίως σε σχέση με το Μεταβολικό Σύνδρομο), θεωρούμε ότι η προσέγγιση της (εξωτερικής) μέτρησης των σωματομετρικών χαρακτηριστικών επαρκούσε για τον σκοπό της παρούσας μελέτης.

Παρά τα σαφή και σχετικά αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού, δεν θεωρήθηκε κριτήριο αποκλεισμού (και δεν διερευνήθηκε περαιτέρω) η λήψη φαρμακευτικής αγωγής για οποιαδήποτε εκ των συνιστωσών του Μεταβολικού Συνδρόμου (αντιδιαβητική, αντιυπερτασική ή αντιλιπιδαιμική αγωγή) - που εξάλλου εν μέρει περιλαμβάνονται στον ορισμό του - συνεπώς, λόγω της παράλληλης πιθανής δράσης (άλλοτε άλλης κατεύθυνσης, ανάλογα με τη συγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία) επί της οστικής φυσιολογίας, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών (και όχι η καθαυτό αντίστοιχη καρδιομεταβολική παράμετρος) να συνέβαλε στην ανάδειξη σχέσεων, πλασματικών, ή, αντίθετα, να επισκίασε αληθείς συσχετίσεις που με τον τρόπο αυτό δεν αναδείχθηκαν.

(Anagnostis *et al.* 2009, Bilezikian *et al.* 2013, Costa-Neto *et al.* 2014, Gebru *et al.* 2013, Ghosh *et al.* 2014, Hatzigeorgiou *et al.* 2005, Ilic *et al.* 2013, Tsartsalis *et al.* 2012, Walsh *et al.* 2012, Yamaguchi *et al.* 2012) Ωστόσο, λόγω της αναλογικά μικρής μερίδας των ασθενών που ελάμβαναν αντίστοιχη αγωγή (μικρότερη του 20% για έκαστη προαναφερθείσα καρδιομεταβολική διαταραχή) και της, ως επί το πλείστον, επικράτησης της αντιϋπερτασικής αγωγής με αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ή αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων και, αντίστοιχα, αντιλιπιδαιμική αγωγή με στατίνες, όλα εκ των οποίων συνδέονται με προστατευτικά αποτελέσματα επί του σκελετού, και πολύ σπανιότερη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών κατηγοριών ή ουσιών για άλλες καρδιομεταβολικές διαταραχές - και δεδομένης της έλλειψης σημαντικών ευρημάτων σε σχέση με την αρτηριακή πίεση και αντίστροφη (από την αναμενόμενη εκ της λήψης στατίνης) συσχέτιση με τα επίπεδα της LDLc - τουλάχιστον η ανάδειξη πλασματικών σχέσεων θεωρείται απομακρυσμένο ενδεχόμενο. (Anagnostis *et al.* 2009, Costa-Neto *et al.* 2014, Gebru *et al.* 2013, Ghosh *et al.* 2014, Hatzigeorgiou *et al.* 2005, Ilic *et al.* 2013, Tsartsalis *et al.* 2012, Walsh *et al.* 2012)

Σε σχέση με τις μετρήσεις δεικτών οστικού μεταβολισμού και, συγκεκριμένα, της ολικής ALP και της ποσοτικής και αναλογικής μορφής bsALP, όπως ήδη έχει τονισθεί, υπεισέρχεται το θέμα της επίδρασης πληθώρας παραγόντων επί των διαφορετικών ισομορφών αλλά και επί των ολικών επιπέδων του ενζύμου, με διασταυρούμενη αντίδραση της ολικής ALP με τα ποσοτικά επίπεδα bsALP, φαινόμενα που μπορεί να οδηγήσουν σε πλασματικές συσχετίσεις ή να αποκρύψουν αληθώς υπάρχουσες σχέσεις. (Biver *et al.* 2012, Vasikaran *et al.* 2011) Θεωρητικά, το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίσθηκε με την παράλληλη χρήση και της ποσοστιαίας μορφής bsALP, ο συνδυασμός της οποίας με την ποσοτική συγκέντρωση δίνει περισσότερο αξιόπιστα αποτελέσματα, όπως εξηγήθηκε σε πολλά σημεία της παρούσας μελέτης, αν και δεν μπορούμε να αποκλείσουμε μικρές, αλλά υπαρκτές, αληθείς επιδράσεις επί της ποσοστιαίας μορφής (κυρίως με θετικό πρόσημο, δηλαδή επιβαρυντικές) να μην μπόρεσαν να αναδειχθούν λόγω πολύ ισχυρότερης επίδρασης των αντίστοιχων παραγόντων επί της ολικής ALP (και άρα εμμονή του ποσοστιαίου κλάσματος στα ίδια επίπεδα, αντί της στατιστικά σημαντικής αύξησης), επομένως δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι υφίσταται αληθινή (επιβαρυντική) σύνδεση των παραμέτρων που συνδέονται με αύξηση της ολικής ALP και της ποσοτικής

μορφής bsALP και με την ποσοστιαία μορφή της bsALP (και άρα δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς η σκελετικής αιτιολογίας απελευθέρωση ALP στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί όμως να θεωρηθεί πολύ ασθενέστερη σε σχέση με την απελευθέρωση εξωσκελετικής αιτιολογίας, γι'αυτό και αναφέρουμε, στα αντίστοιχα εδάφια, ότι αντιστοιχεί σε «αμιγώς ή σχεδόν αμιγώς» εξωσκελετική προέλευση).

Εξάλλου στην παρούσα μελέτη δεν διερευνήθηκε, όπως προειπώθηκε, η επίπτωση καταγμάτων, όμως και τα εκδηλωμένα κατάγματα, ακόμα και όταν είναι ασυμπτωματικά (π.χ. κατάγματα σπονδύλων), θεωρείται ότι έχουν άμεση σύνδεση με τα επίπεδα δεικτών οστικού μεταβολισμού, αυξάνοντας τα επίπεδα ALP και bsALP, ανεξάρτητα από άλλες αιτίες αύξησης των επιπέδων τους. (Biver *et al.* 2012, Vasikaran *et al.* 2011) Ωστόσο, ενδεικτικά, σε 351 από τις γυναίκες του δείγματός μας, στα αρχεία των οποίων είχε καταγραφεί πόρισμα απλής ακτινογραφίας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ως επί προληπτικού ελέγχου άνευ συμπτωμάτων, μόλις 21 ασθενείς (ποσοστό 5,98%) είχαν ευρήματα υπέρ παρελθοντικού (υφιστάμενου) κατάγματος, χωρίς να μπορεί να προσδιοριστεί η χρονική στιγμή του κατάγματος - παρόλα αυτά θεωρείται απίθανο να είχε συμπέσει χρονικά σε όλες εκ των ασθενών η περίοδος ανάρρωσης με τη χρονική περίοδο των βιοχημικών μετρήσεων - άρα το σφάλμα μέτρησης της ALP λόγω υφιστάμενων καταγμάτων στην παρούσα μελέτη μπορεί να θεωρηθεί μικρής κλίμακας. Γενικότερα, η παράλληλη χρήση ολικής ALP και ποσοτικής και ποσοστιαίας bsALP μπορούμε να πούμε ότι καλύπτει επαρκώς την πλευρά του οστικού μεταβολισμού σε συγχρονικές μελέτες αντίστοιχης κλίμακας, χωρίς να λησμονείται η αξία διαχρονικών (διαδοχικών) μετρήσεων δεικτών οστικού μεταβολισμού (για σύγκριση στις ίδιες ασθενείς), μιας και δεν υφίστανται σαφή διχοτομικά όρια που να αφορούν στην οστική παθοφυσιολογία (π.χ. που να ορίζουν γυναίκες σε κίνδυνο για οστεοπόρωση ή για κάταγμα), ενώ οι τιμές των δεικτών μεταβολισμού επηρεάζονται και από το στάδιο (διάρκεια) της εμμηνόπαυσης (λόγω εντονότερου ρυθμού οστικής ανακατασκευής άμεσα μετά την εμμηνόπαυση) - κάτι το οποίο ελήφθη υπ'όψιν στην παρούσα μελέτη. (Biver *et al.* 2012, Vasikaran *et al.* 2011)

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, στην παρούσα διατριβή η διερεύνηση της σύνδεσης μεταξύ πληθώρας καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου (μεταξύ των οποίων εξετάστηκαν και τα κριτήρια αλλά και, συνολικά, η ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου) και οστικής υγείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με τη χρήση αντιπροσωπευτικών παραμέτρων της οστικής φυσιολογίας (οστική πυκνότητα στην ανατομική περιοχή της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και στον αυχένα του μηριαίου οστού στο ισχίο, σκελετικής προέλευσης αλκαλική φωσφατάση), ανέδειξε καταρχάς ευρήματα που παραπέμπουν σε ισχυρή και ευνοϊκή σύνδεση του σωματικού βάρους τόσο με την οστική μάζα όσο και με τον ρυθμό του οστικού μεταβολισμού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Συγκεκριμένα, σε αμφότερες τις ανατομικές θέσεις όπου μετρήθηκε οστική πυκνότητα, ο Δείκτης Μάζας Σώματος συνδέθηκε ισχυρά, στατιστικά σημαντικά και θετικά με τις μετρήσεις T-score της οστικής πυκνότητας, αλλά και προστατευτικά με την πιθανότητα κατάταξης σε κατηγορίες οστικής πυκνότητας πλην της «φυσιολογικής», τόσο μονοπαραγοντικά όσο και πολυπαραγοντικά, αφού ελήφθησαν υπόψη πληθώρα πιθανών συγχυτικών παραγόντων (ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική άσκηση, κάπνισμα), επομένως υψηλότερος Δείκτης Μάζας Σώματος αντιστοιχούσε σε υψηλότερη, κατά μέσο όρο, οστική μάζα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες του δείγματος.

Επίσης, ισχυρή, στατιστικά σημαντική και αρνητική ήταν η σύνδεση του Δείκτη Μάζας Σώματος με την ποσοστιαία μορφή (ποσοστό % επί της ολικής) της σκελετικής ισομορφής της αλκαλικής φωσφατάσης, επίσης σε μονοπαραγοντικό και σε πολυπαραγοντικό επίπεδο, άρα υψηλότερος Δείκτης Μάζας Σώματος αντιστοιχούσε σε χαμηλότερη, κατά μέσο όρο, αναλογία σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες του δείγματος, δηλαδή σε χαμηλότερο ρυθμό οστικής ανακατασκευής που, μετεμμηνοπαυσιακά, παραπέμπει σε ευνοϊκή επίδραση επί της οστικής μάζας αλλά και της ποιότητας του νεοσχηματιζόμενου οστού. Η έλλειψη σημαντικής σύνδεσης του Δείκτη Μάζας Σώματος που σημειώθηκε, πολυπαραγοντικά, με τα ποσοτικώς μετρούμενα επίπεδα της σκελετικής ισομορφής της αλκαλικής φωσφατάσης πιθανώς οφείλεται στην επίσης ισχυρή, θετική και

στατιστικά σημαντική σύνδεση του σωματικού βάρους με τα επίπεδα ολικής αλκαλικής φωσφατάσης, στα πλαίσια εξωσκελετικής απελευθέρωσης του ενζύμου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλότερο σωματικό βάρος ή παχυσαρκία (λόγω ηπατικής δυσλειτουργίας στα πλαίσια NAFLD και έκτοπης συσσώρευσης λιπώδους ιστού), που συμπαράσχει θετικά (και επομένως εξουδετερώνει την κατά τα άλλα αναμενόμενη αρνητική σύνδεση), στα πλαίσια διασταυρούμενης αντίδρασης, και την ποσοτική συγκέντρωση της σκελετικής ισομορφής. Η έλλειψη αυτή σύνδεσης της ποσοτικής μέτρησης συγκέντρωσης της σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης με το σωματικό βάρος, επομένως, δεν αναιρεί από μόνη της την αξία των ευρημάτων σε σχέση με την ποσοστιαία (%) μορφή καταγραφής της σκελετικής ισομορφής, που συνδέεται ευνοϊκά (αρνητικά), όπως αναφέρθηκε, με το σωματικό βάρος, ενώ αναδεικνύει την ποσοστιαία μορφή της σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης ως περισσότερο αναγκαία και αξιόπιστη παράμετρο εκτίμησης της οστικής φυσιολογίας και του οστικού μεταβολισμού, σε σχέση με τα ποσοτικώς μετρούμενα επίπεδα αυτής, σε περιπτώσεις πιθανής παράλληλης εξωσκελετικής απελευθέρωσης αλκαλικής φωσφατάσης.

Εκ των λοιπών καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, παρότι σε μονοπαραγοντικό και πολυπαραγοντικό επίπεδο (πρωτού όμως ληφθεί υπόψη ο Δείκτης Μάζας Σώματος ως πιθανός συγχυτικός παράγοντας) καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές συνδέσεις διαφόρων παραμέτρων της καρδιομεταβολικής σφαίρας με την οστική πυκνότητα και/ή τα επίπεδα της σκελετικής προέλευσης αλκαλικής φωσφατάσης (ιδίως δε με την ποσοτικώς μετρούμενη συγκέντρωση αυτής), αφότου ελήφθη υπόψη ο Δείκτης Μάζας Σώματος, οι σχέσεις που παρέμειναν στατιστικά σημαντικές ήταν σαφώς πιο περιορισμένες. Σε σχέση με την οστική πυκνότητα, καταγράφηκε στατιστικά σημαντική σύνδεση των μετρήσεων T-score της οστικής πυκνότητας μετρούμενης στο ισχίο, θετικά με την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου και αρνητικά με τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης (ενώ αντίστοιχες ήταν και οι συσχετίσεις με την πιθανότητα κατάταξης στις «οστεοπορωτικές» για την ανατομική περιοχή του ισχίου, δηλαδή προστατευτική η μεν συσχέτιση με την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου και επιβαρυντική η συσχέτιση με τα υψηλότερα επίπεδα της LDL χοληστερόλης), συνδέσεις που αντιστοιχούσαν σε υψηλότερη, κατά μέσο όρο, οστική μάζα στην περιοχή του ισχίου σε γυναίκες που έπασχαν

από Μεταβολικό Σύνδρομο και σε χαμηλότερη, κατά μέσο όρο, οστική μάζα στην ίδια ανατομική περιοχή σε όσες είχαν υψηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης, ανάμεσα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες του δείγματος. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν μια πιθανώς ευνοϊκή σύνδεση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες επί της οστικής μάζας, ανεξάρτητα από την επίδραση του σωματικού βάρους, του Μεταβολικού Συνδρόμου, πιθανώς ως συναθροίσματος παραμέτρων που αφορούν, μεταξύ άλλων, σε υπερινσουλιαιμία και σε συσσώρευση λιπώδους ιστού που πιθανώς οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων οιστρογόνων (λόγω περιφερικής αρωματοποίησης) - έκαστο εκ των οποίων μπορεί να επιδρά αναβολικά στον σκελετό. Η σχέση οστικής μάζας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και παραμέτρων του Μεταβολικού Συνδρόμου δεν υποστηρίζεται ως γραμμική, αφού ο καταμετρούμενος αριθμός των κριτηρίων του Μεταβολικού Συνδρόμου που πληρούσαν οι γυναίκες του δείγματος δεν συνδέθηκε σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο με την οστική πυκνότητα, παραπέμποντας σε πιθανή διχοτομική σχέση, πιθανώς σε γυναίκες με ικανό καρδιομεταβολικό «φορτίο». Αντίστοιχα, τα ευρήματα αναδεικνύουν επιβαρυντική σύνδεση, επίσης ανεξάρτητα από την επίδραση του σωματικού βάρους, της LDL χοληστερόλης επί του σκελετού, πιθανώς στα πλαίσια εκφυλιστικών αλλοιώσεων του αγγειακού δικτύου ή απευθείας δράσης σωματιδίων LDL χοληστερόλης επί του σκελετού. Περαιτέρω τονίζεται ότι δεν αναδείχθηκαν, σε πολυπαραγοντικό επίπεδο και αφότου ελήφθη υπόψιν ο Δείκτης Μάζας Σώματος, στατιστικά σημαντικές συνδέσεις της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης με έτερους (πλην του σωματικού βάρους) παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου (με εξαίρεση την ασθενή αλλά στατιστικά σημαντική προστατευτική συσχέτιση χαμηλότερων επιπέδων HDL χοληστερόλης και πιθανότητας κατάταξης στις «οστεοπορωτικές» και μια επίσης ασθενή και οριακά σημαντική επιβαρυντική συσχέτιση υψηλότερων επιπέδων ολικής χοληστερόλης και πιθανότητας κατάταξης στις «οστεοπενικές»), γεγονός που υποδεικνύει μια πιθανή σημειο-εξαρτώμενη σύνδεση τέτοιου είδους παραγόντων, μετεμμηνοπαυσιακά, σε σχέση με την ανατομική περιοχή της μέτρησης της οστικής πυκνότητας, πιθανώς στα πλαίσια διαφορετικής διαχρονικής συμπεριφοράς και ευαισθησίας περιοχών του σκελετού, με βάση την αναλογία τους σε σπογγώδη και φλοιώδη οστίτη ιστό.

Σε σχέση με τον ρυθμό του οστικού μεταβολισμού, η ποσοτικώς μετρούμενη σκελετική ισομορφία της αλκαλικής φωσφατάσης, σε αντίθεση με σχετικώς περιορισμένα ευρήματα σε σχέση με την ποσοστιαία μορφή καταγραφής του ισοενζύμου, συσχετίσθηκε στατιστικά σημαντικά, ακόμα αφότου ελήφθη υπόψιν ο Δείκτης Μάζας Σώματος, με αρκετές παραμέτρους της καρδιομεταβολικής σφαίρας και, συγκεκριμένα, με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, LDL χοληστερόλης, απολιποπρωτεΐνης Β 100, ινσουλίνης νηστείας και HOMA-IR, με όλες δε τις ανωτέρω παραμέτρους η σύνδεση είχε θετική (επιβαρυντική) φορά, δηλαδή υψηλότερες τιμές των καρδιομεταβολικών παραμέτρων αντιστοιχούσαν σε υψηλότερες τιμές ποσοτικώς μετρούμενης σκελετικής ισομορφίας της αλκαλικής φωσφατάσης, που θεωρητικά αντιστοιχούν σε υψηλότερο ρυθμό οστικού μεταβολισμού. Ωστόσο, λόγω της πολύ ισχυρής σύνδεσης της ποσοτικώς μετρούμενης σκελετικής ισομορφίας με τα επίπεδα της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης, που όπως αναφέρθηκε επηρεάζονται πολύ από εξωσκελετική απελευθέρωση του ενζύμου σε ασθενείς με έκτοπη συσσώρευση λιπώδους ιστού ή/και λιπώδη διήθηση του ήπατος, θεωρείται αρκετά πιθανό τα επίπεδα της ποσοτικής συγκέντρωσης της σκελετικής ισομορφίας να συνδέθηκαν πλασματικά με αρκετές από τις προαναφερθείσες καρδιομεταβολικές παραμέτρους, στα πλαίσια διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ των ισομορφών του ενζύμου, και όχι λόγω αληθινής μεταβολικής σύνδεσης μεταξύ καρδιομεταβολικής σφαίρας και ρυθμού οστικής ανακατασκευής.

Παρόλα αυτά, σε πολυπαραγοντικό επίπεδο και ακόμα και αφότου ελήφθη υπόψιν ο Δείκτης Μάζας Σώματος, η ποσοστιαία (%) μορφή καταγραφής της σκελετικής ισομορφίας αλκαλικής φωσφατάσης εμφάνιζε επίσης θετική και στατιστικά σημαντική σύνδεση τόσο με τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης όσο και με τον δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης HOMA-IR. Τα ευρήματα σε σχέση με την ποσοστιαία μορφή του ισοενζύμου θεωρούνται περισσότερο αξιόπιστα και, σε συνδυασμό με τα αντίστοιχα ευρήματα της ποσοτικής μέτρησης, μπορεί να θεωρηθεί ότι πιθανότατα αντιστοιχούσαν σε υψηλότερο, κατά μέσο όρο, ρυθμό οστικού μεταβολισμού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης ή υψηλότερο βαθμό αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης. Τα ευρήματα σε σχέση με τον δείκτη HOMA-IR και την πιθανώς υψηλότερη τιμή των επιπέδων δεικτών οστικής ανακατασκευής ίσως μπορούν να συνεισφέρουν στη διεθνώς παρατηρούμενη τάση των

διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης να συνδέονται, εν δυνάμει, ευνοϊκά με την οστική μάζα, μάλλον επιβαρυντικά δε με την ποιότητα και την αντοχή του νεοσχηματιζόμενου οστού, πιθανώς και στα πλαίσια αύξησης του ρυθμού του οστικού μεταβολισμού που μπορεί να οδηγήσει, μεταξύ άλλων, σε διαταραχές στην ποιότητα του οστού, ιδίως εντός ενός περιβάλλοντος υπεργλυκαιμίας, χρόνιας χαμηλού βαθμού φλεγμονής και οξειδωτικού στρες. Εναλλακτικά, η φαινομενική αναντιστοιχία ευρημάτων, στην παρούσα μελέτη, μεταξύ οστικής πυκνότητας και δεικτών οστικού μεταβολισμού σε σχέση με τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, θα μπορούσε να οφείλεται σε γρηγορότερη ανταπόκριση των δεικτών οστικού μεταβολισμού (σε σχέση με την οστική μάζα) σε μεταβολικές διαταραχές, χωρίς να προαπαιτείται χρόνιο δυσγλυκαιμικό «φορτίο». Σε σχέση με τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, που συνδέονται παράλληλα και επιβαρυντικά τόσο με την οστική πυκνότητα ισχίου όσο και με τον ρυθμό οστικού μεταβολισμού, θα μπορούσαμε να πιθανολογήσουμε μια γενικότερα επιβαρυντική σύνδεση των επιπέδων LDL χοληστερόλης με την οστική φυσιολογία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Εν κατακλείδι, οι καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου που εμφάνισαν οποιαδήποτε σύνδεση με παραμέτρους της οστικής υγείας και φυσιολογίας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην παρούσα μελέτη ήταν, κατά κύριο λόγο, το σωματικό βάρος (εκτιμώμενο μέσω του Δείκτη Μάζας Σώματος), και, αφότου ελήφθη υπόψη και το σωματικό βάρος, η ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου (ως σύνολο κριτηρίων), τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και, λιγότερο, ο βαθμός αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης (εκτιμώμενος μέσω του δείκτη HOMA-IR). Γενικότερα, η σύνδεση του Μεταβολικού Συνδρόμου, των επιπέδων LDL χοληστερόλης και του βαθμού αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης με την οστική φυσιολογία φάνηκε να είναι ασθενέστερη και λιγότερο σταθερή, σε σχέση με τη σύνδεση μεταξύ σωματικού βάρους και οστικής φυσιολογίας, που εμφανίσθηκε ως καθολική, ισχυρή και ευνοϊκή, τόσο ως προς τις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας όσο και ως προς τα επίπεδα δεικτών του οστικού μεταβολισμού. Δεδομένης της συγχρονικής φύσης της παρούσας μελέτης, δεν μπορούν να διατυπωθούν σαφείς αιτιολογικές σχέσεις εκ των αναδειχθέντων στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου και παραμέτρων οστικής φυσιολογίας, ενώ, εξάλλου, δεν μπόρεσε να γίνει αποτίμηση της

συνολικής οστικής αντοχής και της επίπτωσης καταγμάτων. Μεγαλύτερες και περισσότερο διαχρονικές μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κρίνονται αναγκαίες για την επιβεβαίωση των ανωτέρω ενδεικτικών ευρημάτων της παρούσας μελέτης, για περαιτέρω διερεύνηση των πιθανών μηχανισμών και σηματοδοτικών μονοπατιών και για αναγωγή των αποτελεσμάτων, πέραν της καθαυτό οστικής μάζας και του ρυθμού οστικού μεταβολισμού, σε επίπεδο επίπτωσης καταγμάτων, η ελάττωση της συχνότητας των οποίων είναι και το τελικό ζητούμενο για εξασφάλιση καλύτερης οστικής υγείας και ποιότητας ζωής στις γυναίκες που βρίσκονται στο στάδιο της εμμηνόπαυσης.

Ως γενικότερη, πάντως, σύσταση, με βάση τα περιγραφέντα ευρήματα περί σωματικού βάρους και λοιπών καρδιομεταβολικών παραμέτρων, καταλήγουμε στην ανάγκη για εξατομικευμένη μεταβολική προσέγγιση γυναικών που εισέρχονται ή βρίσκονται ήδη στο στάδιο της εμμηνόπαυσης, ώστε οποιαδήποτε προσπάθεια για μετριασμό του καρδιομεταβολικού κινδύνου να στοχεύει παράλληλα σε εξασφάλιση των καλύτερων δυνατών συνθηκών για τον οστικό μεταβολισμό, με προτεινόμενη την παράλληλη προσέγγιση μιας ισορροπημένης διατροφής, όχι εξαιρετικά υποθερμιδικής, πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά, σε γαλακτοκομικά (και λοιπά πρωτεϊνούχα τρόφιμα) χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος, σε μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά (ιδίως ω3 λιπαρά οξέα) και πτωχής σε ποσότητες αλατιού και σε κορεσμένα και trans λιπαρά, ιδανικά δε περιέχουσας μικρές ποσότητες αλκοόλ (κυρίως κρασιού), όλα εκ των οποίων, επίσης ιδανικά, καλό είναι να συνοδεύονται από συστηματική σωματική δραστηριότητα αλλά και αποφυγή καπνίσματος, στοχεύοντας μεν στον περιορισμό του (πλεονάζοντος) σωματικού βάρους και της δυσλιπιδαιμίας και, τελικά, στην καρδιομεταβολική υγεία, αλλά με παράλληλη μηχανική ενδυνάμωση και προστασία του σκελετού των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Προσοχή, εξάλλου, συνιστάται κατά τη σύσταση και χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών που άπτονται της καρδιομεταβολικής σφαίρας, σε σχέση με τις επιδράσεις τους και επί του οστικού μεταβολισμού, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή - Σκοπός: Η σχέση του καρδιομεταβολικού κινδύνου, ιδίως δε του Μεταβολικού Συνδρόμου, ως συνόλου καρδιομεταβολικών παραμέτρων, και των διαταραχών της οστικής υγείας και αντοχής, έχει αποτελέσει αντικείμενο εντατικής μελέτης τις τελευταίες δεκαετίες, με μεγάλη ανάγκη διερεύνησης της πιθανότητας διασύνδεσης των δύο αυτών παθοφυσιολογικών συνιστωσών στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπου και εμφανίζεται παράλληλα μεγάλη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων, διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων αλλά και οστεοπόρωσης, με ή χωρίς εκδηλωμένα κατάγματα. Επί του παρόντος, στη διεθνή βιβλιογραφία, κρίνεται ελλιπής η συμμετοχή πληθυσμών μεσογειακής καταγωγής στις μελέτες συσχέτισης των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου με διαταραχές στην οστική υγεία και αντοχή, ενώ είναι γνωστό ότι τα επιμέρους δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι συνήθειες του τρόπου ζωής, οι συνθήκες διαβίωσης, αλλά και ορισμένες συνοσηρότητες μπορεί, ενδεχομένως, να αποτελέσουν συγχυτικούς παράγοντες και να επηρεάσουν τη σχέση των δύο αυτών συστημάτων.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή φιλοδοξεί, λοιπόν, να προσφέρει περαιτέρω στοιχεία για την αποσαφήνιση της σχέσης καρδιομεταβολικού κινδύνου και οστικής φυσιολογίας σε γυναίκες που διαπιστωμένα βρίσκονται στην κλιμακτήριο, εξυπηρετώντας ανάγκες σχετιζόμενες με ένα κατά το δυνατόν εκτενές και ομοιόμορφο, περιλαμβάνοντας ελληνικής καταγωγής δείγμα γυναικών, χωρίς άλλα έκδηλα (πλην των καρδιομεταβολικών συνιστωσών) προβλήματα υγείας ή άλλες επιπλοκές, με παράλληλη εξέταση πολλαπλών παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου, αλλά και πληθώρας πιθανών συγχυτικών παραγόντων, ώστε να επιτευχθεί μια συνολική προσέγγιση της σχέσης του καρδιαγγειακού και του μεταβολικού προφίλ με την κατάσταση της οστικής τους φυσιολογίας, έχοντας υπόψιν τις ιδιαιτερότητες και τα θέματα ειδικής μέριμνας που προκύπτουν σε σχέση με το ευαίσθητο αυτό κομμάτι του γυναικείου πληθυσμού.

Υλικό και μέθοδοι: Επιλέχθηκε, ανώνυμα, δείγμα 1025 γυναικών που παρακολουθούνταν τακτικά στο Ιατρείο Εμμηνόπαυσης - Οστεοπόρωσης της Β' Μαιευτικής -

Γυναικολογικής Κλινικής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, εντός του «Αρεταίειου» Νοσοκομείου, με αναδρομική θεώρηση των αρχείων των ασθενών του Ιατρείου, ως επί συγχρονικής μελέτης. Κριτήρια επιλογής αποτελούσαν: η απουσία εμμηνου ρύσεως για τουλάχιστον 12 συνεχόμενους μήνες, η τελευταία έμμηνος ρύση να είχε παρατηρηθεί σε ηλικία των 40 ετών ή αργότερα και η ύπαρξη καταγραφής εντός του αρχείου δημογραφικών στοιχείων, συνηθειών, ατομικού αναμνηστικού και των απαραίτητων σωματομετρικών, παρακλινικών και εργαστηριακών μετρήσεων. Ως κριτήρια αποκλεισμού ετέθησαν: η διάγνωση κακοήθειας, μόνιμης αναπηρίας, υπερθυρεοειδισμού ή άλλου σοβαρού νοσήματος που θα μπορούσε να επηρεάσει δευτερογενώς το μεταβολικό ή το οστικό προφίλ της ασθενούς, η ασθενής να είχε λάβει αντικαταβολική (αντιοστεοκλαστική) ή αναβολική αγωγή, και, τέλος, η ασθενής να είχε λάβει μακροχρόνια αγωγή με κορτικοστεροειδή. Για κάθε γυναίκα που επελέγη στο δείγμα, καταχωρήθηκαν τα στοιχεία ενδιαφέροντος από την πρώτη μετεμμηνοπαυσιακή επίσκεψη της γυναίκας στο Ιατρείο.

Η οστική υγεία και φυσιολογία των γυναικών εκτιμήθηκε στη βάση της οστικής πυκνότητας και του ρυθμού του οστικού μεταβολισμού. Η οστική πυκνότητα στις γυναίκες του δείγματος μετρήθηκε με τη μέθοδο DXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και στον αυχένα του μηριαίου οστού, και, επιπλέον, μέσω των τιμών του T-score που κατεγράφησαν και αποτέλεσαν βασική ποσοτική παράμετρο ενδιαφέροντος, πραγματοποιήθηκε ένας περισσότερο «ποιοτικός» διαχωρισμό των ασθενών σε «φυσιολογική», «οστεοπενική» ή «οστεοπορωτική» κατηγορία οστικής πυκνότητας. Για την εκτίμηση του ρυθμού οστικού μεταβολισμού χρησιμοποιήθηκαν οι ποσοτικές (συγκέντρωση στον ορό) και οι ποσοστιαίες (ποσοστό % επί της ολικής) μετρήσεις της σκελετικής ισομορφής της αλκαλικής φωσφατάσης. Ως παράμετροι ενδιαφέροντος σε σχέση με την καρδιομεταβολική υγεία χρησιμοποιήθηκαν σωματομετρικές μετρήσεις, μετρήσεις αρτηριακής πίεσης και βιοχημικές μετρήσεις που αφορούσαν κυρίως στον μεταβολισμό της γλυκόζης και στον μεταβολισμό και την κυκλοφορία λιπιδίων στο αίμα. Για να ορισθεί το Μεταβολικό Σύνδρομο στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια κατά την ομάδα εργασίας NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III), σύμφωνα με την αναθεώρηση AHA και NHLBI (2005). Για όλες τις γυναίκες του δείγματος

πραγματοποιήθηκε καταγραφή δημογραφικών χαρακτηριστικών, συνηθειών τρόπου ζωής και στοιχείων εκ του ατομικού αναμνηστικού, με στόχο την ανίχνευση και καταλογισμό πιθανών συγχυτικών επιδράσεων στη σχέση μεταξύ καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου και οστικών παραμέτρων. Όλα τα στοιχεία που συλλέχθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν κωδικοποιημένα και ανώνυμα, με σκοπό την ολοκληρωμένη μελέτη του θέματος. Το ερευνητικό πρωτόκολλο της διατριβής εγκρίθηκε από την Επιτροπή Έρευνας και την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του «Αρεταίειου» Νοσοκομείου.

Αποτελέσματα: Σε αμφότερες τις ανατομικές θέσεις που μετρήθηκε οστική πυκνότητα, ο Δείκτης Μάζας Σώματος συνδέθηκε ισχυρά, στατιστικά σημαντικά και θετικά με τις μετρήσεις T-score αλλά και προστατευτικά με την πιθανότητα κατάταξης σε κατηγορίες οστικής πυκνότητας πλην της «φυσιολογικής», τόσο μονοπαραγοντικά όσο και πολυπαραγοντικά, αφού ελήφθησαν υπόψιν πληθώρα πιθανών συγχυτικών παραγόντων (ηλικία, διάρκεια εμμηνόπαυσης, διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική άσκηση, κάπνισμα). Ισχυρή, στατιστικά σημαντική και αρνητική ήταν, επίσης, η σύνδεση του Δείκτη Μάζας Σώματος με την ποσοστιαία μορφή (ποσοστό % επί της ολικής) της σκελετικής ισομορφής της αλκαλικής φωσφατάσης, επίσης σε μονοπαραγοντικό και σε πολυπαραγοντικό επίπεδο, που παραπέμπει σε χαμηλότερο ρυθμό οστικής ανακατασκευής σε γυναίκες με υψηλότερο σωματικό βάρος και άρα, μετεμμηνοπαυσιακά, σε ευνοϊκή επίδραση επί της οστικής μάζας αλλά, πιθανώς, και της ποιότητας του νεοσχηματιζόμενου οστού. Η έλλειψη σημαντικής συσχέτισης του Δείκτη Μάζας Σώματος που σημειώθηκε, πολυπαραγοντικά, με τα ποσοτικώς μετρούμενα επίπεδα της σκελετικής ισομορφής της αλκαλικής φωσφατάσης πιθανώς οφείλεται στην επίσης ισχυρή, θετική και στατιστικά σημαντική σύνδεση του σωματικού βάρους με τα επίπεδα ολικής αλκαλικής φωσφατάσης, στα πλαίσια εξωσκελετικής απελευθέρωσης του ενζύμου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλότερο σωματικό βάρος ή παχυσαρκία (λόγω ηπατικής δυσλειτουργίας στα πλαίσια NAFLD και έκτοπης συσσώρευσης λιπώδους ιστού), που θεωρείται ότι αυξάνει πλασματικά (και επομένως εξουδετερώνει της αναμενόμενη αρνητική σύνδεση με το σωματικό βάρος), στα πλαίσια διασταυρούμενης αντίδρασης, και την ποσοτική συγκέντρωση της σκελετικής ισομορφής. Η ποσοστιαία (%) μορφή καταγραφής της σκελετικής ισομορφής αναδεικνύεται ως

περισσότερο αναγκαία και αξιόπιστη παράμετρος εκτίμησης της οστικής φυσιολογίας και του οστικού μεταβολισμού, σε σχέση με τα ποσοτικώς μετρούμενα επίπεδα, σε περιπτώσεις πιθανής παράλληλης εξωσκελετικής απελευθέρωσης αλκαλικής φωσφατάσης.

Εκ των λοιπών καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, παρότι σε μονοπαραγοντικό και πολυπαραγοντικό επίπεδο (πρωτού όμως ληφθεί υπόψη ο Δείκτης Μάζας Σώματος) καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές συνδέσεις διαφόρων παραμέτρων της καρδιομεταβολικής σφαίρας με την οστική πυκνότητα και/ή τα επίπεδα της σκελετικής προέλευσης αλκαλικής φωσφατάσης (ιδίως δε με την ποσοτικώς μετρούμενη συγκέντρωση αυτής), αφότου ελήφθη υπόψη ο Δείκτης Μάζας Σώματος ως πιθανός συγχυτικός παράγοντας, οι σχέσεις που παρέμειναν στατιστικά σημαντικές ήταν σαφώς πιο περιορισμένες. Σε σχέση με την οστική πυκνότητα, καταγράφηκε στατιστικά σημαντική σύνδεση των μετρήσεων T-score της οστικής πυκνότητας μετρούμενης στο ισχίο, θετικά με την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου και αρνητικά με τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης (ενώ αντίστοιχες ήταν και οι συσχετίσεις των παραγόντων αυτών με την πιθανότητα κατάταξης στις «οστεοπορωτικές» για την ανατομική περιοχή του ισχίου), παραπέμποντας σε σύνδεση της οστικής μάζας, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ανεξάρτητα από την επίδραση του σωματικού βάρους, ευνοϊκά με την ύπαρξη του Μεταβολικού Συνδρόμου και επιβαρυντικά σύνδεση με τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης.

Δεν αναδείχθηκαν, σε πολυπαραγοντικό επίπεδο και αφότου ελήφθη υπόψη ο Δείκτης Μάζας Σώματος, στατιστικά σημαντικές συνδέσεις της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης με έτερους (πλην του σωματικού βάρους) παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου (με εξαίρεση μια ασθενή προστατευτική συσχέτιση υψηλότερων επιπέδων HDL χοληστερόλης και πιθανότητας κατάταξης στις «οστεοπορωτικές» και μια επίσης ασθενή επιβαρυντική συσχέτιση υψηλότερων επιπέδων ολικής χοληστερόλης και πιθανότητας κατάταξης στις «οστεοπενικές»), γεγονός που υποδεικνύει μια πιθανή σημειο-εξαρτώμενη σύνδεση τέτοιου είδους παραγόντων, μετεμμηνοπαυσιακά, σε σχέση με την ανατομική περιοχή της μέτρησης της οστικής πυκνότητας, πιθανώς στα πλαίσια διαφορετικής

διαχρονικής συμπεριφοράς και ευαισθησίας περιοχών του σκελετού, με βάση την αναλογία τους σε σπογγώδη και φλοιώδη οστίτη ιστό.

Σε σχέση με τον ρυθμό του οστικού μεταβολισμού, η ποσοτικώς μετρούμενη σκελετική ισομορφία της αλκαλικής φωσφατάσης, σε αντίθεση με σχετικώς περιορισμένα ευρήματα σε σχέση με την ποσοστιαία μορφή καταγραφής του ισοενζύμου, συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά, ακόμα αφότου ελήφθη υπόψη ο Δείκτης Μάζας Σώματος, με αρκετές παραμέτρους της καρδιομεταβολικής σφαίρας και, συγκεκριμένα, με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, LDL χοληστερόλης, απολιποπρωτεΐνης Β 100, ινσουλίνης νηστείας και HOMA-IR, με όλες δε τις ανωτέρω παραμέτρους η σύνδεση είχε θετική (επιβαρυντική) φορά, που θεωρητικά αντιστοιχεί σε υψηλότερο ρυθμό οστικού μεταβολισμού όταν σημειώνονται υψηλότερα επίπεδα των καρδιομεταβολικών παραμέτρων. Ωστόσο, λόγω της πολύ ισχυρής σύνδεσης της ποσοτικώς μετρούμενης σκελετικής ισομορφίας με τα επίπεδα της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης, που όπως αναφέρθηκε επηρεάζονται πολύ από εξωσκελετική απελευθέρωση του ενζύμου σε ασθενείς με έκτοπη συσσώρευση λιπώδους ιστού ή/και λιπώδη διήθηση του ήπατος, θεωρείται αρκετά πιθανό τα επίπεδα της ποσοτικής συγκέντρωσης της σκελετικής ισομορφίας να συνδέθηκαν πλασματικά με αρκετές από τις προαναφερθείσες καρδιομεταβολικές παραμέτρους, στα πλαίσια διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ των ισομορφών του ενζύμου. Παρόλα αυτά, σε πολυπαραγοντικό επίπεδο, ακόμα και αφότου ελήφθη υπόψη ο Δείκτης Μάζας Σώματος, η ποσοστιαία (%) μορφή καταγραφής της σκελετικής ισομορφίας αλκαλικής φωσφατάσης εμφάνιζε επίσης θετική και στατιστικά σημαντική σύνδεση τόσο με τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης όσο και με τον δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης HOMA-IR, ευρήματα που θεωρούνται περισσότερο αξιόπιστα και, σε συνδυασμό με τα αντίστοιχα ευρήματα της ποσοτικής μέτρησης, μπορεί να θεωρηθεί ότι πιθανότατα αντιστοιχούσαν σε υψηλότερο, κατά μέσο όρο, ρυθμό οστικού μεταβολισμού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης ή υψηλότερο βαθμό αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, σε επιβαρυντική δηλαδή συσχέτιση των προαναφερθέντων καρδιομεταβολικών παραγόντων. Η φαινομενική αναντιστοιχία ευρημάτων μεταξύ οστικής πυκνότητας και δεικτών οστικού μεταβολισμού σε σχέση με τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης θα μπορούσε να οφείλεται είτε σε

γρηγορότερη ανταπόκριση των δεικτών οστικού μεταβολισμού (σε σχέση με την οστική μάζα) σε μεταβολικές διαταραχές, είτε σε αληθή διαφοροποίηση της «ποσοτικής» (οστική μάζα) από την «ποιοτική» (ρυθμός οστικού μεταβολισμού, ποιότητα νεοσχηματιζόμενου οστού) συνιστώσα της οστικής αντοχής, εντός ενός μικροπεριβάλλοντος υπεργλυκαιμίας, χρόνιας χαμηλού βαθμού φλεγμονής και οξειδωτικού στρες.

Συμπεράσματα: Στην παρούσα διατριβή, οι καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου που εμφάνισαν οποιαδήποτε σύνδεση με παραμέτρους της οστικής υγείας και φυσιολογίας των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ελληνικής καταγωγής του δείγματος ήταν, κατά κύριο λόγο, το σωματικό βάρος (εκτιμώμενο μέσω του Δείκτη Μάζας Σώματος), και, αφότου ελήφθη υπ'όψιν και το σωματικό βάρος, η ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου (ως σύνολο κριτηρίων), τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και, λιγότερο, ο βαθμός αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης (εκτιμώμενος μέσω του δείκτη HOMA-IR). Η σύνδεση του Μεταβολικού Συνδρόμου, των επιπέδων LDL χοληστερόλης και του βαθμού αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης με την οστική φυσιολογία φάνηκε να είναι ασθενέστερη και λιγότερο σταθερή, σε σχέση με τη σύνδεση μεταξύ σωματικού βάρους και οστικής φυσιολογίας, που εμφανίστηκε καθολική, ισχυρή και ευνοϊκή, τόσο ως προς τις μετρήσεις τις οστικής πυκνότητας όσο και ως προς τα επίπεδα δεικτών του οστικού μεταβολισμού (τα οποία ελάττωνε). Μεγαλύτερες και περισσότερο διαχρονικές μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κρίνονται αναγκαίες για την επιβεβαίωση των ανωτέρω ενδεικτικών ευρημάτων, για περαιτέρω διερεύνηση των πιθανών μηχανισμών και για αναγωγή των αποτελεσμάτων σε επίπεδο οστικής αντοχής και επίπτωσης καταγμάτων. Γενικά, προτείνεται η εξατομικευμένη μεταβολική προσέγγιση γυναικών που εισέρχονται ή βρίσκονται ήδη στο στάδιο της εμμηνόπαυσης, ώστε οποιαδήποτε προσπάθεια για μετριασμό του καρδιομεταβολικού κινδύνου, μέσω υγιεινοδιαιτητικών μέτρων αλλά και φαρμακευτικής αγωγής, να στοχεύει παράλληλα σε εξασφάλιση των καλύτερων δυνατών συνθηκών για τον οστικό μεταβολισμό.

ABSTRACT

Background - Purpose: The relationship between cardio-metabolic risk, including the Metabolic Syndrome, in particular, as a cluster of cardio-metabolic parameters, and disorders of bone health and strength, has been the subject of intensive study during recent decades, with an emerging need to investigate the possibility of affiliation of these two pathophysiological scopes in postmenopausal women, among whom incidence of cardiovascular events, disorders of glucose and lipid metabolism, as well as osteoporosis, with or without fractures, is high. Currently, in international literature, the participation of Mediterranean-originating populations in studies of possible association between cardio-metabolic risk factors and impaired bone health and strength is rather scarce, while it is well known that demographic characteristics, lifestyle habits, living conditions, and comorbidities may possibly confound and, therefore, affect the relationship between these two morbidities.

The present study, therefore, aims to provide further information in order to clarify the relationship between cardio-metabolic risk and bone physiology, serving a greater need for an extensive and homogenous sample, utilizing verifiably menopausal women of Greek origin, without known health problems (excluding cardio-metabolic) or complications, while also dealing with multiple cardio-metabolic risk factors, and a large number of potential confounders, in order to achieve a better understanding of the relationship of cardiovascular and metabolic profile with the state of bone physiology, having under consideration the particularities and special care matters connected with this sensitive portion of the female population.

Materials and methods: A sample of 1025 women, regularly followed at the Outpatient Clinic for Menopause and Osteoporosis of the Second Obstetrics and Gynecology Department of the University of Athens, inside “Aretaieion” Hospital, were anonymously identified, in a retrospective evaluation of the Clinic’s patient records, forming a cross-sectional study setting. Selection criteria were set as: absence of menstruation for at least 12 consecutive months, last menstruation having been observed at the age of 40 or at a later age, and presence of

demographics, lifestyle habits, personal medical history and all necessary anthropometric, clinical and laboratory measurements in the patient's record. Exclusion criteria were set as: malignancy diagnosis, permanent disability, hyperthyroidism or other serious illness that could secondarily affect the patient's metabolic or skeletal profile, treatment with bone active agents, and chronic corticosteroid treatment. For every woman eligible for the study, interest parameters corresponding to the first post-menopausal visit at the Clinic were recorded.

Bone health and physiology was evaluated on the basis of bone mineral density (BMD) and the rate of bone turnover; BMD was measured by DXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry), measurements taking place at the lumbar spine and femoral neck, and, according to the recorded T-score value, which was one of the basic quantitative parameters of interest, women were also separated, in a more qualitative manner, into "normal", "osteopenic" or "osteoporotic". To assess the rate of bone turnover, measurements of bone-specific alkaline phosphatase (bsALP) were recorded, both in the forms of quantitative serum concentration and proportional (% percentage of total alkaline phosphatase) values. As parameters of interest regarding cardio-metabolic health, anthropometric, blood pressure and biochemical measurements (mainly regarding glucose and lipid metabolism) were utilized. The criteria set by NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III), according to the AHA and NHLBI (2005) revision, were used in order to define presence of the Metabolic Syndrome. For all women in the study sample, demographics, lifestyle habits and details of personal medical history were also collected, aiming at the detection and minimization of possible confounding effects. All data were collected, coded and used anonymously. The study's research protocol was approved by the "Aretaieion" Hospital Bio-Ethics Committee.

Results: For both skeletal sites where bone density was measured, Body Mass Index (BMI) correlated strongly, significantly and positively with bone T-score, while it also correlated protectively regarding probability of being classified as any category other than having "normal" bone density, both univariately and in multiple analyses, where numerous potential confounders (age, years within menopause, reproductive span, alcohol consumption, physical

activity, and smoking) were adjusted for. BMI also showed a strong, statistically significant and negative correlation with bsALP proportional (percentage) values, again both univariately and in multiple analyses, therefore indicating a lower rate of bone turnover in women with higher body weight, which, post-menopausally, could point to a favorable effect on bone density and, probably, quality of newly formed bone tissue. The lack of statistically significant correlation of BMI, in multiple analyses, regarding quantitative levels of bsALP, could probably be explained by the strong, positive and statistically significant association of body weight with levels of total alkaline phosphatase, the non-skeletal secretion of which is increased in women with higher body weight (due to liver dysfunction, NAFLD or ectopic accumulation of adipose tissue), which could also artificially increase the reported concentration of bsALP, in the context of cross-reactivity between enzyme isoforms (thus neutralizing the expected negative connection with body weight). bsALP proportional (percentage) values are viewed, under these circumstances of possible non-skeletal secretion of alkaline phosphatase, as more reliable, in comparison to simply using quantitative values of bsALP, regarding estimation of bone physiology and bone turnover rate.

Regarding other cardio-metabolic risk factors, although several statistically significant correlations between cardio-metabolic parameters and T-score and/or bsALP values (especially regarding the quantitative measurement form) were demonstrated in both univariate and multiple analyses (although before adjusting for BMI in the latter), after considering BMI as a possible confounder, the relationships that sustained statistical significance were far more limited in number. Regarding bone density, a statistically significant association of T-score measured at the femoral neck was shown, directed positively with presence of the Metabolic Syndrome and negatively regarding LDL cholesterol levels (with corresponding effects of these factors regarding probability of being classified as “osteoporotic” according to femoral neck bone density measurements), pointing to a possible connection of bone mass, regardless of the effect of body weight, favorably with presence of the Metabolic Syndrome and unfavorably with higher LDL cholesterol levels in postmenopausal women.

After adjusting for BMI, no statistically significant relationships were noted between lumbar T-score and any other cardio-metabolic factor (apart from a weak protective relation between higher HDL cholesterol levels and probability of being classified as “osteoporotic”, and a weak adverse relation between higher total cholesterol levels and probability of being classified as “osteopenic”), indicating a possible site-specific relationship between bone physiology and such factors, regarding anatomical site of bone density measurement, possibly due to differential longtime behavior and sensitivity based on proportion of bone tissue in cancellous and in cortical bone at different skeletal sites.

Regarding the rate of bone turnover, quantitatively measured bsALP presented several statistically significant relationships with cardio-metabolic risk factors other than BMI (even after adjusting for the latter, in multiple analyses), and, in particular, with triglyceride, LDL cholesterol, apolipoprotein B 100, fasting insulin, and HOMA-IR levels, to all of which quantitative bsALP showed a positive correlation, theoretically corresponding to a higher rate of bone turnover at higher levels of such cardio-metabolic parameters; on the opposite, only a relatively limited number of significant findings regarding cardio-metabolic factors in relation to the proportional (percentage) form of bsALP measurement were shown in multiple analyses. Due to the strong possibility of higher non-skeletal release of alkaline phosphatase, e.g. in patients with ectopic accumulation of adipose tissue or NAFLD, it is considered probable that quantitative levels of bsALP are artificially linked, as mentioned, to most aforementioned cardio-metabolic parameters, due to a cross-reaction effect with non-skeletal alkaline phosphatase levels which could, in reality, increase in such cases. However, in multiple analyses, even after adjusting for BMI, the proportional (percentage) values of bsALP also presented a positive and statistically significant association with both LDL cholesterol levels and HOMA-IR values, findings which are considered more reliable and, taken together with the respective findings regarding the quantitative measurement of bsALP, probably correspond to higher average rate of bone turnover in postmenopausal women with higher levels of LDL cholesterol or higher degree of insulin resistance, i.e. an aggravating relationship between bone metabolism and the two aforementioned cardio-metabolic parameters. The apparent discrepancy between findings regarding bone density and bone turnover in relation to glucose

metabolism disorders could come to be due to a faster response of bone turnover markers (vs. bone mass response) in metabolic disorders or could mean a true differentiation between “quantitative” (bone mass) and “qualitative” (rate of bone turnover, corresponding quality of newly formed bone) components of bone strength, especially within a hyperglycemic, chronic pro-inflammatory and oxidatively stressful micro-environment.

Conclusions: In this study, cardio-metabolic risk factors that presented significant relations with parameters of bone health and physiology of Greek postmenopausal women were primarily body weight (estimated by Body Mass Index), and, after adjusting for body weight, presence of the Metabolic Syndrome (as a cluster of criteria), LDL cholesterol levels, and, at a lesser degree, insulin resistance (as estimated by HOMA-IR). The relationship of the Metabolic Syndrome, LDL cholesterol levels and the degree of insulin resistance with bone physiology seemed weaker and less stable than the association between body weight and bone physiology, which appeared universal, strong, and favorable, both regarding bone density measurements and levels of markers of bone turnover (lowering the latter). Larger and longitudinally set studies in postmenopausal women are viewed as necessary in the future, in order to confirm the indicative findings of the present study, to further investigate possible mechanisms of action, and to study corresponding effects in terms of bone strength and fracture incidence. It is generally proposed that women entering or already into menopause are offered an individual medical approach, so that any attempt to reduce cardio-metabolic risk through lifestyle changes and medication will also aim at ensuring the best possible conditions for bone physiology.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας Π1. Κανονικότητα ποσοτικών μεγεθών (δημογραφικά, εκ του βασικού ιστορικού) (N=1025, εκτός όπου αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετρος	Kolmogorov-Smirnov	P τιμή
Ηλικία (έτη)	0,106	<0,001
Ηλικία στην εμμηνόπαυση (έτη)	0,085	0,004
Διάρκεια εμμηνόπαυσης (έτη)	0,237	<0,001
Πακέτα επί έτη καπνίσματος (pack x years)	0,365	<0,001
Ηλικία εμμηναρχής (έτη)	0,172	<0,001
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου (έτη)	0,075	0,009
Τοκετοί (αριθμός)	0,287	<0,001
Αποβολές (αριθμός)	0,403	<0,001
Αποξέσεις (αριθμός)	0,232	<0,001
Ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό (έτη) (N=882)*	0,093	0,003
Διάρκεια θηλασμού (μήνες)	0,234	<0,001

* σημειώνεται για τις 882 ασθενείς που είχαν πραγματοποιήσει τουλάχιστον έναν τοκετό

Πίνακας Π2. Κανονικότητα ποσοτικών μεγεθών (σωματομετρικές μετρήσεις, μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, μετρήσεις οστικής πυκνότητας και βιοχημικές μετρήσεις) (N=1025, εκτός όπου αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετρος	Kolmogorov-Smirnov	P τιμή
Περίμετρος μέσης (cm)	0,063	0,017
Περίμετρος ισχίων (cm)	0,061	0,022
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (Waist-to-hip ratio)	0,042	0,083
Βάρος (kg)	0,063	0,017
Ύψος (m)	0,059	0,019
Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)	0,074	0,018
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	0,168	0,005
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	0,187	0,001
Οστική πυκνότητα (g/cm ²) / T-score ΟΜΣΣ (N=951)*	0,033	0,115
Οστική πυκνότητα (g/cm ²) / T-score ισχίου (N=492)*	0,035	0,094
Αλκαλική φωσφατάση (ALP) (IU/L)	0,164	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ALP [LN(ALP)]	0,045	0,070
Σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP) (IU/L)	0,047	0,068
Ποσοστιαία σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης (%)	0,028	0,123
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	0,027	0,175
Τριγλυκερίδια (TG) (mg/dL)	0,114	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός TG [LN(TG)]	0,040	0,091
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	0,039	0,096
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	0,023	0,181
Λιποπρωτεΐνη (α) (Lpa) (mg/dL)	0,219	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός Lpa [LN(Lpa)]	0,044	0,073
Απολιποπρωτεΐνη A I (mg/dL)	0,045	0,070
Απολιποπρωτεΐνη B 100 (mg/dL)	0,042	0,083
Ασβέστιο (mg/dL)	0,051	0,055
Φώσφορος (mg/dL)	0,036	0,109
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	0,137	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός γλυκόζης [LN(γλυκόζης)]	0,051	0,055
Ινσουλίνη νηστείας (μIU/mL)	0,170	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός ινσουλίνης [LN(ινσουλίνης)]	0,051	0,055
HbA1c (%)	0,048	0,065
Δείκτης HOMA-IR	0,178	<0,001
Λογαριθμικός μετασχηματισμός HOMA-IR [LN(HOMA-IR)]	0,052	0,052
Άθροισμα παραγόντων Μεταβολικού Συνδρόμου	0,158	<0,001

ΟΜΣΣ = Οσφυϊκή Μοίρα Σπονδυλικής Στήλης, ALP = Αλκαλική φωσφατάση, bsALP = bone specific ALP (σκελετική ισομορφή αλκαλικής φωσφατάσης), TG = τριγλυκερίδια, Lpa = Λιποπρωτεΐνη (α), HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

* T-score ΟΜΣΣ είχε μετρηθεί μόνο σε 951 ασθενείς του δείγματος και T-score ισχίου είχε μετρηθεί μόνο σε 492 ασθενείς, στις οποίες αντιστοιχούν τα αποτελέσματα

Πίνακας Π3. Συσχετίσεις μεταβλητών με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman's ρ (δημογραφικά, εκ του βασικού ιστορικού, μεταξύ τους) (N=1025, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετροι		Ηλικία	Ηλικία στην εμμηνόπαυση	Διάρκεια εμμηνόπαυσης	pack x years	Ηλικία εμμηναρχής	Διάρκεια αναπ/κής περιόδου	Τοκετοί	Αποβολές	Αποξέσεις	Ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό*
Ηλικία στην εμμηνόπαυση	ρ	0,568									
	P τιμή	<0,001									
Διάρκεια εμμηνόπαυσης	ρ	0,643	-0,134								
	P τιμή	<0,001	<0,001								
Πακέτα επί έτη καπνίσματος (pack x years)	ρ	-0,133	-0,065	-0,089							
	P τιμή	<0,001	0,043	0,006							
Ηλικία εμμηναρχής	ρ	0,058	0,003	0,062	-0,021						
	P τιμή	0,068	0,928	0,047	0,511						
Διάρκεια αναπαναγωγικής περιόδου	ρ	0,519	0,938	-0,138	-0,060	-0,307					
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	0,060	<0,001					
Τοκετοί	ρ	0,082	0,056	0,041	-0,149	0,056	0,030				
	P τιμή	0,010	0,078	0,191	<0,001	0,076	0,339				
Αποβολές	ρ	-0,024	-0,033	0,017	0,001	-0,006	-0,023	0,035			
	P τιμή	0,473	0,314	0,609	0,970	0,848	0,488	0,295			
Αποξέσεις	ρ	-0,051	0,023	-0,055	0,189	0,018	0,021	0,089	-0,029		
	P τιμή	0,118	0,489	0,094	<0,001	0,592	0,510	0,006	0,394		
Ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό (N=882)*	ρ	0,104	0,104	0,027	-0,042	-0,005	0,099	-0,376	-0,001	-0,152	
	P τιμή	0,002	0,002	0,422	0,231	0,882	0,003	<0,001	0,977	<0,001	
Διάρκεια θηλασμού	ρ	0,050	-0,001	0,039	-0,127	0,079	-0,032	0,516	0,051	0,016	-0,052
	P τιμή	0,117	0,964	0,227	<0,001	0,014	0,307	<0,001	0,131	0,628	0,130

* σημειώνεται για τις 882 ασθενείς που είχαν πραγματοποιήσει τουλάχιστον έναν τοκετό

Πίνακας Π4. Συσχετίσεις μεταβλητών με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman's ρ (σωματομετρικές μετρήσεις, μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, παράγοντες Μεταβολικού Συνδρόμου, μεταξύ τους) (N=1025)

Παράμετροι		Περίμετρος μέσης	Περίμετρος ισχίων	Waist-to-hip ratio	Βάρος	Ύψος	ΔΜΣ	ΣΑΠ	ΔΑΠ
Περίμετρος ισχίων	ρ	0,779							
	P τιμή	<0,001							
Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων (Waist-to-hip ratio)	ρ	0,638	0,075						
	P τιμή	<0,001	0,083						
Βάρος	ρ	0,731	0,801	0,212					
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001					
Ύψος	ρ	0,008	0,083	-0,105	0,274				
	P τιμή	0,862	0,055	0,015	<0,001				
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)	ρ	0,740	0,775	0,259	0,872	-0,190			
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001			
Συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ)	ρ	0,261	0,220	0,160	0,262	-0,033	0,280		
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,403	<0,001		
Διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ)	ρ	0,251	0,223	0,125	0,256	0,028	0,249	0,687	
	P τιμή	<0,001	<0,001	0,004	<0,001	0,478	<0,001	<0,001	
Άθροισμα παραγόντων μεταβολικού συνδρόμου *	ρ	0,648	0,502	0,420	0,427	-0,092	0,472	0,466	0,372
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,008	<0,001	<0,001	<0,001
Ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου *	τ **	0,404	0,326	0,245	0,285	-0,049	0,307	0,298	0,255
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,091	<0,001	<0,001	<0,001

* ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

** χρησιμοποιήθηκε συντελεστής Kendall's τ για τις συσχετίσεις (κατηγορική παράμετρος)

Πίνακας Π5. Συσχετίσεις μεταβλητών με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman's ρ (βιοχημικές μετρήσεις, μεταξύ τους) (N=1025)

Παράμετροι		Tchol	TG	HDLc	LDLc	Lpa	ApoAI	ApoB100	Ca	Phos	Γλυκόζη νηστείας	Ινσουλίνη νηστείας	HbA1c
Τριγλυκερίδια	ρ	0,348											
	P τιμή	<0,001											
HDL χοληστερόλη	ρ	0,146	-0,335										
	P τιμή	<0,001	<0,001										
LDL χοληστερόλη	ρ	0,877	0,313	-0,126									
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001									
Λιποπρωτεΐνη (α)	ρ	0,126	0,002	0,119	0,095								
	P τιμή	<0,001	0,962	<0,001	0,005								
Απολιποπρωτεΐνη AI	ρ	0,162	-0,140	0,550	-0,012	0,155							
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	0,725	<0,001							
Απολιποπρωτεΐνη B-100	ρ	0,654	0,426	-0,215	0,689	0,132	0,012						
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,714						
Ασβέστιο	ρ	0,149	0,072	0,038	0,122	-0,037	0,123	0,108					
	P τιμή	<0,001	0,024	0,241	<0,001	0,274	<0,001	0,001					
Φώσφορος	ρ	0,094	0,010	0,077	0,069	0,045	0,023	-0,003	-0,006				
	P τιμή	0,005	0,759	0,022	0,038	0,204	0,508	0,925	0,847				
Γλυκόζη νηστείας	ρ	0,114	0,199	-0,190	0,136	-0,053	-0,128	0,172	0,127	-0,002			
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,119	<0,001	<0,001	<0,001	0,945			
Ινσουλίνη νηστείας	ρ	0,047	0,352	-0,287	0,112	-0,084	-0,182	0,172	0,084	-0,104	0,368		
	P τιμή	0,200	<0,001	<0,001	0,002	0,025	<0,001	<0,001	0,023	0,006	<0,001		
HbA1c	ρ	0,008	0,196	-0,142	0,009	0,042	-0,081	0,031	0,023	0,031	0,233	0,193	
	P τιμή	0,866	<0,001	0,003	0,845	0,386	0,095	0,522	0,622	0,514	<0,001	<0,001	
Δείκτης HOMA-IR	ρ	0,070	0,366	-0,298	0,128	-0,091	-0,187	0,186	0,112	-0,082	0,533	0,976	0,243
	P τιμή	0,057	<0,001	<0,001	0,001	0,016	<0,001	<0,001	0,003	0,031	<0,001	<0,001	<0,001

Tchol = ολική χοληστερόλη, TG = τριγλυκερίδια, HDLc = HDL χοληστερόλη, LDLc = LDL χοληστερόλη, Lpa = Λιποπρωτεΐνη (α), ApoAI = Απολιποπρωτεΐνη AI, ApoB100 = Απολιποπρωτεΐνη B100, Ca = ασβέστιο, Phos = φώσφορος, HbA1c = γλυκοζυλωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

Πίνακας Π6. Συσχετίσεις μεταβλητών με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman's ρ (δημογραφικά και εκ του βασικού ιστορικού σε σχέση με σωματομετρικές μετρήσεις, μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, παράγοντες Μεταβολικού Συνδρόμου) (N=1025, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετροι		Περίμετρος μέσης	Περίμετρος ισχίων	Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων	Βάρος	Ύψος	ΔΜΣ	ΣΑΠ	ΔΑΠ	Άθροισμα παραγόντων MetS *	Ύπαρξη MetS **/**
Ηλικία	ρ	0,232	0,167	0,167	0,118	-0,185	0,218	0,210	0,149	0,144	0,105
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Ηλικία στην εμμηνόπαυση	ρ	0,070	0,064	0,031	0,118	-0,075	0,157	0,073	0,069	0,089	0,049
	P τιμή	0,103	0,140	0,468	<0,001	0,027	<0,001	0,063	0,079	0,005	0,071
Διάρκεια εμμηνόπαυσης	ρ	0,169	0,101	0,161	0,003	-0,131	0,070	0,168	0,102	0,071	0,072
	P τιμή	<0,001	0,019	<0,001	0,941	<0,001	0,037	<0,001	0,009	0,025	0,011
Πακέτα επί έτη καπνίσματος	ρ	-0,109	-0,088	-0,059	-0,096	0,022	-0,120	-0,142	-0,155	-0,001	0,013
	P τιμή	0,014	0,046	0,185	0,006	0,534	0,001	<0,001	<0,001	0,979	0,677
Ηλικία εμμηναρχής	ρ	-0,030	-0,097	0,083	-0,070	0,028	-0,083	-0,010	0,010	0,009	0,004
	P τιμή	0,493	0,025	0,056	0,040	0,418	0,014	0,804	0,797	0,767	0,905
Διάρκεια αναπαραγωγικής περιόδου	ρ	0,073	0,093	-0,004	0,131	-0,087	0,177	0,066	0,051	0,087	0,048
	P τιμή	0,089	0,030	0,928	<0,001	0,009	<0,001	0,089	0,192	0,007	0,075
Τοκετοί	ρ	0,121	0,128	0,054	0,154	-0,013	0,176	0,035	0,032	0,063	0,052
	P τιμή	0,005	0,003	0,216	<0,001	0,693	<0,001	0,371	0,412	0,052	0,087
Αποβολές	ρ	0,051	0,054	0,017	0,073	-0,007	0,065	0,038	0,031	0,011	-0,015
	P τιμή	0,239	0,217	0,704	0,038	0,849	0,063	0,342	0,439	0,741	0,644
Αποξέσεις	ρ	-0,026	-0,012	-0,033	-0,035	-0,036	-0,008	-0,062	-0,027	-0,053	-0,041
	P τιμή	0,553	0,792	0,451	0,309	0,294	0,816	0,118	0,499	0,112	0,183
Ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό (N=882) ***	ρ	-0,018	-0,055	0,007	-0,035	0,009	-0,034	-0,001	0,030	-0,031	-0,038
	P τιμή	0,703	0,235	0,876	0,342	0,816	0,346	0,973	0,471	0,366	0,200
Διάρκεια θηλασμού	ρ	0,109	0,136	-0,004	0,127	0,041	0,122	0,041	0,074	0,030	0,046
	P τιμή	0,012	0,002	0,924	<0,001	0,227	<0,001	0,298	0,063	0,356	0,107

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση, MetS = Μεταβολικό Σύνδρομο

* ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

** χρησιμοποιήθηκε συντελεστής Kendall's τ για τις συσχετίσεις (κατηγορική παράμετρος)

*** 882 γυναίκες είχαν πραγματοποιήσει τουλάχιστον έναν τοκετό

Πίνακας Π7. Συσχετίσεις μεταβλητών με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman's ρ (βιοχημικές μετρήσεις σε σχέση με δημογραφικά και εκ του βασικού ιστορικού) (N=1025, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετροι		Ηλικία	Ηλικία στην εμμηνόπαυση	Διάρκεια εμμηνό- παυσης	Πακέτα επί έτη καπνίσματος	Ηλικία εμμηναρχής	Διάρκεια αναπ/κής περιόδου	Τοκετοί	Αποβολές	Αποξέσεις	Ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό*	Διάρκεια Θηλασμού
Tchol	ρ	0,031	0,003	0,050	-0,001	0,020	-0,005	-0,009	0,045	-0,036	-0,060	0,024
	P τιμή	0,325	0,924	0,111	0,980	0,532	0,852	0,772	0,175	0,270	0,077	0,461
TG	ρ	0,110	0,043	0,099	0,058	-0,045	0,057	0,091	0,017	-0,021	-0,083	-0,014
	P τιμή	<0,001	0,171	0,002	0,072	0,151	0,067	0,004	0,622	0,530	0,014	0,660
HDLc	ρ	-0,007	0,008	-0,011	-0,087	0,036	-0,002	-0,091	-0,043	-0,041	0,059	-0,034
	P τιμή	0,819	0,794	0,735	0,007	0,258	0,930	0,004	0,202	0,216	0,085	0,291
LDLc	ρ	0,005	-0,018	0,034	0,008	0,003	-0,017	0,010	0,068	-0,026	-0,063	0,043
	P τιμή	0,868	0,561	0,278	0,811	0,914	0,572	0,752	0,043	0,429	0,067	0,178
Lpa	ρ	0,013	0,016	0,027	-0,036	-0,037	0,021	0,004	-0,046	-0,003	-0,013	-0,008
	P τιμή	0,701	0,632	0,428	0,308	0,280	0,522	0,917	0,203	0,925	0,721	0,824
ApoAI	ρ	0,007	0,010	0,030	-0,097	-0,058	0,026	0,024	-0,048	-0,052	0,003	0,044
	P τιμή	0,830	0,776	0,365	0,005	0,087	0,426	0,488	0,179	0,135	0,944	0,198
ApoB100	ρ	0,034	0,001	0,060	0,010	-0,004	0,003	0,025	0,071	-0,006	-0,042	0,009
	P τιμή	0,305	0,992	0,073	0,763	0,915	0,922	0,461	0,048	0,858	0,242	0,802
Ca	ρ	0,004	0,021	-0,024	-0,049	-0,049	0,043	-0,069	0,008	0,040	-0,010	0,005
	P τιμή	0,899	0,518	0,454	0,136	0,125	0,178	0,031	0,817	0,228	0,769	0,888
Phos	ρ	-0,058	0,035	-0,109	0,160	-0,011	0,040	-0,023	-0,058	0,004	0,033	-0,032
	P τιμή	0,084	0,289	0,001	<0,001	0,753	0,221	0,491	0,100	0,914	0,354	0,346
Γλυκόζη νηστείας	ρ	0,086	0,073	0,022	0,003	-0,001	0,078	0,037	0,018	0,031	-0,057	0,015
	P τιμή	0,006	0,021	0,481	0,924	0,966	0,013	0,247	0,583	0,345	0,094	0,638
Ινσουλίνη νηστείας	ρ	0,078	0,027	0,058	-0,117	-0,032	0,040	0,103	0,014	0,029	-0,079	0,037
	P τιμή	0,034	0,463	0,112	0,002	0,391	0,271	0,005	0,714	0,442	0,047	0,315
HbA1c	ρ	0,139	0,117	0,032	-0,053	-0,022	0,127	0,001	0,037	0,039	-0,004	-0,067
	P τιμή	0,003	0,012	0,497	0,274	0,639	0,006	0,998	0,437	0,421	0,932	0,158
Δείκτης HOMA-IR	ρ	0,083	0,040	0,055	-0,111	-0,040	0,057	0,097	0,022	0,038	-0,078	0,030
	P τιμή	0,024	0,273	0,139	0,003	0,277	0,118	0,009	0,576	0,320	0,049	0,423

Tchol = ολική χοληστερόλη, TG = τριγλυκερίδια, HDLc = HDL χοληστερόλη, LDLc = LDL χοληστερόλη, Lpa = Λιποπρωτεΐνη (α), ApoAI = Απολιποπρωτεΐνη AI, ApoB100 = Απολιποπρωτεΐνη B100, Ca = ασβέστιο,

Phos = φώσφορος, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

* 882 γυναίκες είχαν πραγματοποιήσει τουλάχιστον έναν τοκετό

Πίνακας Π8. Συσχετίσεις μεταβλητών με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman's ρ (βιοχημικές μετρήσεις σε σχέση με σωματομετρικές και μετρήσεις αρτηριακής πίεσης) (N=1025)

Παράμετροι		Περίμετρος μέσης	Περίμετρος ισχίων	Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων	Βάρος	Ύψος	ΔΜΣ	ΣΑΠ	ΔΑΠ	Άθροισμα παραγόντων MetS*	Ύπαρξη MetS **
Tchol	ρ	0,066	0,047	0,067	0,060	-0,010	0,074	0,009	0,022	0,058	0,039
	P τιμή	0,129	0,276	0,122	0,078	0,766	0,028	0,822	0,576	0,071	0,145
TG	ρ	0,300	0,239	0,179	0,226	-0,102	0,292	0,163	0,136	0,415	0,319
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
HDLc	ρ	-0,243	-0,190	-0,141	-0,193	0,032	-0,211	-0,087	-0,072	-0,501	-0,330
	P τιμή	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,344	<0,001	0,026	0,067	<0,001	<0,001
LDLc	ρ	0,115	0,078	0,103	0,079	-0,021	0,104	0,018	0,025	0,120	0,059
	P τιμή	0,008	0,073	0,018	0,020	0,547	0,002	0,647	0,530	<0,001	0,027
Lpa	ρ	0,035	0,071	-0,040	-0,036	0,012	-0,035	0,006	0,025	-0,017	-0,029
	P τιμή	0,438	0,119	0,381	0,326	0,733	0,335	0,881	0,551	0,610	0,317
ApoAI	ρ	-0,157	-0,091	-0,124	-0,141	0,010	-0,146	0,001	0,040	-0,245	-0,178
	P τιμή	0,001	0,047	0,007	<0,001	0,787	<0,001	0,998	0,330	<0,001	<0,001
ApoB100	ρ	0,171	0,132	0,134	0,081	-0,050	0,123	0,049	0,009	0,195	0,168
	P τιμή	<0,001	0,004	0,003	0,024	0,169	0,001	0,239	0,837	<0,001	<0,001
Ca	ρ	-0,023	-0,030	0,020	-0,042	-0,029	-0,031	0,039	0,015	-0,001	0,001
	P τιμή	0,605	0,493	0,654	0,226	0,404	0,370	0,322	0,709	0,987	0,962
Phos	ρ	-0,104	-0,126	-0,013	-0,043	0,022	-0,053	-0,016	-0,030	-0,017	0,019
	P τιμή	0,019	0,005	0,776	0,228	0,538	0,141	0,689	0,462	0,611	0,504
Γλυκόζη νηστείας	ρ	0,314	0,264	0,202	0,232	-0,062	0,266	0,191	0,131	0,498	0,359
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,067	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Ινσουλίνη νηστείας	ρ	0,441	0,371	0,263	0,422	-0,057	0,462	0,181	0,199	0,395	0,290
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,149	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
HbA1c	ρ	0,177	0,122	0,117	0,132	-0,081	0,165	0,105	0,076	0,247	0,228
	P τιμή	<0,001	0,013	0,017	0,006	0,093	0,001	0,033	0,123	<0,001	<0,001
Δείκτης HOMA-IR	ρ	0,461	0,388	0,282	0,424	-0,064	0,469	0,205	0,206	0,459	0,336
	P τιμή	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,104	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση, MetS = Μεταβολικό Σύνδρομο, Tchol = ολική χοληστερόλη, TG = τριγλυκερίδια, HDLc = HDL χοληστερόλη, LDLc = LDL χοληστερόλη, Lpa = Λυποπρωτεΐνη (α), ApoAI = Απολιποπρωτεΐνη AI, ApoB100 = Απολιποπρωτεΐνη B100, Ca = ασβέστιο, Phos = φώσφορος, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

* ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

** χρησιμοποιήθηκε συντελεστής Kendall's τ για τις συσχετίσεις (κατηγορική παράμετρος)

Πίνακας Π9. Συσχετίσεις μεταβλητών με τον συντελεστή συσχέτισης Kendall's τ (διατάξιμες και κατηγορικές μεταβλητές εκ του βασικού ιστορικού, μεταξύ τους) (N=1025)

Παράμετροι		Επίπεδο εκπαίδευσης *	Σωματική άσκηση *	Κατανάλωση αλκοόλ *	Κάπνισμα *	Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή *	Λήψη αντισυλληπτικών
Σωματική άσκηση *	τ	0,096					
	P τιμή	0,001					
Κατανάλωση αλκοόλ *	τ	0,029	0,220				
	P τιμή	0,347	<0,001				
Κάπνισμα *	τ	0,051	0,005	0,151			
	P τιμή	0,112	0,859	<0,001			
Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή *	τ	0,070	0,118	0,003	-0,093		
	P τιμή	0,022	<0,001	0,921	0,002		
Λήψη αντισυλληπτικών *	τ	0,093	0,150	0,071	0,086	0,049	
	P τιμή	0,003	<0,001	0,021	0,006	0,103	
Διαταραχές καταμήνιου κύκλου *	τ	0,027	0,012	0,025	-0,008	-0,040	0,166
	P τιμή	0,468	0,741	0,500	0,826	0,271	<0,001

* Επίπεδο εκπαίδευσης: διατάξιμη (αγράμματα, πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια, τριτοβάθμια), Σωματική άσκηση: διατάξιμη (καθόλου, <1 ώρα ανά εβδομάδα, 1-3 ώρες ανά εβδομάδα, >3 ώρες ανά εβδομάδα), Κατανάλωση αλκοόλ: διατάξιμη (καθόλου, περιστασιακά, καθημερινά), Κάπνισμα: δίτιμη (όχι = «δεν κάπνιζε ποτέ», ναι = «καπνίζει ή κάπνιζε»), Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή: διατάξιμη (πτωχή, μέτρια, πλούσια), λουπά δίτιμη (όχι / ναι)

Πίνακας Π10. Συσχετίσεις μεταβλητών με τον συντελεστή συσχέτισης Kendall's τ (διατάξιμες και κατηγορικές μεταβλητές εκ του βασικού ιστορικού με ποσοτικές μεταβλητές που αφορούν σε δημογραφικά και εκ του βασικού ιστορικού) (N=1025, όπου δεν αναφέρεται διαφορετικά)

Παράμετροι		Ηλικία	Ηλικία στην εμμηνό- παυση	Διάρκεια εμμηνό- παυσης	Πακέτα επί έτη καπνίσματος	Ηλικία εμμηναρ- χής	Διάρκεια αναπ/κής περιόδου	Τοκετοί	Αποβολές	Αποξέσεις	Ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό *	Διάρκεια θηλασμού
Επίπεδο εκπαίδευσης **	τ	-0,101	-0,015	-0,113	0,049	-0,082	0,006	-0,205	-0,087	0,005	0,256	-0,077
	P τιμή	<0,001	0,589	<0,001	0,102	0,004	0,825	<0,001	0,007	0,863	<0,001	0,006
Σωματική άσκηση **	τ	0,013	0,044	-0,036	0,002	0,020	0,038	-0,028	-0,068	-0,038	0,010	-0,003
	P τιμή	0,604	0,074	0,153	0,931	0,441	0,115	0,305	0,022	0,165	0,698	0,891
Κατανάλωση αλκοόλ **	τ	-0,048	0,038	-0,098	0,164	0,036	0,023	-0,032	-0,059	0,025	0,012	0,003
	P τιμή	0,066	0,144	<0,001	<0,001	0,196	0,387	0,267	0,062	0,382	0,657	0,920
Κάπνισμα **	τ	-0,123	-0,061	-0,083	0,893	-0,023	-0,056	-0,126	0,013	0,170	-0,043	-0,115
	P τιμή	<0,001	0,021	0,002	<0,001	0,409	0,035	<0,001	0,675	<0,001	0,130	<0,001
Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή **	τ	0,045	0,016	0,046	-0,091	-0,036	0,021	0,002	-0,076	-0,082	0,036	0,011
	P τιμή	0,071	0,527	0,079	0,001	0,182	0,411	0,941	0,013	0,004	0,180	0,664
Λήψη αντισυλ/κών **	τ	-0,042	-0,009	-0,041	0,086	0,012	-0,010	-0,074	0,027	0,109	-0,056	-0,075
	P τιμή	0,111	0,745	0,138	0,004	0,669	0,711	0,012	0,406	<0,001	0,051	0,007
Διαταραχές καταμήνιου κύκλου **	τ	-0,019	0,016	-0,035	-0,009	-0,016	0,021	-0,062	0,016	0,033	-0,022	-0,030
	P τιμή	0,545	0,623	0,293	0,795	0,642	0,511	0,082	0,673	0,339	0,531	0,373

* 882 γυναίκες είχαν πραγματοποιήσει τουλάχιστον έναν τοκετό

** Επίπεδο εκπαίδευσης: διατάξιμη (αγράμματη, πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια, τριτοβάθμια), Σωματική άσκηση: διατάξιμη (καθόλου, <1 ώρα ανά εβδομάδα, 1-3 ώρες ανά εβδομάδα, >3 ώρες ανά εβδομάδα), Κατανάλωση αλκοόλ: διατάξιμη (καθόλου, περιστασιακά, καθημερινά), Κάπνισμα: δίτιμη (όχι = «δεν κάπνιζε ποτέ», ναι = «καπνίζει ή κάπνιζε»), Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή: διατάξιμη (πτωχή, μέτρια, πλούσια), λουτά δίτιμα (όχι / ναι)

Πίνακας Π11. Συσχετίσεις μεταβλητών με τον συντελεστή συσχέτισης Kendall's τ (διατάξιμες και κατηγορικές μεταβλητές εκ του βασικού ιστορικού με μεταβλητές που αφορούν σε σωματομετρικές μετρήσεις, μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, παράγοντες Μεταβολικού Συνδρόμου) (N=1025)

Παράμετροι		Περίμετρος μέσης	Περίμετρος ισχίων	Αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχίων	Βάρος	Ύψος	ΔΜΣ	ΣΑΠ	ΔΑΠ	Άθροισμα παραγόντων MetS *	Ύπαρξη MetS *
Επίπεδο εκπαίδευσης **	τ	-0,145	-0,124	-0,113	-0,046	0,179	-0,126	-0,093	-0,033	-0,135	-0,109
	P τιμή	<0,001	<0,001	0,001	0,104	<0,001	<0,001	0,004	0,328	<0,001	<0,001
Σωματική άσκηση **	τ	-0,127	-0,132	-0,040	-0,043	0,002	-0,042	-0,013	0,009	0,032	-0,004
	P τιμή	<0,001	<0,001	0,215	0,092	0,933	0,100	0,680	0,782	0,233	0,905
Κατανάλωση αλκοόλ **	τ	-0,033	-0,041	0,001	0,023	-0,007	0,025	-0,073	-0,078	0,056	0,038
	P τιμή	0,347	0,246	0,977	0,406	0,809	0,367	0,029	0,024	0,054	0,211
Κάπνισμα **	τ	-0,103	-0,077	-0,063	-0,077	0,028	-0,098	-0,134	-0,139	-0,033	-0,023
	P τιμή	0,004	0,032	0,075	0,006	0,328	<0,001	<0,001	<0,001	0,261	0,485
Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή **	τ	0,007	-0,039	0,053	-0,024	0,030	-0,029	0,045	0,034	0,055	0,052
	P τιμή	0,844	0,250	0,115	0,366	0,267	0,267	0,166	0,316	0,051	0,090
Λήψη αντισυλληπτικών **	τ	-0,085	-0,067	-0,058	-0,022	0,010	-0,028	0,009	0,028	-0,010	0,023
	P τιμή	0,017	0,060	0,099	0,424	0,719	0,313	0,786	0,430	0,736	0,473
Διαταραχές καταμήνιου κύκλου **	τ	-0,006	-0,019	0,003	-0,012	-0,110	0,033	-0,055	-0,070	-0,006	0,018
	P τιμή	0,866	0,604	0,937	0,714	0,001	0,317	0,124	0,058	0,867	0,645

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση, MetS = Μεταβολικό Σύνδρομο

* ορισμός Μεταβολικού Συνδρόμου και κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου κατά NCEP ATP III (αναθεώρηση AHA / NHLBI, 2005)

** Επίπεδο εκπαίδευσης: διατάξιμη (αγράμματη, πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια, τριτοβάθμια), Σωματική άσκηση: διατάξιμη (καθόλου, <1 ώρα ανά εβδομάδα, 1-3 ώρες ανά εβδομάδα, >3 ώρες ανά εβδομάδα), Κατανάλωση αλκοόλ: διατάξιμη (καθόλου, περιστασιακά, καθημερινά), Κάπνισμα: δίτιμη (όχι = «δεν κάπνιζε ποτέ», ναι = «καπνίζει ή κάπνιζε»), Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή: διατάξιμη (πτωχή, μέτρια, πλούσια), λουπά δίτιμη (όχι / ναι)

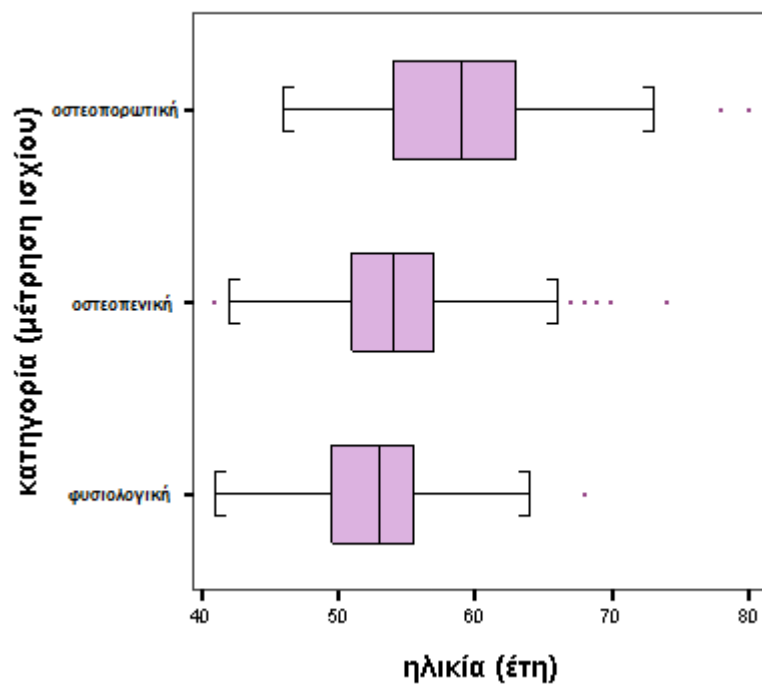
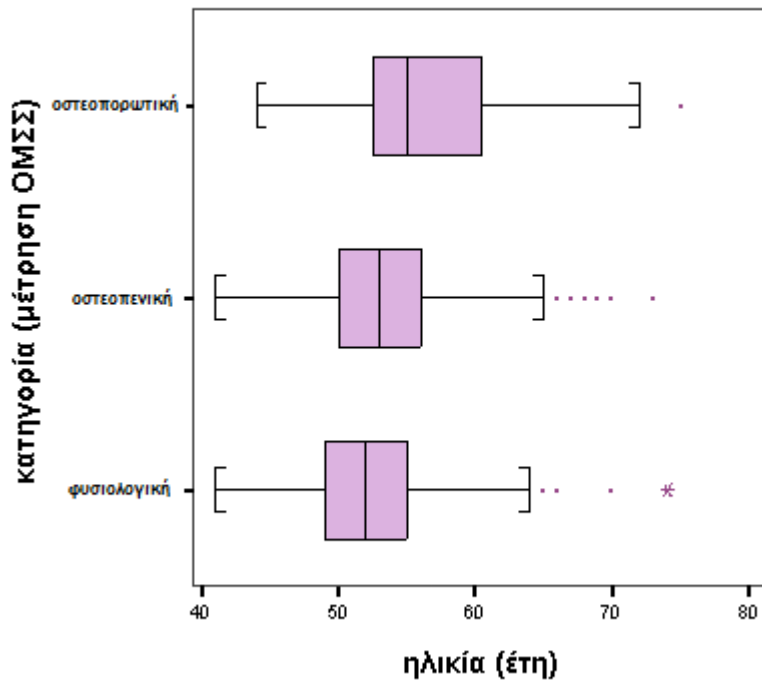
Πίνακας Π12. Συσχετίσεις μεταβλητών με τον συντελεστή συσχέτισης Kendall's τ (διατάξιμες και κατηγορικές μεταβλητές εκ του βασικού ιστορικού με μεταβλητές που αφορούν σε βιοχημικές μετρήσεις) (N=1025)

Παράμετροι		Επίπεδο εκπαίδευσης *	Σωματική άσκηση *	Κατανάλωση αλκοόλ *	Κάπνισμα *	Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή *	Λήψη αντισυλληπτικών *	Διαταραχές καταμήνιου κύκλου *
Ολική χοληστερόλη	τ	-0,010	-0,040	0,003	-0,014	-0,034	-0,027	-0,005
	P τιμή	0,690	0,092	0,903	0,590	0,166	0,298	0,875
Τριγλυκερίδια	τ	-0,133	-0,067	-0,002	0,029	-0,031	0,005	0,037
	P τιμή	<0,001	0,005	0,951	0,255	0,209	0,838	0,239
HDL χοληστερόλη	τ	0,058	0,059	0,020	-0,059	0,017	0,019	0,001
	P τιμή	0,029	0,013	0,444	0,024	0,489	0,460	0,994
LDL χοληστερόλη	τ	-0,021	-0,062	-0,013	-0,002	-0,046	-0,034	-0,008
	P τιμή	0,422	0,009	0,603	0,925	0,063	0,186	0,801
Λιποπρωτεΐνη (α)	τ	0,035	0,025	0,017	-0,033	-0,011	-0,034	-0,032
	P τιμή	0,221	0,339	0,535	0,243	0,682	0,229	0,344
Απολιποπρωτεΐνη AI	τ	0,022	0,071	0,059	-0,057	0,031	0,001	-0,015
	P τιμή	0,435	0,005	0,029	0,038	0,234	0,977	0,659
Απολιποπρωτεΐνη B100	τ	-0,019	-0,075	-0,020	-0,024	-0,039	-0,061	-0,038
	P τιμή	0,491	0,003	0,452	0,381	0,137	0,026	0,252
Ασβέστιο	τ	-0,029	-0,084	-0,028	-0,027	-0,040	-0,038	-0,015
	P τιμή	0,280	0,001	0,292	0,317	0,119	0,147	0,648
Φώσφορος	τ	0,046	0,091	0,069	0,111	-0,051	0,042	0,027
	P τιμή	0,099	<0,001	0,011	<0,001	0,052	0,129	0,409
Γλυκόζη νηστείας	τ	-0,078	-0,047	0,002	-0,030	0,035	0,015	-0,017
	P τιμή	0,003	0,049	0,938	0,255	0,162	0,565	0,589
Ινσουλίνη νηστείας	τ	-0,095	-0,112	-0,061	-0,104	-0,014	-0,011	-0,016
	P τιμή	0,001	<0,001	0,040	0,001	0,621	0,712	0,646
HbA1c	τ	0,027	0,058	0,015	-0,066	-0,029	0,041	0,055
	P τιμή	0,466	0,108	0,693	0,097	0,441	0,299	0,181
Δείκτης HOMA-IR	τ	-0,099	-0,111	-0,062	-0,102	-0,001	-0,005	-0,013
	P τιμή	0,001	<0,001	0,036	0,001	0,984	0,870	0,707

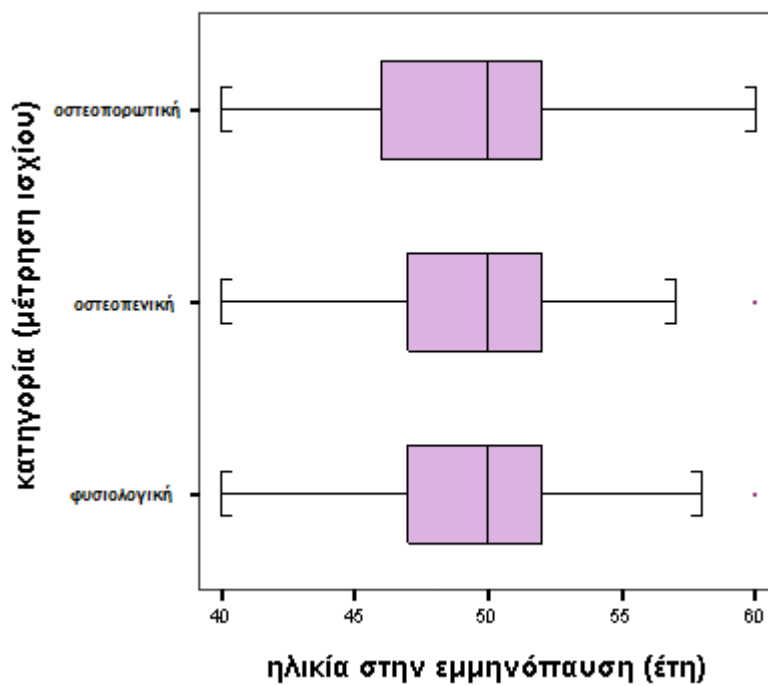
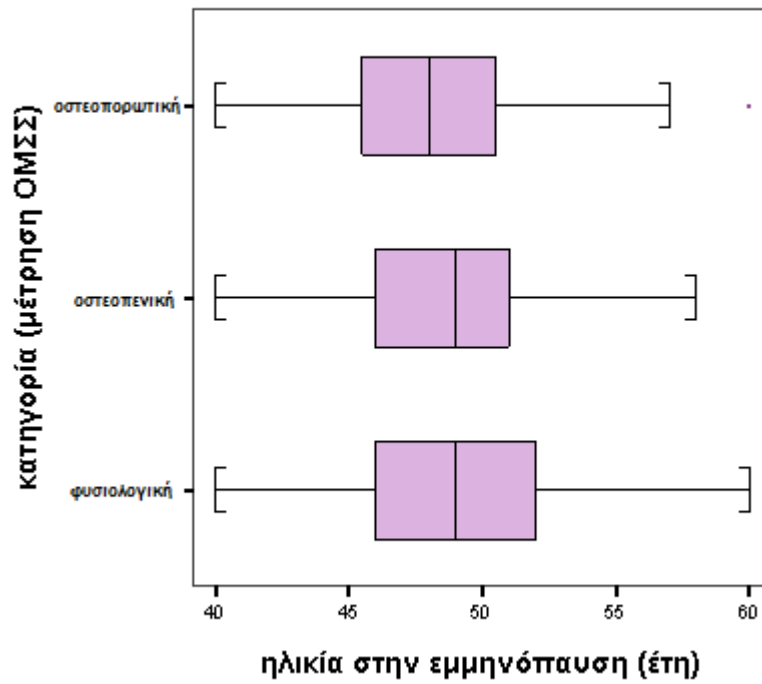
HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

* Επίπεδο εκπαίδευσης: διατάξιμη (αγράμματη, πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια, τριτοβάθμια), Σωματική άσκηση: διατάξιμη (καθόλου, <1 ώρα ανά εβδομάδα, 1-3 ώρες ανά εβδομάδα, >3 ώρες ανά εβδομάδα), Κατανάλωση αλκοόλ: διατάξιμη (καθόλου, περιστασιακά, καθημερινά), Κάπνισμα: δίτιμη (όχι = «δεν κάπνιζε ποτέ», ναι = «καπνίζει ή κάπνιζε»), Περιεκτικότητα ασβεστίου στη διατροφή: διατάξιμη (πτωχή, μέτρια, πλούσια), Λοιπά δίτιμα (όχι / ναι)

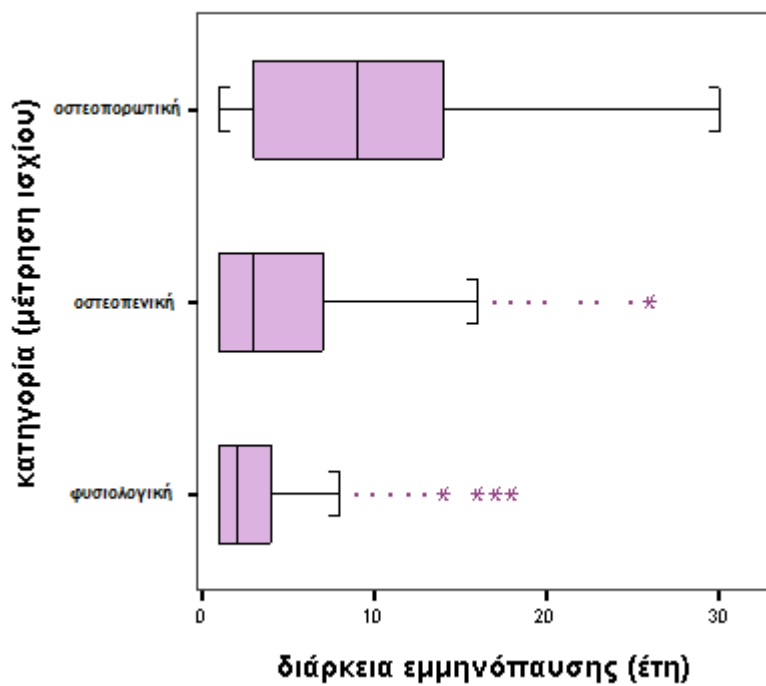
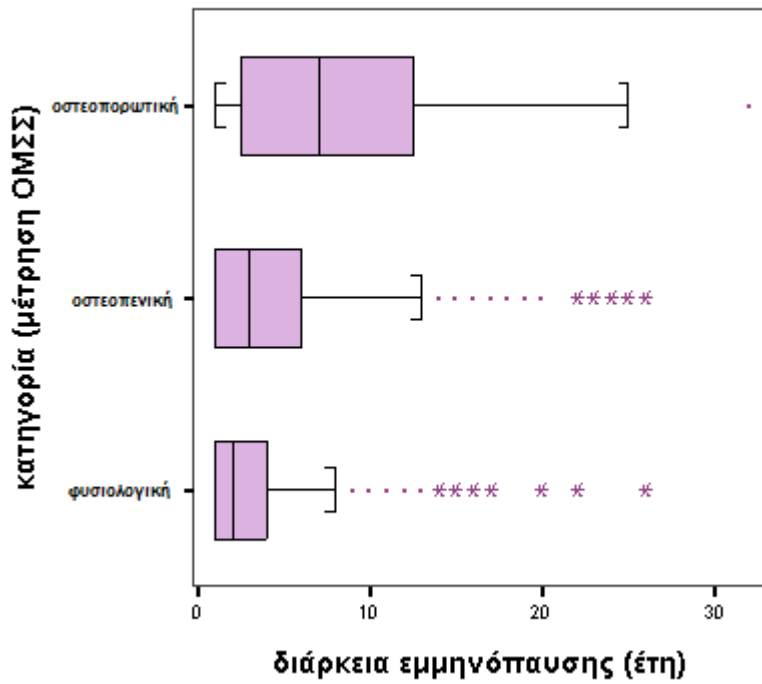
Γράφημα Π1. Θηκόγραμμα ηλικίας, ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



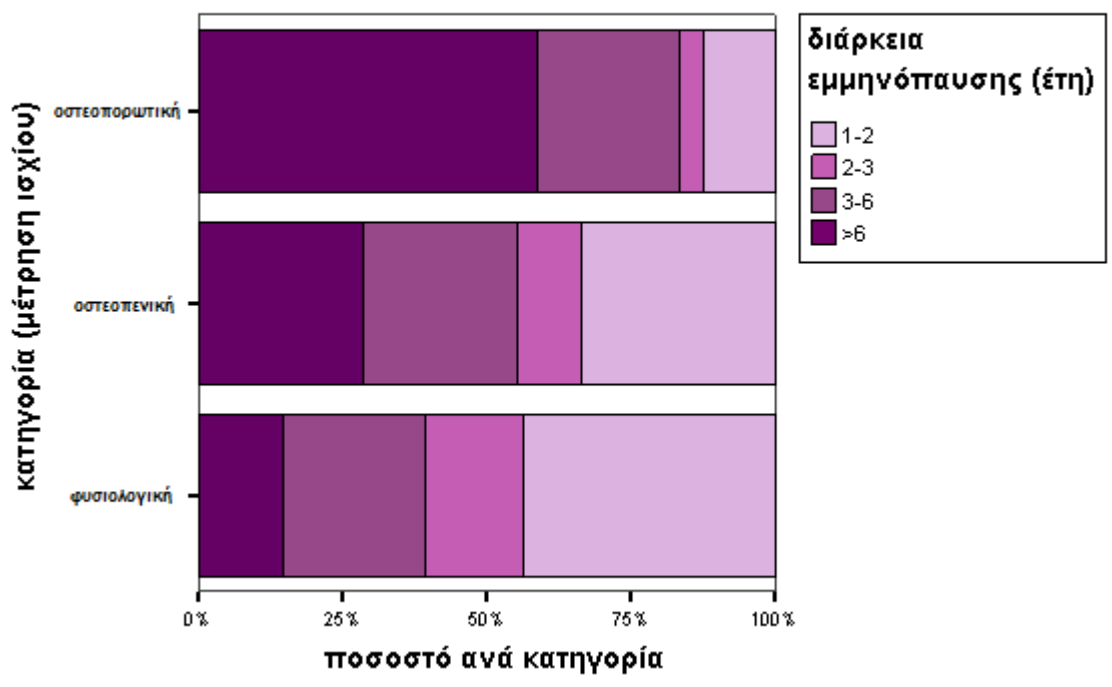
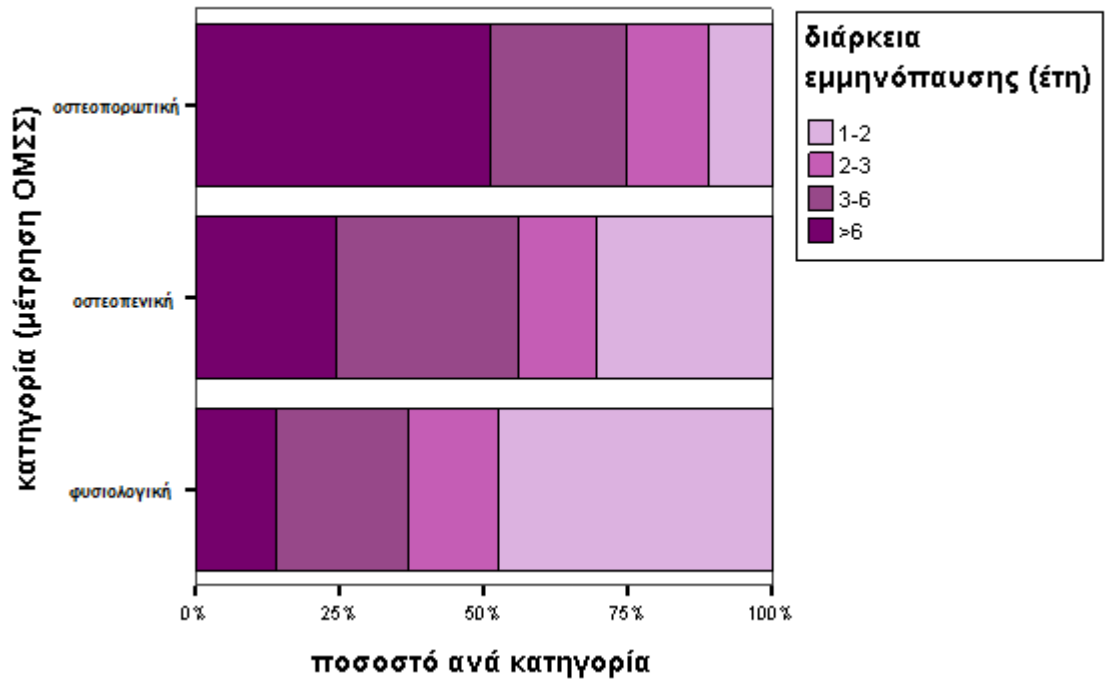
Γράφημα Π2. Θηκόγραμμα ηλικίας στην εμμηνόπαυση, ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



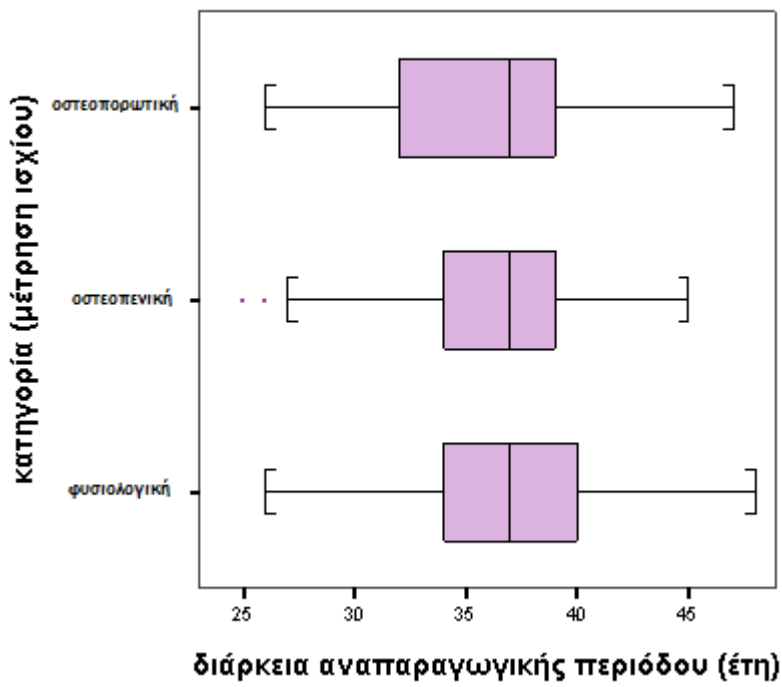
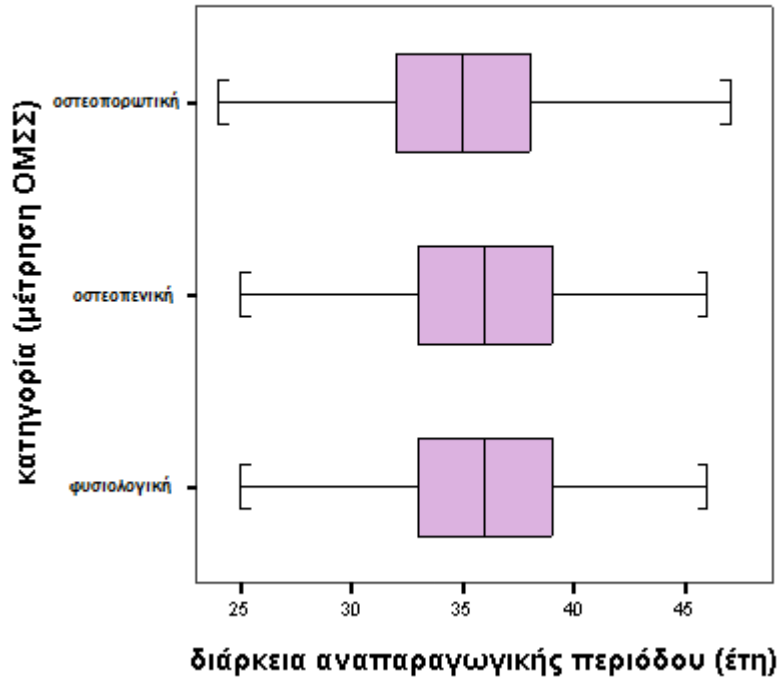
Γράφημα Π3. Θηκόγραμμα διάρκειας εμμηνόπαυσης, ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



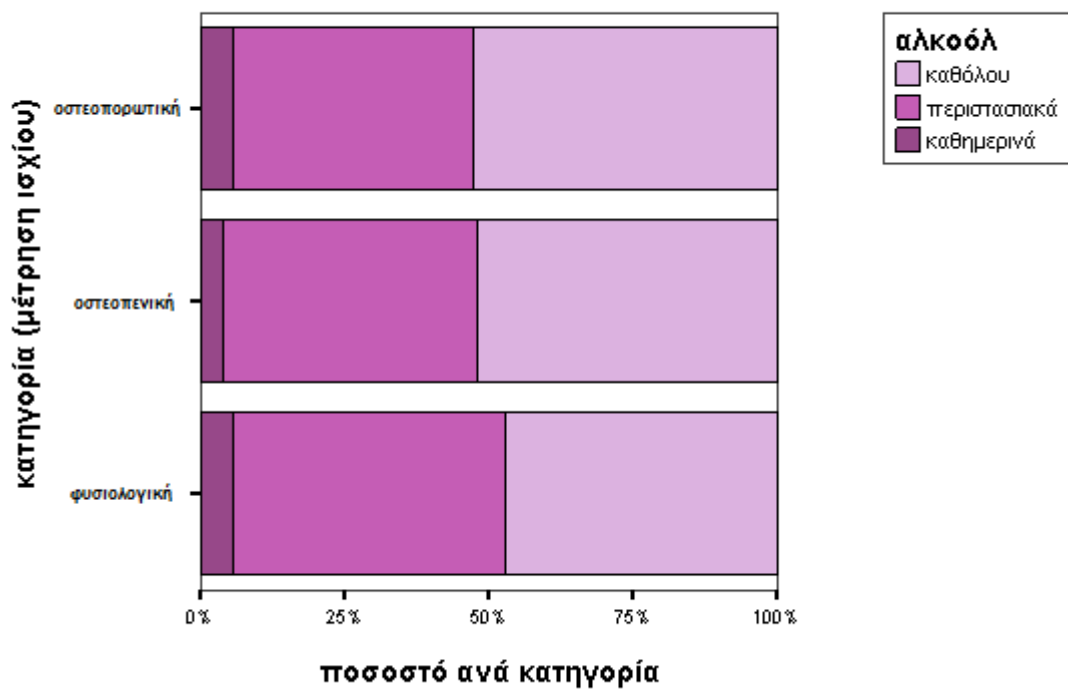
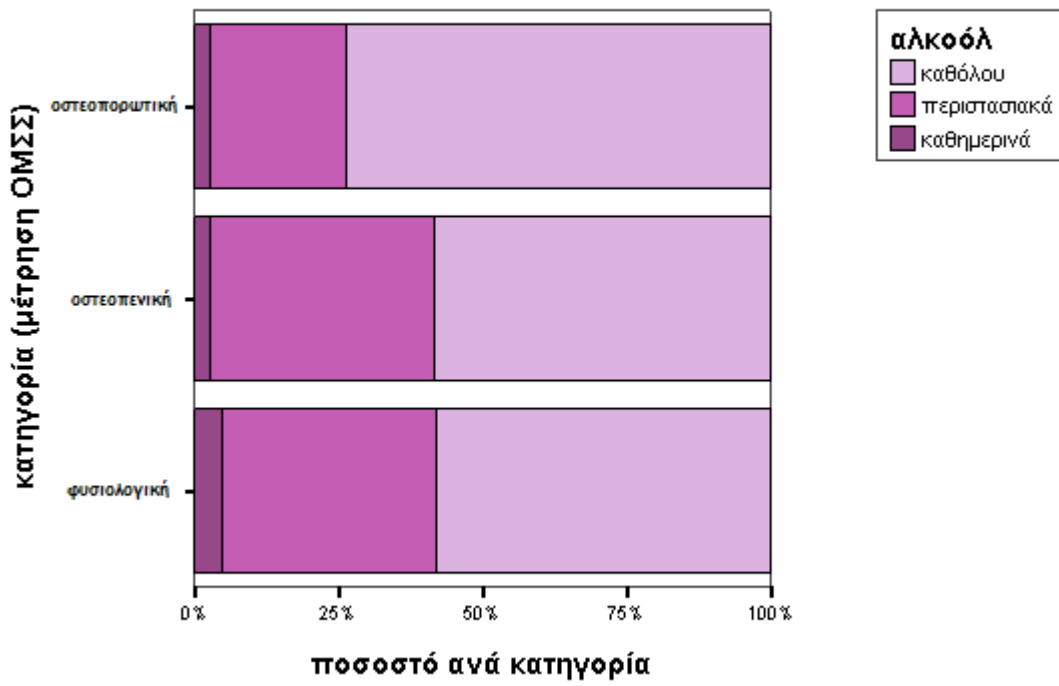
Γράφημα Π4. Συχνότητα διάρκειας εμμηνόπαυσης (κατηγορίες ετών), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



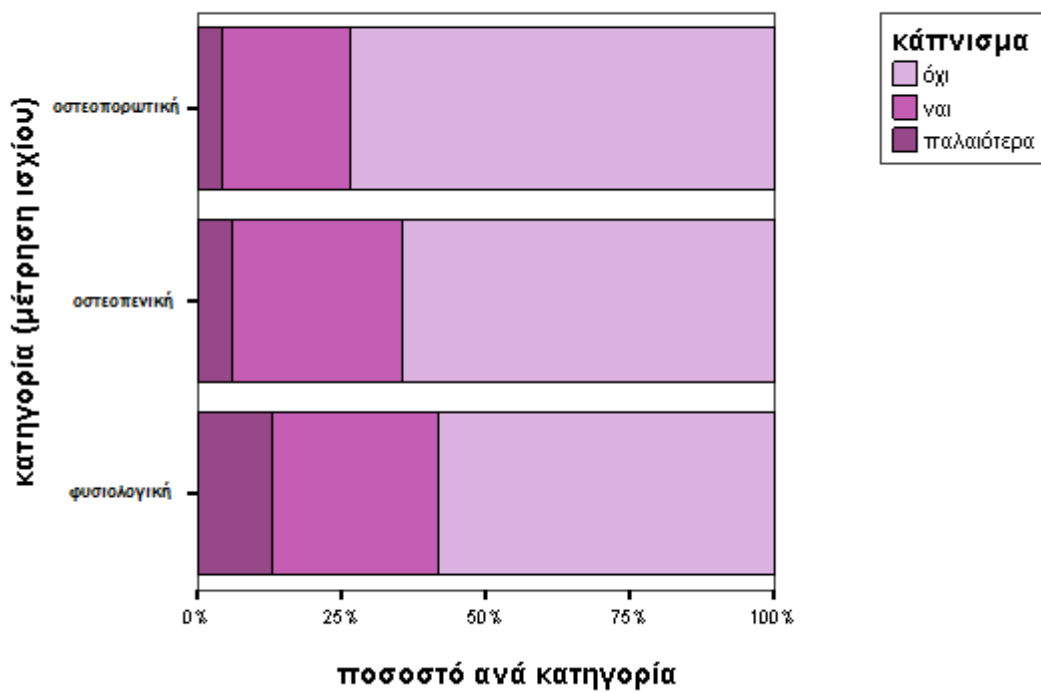
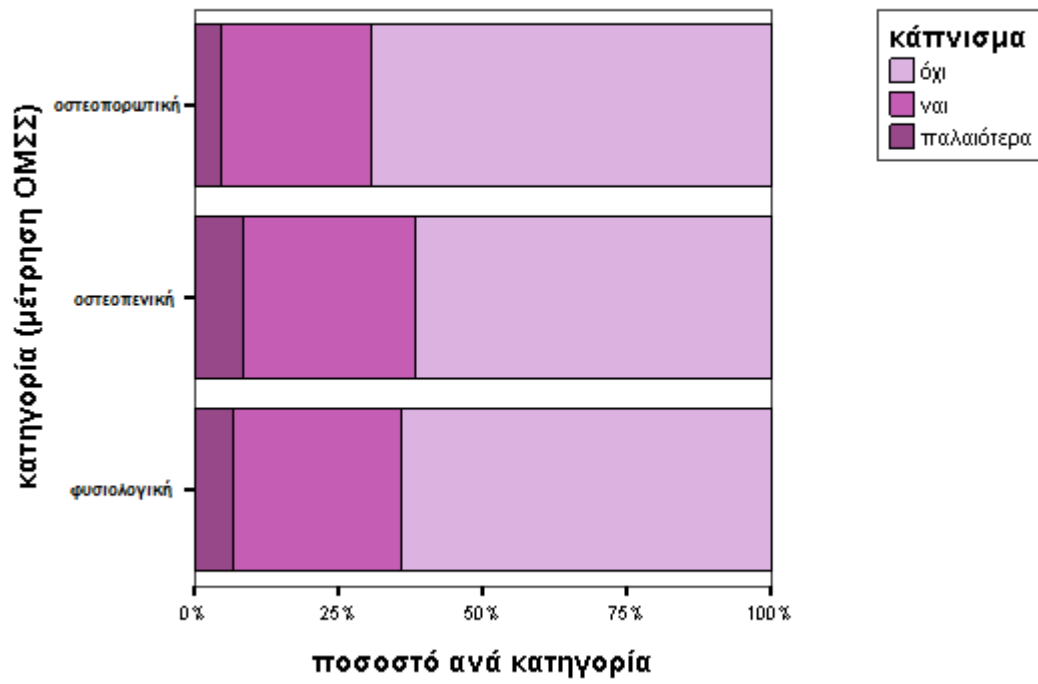
Γράφημα Π5. Θηκόγραμμα διάρκειας αναπαραγωγικής περιόδου, ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



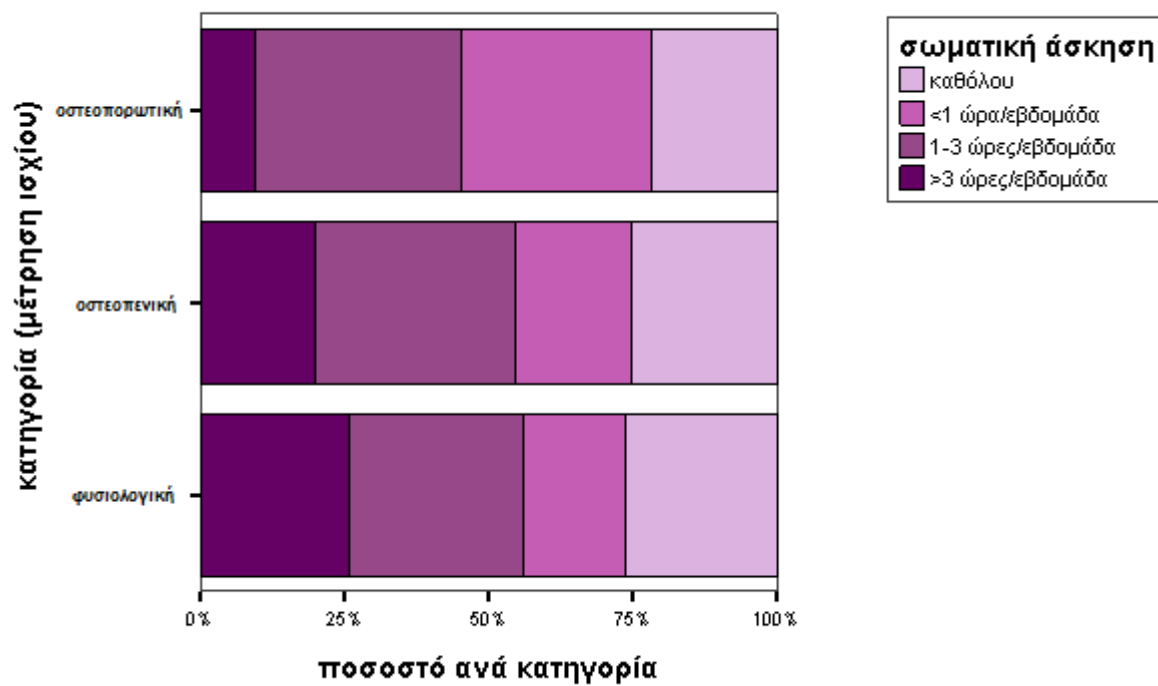
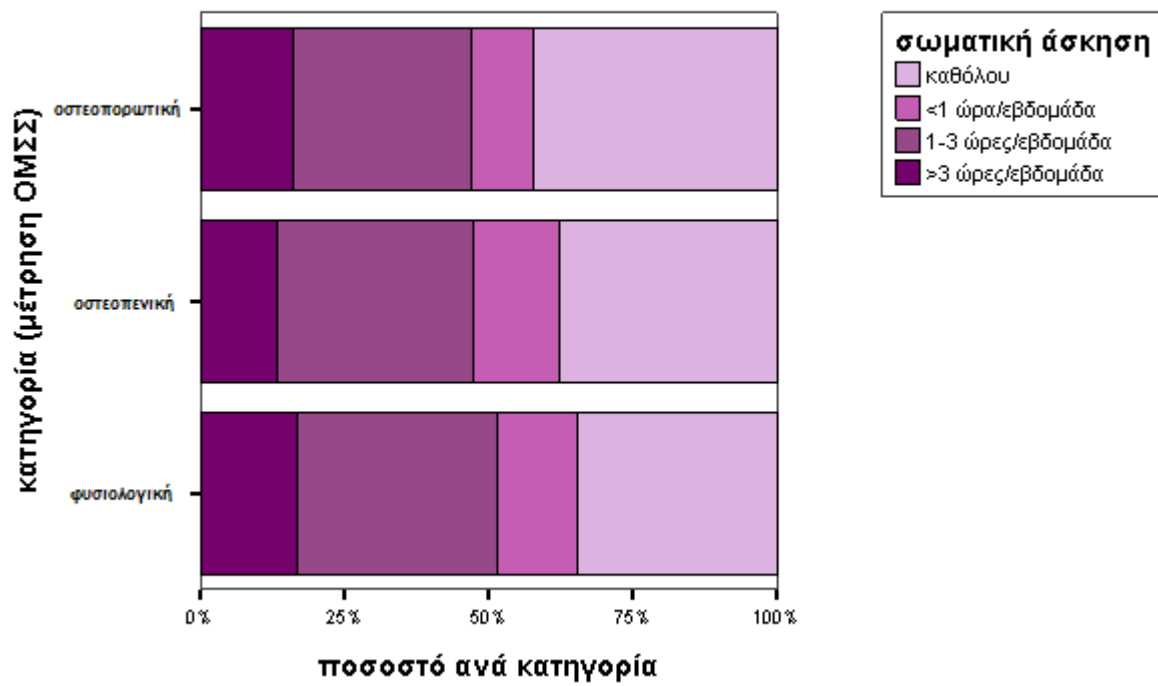
Γράφημα Π6. Συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ, ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



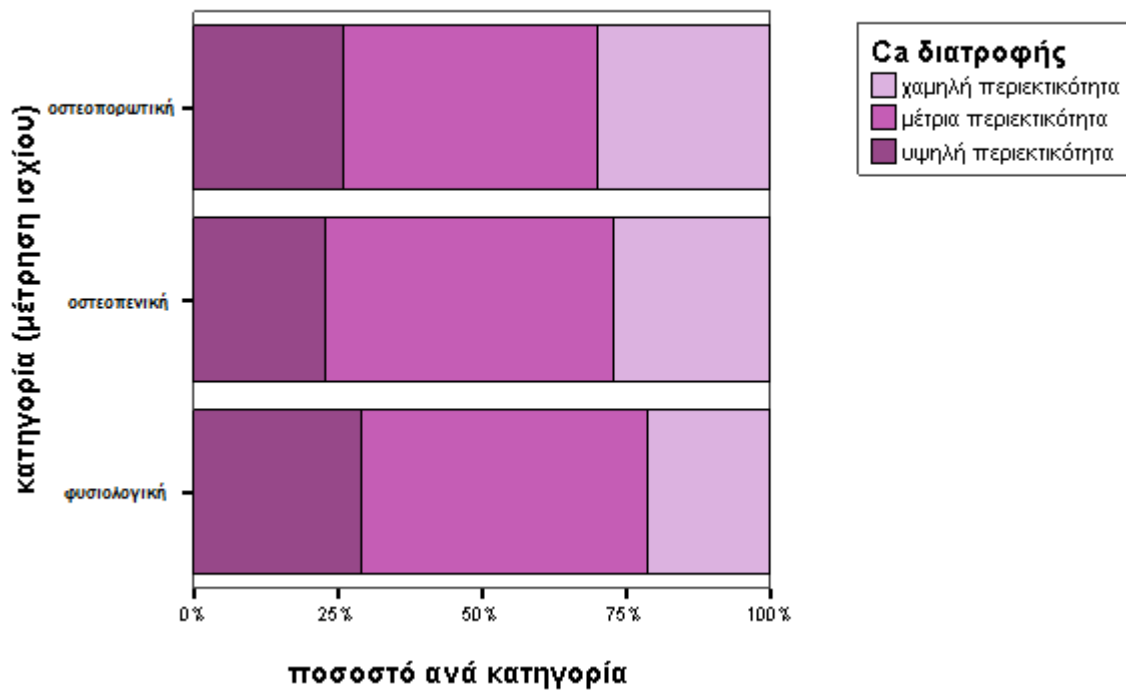
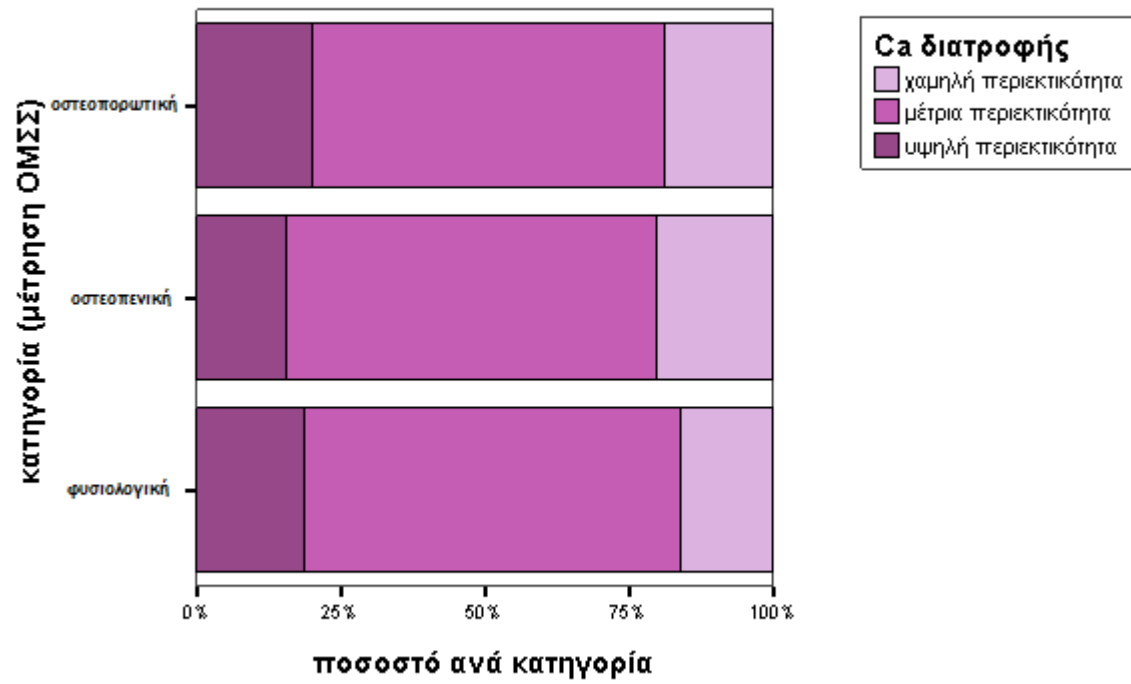
Γράφημα Π7. Συχνότητα καπνίσματος, ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



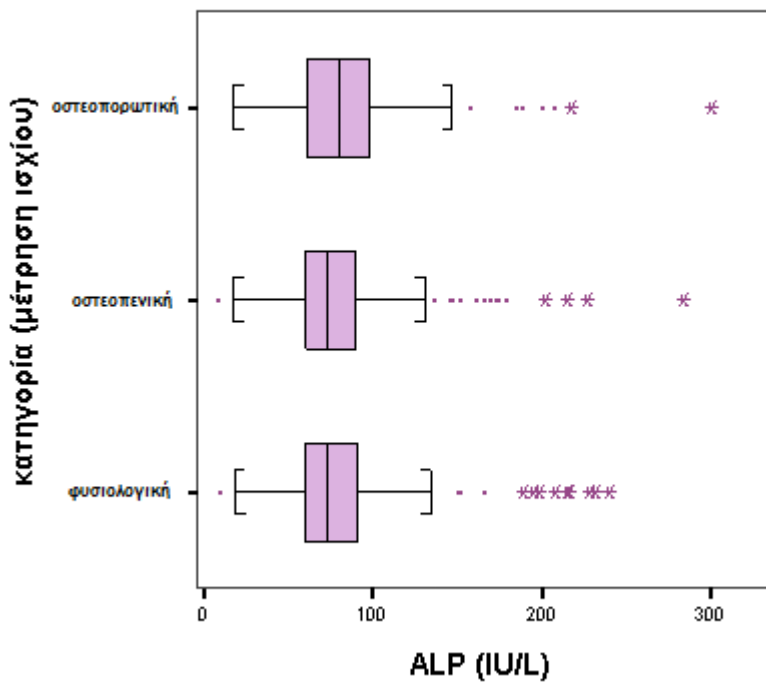
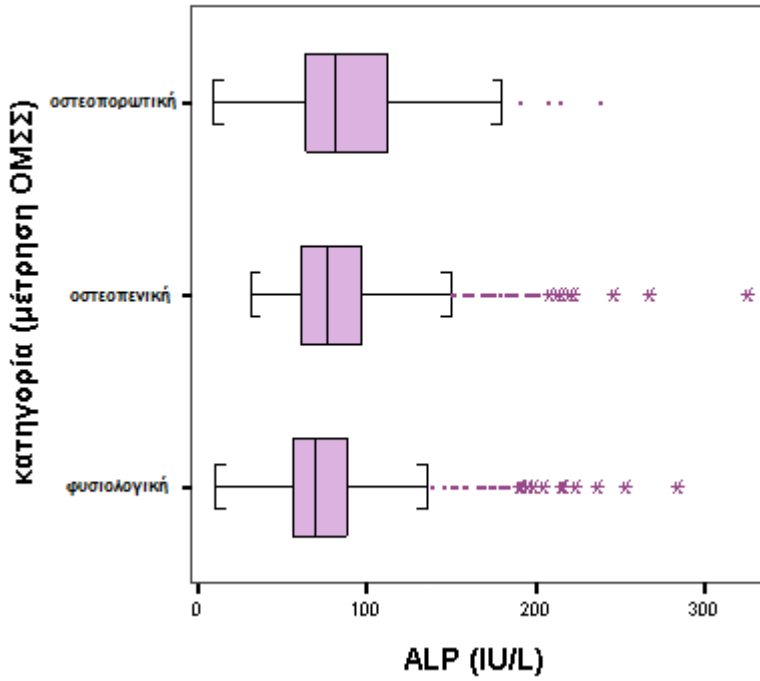
Γράφημα Π8. Συχνότητα σωματικής άσκησης, ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



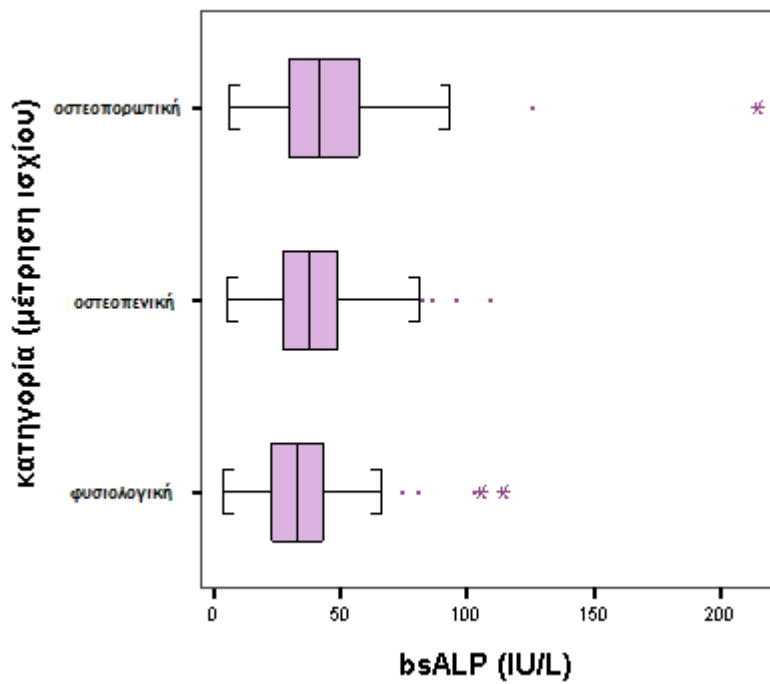
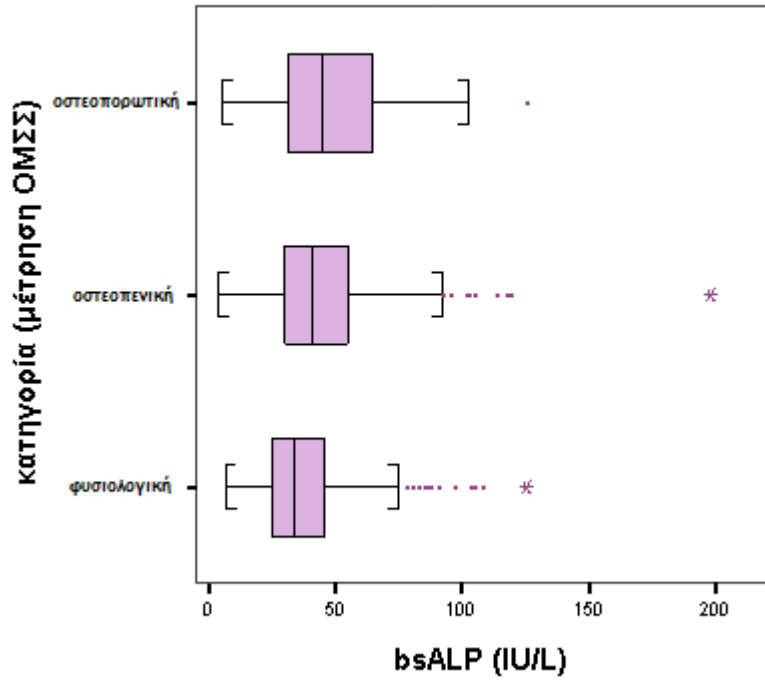
Γράφημα Π9. Περιεκτικότητα της καθημερινής διατροφής σε ασβέστιο (Ca), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



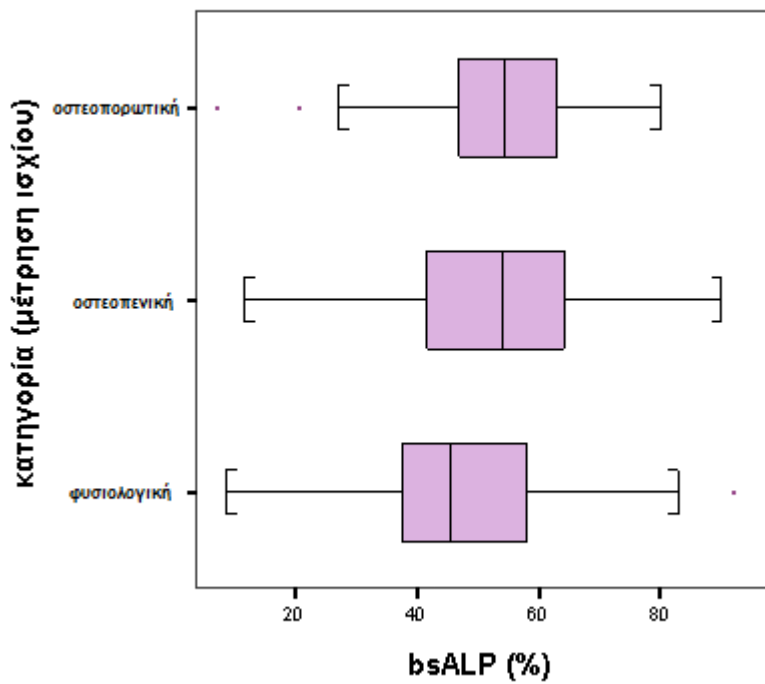
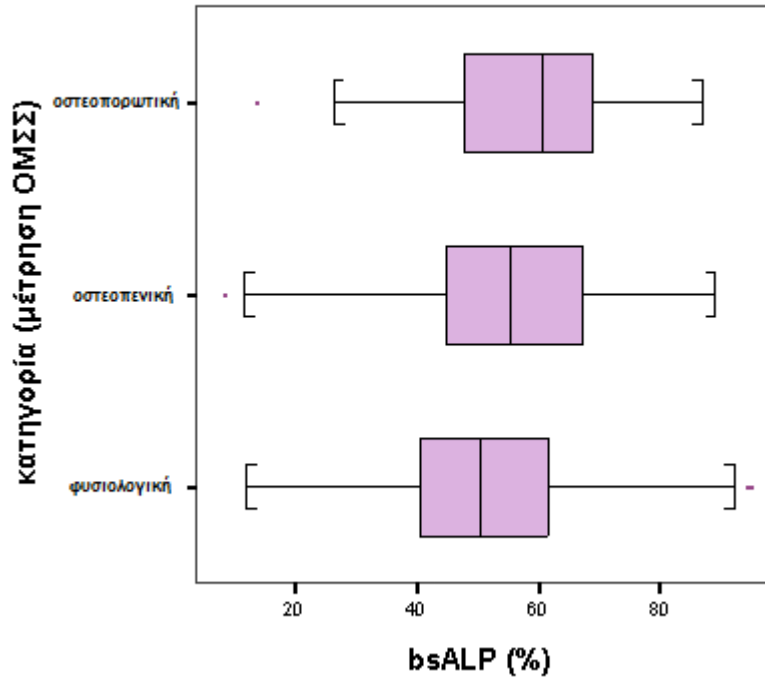
Γράφημα Π10. Θηκόγραμμα μετρήσεων αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) (IU/L), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



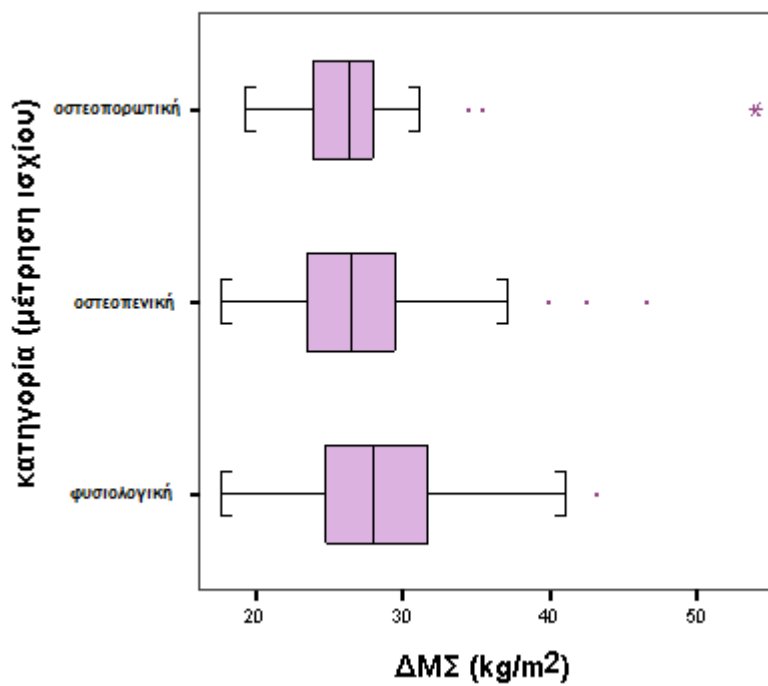
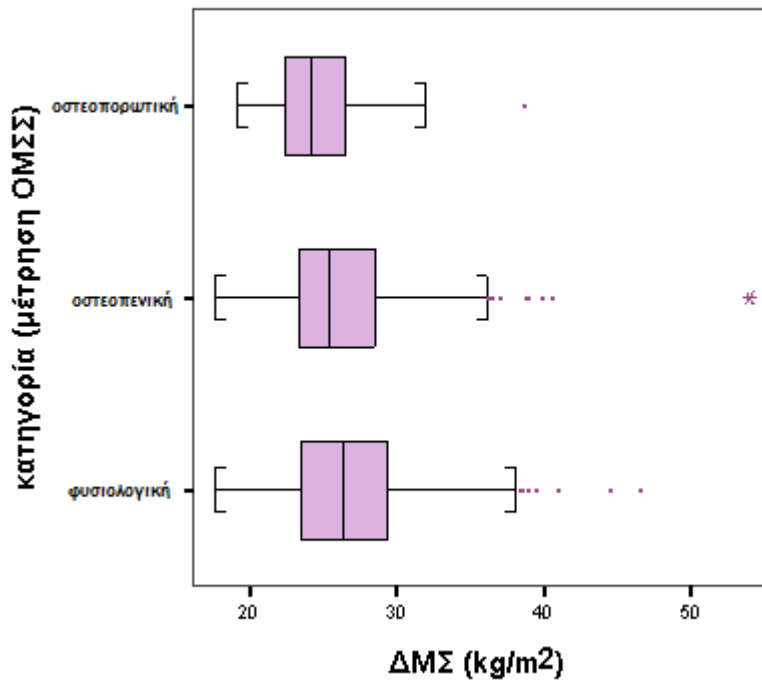
Γράφημα Π11. Θηκόγραμμα ποσοτικών μετρήσεων σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP) (IU/L), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



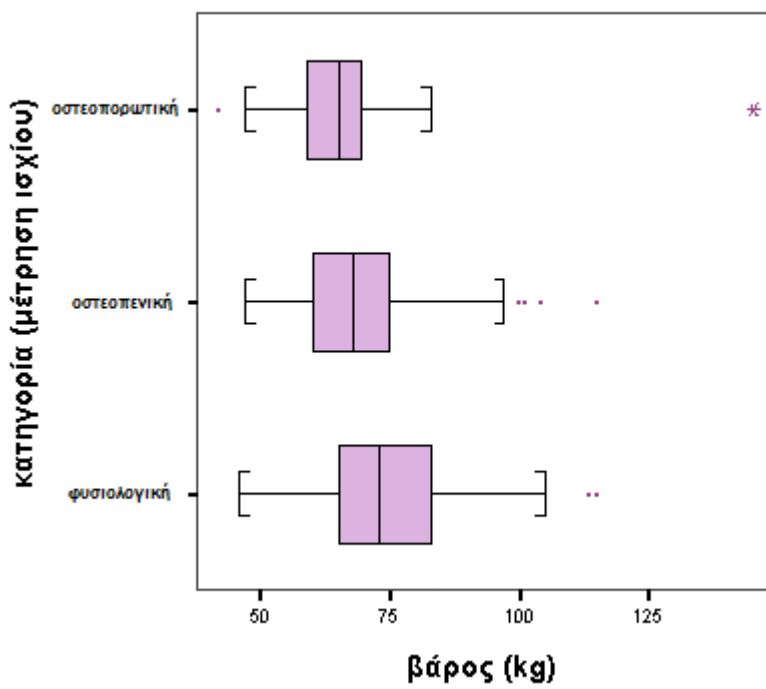
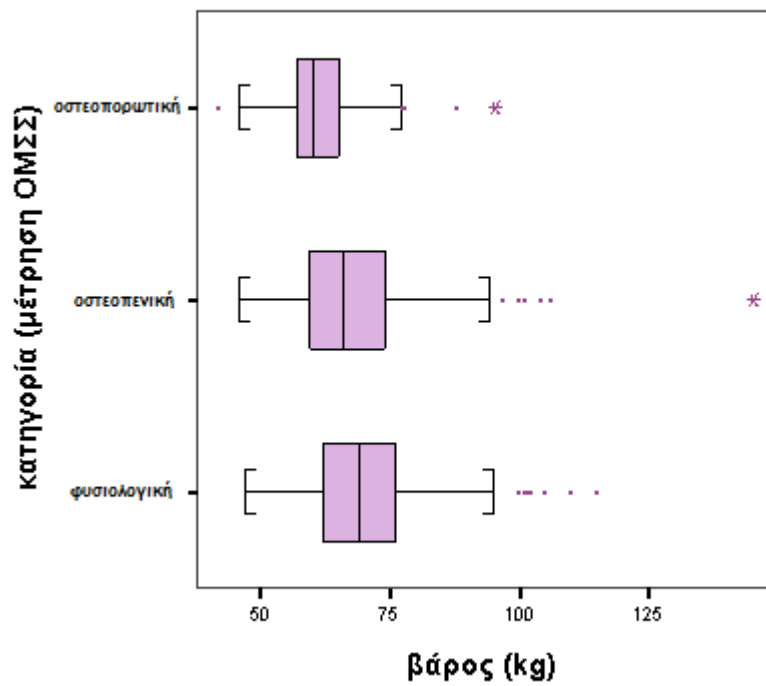
Γράφημα Π12. Θηκόγραμμα ποσοστιαίων μετρήσεων σκελετικής ισομορφής αλκαλικής φωσφατάσης (bsALP) (%), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



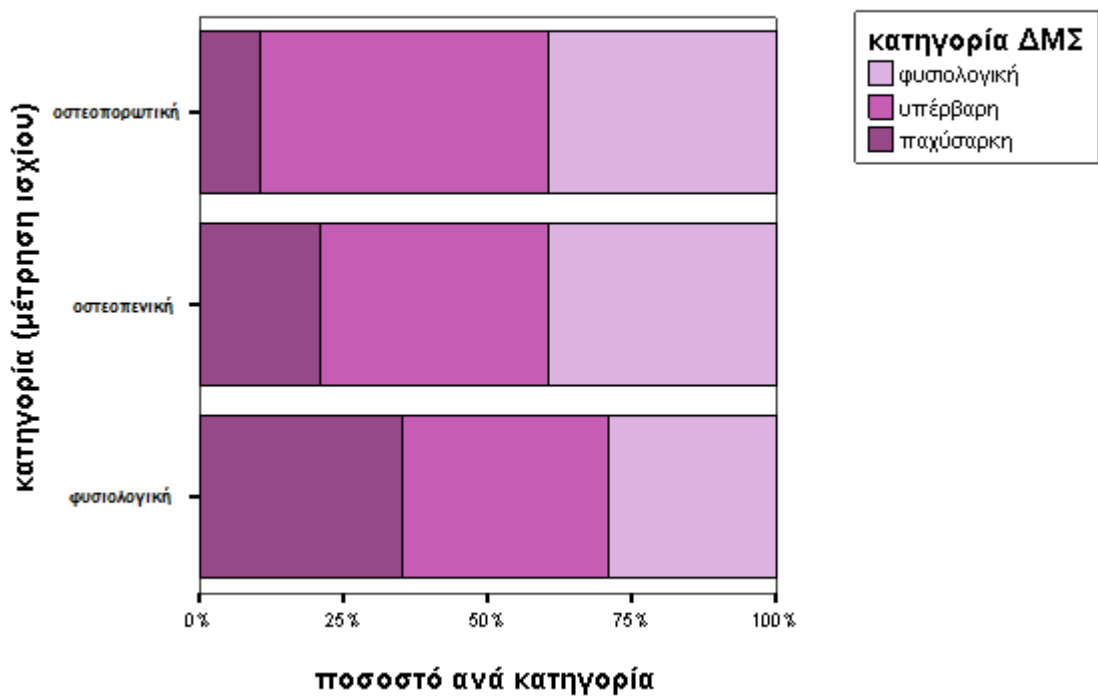
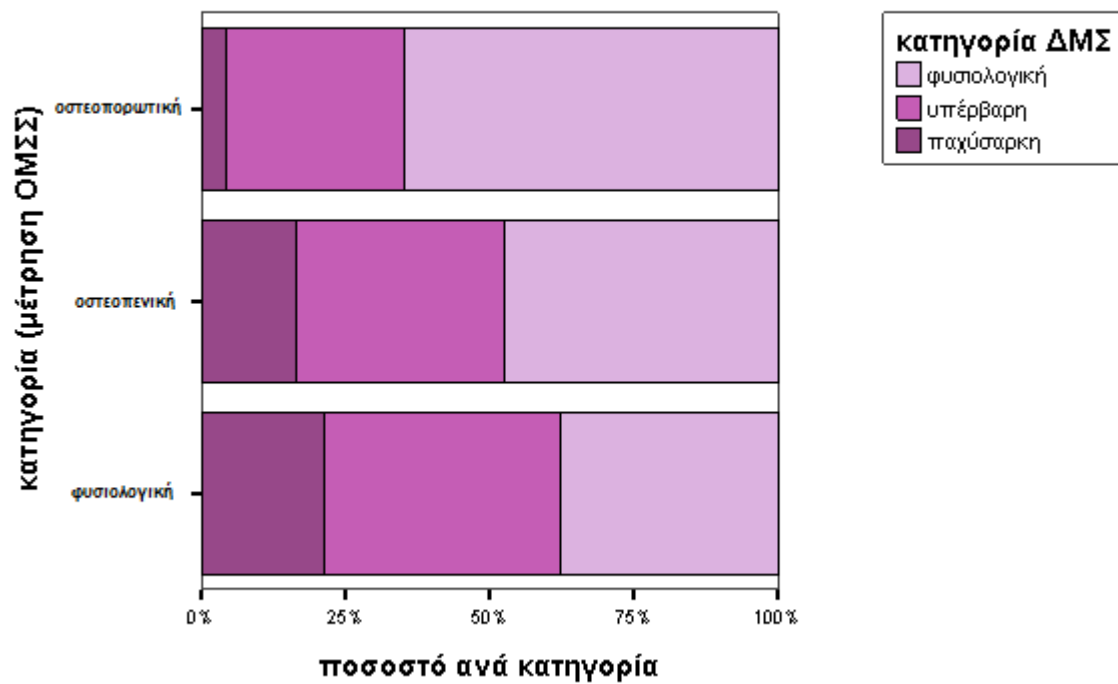
Γράφημα Π13. Θηκόγραμμα μετρήσεων Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (kg/m^2), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



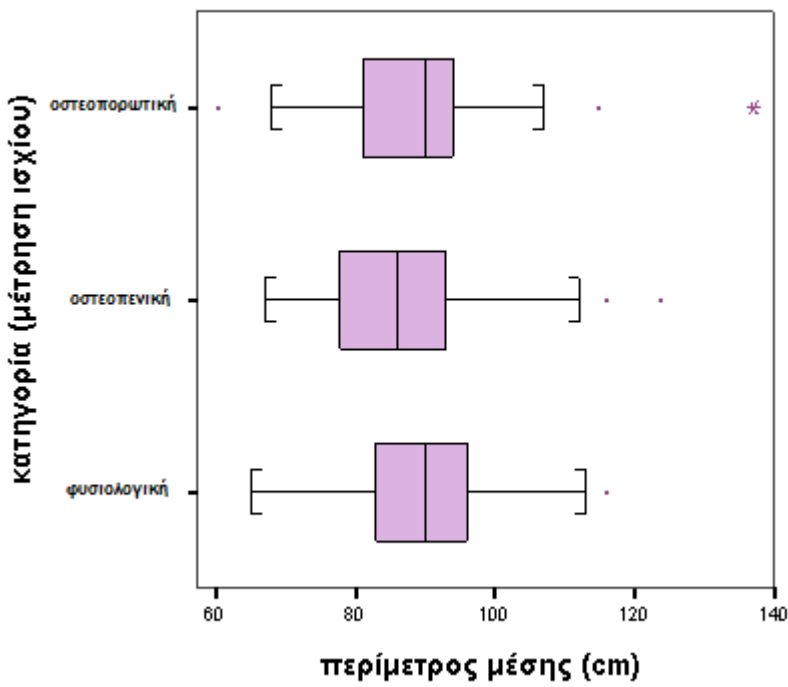
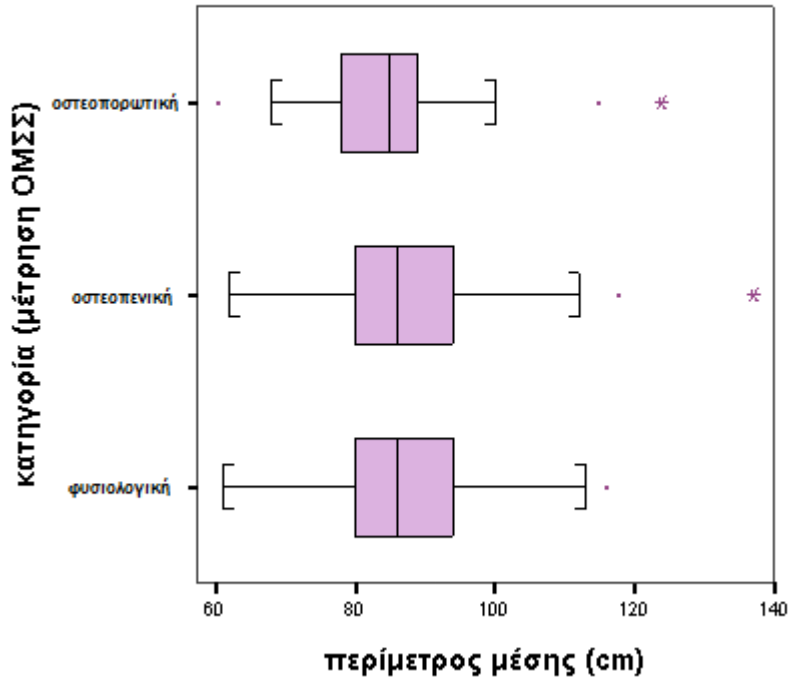
Γράφημα Π14. Θηκόγραμμα μετρήσεων σωματικού βάρους, ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



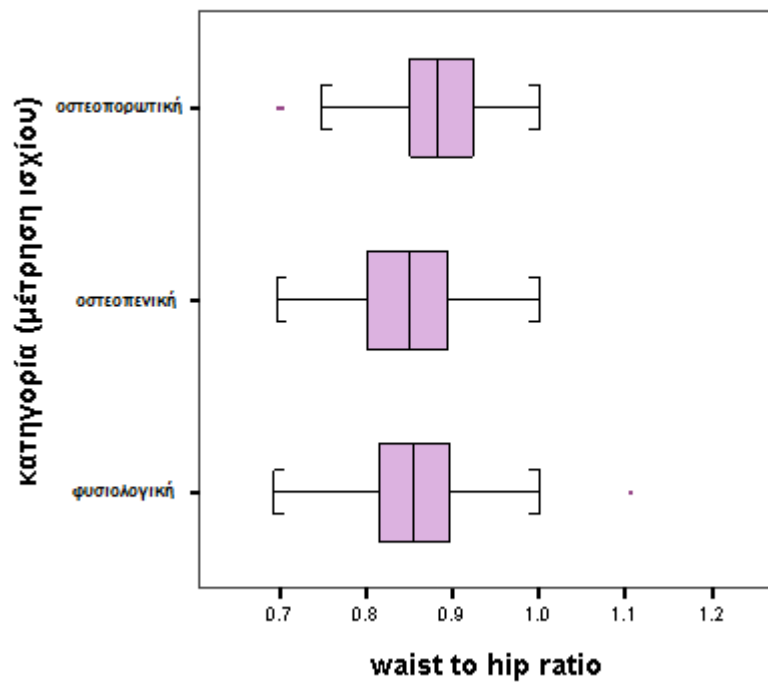
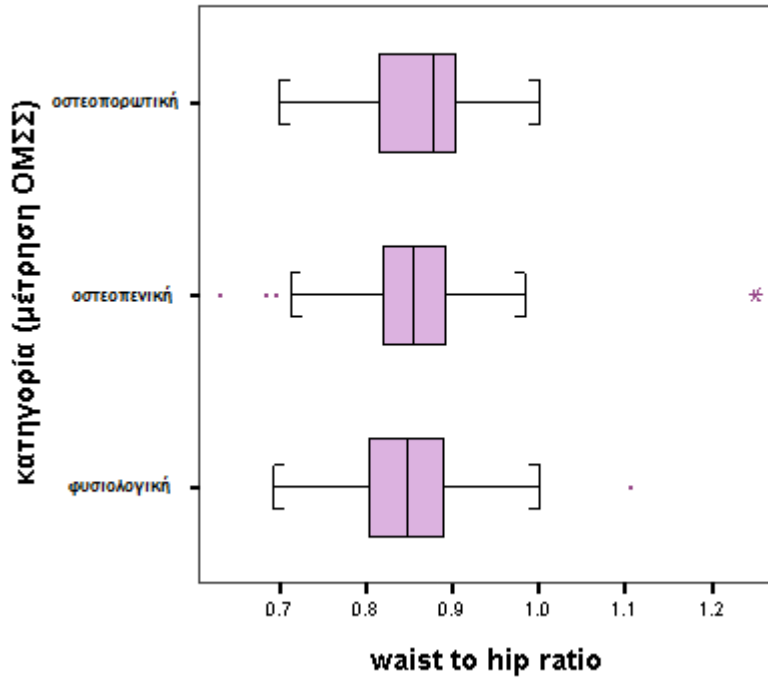
Γράφημα Π15. Συχνότητα κατηγορίας σωματικού βάρους, ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



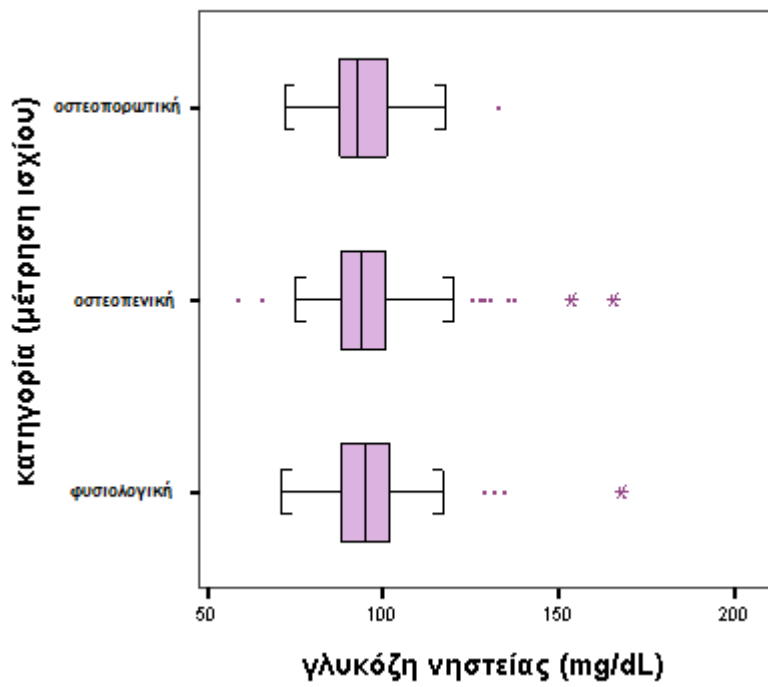
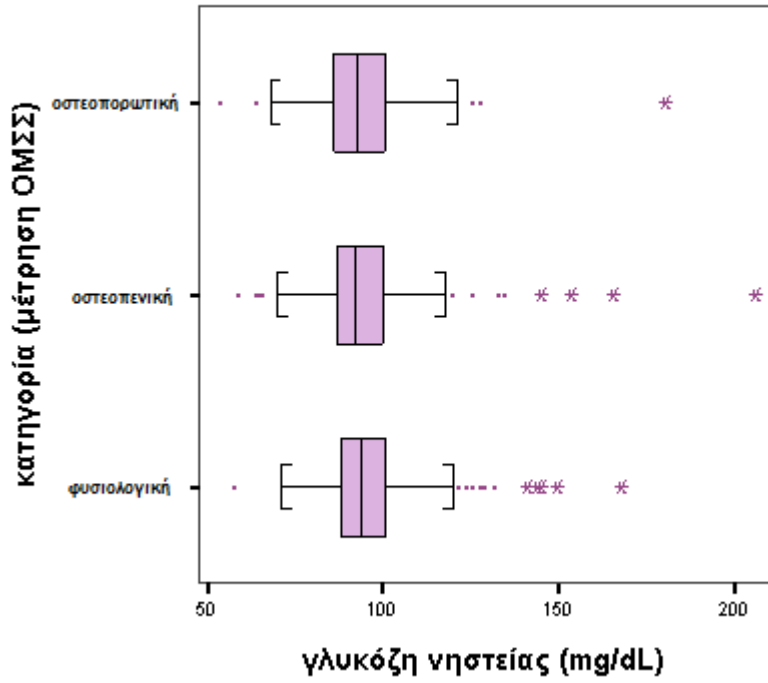
Γράφημα Π16. Θηκόγραμμα μετρήσεων περιμέτρου μέσης, ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



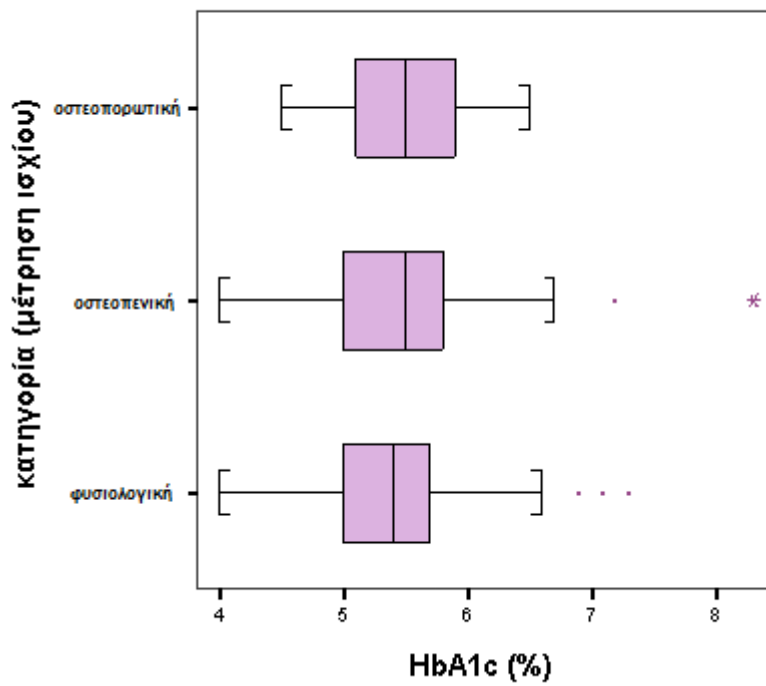
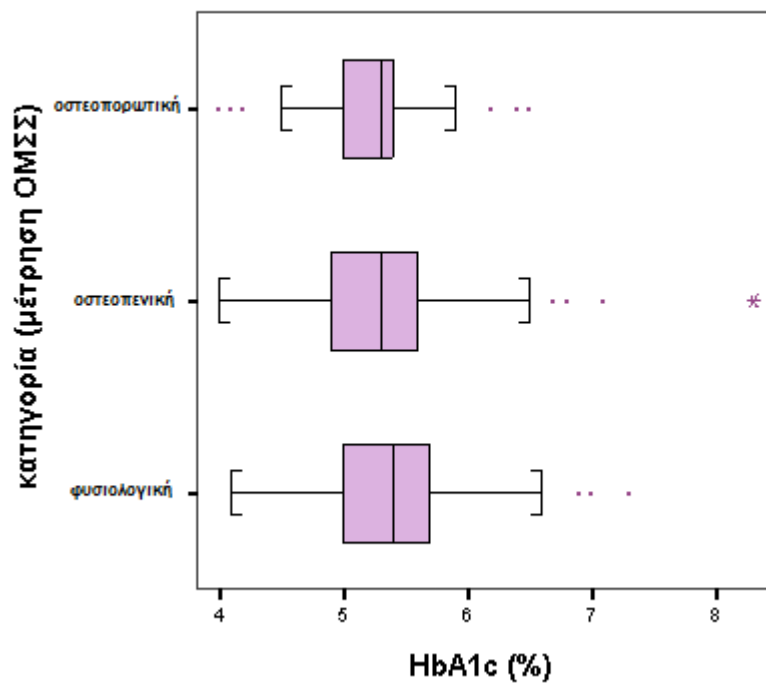
Γράφημα Π18. Θηκόγραμμα αναλογίας περιμέτρου μέσης / ισχίων (waist to hip ratio), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



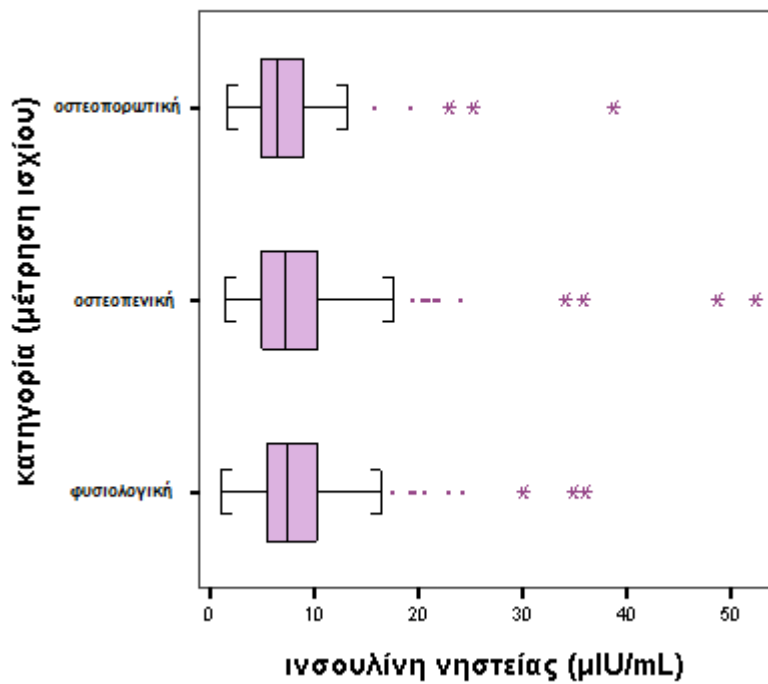
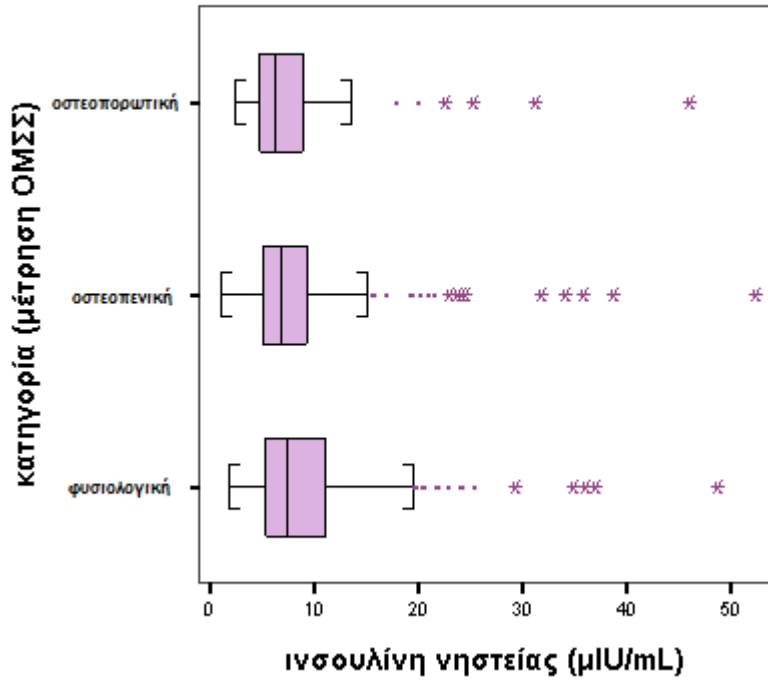
Γράφημα Π19. Θηκόγραμμα μετρήσεων γλυκόζης νηστείας (mg/dL), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



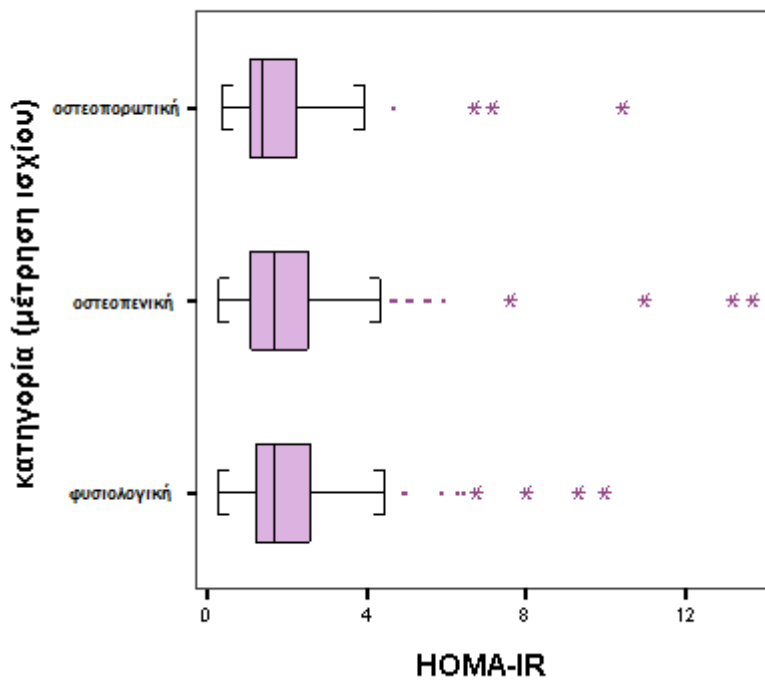
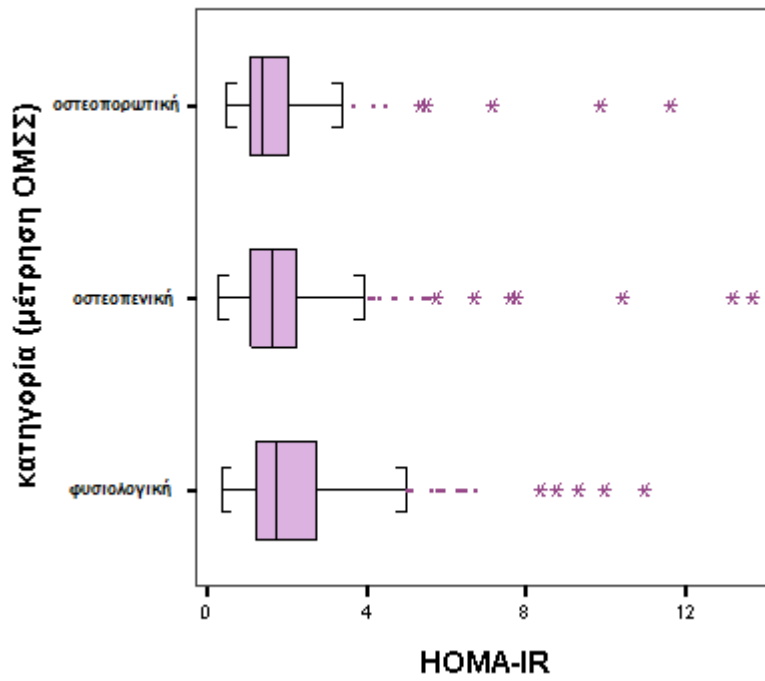
Γράφημα Π20. Θηκόγραμμα μετρήσεων HbA1c (%), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



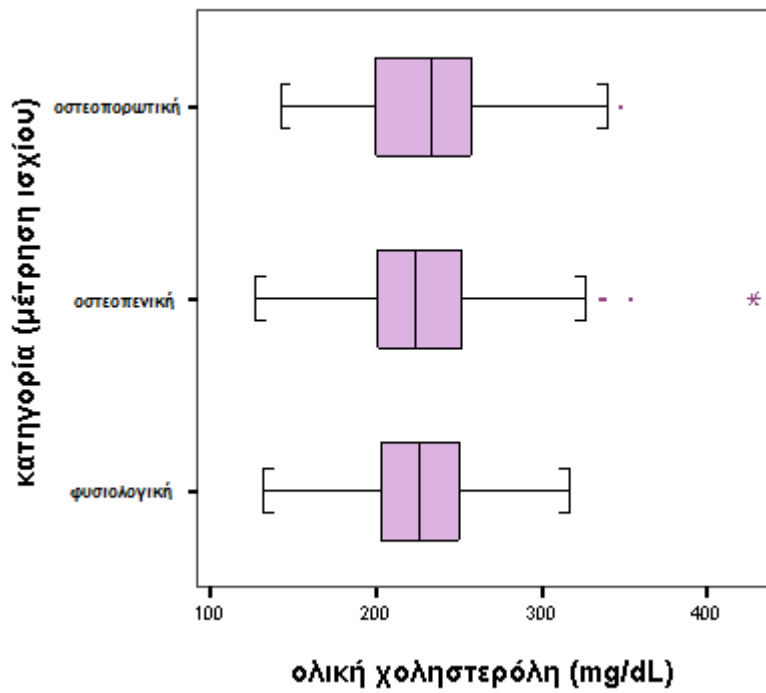
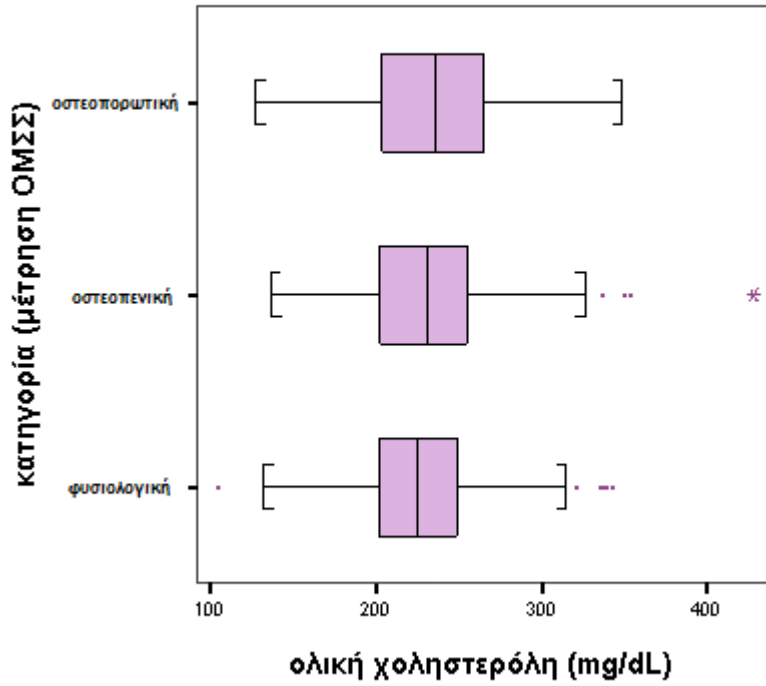
Γράφημα Π21. Θηκόγραμμα μετρήσεων ινσουλίνης νηστείας (μIU/mL), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



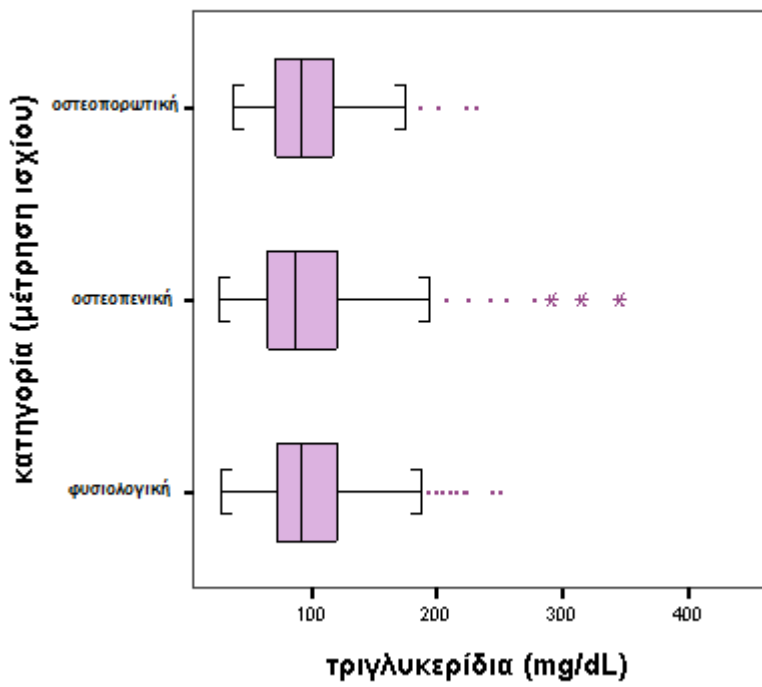
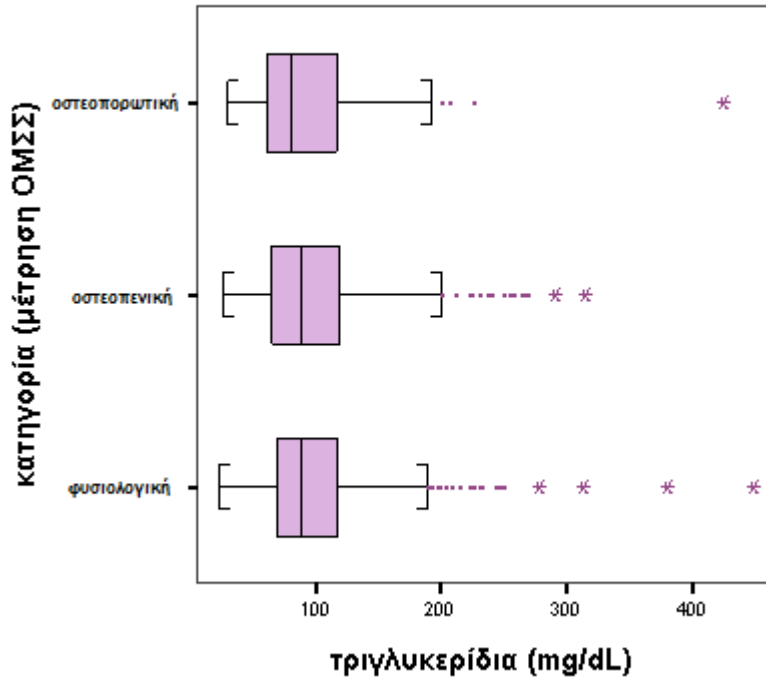
Γράφημα Π22. Θηκόγραμμα μετρήσεων HOMA-IR, ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



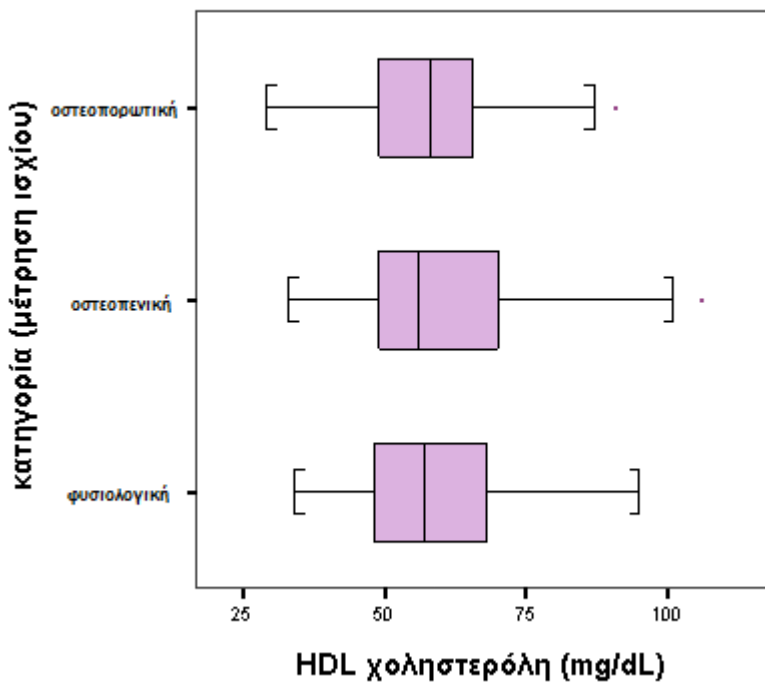
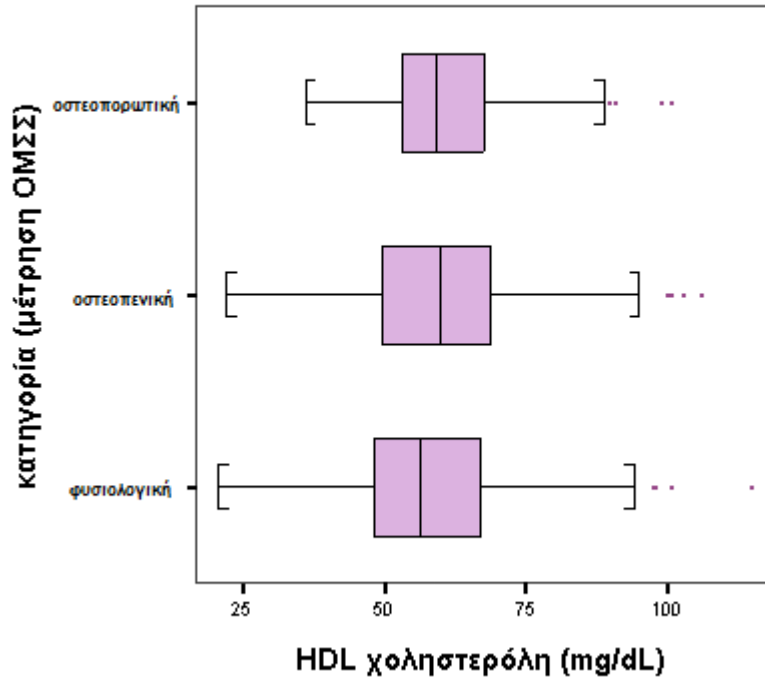
Γράφημα Π23. Θηκόγραμμα μετρήσεων ολικής χοληστερόλης (mg/dL), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



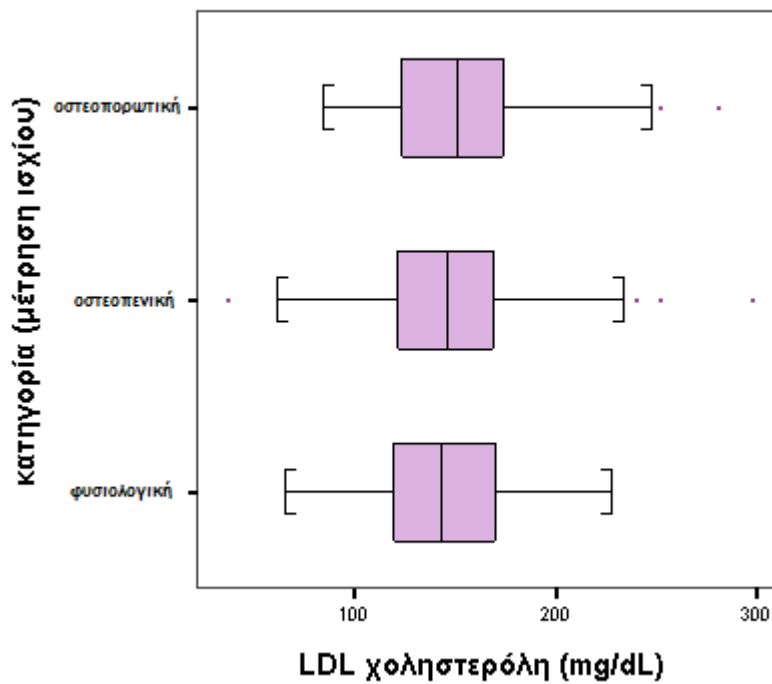
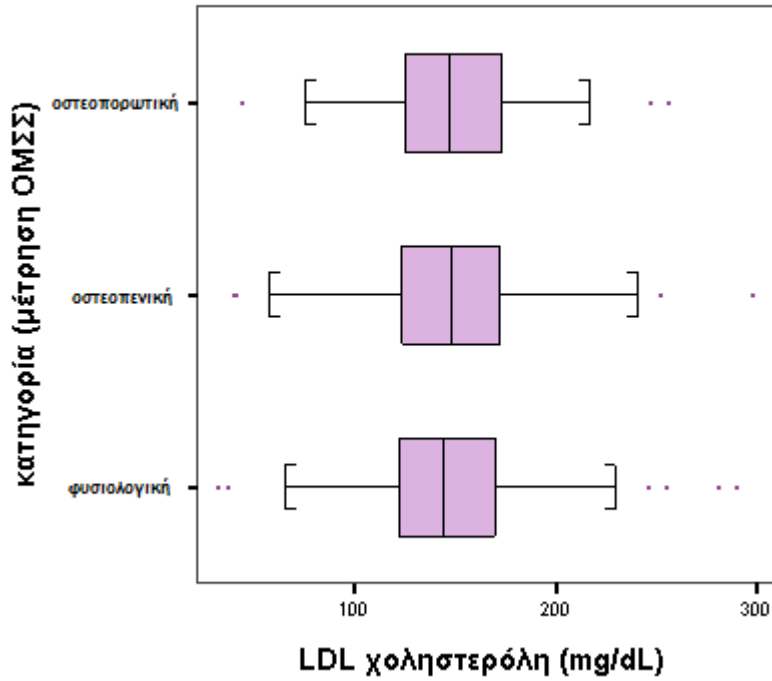
Γράφημα Π24. Θηκόγραμμα μετρήσεων τριγλυκεριδίων (mg/dL), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



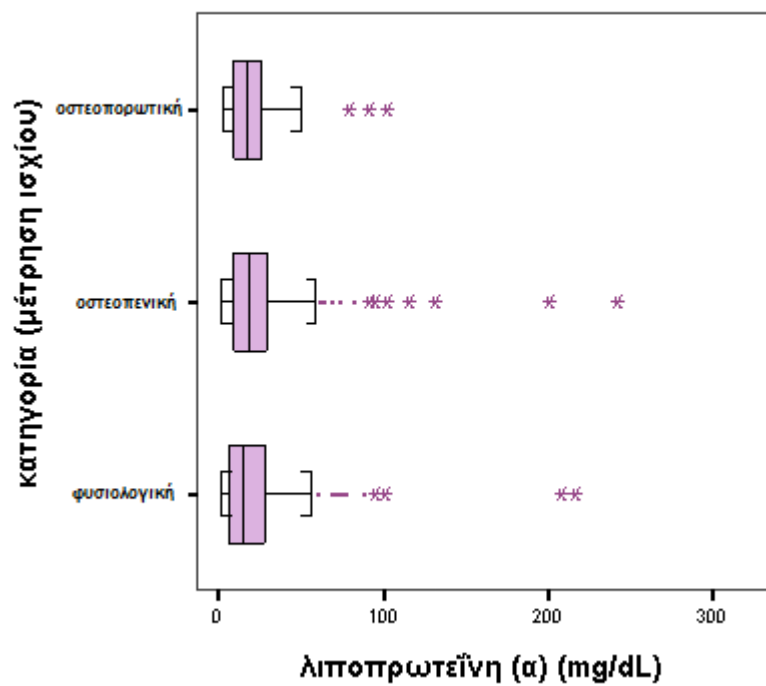
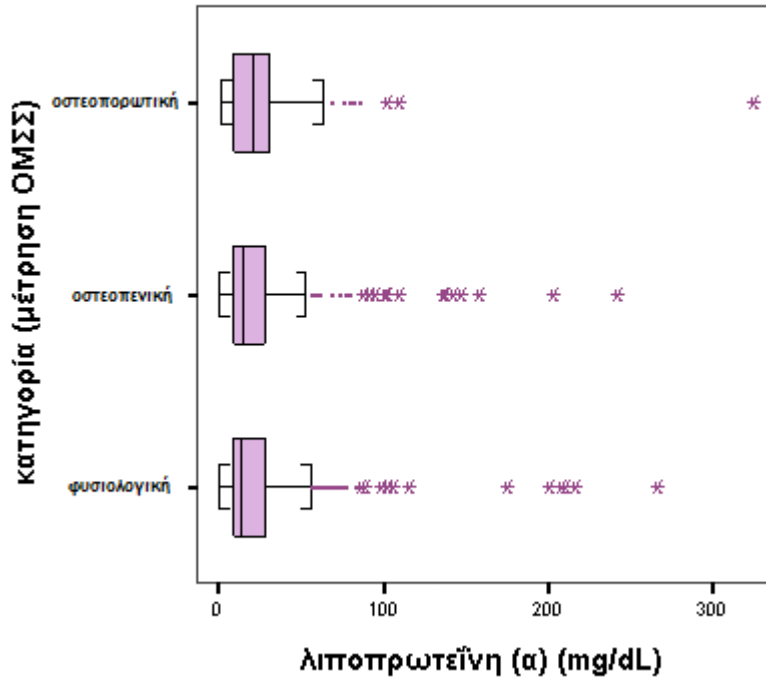
Γράφημα Π25. Θηκόγραμμα μετρήσεων HDL χοληστερόλης (mg/dL), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



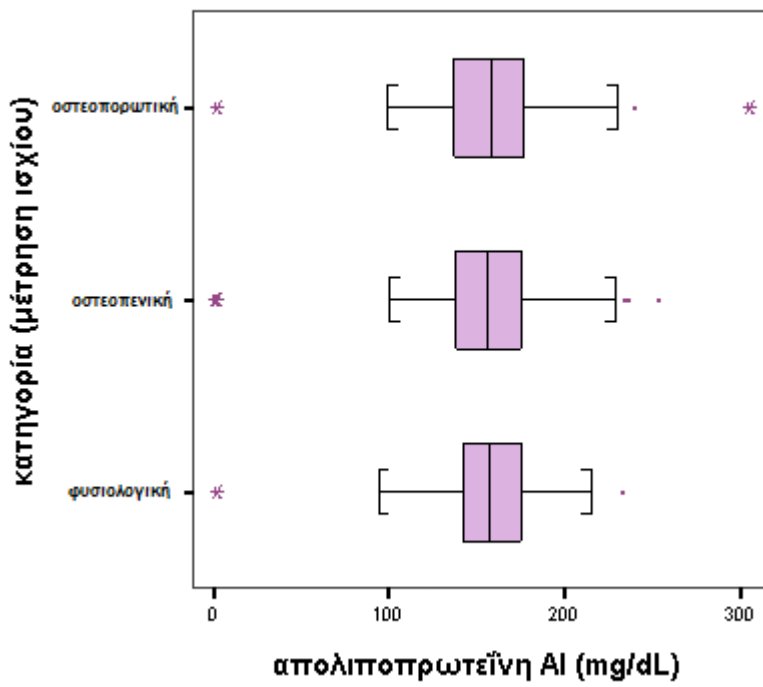
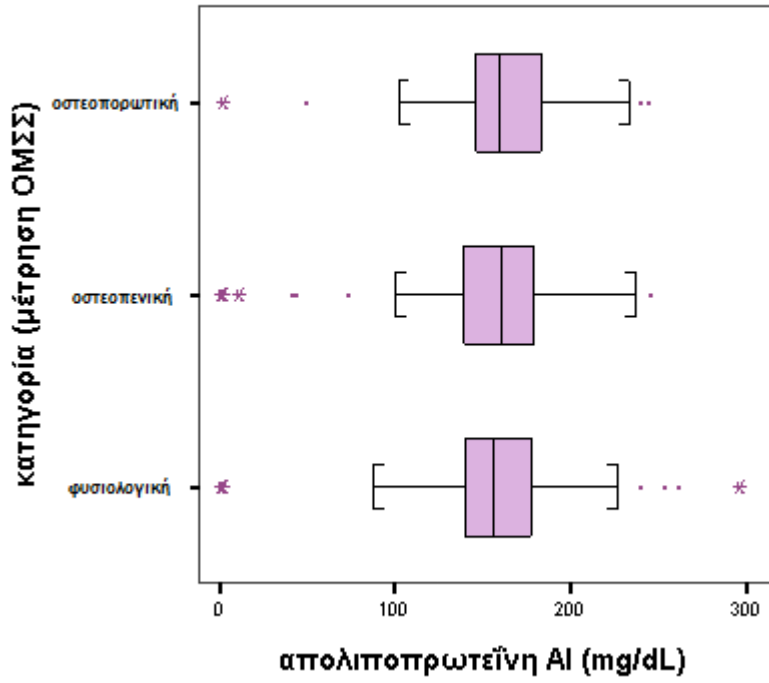
Γράφημα Π26. Θηκόγραμμα μετρήσεων LDL χοληστερόλης (mg/dL), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



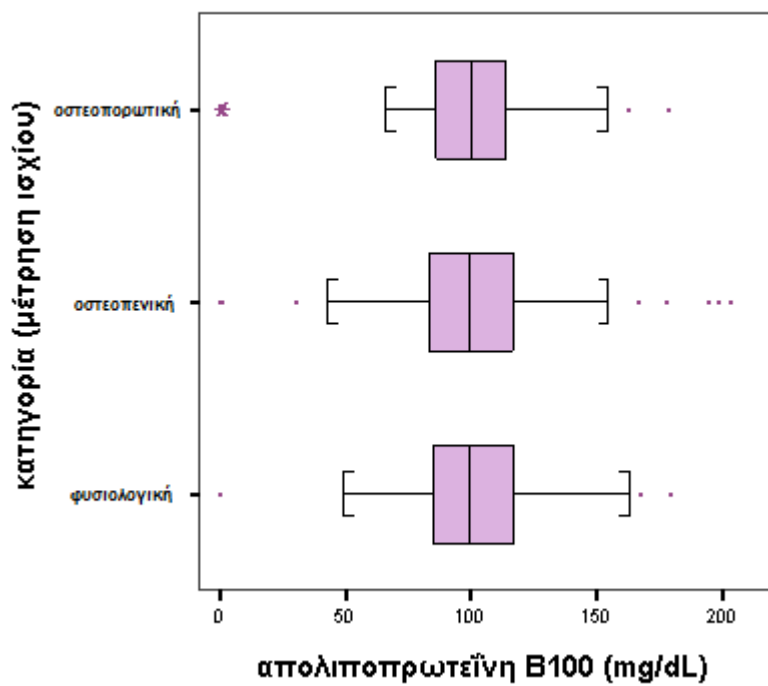
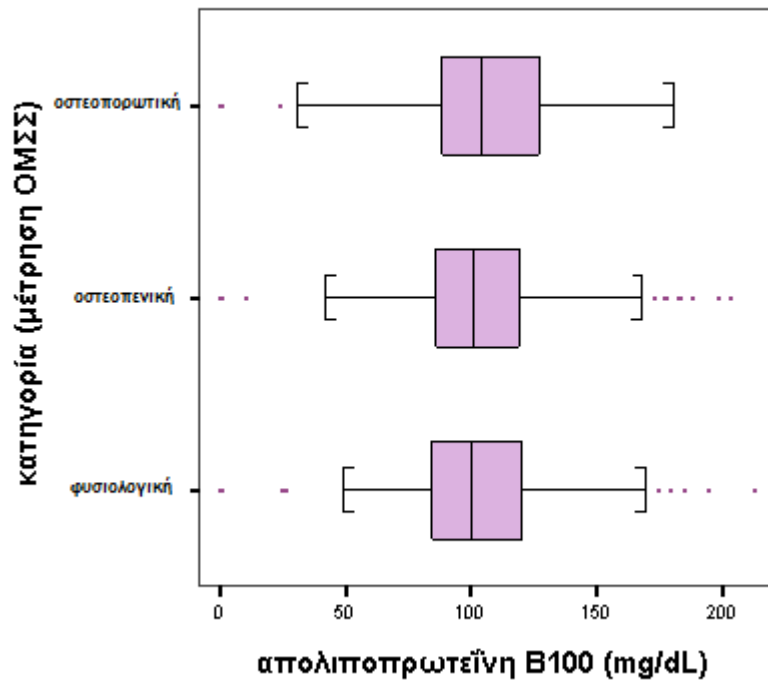
Γράφημα Π27. Θηκόγραμμα μετρήσεων λιποπρωτεΐνης (α) (mg/dL), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



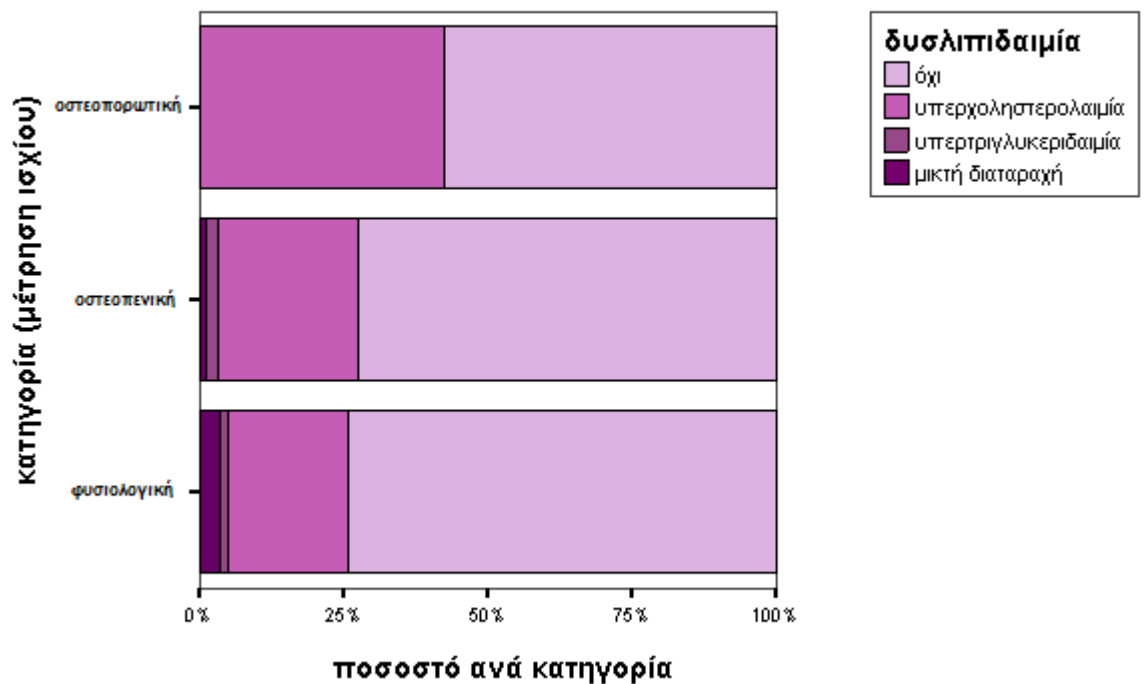
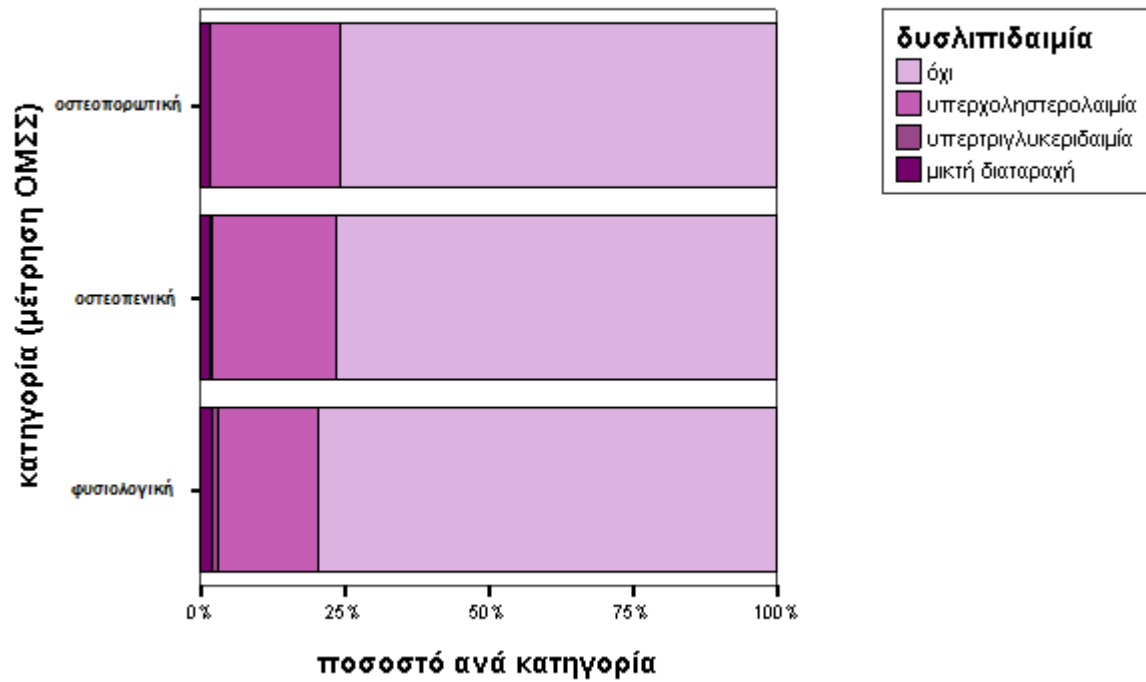
Γράφημα Π28. Θηκόγραμμα μετρήσεων απολιποπρωτεΐνης AI (mg/dL), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



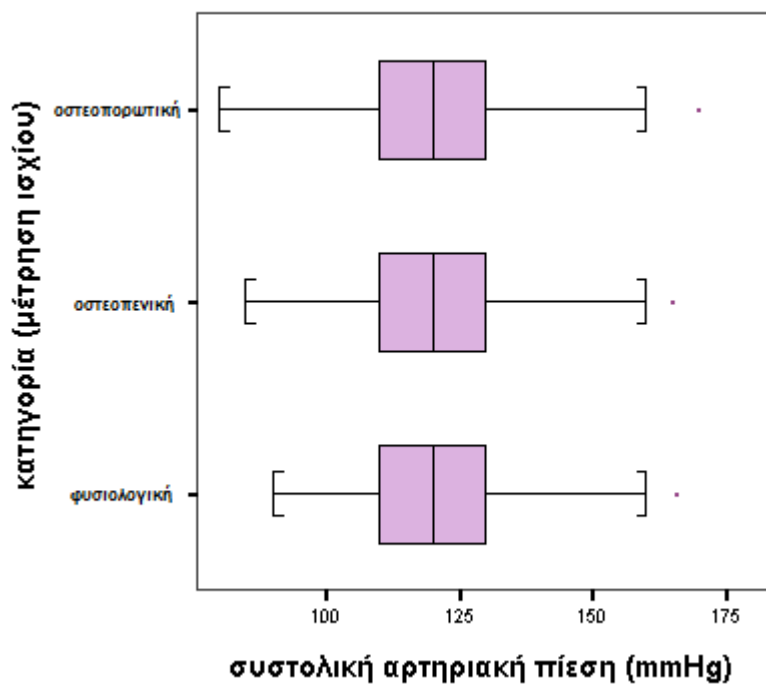
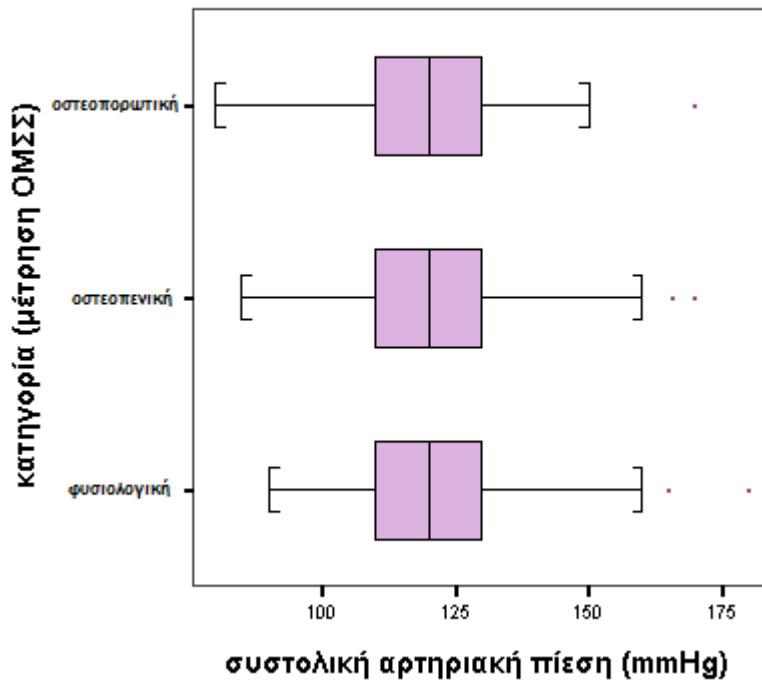
Γράφημα Π29. Θηκόγραμμα μετρήσεων απολιποπρωτεΐνης Β100 (mg/dL), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



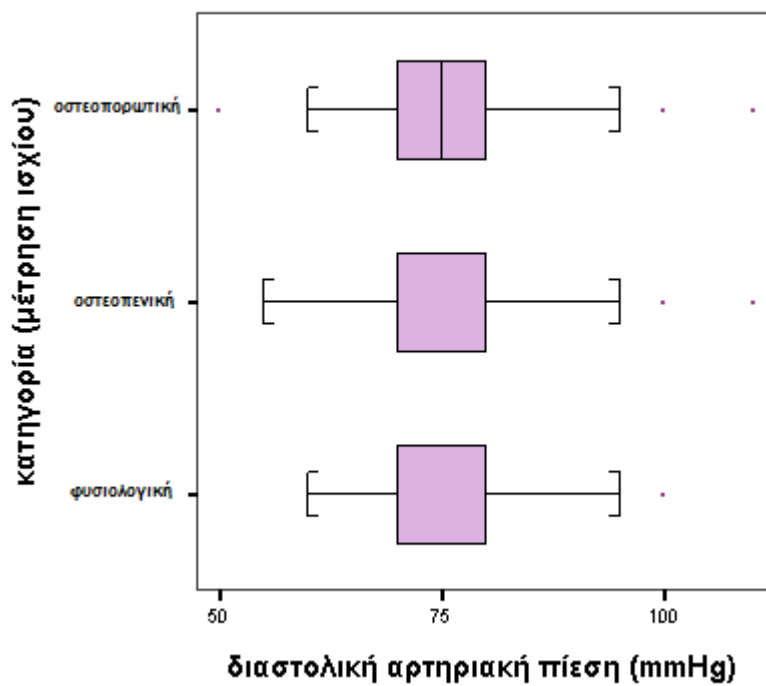
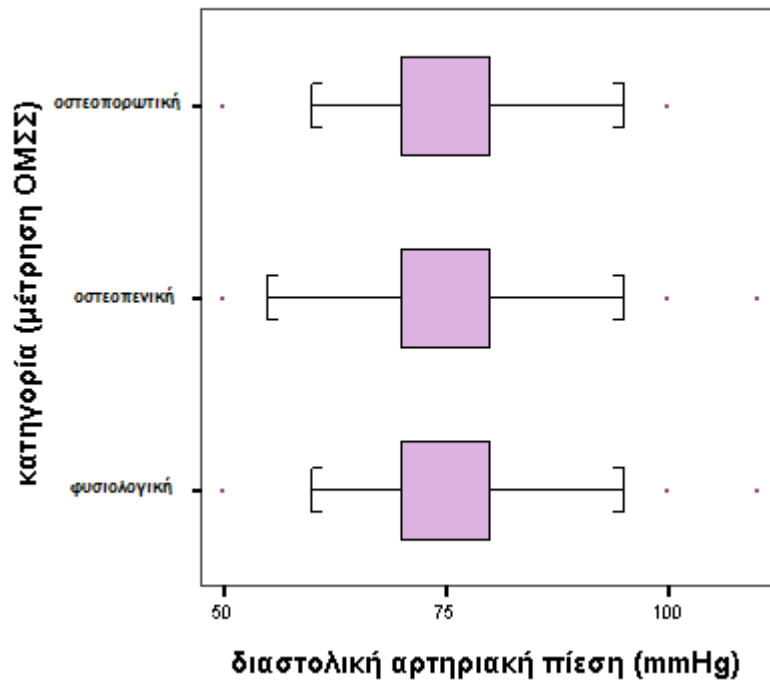
Γράφημα Π30. Συχνότητα και είδος ιστορικού δυσλιπιδαιμίας, ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



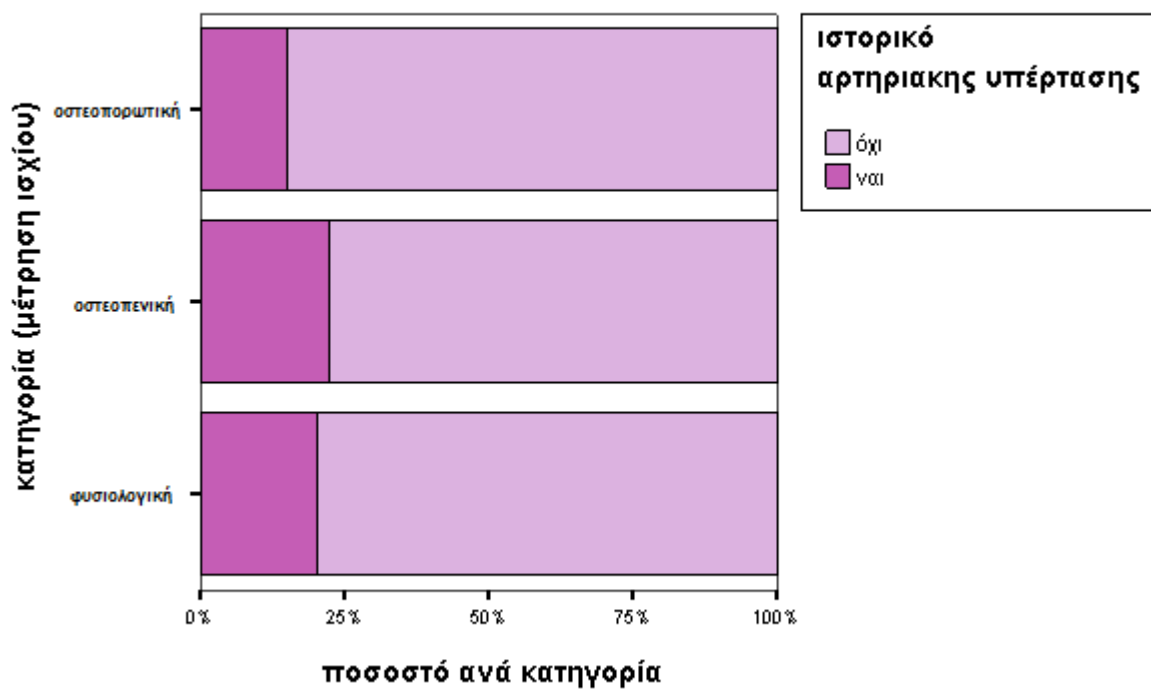
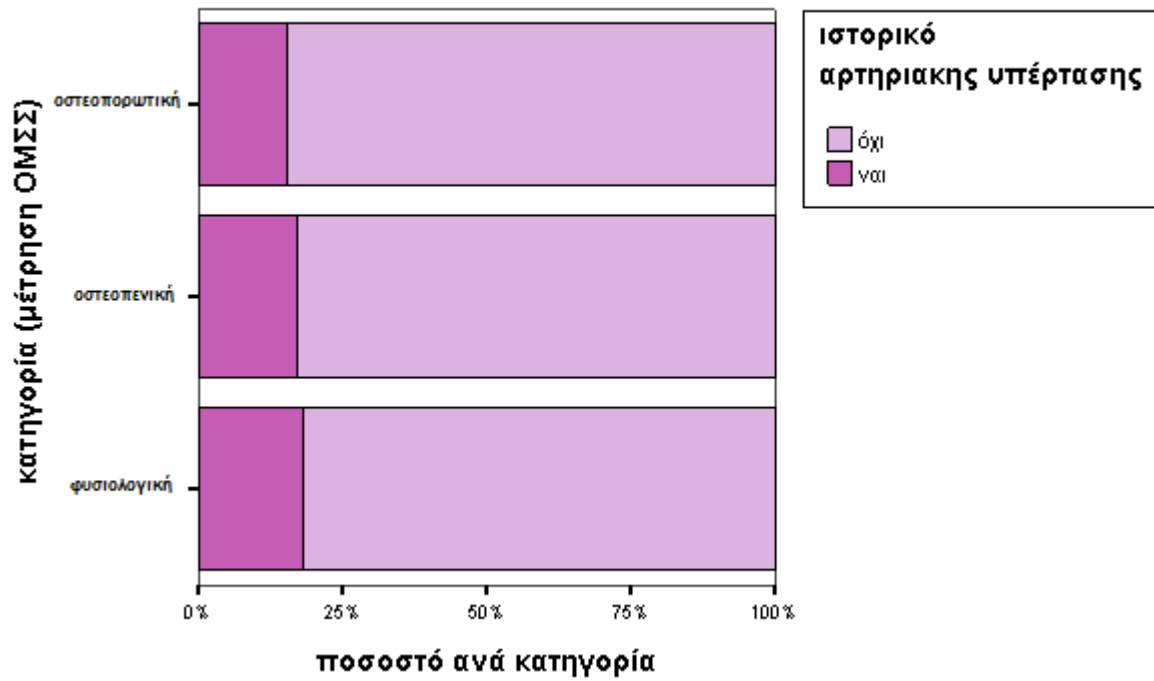
Γράφημα Π31. Θηκόγραμμα μετρήσεων συστολικής αρτηριακής πίεσης (mmHg), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



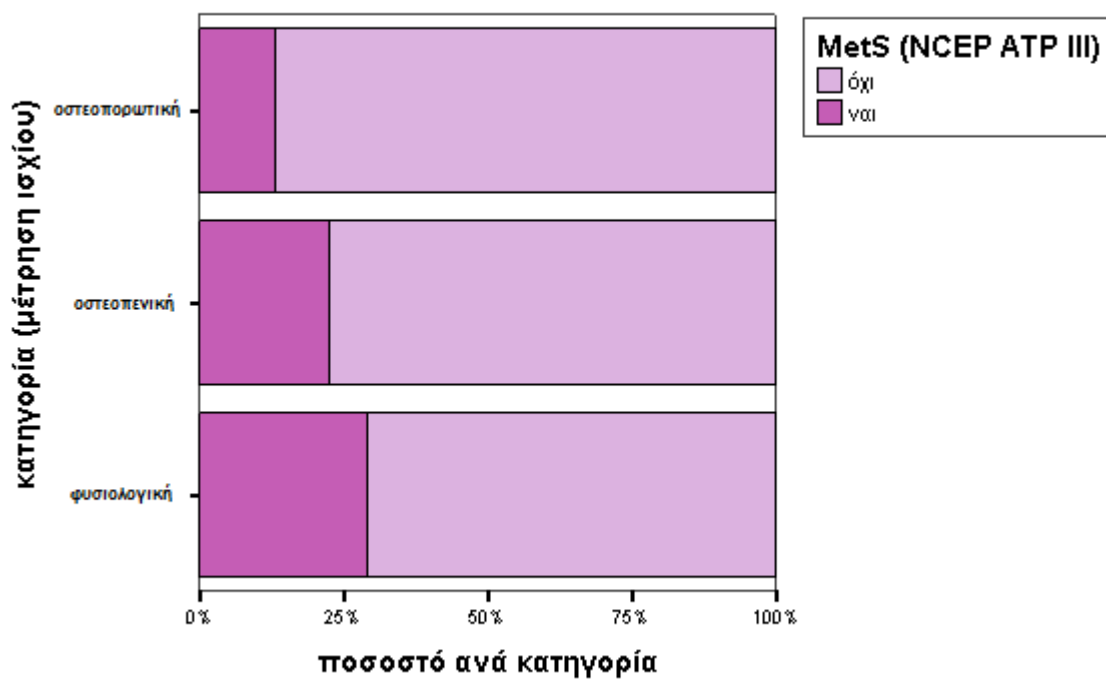
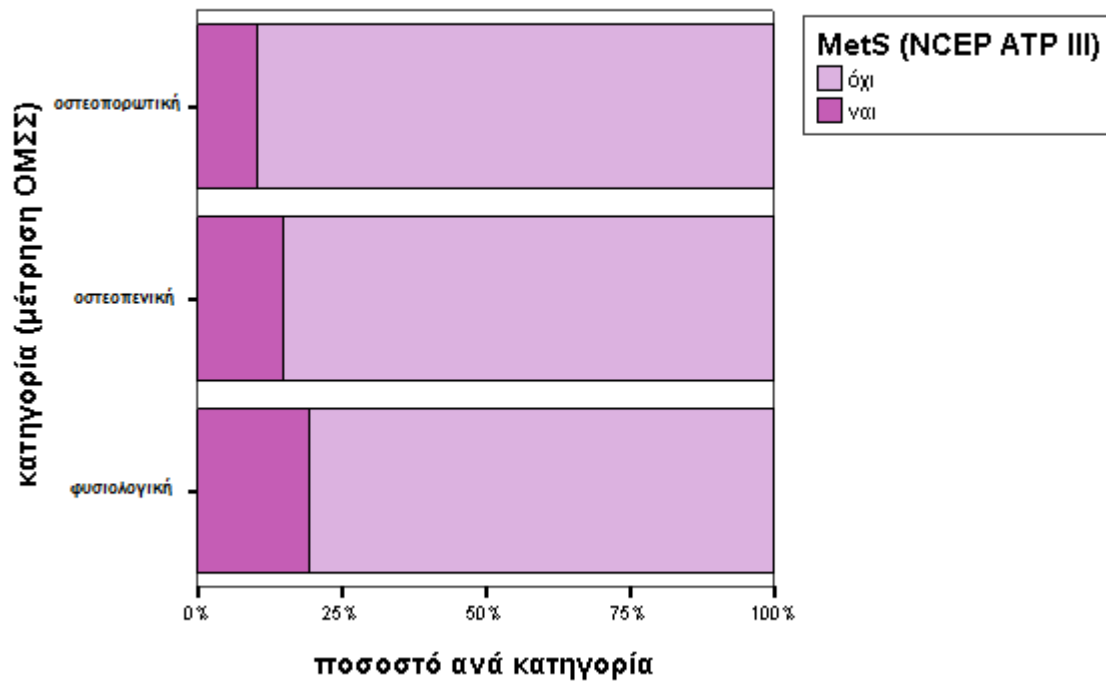
Γράφημα Π32. Θηκόγραμμα μετρήσεων διαστολικής αρτηριακής πίεσης (mmHg), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



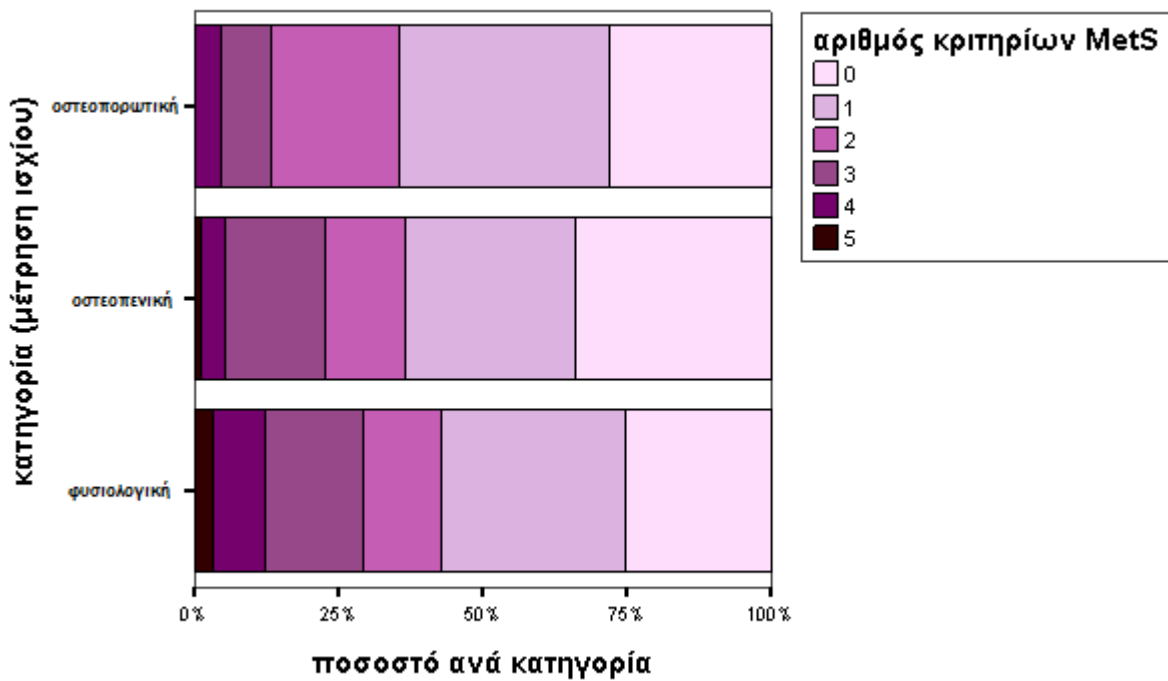
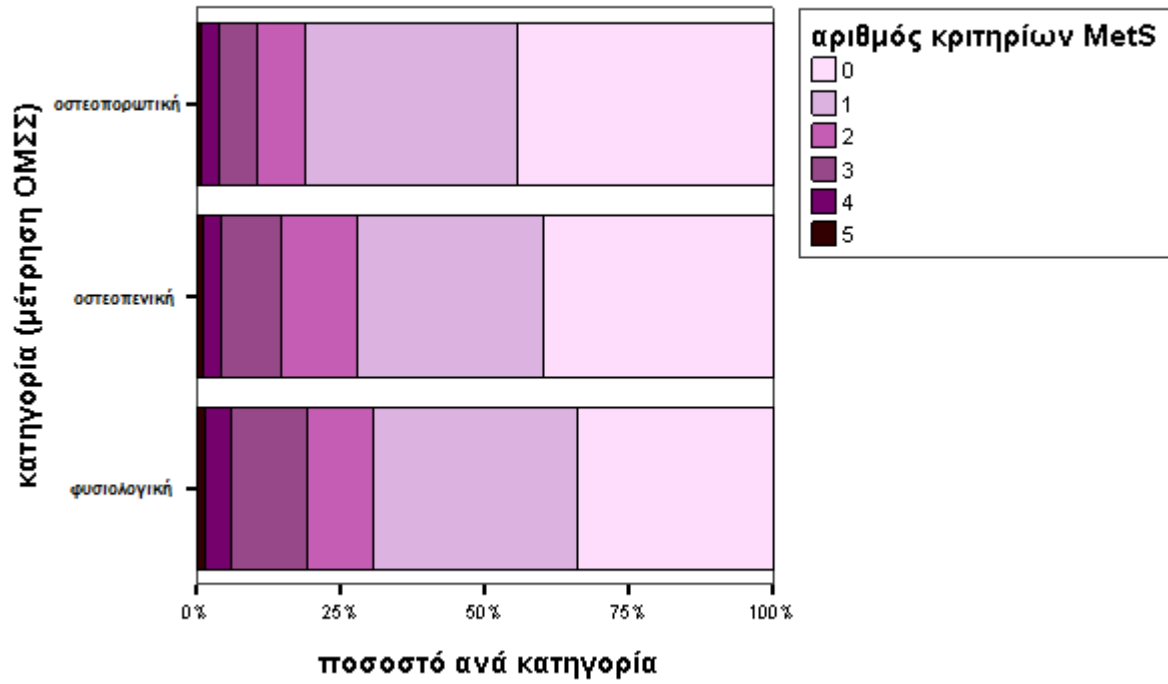
Γράφημα Π33. Συχνότητα ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης, ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



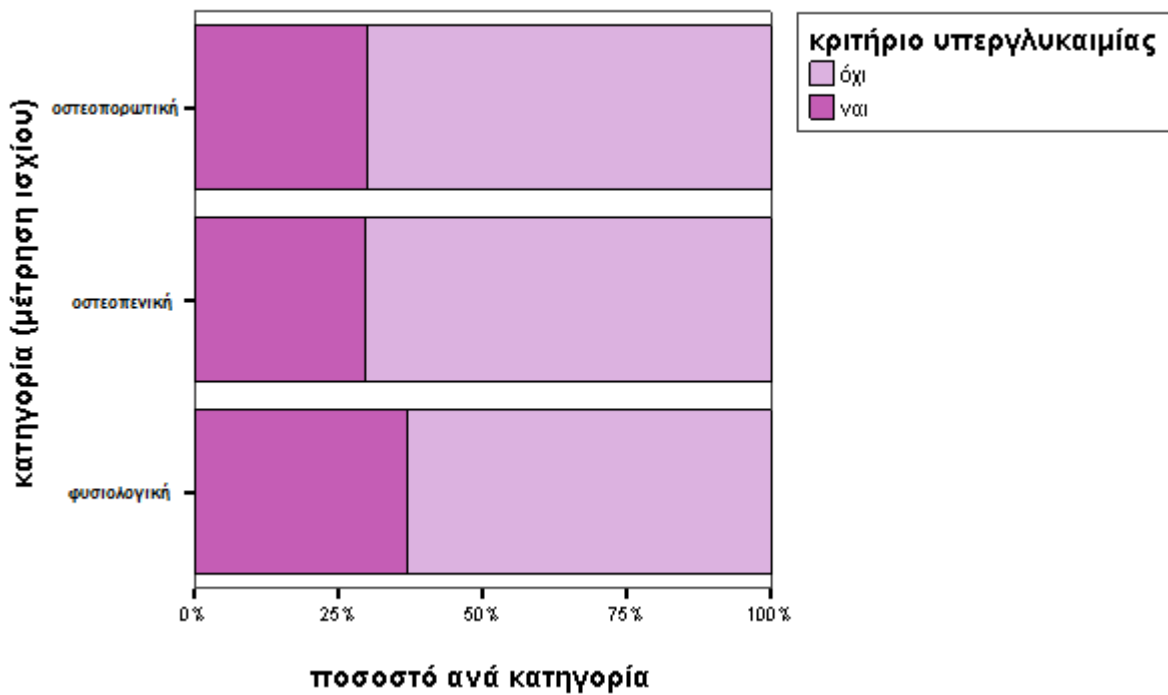
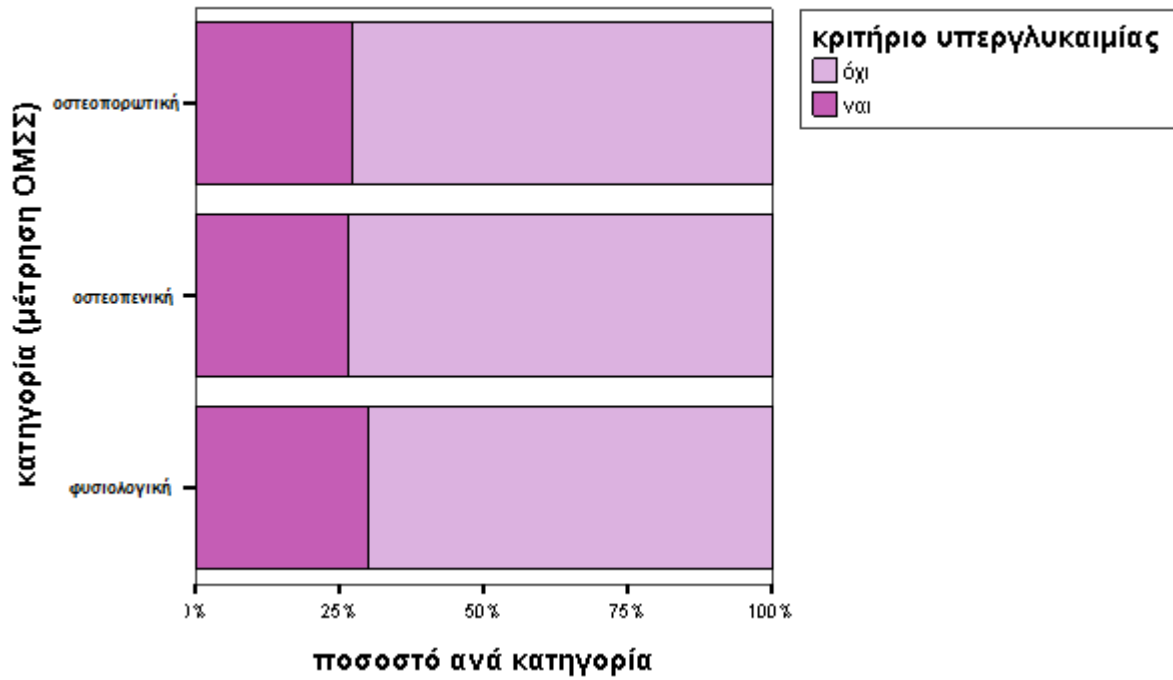
Γράφημα Π34. Συχνότητα Μεταβολικού Συνδρόμου (MetS) (κατά NCEP ATP III), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



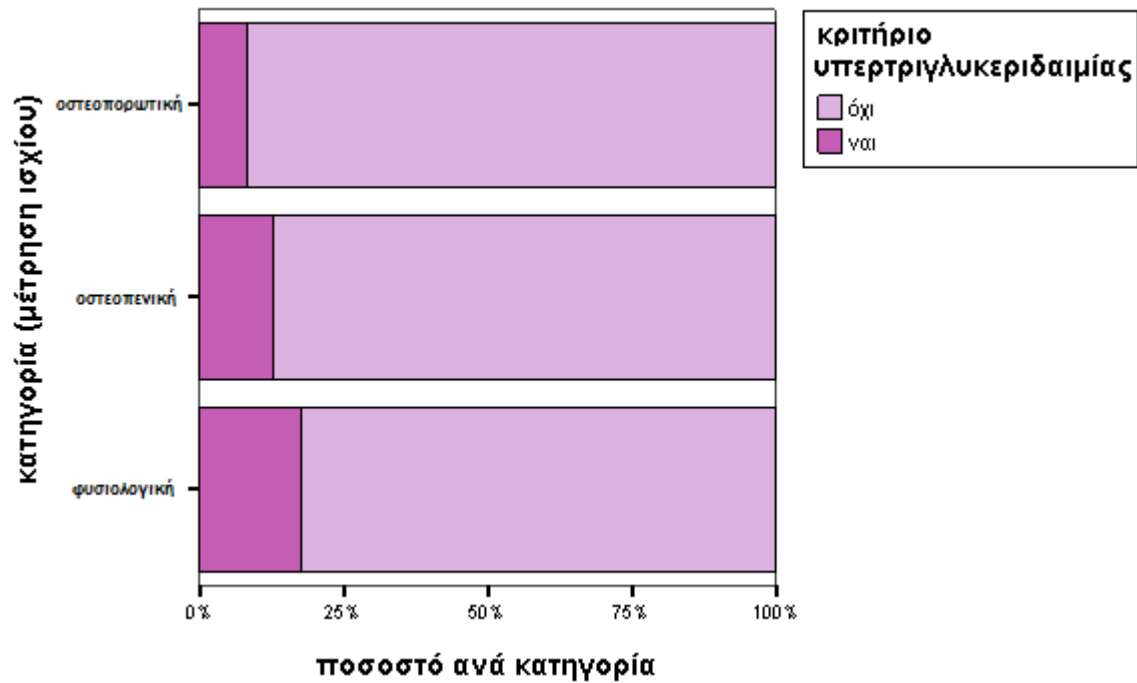
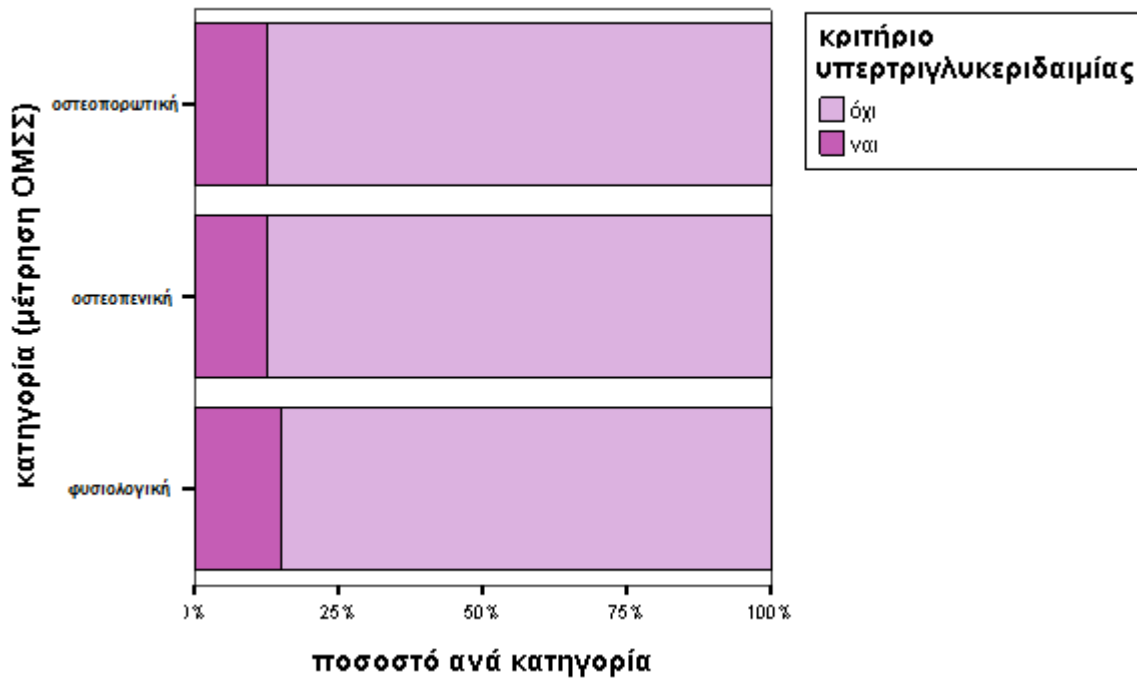
Γράφημα Π35. Αριθμός κριτηρίων Μεταβολικού Συνδρόμου (MetS) (κατά NCEP ATP III), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



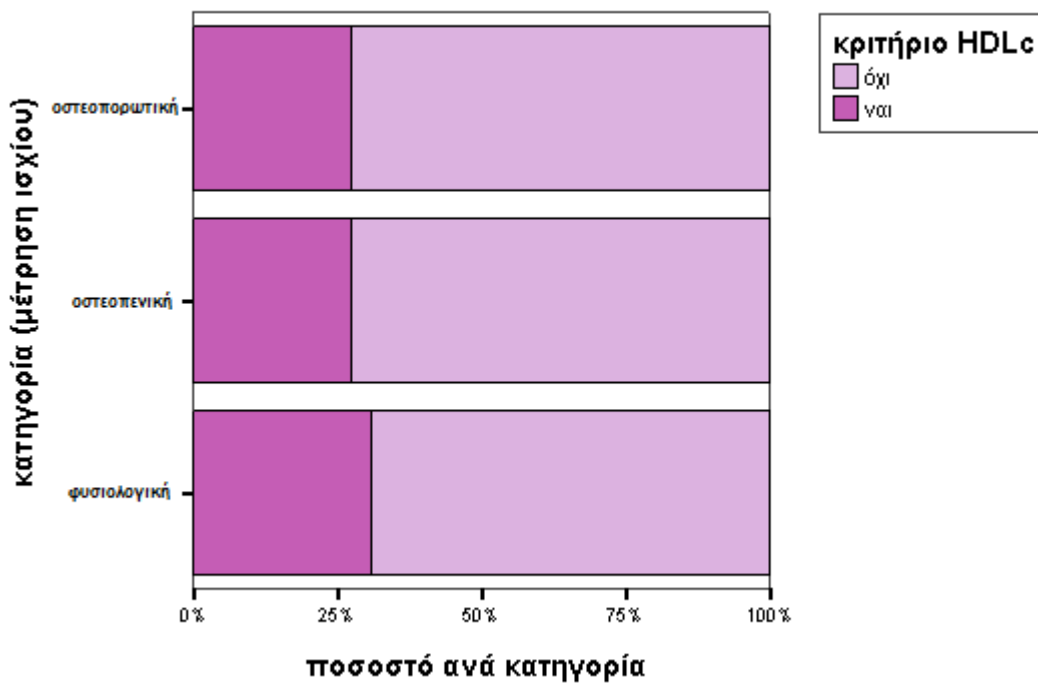
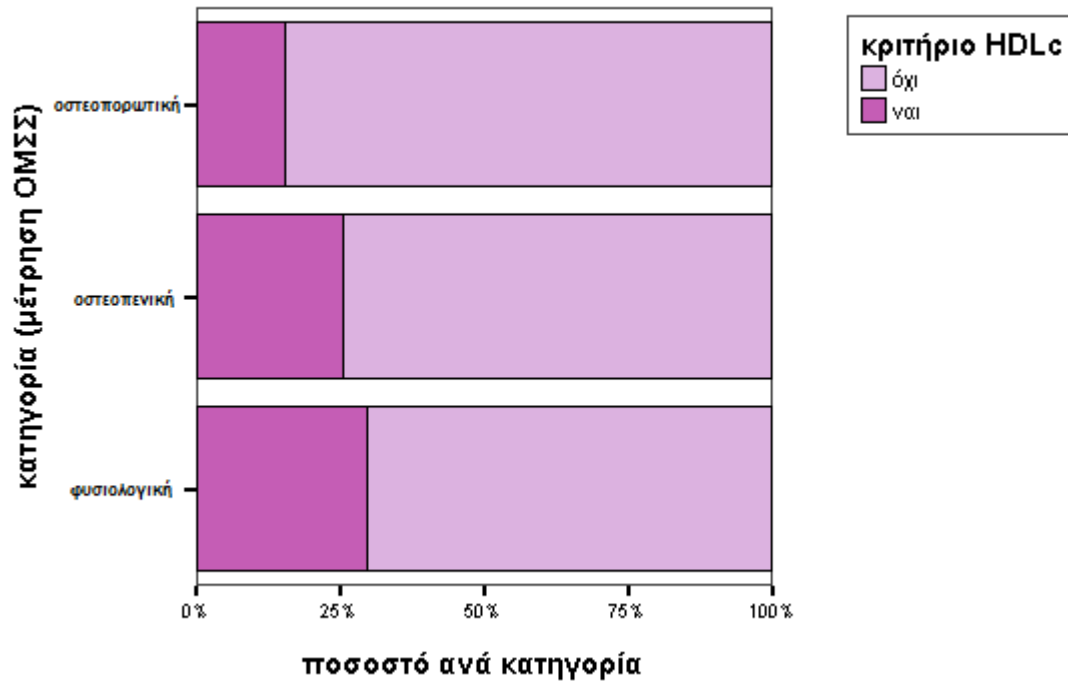
Γράφημα Π36. Συχνότητα κριτηρίου υπεργλυκαιμίας (γλυκόζη νηστείας $\geq 100\text{mg/dL}$ ή υπό θεραπεία) του Μεταβολικού Συνδρόμου (κατά NCEP ATP III), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



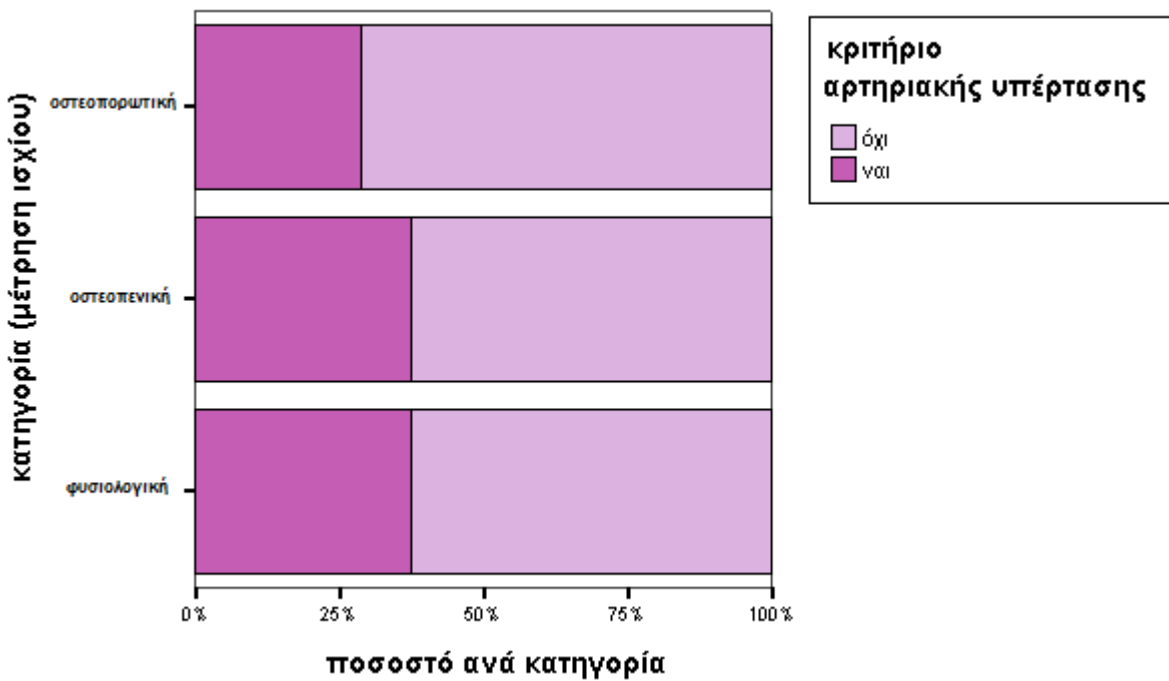
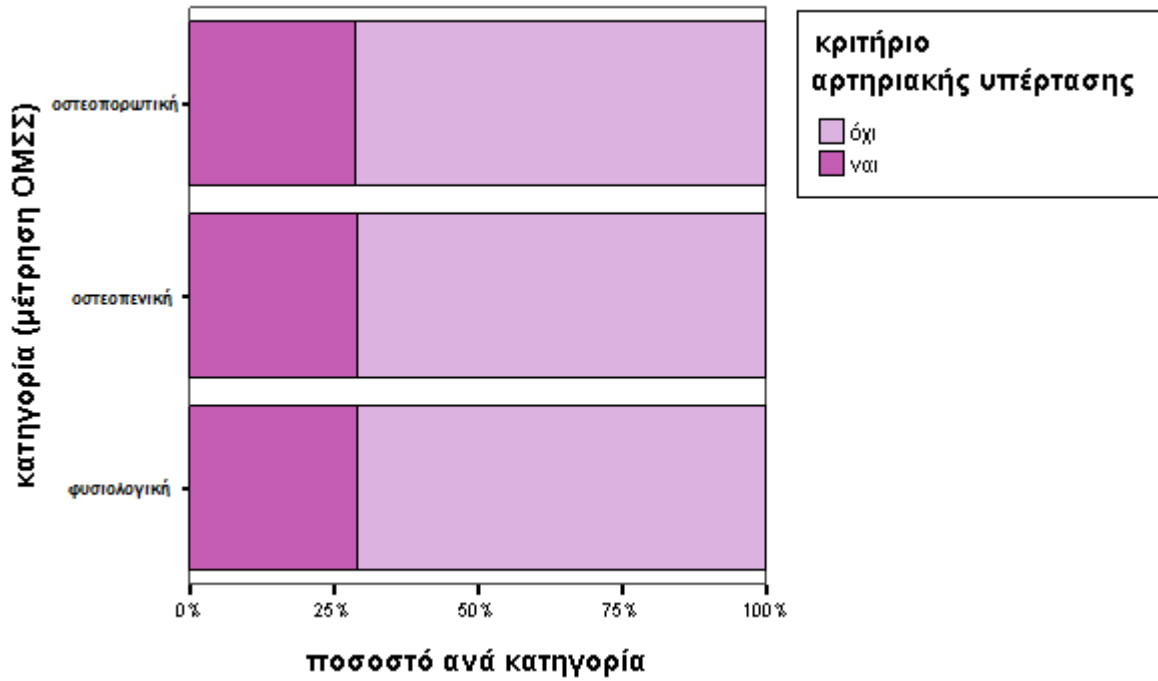
Γράφημα Π37. Συχνότητα κριτηρίου υπερτριγλυκεριδαιμίας (τριγλυκερίδια $\geq 150\text{mg/dL}$ ή υπό θεραπεία) του Μεταβολικού Συνδρόμου (κατά NCEP ATP III), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



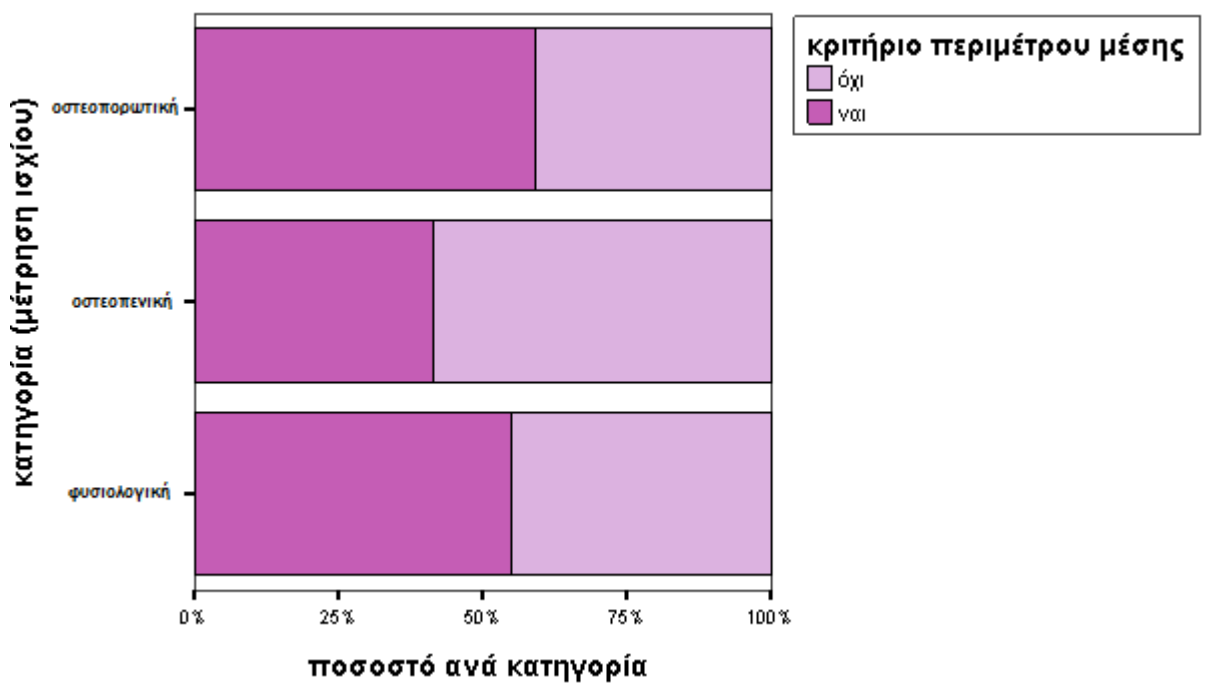
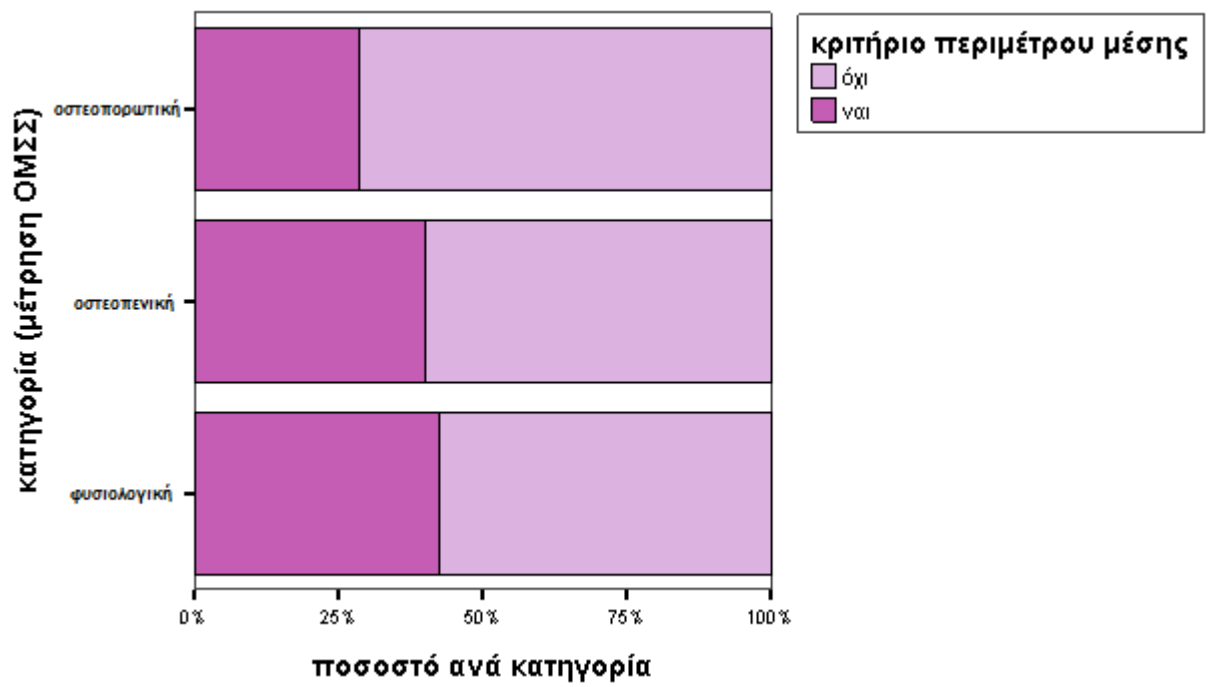
Γράφημα Π38. Συχνότητα κριτηρίου χαμηλών επιπέδων HDL χοληστερόλης (HDLc <50mg/dL ή υπό θεραπεία) του Μεταβολικού Συνδρόμου (κατά NCEP ATP III), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



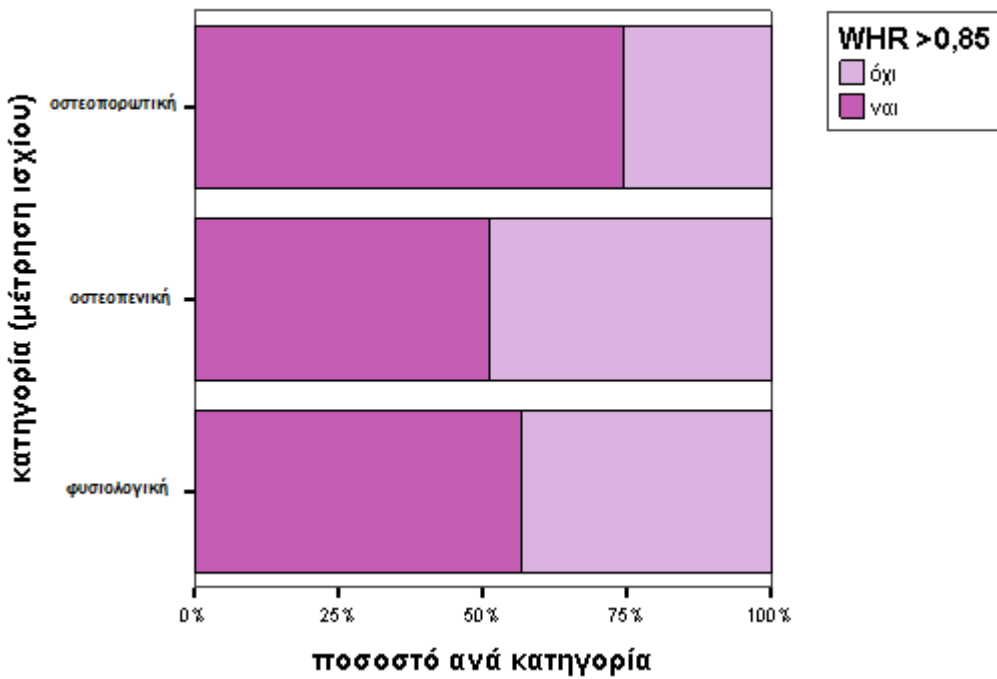
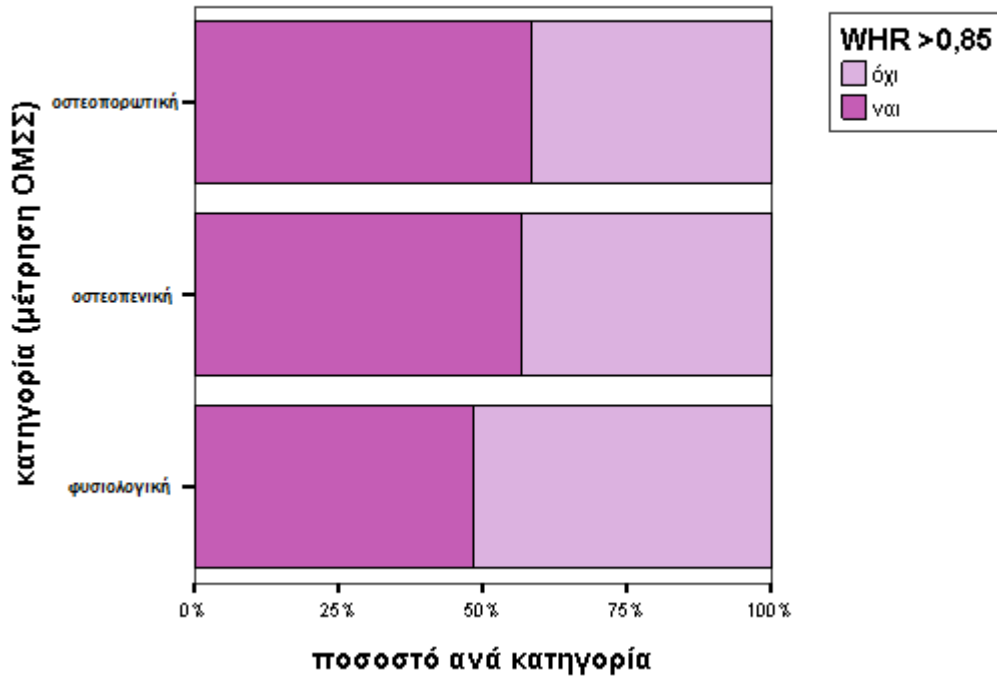
Γράφημα Π39. Συχνότητα κριτηρίου αρτηριακής υπέρτασης (αρτηριακή πίεση $\geq 130/85$ mmHg ή υπό θεραπεία) του Μεταβολικού Συνδρόμου (κατά NCEP ATP III), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



Γράφημα Π40. Συχνότητα κριτηρίου εκσεσημασμένης περιμέτρου μέσης (περίμετρος μέσης >88cm) του Μεταβολικού Συνδρόμου (κατά NCEP ATP III), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



Γράφημα Π41. Συχνότητα εκσεσημασμένης αναλογίας περιμέτρου μέσης / ισχίων (waist to hip ratio, WHR >0,85), ανά κατηγορία και περιοχή οστικής πυκνότητας



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ackert-Bicknell, C. L. (2012). HDL cholesterol and bone mineral density: is there a genetic link? *Bone*, 50(2), 525-533. doi: 10.1016/j.bone.2011.07.002
- Ackert-Bicknell, C. L., Demissie, S., Marin de Evsikova, C., Hsu, Y. H., DeMambro, V. E., Karasik, D., *et al.* (2008). PPARG by dietary fat interaction influences bone mass in mice and humans. *J Bone Miner Res*, 23(9), 1398-1408. doi: 10.1359/jbmr.080419
- Adami, S., Braga, V., Zamboni, M., Gatti, D., Rossini, M., Bakri, J., *et al.* (2004). Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int*, 74(2), 136-142. doi: 10.1007/s00223-003-0050-4
- Adami, S., Giannini, S., Bianchi, G., Sinigaglia, L., Di Munno, O., Fiore, C. E., *et al.* (2009). Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 20(2), 239-244. doi: 10.1007/s00198-008-0650-y
- Adams, J. E. (2013). Advances in bone imaging for osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol*, 9(1), 28-42. doi: 10.1038/nrendo.2012.217
- Afshinnia, F., Chacko, S., & Zahedi, T. (2007). Association of lower serum cholesterol levels with higher risk of osteoporosis in type 2 diabetes. *Endocr Pract*, 13(6), 620-628. doi: 10.4158/ep.13.6.620
- Ahmed, L. A., Schirmer, H., Berntsen, G. K., Fonnebo, V., & Joakimsen, R. M. (2006). Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos Int*, 17(3), 426-432. doi: 10.1007/s00198-005-0003-z
- Aksoy, O., Cam, A., Goel, S. S., Houghtaling, P. L., Williams, S., Ruiz-Rodriguez, E., *et al.* (2012). Do bisphosphonates slow the progression of aortic stenosis? *J Am Coll Cardiol*, 59(16), 1452-1459. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.024
- Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., *et al.* (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645. doi: 10.1161/circulationaha.109.192644
- Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 23(5), 469-480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
- Alem, A. M., Sherrard, D. J., Gillen, D. L., Weiss, N. S., Beresford, S. A., Heckbert, S. R., *et al.* (2000). Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 58(1), 396-399. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00178.x
- Ali, A. T., Paiker, J. E., & Crowther, N. J. (2006). The relationship between anthropometry and serum concentrations of alkaline phosphatase isoenzymes, liver-enzymes, albumin, and bilirubin. *Am J Clin Pathol*, 126(3), 437-442. doi: 10.1309/9N346GXX67B6PX5W
- Almeida, M., Ambrogini, E., Han, L., Manolagas, S. C., & Jilka, R. L. (2009). Increased lipid oxidation causes oxidative stress, increased peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression, and diminished pro-osteogenic Wnt signaling in the skeleton. *J Biol Chem*, 284(40), 27438-27448. doi: 10.1074/jbc.M109.023572

- Anagnostis, P., Karagiannis, A., Kakafika, A. I., Tziomalos, K., Athyros, V. G., & Mikhailidis, D. P. (2009). Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? *Osteoporos Int*, *20*(2), 197-207. doi: 10.1007/s00198-008-0648-5
- Anderson, J. L., May, H. T., Horne, B. D., Bair, T. L., Hall, N. L., Carlquist, J. F., *et al.* (2010). Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*, *106*(7), 963-968. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.027
- Antonopoulou, M., Bahtiyar, G., Banerji, M. A., & Sacerdote, A. S. (2013). Diabetes and bone health. *Maturitas*, *76*(3), 253-259. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.04.004
- Armamento-Villareal, R., Napoli, N., & Waters, D. (2014). Fat, muscle, and bone interactions in obesity and the metabolic syndrome. *2014*, 247076. doi: 10.1155/2014/247076
- Atsma, F., Bartelink, M. L., Grobbee, D. E., & van der Schouw, Y. T. (2006). Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*, *13*(2), 265-279. doi: 10.1097/01.gme.0000218683.97338.ea
- Austin, A. W., Wissmann, T., & von Kanel, R. (2013). Stress and hemostasis: an update. *Semin Thromb Hemost*, *39*(8), 902-912. doi: 10.1055/s-0033-1357487
- Bab, I., Zimmer, A., & Melamed, E. (2009). Cannabinoids and the skeleton: from marijuana to reversal of bone loss. *Ann Med*, *41*(8), 560-567. doi: 10.1080/07853890903121025
- Bagger, Y. Z., Rasmussen, H. B., Alexandersen, P., Werge, T., Christiansen, C., & Tanko, L. B. (2007). Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporos Int*, *18*(4), 505-512. doi: 10.1007/s00198-006-0255-2
- Baird, J., Kurshid, M. A., Kim, M., Harvey, N., Dennison, E., & Cooper, C. (2011). Does birthweight predict bone mass in adulthood? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*, *22*(5), 1323-1334. doi: 10.1007/s00198-010-1344-9
- Balagopal, P. B., de Ferranti, S. D., Cook, S., Daniels, S. R., Gidding, S. S., Hayman, L. L., *et al.* (2011). Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *123*(23), 2749-2769. doi: 10.1161/CIR.0b013e31821c7c64
- Bales, C. W., & Kraus, W. E. (2013). Caloric restriction: implications for human cardiometabolic health. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, *33*(4), 201-208. doi: 10.1097/HCR.0b013e318295019e
- Balkau, B., & Charles, M. A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, *16*(5), 442-443.
- Barengolts, E. I., Berman, M., Kukreja, S. C., Kouznetsova, T., Lin, C., & Chomka, E. V. (1998). Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*, *62*(3), 209-213.
- Barker, D. J. (2007). The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*, *261*(5), 412-417. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x
- Barton, M. (2013). Cholesterol and atherosclerosis: modulation by oestrogen. *Curr Opin Lipidol*, *24*(3), 214-220. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283613a94
- Barton, M., Meyer, M. R., & Prossnitz, E. R. (2013). Alike but not the same: anatomic heterogeneity of estrogen receptor-mediated vasodilation. *J Cardiovasc Pharmacol*, *62*(1), 22-25. doi: 10.1097/FJC.0b013e31829709d4
- Bastien, M., Poirier, P., Lemieux, I., & Despres, J. P. (2014). Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*, *56*(4), 369-381. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.016

- Batsis, J. A., Sahakyan, K. R., Rodriguez-Escudero, J. P., Bartels, S. J., & Lopez-Jimenez, F. (2014). Normal weight obesity and functional outcomes in older adults. *Eur J Intern Med*. doi: 10.1016/j.ejim.2014.05.008
- Bayard, M., Holt, J., & Boroughs, E. (2006). Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician*, 73(11), 1961-1968.
- Beaufriere, B., & Morio, B. (2000). Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr*, 54 Suppl 3, S48-53.
- Beck, T. J., Petit, M. A., Wu, G., LeBoff, M. S., Cauley, J. A., & Chen, Z. (2009). Does obesity really make the femur stronger? BMD, geometry, and fracture incidence in the women's health initiative-observational study. *J Bone Miner Res*, 24(8), 1369-1379. doi: 10.1359/jbmr.090307
- Begic, Z., Balic, D., & Rizvanovic, M. (2012). The association between lipid profile and bone density in postmenopausal women. *Med Arch*, 66(6), 378-381.
- Beijers, H. J., Ferreira, I., Bravenboer, B., Henry, R. M., Schalkwijk, C. G., Dekker, J. M., et al. (2014). Higher central fat mass and lower peripheral lean mass are independent determinants of endothelial dysfunction in the elderly: the Hoorn study. *Atherosclerosis*, 233(1), 310-318. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.002
- Bellido, T., Saini, V., & Pajevic, P. D. (2013). Effects of PTH on osteocyte function. *Bone*, 54(2), 250-257. doi: 10.1016/j.bone.2012.09.016
- Bendjama, K., Guionaud, S., Aras, G., Arber, N., Badimon, L., Bamberger, U., et al. (2014). Translation Strategy for the Qualification of Drug-induced Vascular Injury Biomarkers. *Toxicol Pathol*, 42(4), 658-671. doi: 10.1177/0192623314527644
- Benyshek, D. C. (2013). The "early life" origins of obesity-related health disorders: new discoveries regarding the intergenerational transmission of developmentally programmed traits in the global cardiometabolic health crisis. *Am J Phys Anthropol*, 152 Suppl 57, 79-93. doi: 10.1002/ajpa.22393
- Bergmann, P., Body, J. J., Boonen, S., Boutsen, Y., Devogelaer, J. P., Goemaere, S., et al. (2009). Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract*, 63(1), 19-26. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x
- Bertorini, T. E., & Perez, A. (2014). Neurologic complications of disorders of the adrenal glands. *Handb Clin Neurol*, 120, 749-771. doi: 10.1016/b978-0-7020-4087-0.00050-4
- Bevilacqua, M., Dominguez, L. J., Rosini, S., & Barbagallo, M. (2005). Bisphosphonates and atherosclerosis: why? *Lupus*, 14(9), 773-779.
- Bhatia, L. S., Curzen, N. P., Calder, P. C., & Byrne, C. D. (2012). Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*, 33(10), 1190-1200. doi: 10.1093/eurheartj/ehr453
- Bhatti, S. K., O'Keefe, J. H., & Lavie, C. J. (2013). Coffee and tea: perks for health and longevity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 16(6), 688-697. doi: 10.1097/MCO.0b013e328365b9a0
- Biglia, N., Maffei, S., Lello, S., & Nappi, R. E. (2010). Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol*, 26(11), 804-814. doi: 10.3109/09513590.2010.495437
- Bilezikian, J. P., Josse, R. G., Eastell, R., Lewiecki, E. M., Miller, C. G., Wooddell, M., et al. (2013). Rosiglitazone decreases bone mineral density and increases bone turnover in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(4), 1519-1528. doi: 10.1210/jc.2012-4018

- Biver, E., Chopin, F., Coiffier, G., Brentano, T. F., Bouvard, B., Garnero, P., *et al.* (2012). Bone turnover markers for osteoporotic status assessment? A systematic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis. *Joint Bone Spine*, 79(1), 20-25. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.003
- Biver, E., Salliot, C., Combescure, C., Gossec, L., Hardouin, P., Legroux-Gerot, I., *et al.* (2011). Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(9), 2703-2713. doi: 10.1210/jc.2011-0047
- Blackett, P. R., & Sanghera, D. K. (2013). Genetic determinants of cardiometabolic risk: a proposed model for phenotype association and interaction. *J Clin Lipidol*, 7(1), 65-81. doi: 10.1016/j.jacl.2012.04.079
- Blake, G. M., & Fogelman, I. (2007). The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J*, 83(982), 509-517. doi: 10.1136/pgmj.2007.057505
- Bluher, M. (2013). Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 27(2), 163-177. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.005
- Bodine, P. V., & Komm, B. S. (2006). Wnt signaling and osteoblastogenesis. *Rev Endocr Metab Disord*, 7(1-2), 33-39. doi: 10.1007/s11154-006-9002-4
- Body, J. J., Bergmann, P., Boonen, S., Devogelaer, J. P., Gielen, E., Goemaere, S., *et al.* (2012). Extraskeletal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporos Int*, 23 Suppl 1, S1-23. doi: 10.1007/s00198-011-1891-8
- Boivin, G., Bala, Y., Doublier, A., Farlay, D., Ste-Marie, L. G., Meunier, P. J., *et al.* (2008). The role of mineralization and organic matrix in the microhardness of bone tissue from controls and osteoporotic patients. *Bone*, 43(3), 532-538. doi: 10.1016/j.bone.2008.05.024
- Bonds, D. E., Larson, J. C., Schwartz, A. V., Strotmeyer, E. S., Robbins, J., Rodriguez, B. L., *et al.* (2006). Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(9), 3404-3410. doi: 10.1210/jc.2006-0614
- Bonjour, J. P., Kraenzlin, M., Levasseur, R., Warren, M., & Whiting, S. (2013). Dairy in adulthood: from foods to nutrient interactions on bone and skeletal muscle health. *J Am Coll Nutr*, 32(4), 251-263. doi: 10.1080/07315724.2013.816604
- Borai, A., Livingstone, C., Kaddam, I., & Ferns, G. (2011). Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol*, 11, 158. doi: 10.1186/1471-2288-11-158
- Bouillon, R. (1991). Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int*, 49(3), 155-160.
- Bouvard, B., Annweiler, C., Salle, A., Beauchet, O., Chappard, D., Audran, M., *et al.* (2011). Extraskeletal effects of vitamin D: facts, uncertainties, and controversies. *Joint Bone Spine*, 78(1), 10-16. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.10.011
- Bowling, M. R., Xing, D., Kapadia, A., Chen, Y. F., Szalai, A. J., Oparil, S., *et al.* (2014). Estrogen effects on vascular inflammation are age dependent: role of estrogen receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34(7), 1477-1485. doi: 10.1161/atvbaha.114.303629
- Boyce, B. F. (2013). Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions. *J Dent Res*, 92(10), 860-867. doi: 10.1177/0022034513500306
- Boyce, B. F., Rosenberg, E., de Papp, A. E., & Duong le, T. (2012). The osteoclast, bone remodelling and treatment of metabolic bone disease. *Eur J Clin Invest*, 42(12), 1332-1341. doi: 10.1111/j.1365-2362.2012.02717.x
- Boyle, W. J., Simonet, W. S., & Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423(6937), 337-342. doi: 10.1038/nature01658

- Braithwaite, R. S., Col, N. F., & Wong, J. B. (2003). Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *J Am Geriatr Soc*, *51*(3), 364-370.
- Brennan, S. L., Pasco, J. A., Urquhart, D. M., Oldenburg, B., Hanna, F., & Wluka, A. E. (2009). The association between socioeconomic status and osteoporotic fracture in population-based adults: a systematic review. *Osteoporos Int*, *20*(9), 1487-1497. doi: 10.1007/s00198-008-0822-9
- Brennan, S. L., Pasco, J. A., Urquhart, D. M., Oldenburg, B., Wang, Y., & Wluka, A. E. (2011). Association between socioeconomic status and bone mineral density in adults: a systematic review. *Osteoporos Int*, *22*(2), 517-527. doi: 10.1007/s00198-010-1261-y
- Brennan, S. L., Wluka, A. E., Gould, H., Nicholson, G. C., Leslie, W. D., Ebeling, P. R., *et al.* (2012). Social Determinants of Bone Densitometry Uptake for Osteoporosis Risk in Patients Aged 50yr and Older: A Systematic Review. *Journal of Clinical Densitometry*, *15*(2), 165-175.
- Brodeur, M. R., Brissette, L., Falstraalt, L., & Moreau, R. (2008). HDL3 reduces the association and modulates the metabolism of oxidized LDL by osteoblastic cells: a protection against cell death. *J Cell Biochem*, *105*(6), 1374-1385. doi: 10.1002/jcb.21938
- Brownbill, R. A., & Ilich, J. Z. (2006). Lipid profile and bone paradox: higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*, *15*(3), 261-270. doi: 10.1089/jwh.2006.15.261
- Bruce, K. D., & Byrne, C. D. (2009). The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. *Postgrad Med J*, *85*(1009), 614-621. doi: 10.1136/pgmj.2008.078014
- Buhaescu, I., & Izzedine, H. (2007). Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem*, *40*(9-10), 575-584. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.03.016
- Burke, G. L., Arnold, A. M., Bild, D. E., Cushman, M., Fried, L. P., Newman, A., *et al.* (2001). Factors associated with healthy aging: the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc*, *49*(3), 254-262.
- Burton, D. G., Matsubara, H., & Ikeda, K. (2010). Pathophysiology of vascular calcification: Pivotal role of cellular senescence in vascular smooth muscle cells. *Exp Gerontol*, *45*(11), 819-824. doi: 10.1016/j.exger.2010.07.005
- Campisi, R., & Marengo, F. D. (2007). Cardiovascular effects of tibolone: a selective tissue estrogenic activity regulator. *Cardiovasc Drug Rev*, *25*(2), 132-145. doi: 10.1111/j.1527-3466.2007.00007.x
- Canonico, M., Plu-Bureau, G., & Scarabin, P. Y. (2011). Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. *Maturitas*, *70*(4), 354-360. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.10.002
- Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee, Leiter, L. A., Fitchett, D. H., Gilbert, R. E., Gupta, M., Mancini, G. B., *et al.* (2011a). Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group. *Can J Cardiol*, *27*(2), e1-e33. doi: 10.1016/j.cjca.2010.12.054
- Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee, Leiter, L. A., Fitchett, D. H., Gilbert, R. E., Gupta, M., Mancini, G. B., *et al.* (2011b). Identification and management of cardiometabolic risk in Canada: a position paper by the cardiometabolic risk working group (executive summary). *Can J Cardiol*, *27*(2), 124-131. doi: 10.1016/j.cjca.2011.01.016
- Carr, J. J., Register, T. C., Hsu, F. C., Lohman, K., Lenchik, L., Bowden, D. W., *et al.* (2008). Calcified atherosclerotic plaque and bone mineral density in type 2 diabetes: the diabetes heart study. *Bone*, *42*(1), 43-52. doi: 10.1016/j.bone.2007.08.023
- Carter, M. I., & Hinton, P. S. (2014). Physical activity and bone health. *Mo Med*, *111*(1), 59-64.

- Cha, S., Yu, H., & Kim, J. Y. (2012). Bone mineral density-associated polymorphisms are associated with obesity-related traits in Korean adults in a sex-dependent manner. *PLoS One*, *7*(12), e53013. doi: 10.1371/journal.pone.0053013
- Challoumas, D., Cobbold, C., & Dimitrakakis, G. (2013). Effects of calcium intake on the cardiovascular system in postmenopausal women. *Atherosclerosis*, *231*(1), 1-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.018
- Champagne, C. M., & Bray, G. A. (2013). Dietary management of the metabolic syndrome - one size fits all? *Proc Nutr Soc*, *72*(3), 310-316. doi: 10.1017/S0029665113001316
- Chen, H., Li, X., Yue, R., Ren, X., Zhang, X., & Ni, A. (2013). The effects of diabetes mellitus and diabetic nephropathy on bone and mineral metabolism in T2DM patients. *Diabetes Res Clin Pract*, *100*(2), 272-276. doi: 10.1016/j.diabres.2013.03.007
- Cheung, A. M., & Giangregorio, L. (2012). Mechanical stimuli and bone health: what is the evidence? *Curr Opin Rheumatol*, *24*(5), 561-566. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283570238
- Chim, S. M., Tickner, J., Chow, S. T., Kuek, V., Guo, B., Zhang, G., et al. (2013). Angiogenic factors in bone local environment. *Cytokine Growth Factor Rev*, *24*(3), 297-310. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.03.008
- Chiva-Blanch, G., Arranz, S., Lamuela-Raventos, R. M., & Estruch, R. (2013). Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol*, *48*(3), 270-277. doi: 10.1093/alcalc/agt007
- Chopin, F., Biver, E., Funck-Brentano, T., Bouvard, B., Coiffier, G., Garnero, P., et al. (2012). Prognostic interest of bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*, *79*(1), 26-31. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.004
- Chowdhury, S. M., Henshaw, M. H., Friedman, B., Saul, J. P., Shirali, G. S., Carter, J., et al. (2014). Lean body mass may explain apparent racial differences in carotid intima-media thickness in obese children. *J Am Soc Echocardiogr*, *27*(5), 561-567. doi: 10.1016/j.echo.2014.01.007
- Christensen, S., Mehnert, F., Chapurlat, R. D., Baron, J. A., & Sorensen, H. T. (2011). Oral bisphosphonates and risk of ischemic stroke: a case-control study. *Osteoporos Int*, *22*(6), 1773-1779. doi: 10.1007/s00198-010-1395-y
- Christodoulou, S., Goula, T., Ververidis, A., & Drosos, G. (2013). Vitamin D and bone disease. *Biomed Res Int*, *2013*, 396541. doi: 10.1155/2013/396541
- Church, T. (2011). Exercise in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*, *53*(6), 412-418. doi: 10.1016/j.pcad.2011.03.013
- Cignarella, A., Kratz, M., & Bolego, C. (2010). Emerging role of estrogen in the control of cardiometabolic disease. *Trends Pharmacol Sci*, *31*(4), 183-189. doi: 10.1016/j.tips.2010.01.001
- Cildir, G., Akincilar, S. C., & Tergaonkar, V. (2013). Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends Mol Med*, *19*(8), 487-500. doi: 10.1016/j.molmed.2013.05.001
- Clarke, B. L., & Khosla, S. (2010a). Female reproductive system and bone. *Arch Biochem Biophys*, *503*(1), 118-128. doi: 10.1016/j.abb.2010.07.006
- Clarke, B. L., & Khosla, S. (2010b). Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am*, *48*(3), 483-495. doi: 10.1016/j.rcl.2010.02.014
- Cock, T.-A., & Auwerx, J. (2003). Leptin: cutting the fat off the bone. *The Lancet*, *362*(9395), 1572-1574. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14747-2
- Cohen, M. M., Jr. (2006). Role of leptin in regulating appetite, neuroendocrine function, and bone remodeling. *Am J Med Genet A*, *140*(5), 515-524. doi: 10.1002/ajmg.a.31099

- Cole, J. H., & van der Meulen, M. C. (2011). Whole bone mechanics and bone quality. *Clin Orthop Relat Res*, 469(8), 2139-2149. doi: 10.1007/s11999-011-1784-3
- Confavreux, C. B., Levine, R. L., & Karsenty, G. (2009). A paradigm of integrative physiology, the crosstalk between bone and energy metabolisms. *Mol Cell Endocrinol*, 310(1-2), 21-29. doi: 10.1016/j.mce.2009.04.004
- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. (1993). *Am J Med*, 94(6), 646-650.
- Cooper, C., Cole, Z. A., Holroyd, C. R., Earl, S. C., Harvey, N. C., Dennison, E. M., et al. (2011). Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 22(5), 1277-1288. doi: 10.1007/s00198-011-1601-6
- Cooper, C., Walker-Bone, K., Arden, N., & Dennison, E. (2000). Novel insights into the pathogenesis of osteoporosis: the role of intrauterine programming. *Rheumatology (Oxford)*, 39(12), 1312-1315.
- Cooper, C., Westlake, S., Harvey, N., Javaid, K., Dennison, E., & Hanson, M. (2006). Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*, 17(3), 337-347. doi: 10.1007/s00198-005-2039-5
- Costa-Neto, C. M., Duarte, D. A., Lima, V., Maria, A. G., Prando, E. C., Rodriguez, D. Y., et al. (2014). Non-canonical signalling and roles of the vasoactive peptides angiotensins and kinins. *Clin Sci (Lond)*, 126(11), 753-774. doi: 10.1042/cs20130414
- Costa, A. G., & Bilezikian, J. P. (2012). Sclerostin: therapeutic horizons based upon its actions. *Curr Osteoporos Rep*, 10(1), 64-72. doi: 10.1007/s11914-011-0089-5
- Creatsa, M., Pliatsika, P., Kaparos, G., Antoniou, A., Armeni, E., Tsakonas, E., et al. (2011). The effect of vitamin D receptor Bsm1 genotype on the response to osteoporosis treatment in postmenopausal women: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Res*, 37(10), 1415-1422. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01557.x
- Crichton, G. E., Bryan, J., Buckley, J., & Murphy, K. J. (2011). Dairy consumption and metabolic syndrome: a systematic review of findings and methodological issues. *Obes Rev*, 12(5), e190-201. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00837.x
- Croucher, P. I., Garrahan, N. J., & Compston, J. E. (1996). Assessment of cancellous bone structure: comparison of strut analysis, trabecular bone pattern factor, and marrow space star volume. *J Bone Miner Res*, 11(7), 955-961. doi: 10.1002/jbmr.5650110712
- Cui, L. H., Shin, M. H., Chung, E. K., Lee, Y. H., Kweon, S. S., Park, K. S., et al. (2005). Association between bone mineral densities and serum lipid profiles of pre- and post-menopausal rural women in South Korea. *Osteoporos Int*, 16(12), 1975-1981. doi: 10.1007/s00198-005-1977-2
- Cummings, S. R., Black, D. M., Nevitt, M. C., Browner, W., Cauley, J., Ensrud, K., et al. (1993). Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*, 341(8837), 72-75.
- Cummings, S. R., Ensrud, K., Delmas, P. D., LaCroix, A. Z., Vukicevic, S., Reid, D. M., et al. (2010). Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 362(8), 686-696. doi: 10.1056/NEJMoa0808692
- Cummings, S. R., Ettinger, B., Delmas, P. D., Kenemans, P., Stathopoulos, V., Verweij, P., et al. (2008). The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*, 359(7), 697-708. doi: 10.1056/NEJMoa0800743
- D'Amelio, P., Di Bella, S., Tamone, C., Ravazzoli, M. G., Cristofaro, M. A., Di Stefano, M., et al. (2008). HDL cholesterol and bone mineral density in normal-weight postmenopausal women: is there any possible association? *Panminerva Med*, 50(2), 89-96.

- Danaei, G., Ding, E. L., Mozaffarian, D., Taylor, B., Rehm, J., Murray, C. J., *et al.* (2009). The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med*, *6*(4), e1000058. doi: 10.1371/journal.pmed.1000058
- Danielson, M. E., Cauley, J. A., Baker, C. E., Newman, A. B., Dorman, J. S., Towers, J. D., *et al.* (1999). Familial resemblance of bone mineral density (BMD) and calcaneal ultrasound attenuation: the BMD in mothers and daughters study. *J Bone Miner Res*, *14*(1), 102-110. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.1.102
- Danzi, S., & Klein, I. (2014). Thyroid Disease and the Cardiovascular System. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *43*(2), 517-528. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.005
- David, C., Confavreux, C. B., Mehsen, N., Paccou, J., Leboime, A., & Legrand, E. (2010). Severity of osteoporosis: what is the impact of co-morbidities? *Joint Bone Spine*, *77*, S103-S106. doi: 10.1016/s1297-319x(10)70003-8
- Davis, A. M., Vinci, L. M., Okwuosa, T. M., Chase, A. R., & Huang, E. S. (2007). Cardiovascular health disparities: a systematic review of health care interventions. *Med Care Res Rev*, *64*(5 Suppl), 29s-100s. doi: 10.1177/1077558707305416
- Davis, S. R., Castelo-Branco, C., Chedraui, P., Lumsden, M. A., Nappi, R. E., Shah, D., *et al.* (2012). Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*, *15*(5), 419-429. doi: 10.3109/13697137.2012.707385
- De Laet, C., Kanis, J. A., Oden, A., Johanson, H., Johnell, O., Delmas, P., *et al.* (2005). Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, *16*(11), 1330-1338. doi: 10.1007/s00198-005-1863-y
- Del Fattore, A., Capannolo, M., & Rucci, N. (2010). Bone and bone marrow: the same organ. *Arch Biochem Biophys*, *503*(1), 28-34. doi: 10.1016/j.abb.2010.07.020
- Demer, L. L. (1995). A skeleton in the atherosclerosis closet. *Circulation*, *92*(8), 2029-2032.
- Denis, G. V., & Hamilton, J. A. (2013a). Healthy obese persons: how can they be identified and do metabolic profiles stratify risk? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, *20*(5), 369-376. doi: 10.1097/01.med.0000433058.78485.b3
- Denis, G. V., & Obin, M. S. (2013b). 'Metabolically healthy obesity': origins and implications. *Mol Aspects Med*, *34*(1), 59-70. doi: 10.1016/j.mam.2012.10.004
- Dennison, E. M., Syddall, H. E., Aihie Sayer, A., Martin, H. J., & Cooper, C. (2007). Lipid profile, obesity and bone mineral density: the Hertfordshire Cohort Study. *Qjm*, *100*(5), 297-303. doi: 10.1093/qjmed/hcm023
- Dennison, E. M., Syddall, H. E., Sayer, A. A., Gilbody, H. J., & Cooper, C. (2005). Birth weight and weight at 1 year are independent determinants of bone mass in the seventh decade: the Hertfordshire cohort study. *Pediatr Res*, *57*(4), 582-586. doi: 10.1203/01.pdr.0000155754.67821.ca
- Desai, M., Beall, M., & Ross, M. G. (2013). Developmental origins of obesity: programmed adipogenesis. *Curr Diab Rep*, *13*(1), 27-33. doi: 10.1007/s11892-012-0344-x
- Despres, J. P., Cartier, A., Cote, M., & Arsenault, B. J. (2008a). The concept of cardiometabolic risk: Bridging the fields of diabetology and cardiology. *Ann Med*, *40*(7), 514-523. doi: 10.1080/07853890802004959
- Despres, J. P., Lemieux, I., Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P., Larose, E., *et al.* (2008b). Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *28*(6), 1039-1049. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.159228

- Devine, A., Criddle, R. A., Dick, I. M., Kerr, D. A., & Prince, R. L. (1995). A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, *62*(4), 740-745.
- Dimitri, P., Bishop, N., Walsh, J. S., & Eastell, R. (2012). Obesity is a risk factor for fracture in children but is protective against fracture in adults: a paradox. *Bone*, *50*(2), 457-466. doi: 10.1016/j.bone.2011.05.011
- Dimitri, P., Wales, J. K., & Bishop, N. (2011). Adipokines, bone-derived factors and bone turnover in obese children; evidence for altered fat-bone signalling resulting in reduced bone mass. *Bone*, *48*(2), 189-196. doi: 10.1016/j.bone.2010.09.034
- Dokos, C., Tsakalidis, C., Tragiannidis, A., & Rallis, D. (2013). Inside the "" infant: pathophysiology, molecular background, risk factors and investigation of neonatal osteopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*, *10*(2), 86-90.
- Dombrowski, K., & Laskowitz, D. (2014). Cardiovascular manifestations of neurologic disease. *Handb Clin Neurol*, *119*, 3-17. doi: 10.1016/b978-0-7020-4086-3.00001-1
- Drager, L. F., Togeiro, S. M., Polotsky, V. Y., & Lorenzi-Filho, G. (2013). Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*, *62*(7), 569-576. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.045
- Dreyer, P., & Vieira, J. G. (2010). Bone turnover assessment: a good surrogate marker? *Arq Bras Endocrinol Metabol*, *54*(2), 99-105.
- Dunger, D. B., & Acerini, C. L. (1998). IGF-I and diabetes in adolescence. *Diabetes Metab*, *24*(2), 101-107.
- Eastell, R. (1996). Assessment of bone density and bone loss. *Osteoporos Int*, *6 Suppl 2*, 3-5.
- Eastell, R., Garnero, P., Audebert, C., & Cahall, D. L. (2012). Reference intervals of bone turnover markers in healthy premenopausal women: results from a cross-sectional European study. *Bone*, *50*(5), 1141-1147. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.003
- Eastell, R., & Hannon, R. A. (2008). Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc*, *67*(2), 157-162. doi: 10.1017/S002966510800699X
- Eastell, R., Newman, C., & Crossman, D. C. (2010). Cardiovascular disease and bone. *Arch Biochem Biophys*, *503*(1), 78-83. doi: 10.1016/j.abb.2010.06.008
- Edwards, B. J., & Li, J. (2013). Endocrinology of menopause. *Periodontol 2000*, *61*(1), 177-194. doi: 10.1111/j.1600-0757.2011.00407.x
- El Maghraoui, A., Rezqi, A., El Mrahi, S., Sadni, S., Ghozlan, I., & Mounach, A. (2014). Osteoporosis, vertebral fractures and metabolic syndrome in postmenopausal women. *BMC Endocr Disord*, *14*, 93. doi: 10.1186/1472-6823-14-93
- el Miedany, Y. M., el Gaafary, S., & el Baddini, M. A. (1999). Osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus: is it sex related? *Clin Exp Rheumatol*, *17*(5), 561-567.
- Erbagci, A. B., Araz, M., Erbagci, A., Tarakcioglu, M., & Namiduru, E. S. (2002). Serum prolidase activity as a marker of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*, *35*(4), 263-268.
- Eriksson, J., Forsen, T., Tuomilehto, J., Osmond, C., & Barker, D. (2000). Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension*, *36*(5), 790-794.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). (2001). *Jama*, *285*(19), 2486-2497.
- Fahrleitner-Pammer, A., Herberth, J., Browning, S. R., Obermayer-Pietsch, B., Wirnsberger, G., Holzer, H., et al. (2008). Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*, *23*(11), 1850-1858. doi: 10.1359/jbmr.080610

- Fan, H., Yu, W., Zhang, Q., Cao, H., Li, J., Wang, J., *et al.* (2014). Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis. *Prev Med*, *63c*, 36-42. doi: 10.1016/j.yjmed.2014.03.007
- Farr, J. N., Khosla, S., Miyabara, Y., Miller, V. M., & Kearns, A. E. (2013). Effects of estrogen with micronized progesterone on cortical and trabecular bone mass and microstructure in recently postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, *98*(2), E249-257. doi: 10.1210/jc.2012-3406
- Faulkner, K. G., Gluer, C. C., Majumdar, S., Lang, P., Engelke, K., & Genant, H. K. (1991). Noninvasive measurements of bone mass, structure, and strength: current methods and experimental techniques. *AJR Am J Roentgenol*, *157*(6), 1229-1237. doi: 10.2214/ajr.157.6.1950872
- Fearon, I. M., & Faux, S. P. (2009). Oxidative stress and cardiovascular disease: novel tools give (free) radical insight. *J Mol Cell Cardiol*, *47*(3), 372-381. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.05.013
- Feng, X., & McDonald, J. M. (2011). Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol*, *6*, 121-145. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130203
- Ferraccioli, G., & Gremese, E. (2011). Adiposity, joint and systemic inflammation: the additional risk of having a metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly*, *141*, w13211. doi: 10.4414/smw.2011.13211
- Ferrari, S. (2008). Human genetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, *22*(5), 723-735. doi: 10.1016/j.beem.2008.08.007
- Fiore, C. E., Pennisi, P., Pulvirenti, I., & Francucci, C. M. (2009). Bisphosphonates and atherosclerosis. *J Endocrinol Invest*, *32*(4 Suppl), 38-43.
- Flock, M. R., Green, M. H., & Kris-Etherton, P. M. (2011). Effects of adiposity on plasma lipid response to reductions in dietary saturated fatty acids and cholesterol. *Adv Nutr*, *2*(3), 261-274. doi: 10.3945/an.111.000422
- Fodor, D., Vesa, S., Albu, A., Simon, S., Craciun, A., & Muntean, L. (2014). The relationship between the metabolic syndrome and its components and bone status in postmenopausal women. *Acta Physiol Hung*, *101*(2), 216-227. doi: 10.1556/APhysiol.101.2014.2.10
- Follet, H., Boivin, G., Rumelhart, C., & Meunier, P. J. (2004). The degree of mineralization is a determinant of bone strength: a study on human calcanei. *Bone*, *34*(5), 783-789. doi: 10.1016/j.bone.2003.12.012
- Framingham Risk Score. Retrieved June 30, 2014, from <http://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/index.php>
- FRAX® WHO Fracture Risk Assessment Tool. (2014). Retrieved June 30, 2014, from <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx>
- Funck-Brentano, T., Biver, E., Chopin, F., Bouvard, B., Coiffier, G., Souberbielle, J. C., *et al.* (2011). Clinical utility of serum bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis therapy monitoring: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, *41*(2), 157-169. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.01.005
- Gaggini, M., Morelli, M., Buzzigoli, E., DeFronzo, R. A., Bugianesi, E., & Gastaldelli, A. (2013). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*, *5*(5), 1544-1560. doi: 10.3390/nu5051544
- Galassi, A., Reynolds, K., & He, J. (2006). Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*, *119*(10), 812-819. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.031
- Gameiro, C. M., Romao, F., & Castelo-Branco, C. (2010). Menopause and aging: changes in the immune system--a review. *Maturitas*, *67*(4), 316-320. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.08.003

- Gami, A. S., Witt, B. J., Howard, D. E., Erwin, P. J., Gami, L. A., Somers, V. K., *et al.* (2007). Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*, *49*(4), 403-414. doi: 10.1016/j.jacc.2006.09.032
- Garcia-Martin, A., Cortes-Berdonces, M., Luque-Fernandez, I., Rozas-Moreno, P., Quesada-Charneco, M., & Munoz-Torres, M. (2011). Osteocalcin as a marker of metabolic risk in healthy postmenopausal women. *Menopause*, *18*(5), 537-541. doi: 10.1097/gme.0b013e3181f8565e
- García-Martín, A., Reyes-García, R., García-Castro, J. M., & Muñoz-Torres, M. (2013). Diabetes and osteoporosis: Action of gastrointestinal hormones on the bone. *Revista Clínica Española (English Edition)*, *213*(6), 293-297. doi: 10.1016/j.rceng.2013.05.004
- Garcia-Rios, A., Perez-Martinez, P., Delgado-Lista, J., Lopez-Miranda, J., & Perez-Jimenez, F. (2012). Nutrigenetics of the lipoprotein metabolism. *Mol Nutr Food Res*, *56*(1), 171-183. doi: 10.1002/mnfr.201100513
- Gebru, Y., Diao, T. Y., Pan, H., Mukwaya, E., & Zhang, Y. (2013). Potential of RAS inhibition to improve metabolic bone disorders. *Biomed Res Int*, *2013*, 932691. doi: 10.1155/2013/932691
- Genant, H. K., Cooper, C., Poor, G., Reid, I., Ehrlich, G., Kanis, J., *et al.* (1999). Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int*, *10*(4), 259-264.
- Gerdhem, P., Isaksson, A., Akesson, K., & Obrant, K. J. (2005). Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int*, *16*(12), 1506-1512. doi: 10.1007/s00198-005-1877-5
- Ghosh, M., & Majumdar, S. R. (2014). Antihypertensive medications, bone mineral density, and fractures: a review of old cardiac drugs that provides new insights into osteoporosis. *Endocrine*, *46*(3), 397-405. doi: 10.1007/s12020-014-0167-4
- Gillingham, L. G., Harris-Janzen, S., & Jones, P. J. (2011). Dietary monounsaturated fatty acids are protective against metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *Lipids*, *46*(3), 209-228. doi: 10.1007/s11745-010-3524-y
- Gilsanz, V., Chalfant, J., Mo, A. O., Lee, D. C., Dorey, F. J., & Mittelman, S. D. (2009). Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J Clin Endocrinol Metab*, *94*(9), 3387-3393. doi: 10.1210/jc.2008-2422
- Giskes, K., Kunst, A. E., Ariza, C., Benach, J., Borrell, C., Helmert, U., *et al.* (2007). Applying an equity lens to tobacco-control policies and their uptake in six Western-European countries. *J Public Health Policy*, *28*(2), 261-280. doi: 10.1057/palgrave.jphp.3200132
- Go, J. H., Song, Y. M., Park, J. H., Park, J. Y., & Choi, Y. H. (2012). Association between Serum Cholesterol Level and Bone Mineral Density at Lumbar Spine and Femur Neck in Postmenopausal Korean Women. *Korean J Fam Med*, *33*(3), 166-173. doi: 10.4082/kjfm.2012.33.3.166
- Gonzalez-Parra, E., Rojas-Rivera, J., Tunon, J., Praga, M., Ortiz, A., & Egido, J. (2012). Vitamin D receptor activation and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*, *27 Suppl 4*, iv17-21. doi: 10.1093/ndt/gfs534
- Goodwill, A. G., & Frisbee, J. C. (2012). Oxidant stress and skeletal muscle microvasculopathy in the metabolic syndrome. *Vascul Pharmacol*, *57*(5-6), 150-159. doi: 10.1016/j.vph.2012.07.002
- Goudochnikov, V. I. (2011). The role of glucocorticoids in aging and age-related pharmacotherapy. *Adv Gerontol*, *24*(1), 48-53.

- Gouveri, E., Papanas, N., Hatzitolios, A. I., & Maltezos, E. (2012). Hypovitaminosis D and peripheral arterial disease: emerging link beyond cardiovascular risk factors. *Eur J Intern Med*, *23*(8), 674-681. doi: 10.1016/j.ejim.2012.07.001
- Griffith, C., & Bogart, D. (2012). Alcohol consumption: can we safely toast to our health? *Mo Med*, *109*(6), 459-465.
- Griffith, J. F., & Genant, H. K. (2008). Bone mass and architecture determination: state of the art. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, *22*(5), 737-764. doi: 10.1016/j.beem.2008.07.003
- Grundy, S. M., Brewer, H. B., Jr., Cleeman, J. I., Smith, S. C., Jr., Lenfant, C., American Heart, A., et al. (2004). Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, *109*(3), 433-438. doi: 10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., et al. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, *112*(17), 2735-2752. doi: 10.1161/circulationaha.105.169404
- Guan, Y., Ackert-Bicknell, C. L., Kell, B., Troyanskaya, O. G., & Hibbs, M. A. (2010). Functional genomics complements quantitative genetics in identifying disease-gene associations. *PLoS Comput Biol*, *6*(11), e1000991. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000991
- Guardamagna, O., Abello, F., Cagliero, P., & Lughetti, L. (2012). Impact of nutrition since early life on cardiovascular prevention. *Ital J Pediatr*, *38*, 73. doi: 10.1186/1824-7288-38-73
- Gupta, A. (2014). Management of osteoporosis in patients with chronic kidney disease. *Br J Hosp Med (Lond)*, *75*(2), 83-89.
- Hadjidakis, D. J., & Androulakis, I. (2006). Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci*, *1092*, 385-396. doi: 10.1196/annals.1365.035
- Haffner, S. M., & Bauer, R. L. (1993). The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism*, *42*(6), 735-738.
- Halperin, A. C., Smith, S. S., Heiligenstein, E., Brown, D., & Fleming, M. F. (2010). Cigarette smoking and associated health risks among students at five universities. *Nicotine Tob Res*, *12*(2), 96-104. doi: 10.1093/ntr/ntp182
- Hamerman, D. (2005). Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *Qjm*, *98*(7), 467-484. doi: 10.1093/qjmed/hci077
- Harada, S., & Rodan, G. A. (2003). Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*, *423*(6937), 349-355. doi: 10.1038/nature01660
- Hare, D. L., Toukhsati, S. R., Johansson, P., & Jaarsma, T. (2014). Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*, *35*(21), 1365-1372. doi: 10.1093/eurheartj/eh462
- Harman, S. M., Vittinghoff, E., Brinton, E. A., Budoff, M. J., Cedars, M. I., Lobo, R. A., et al. (2011). Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med*, *124*(3), 199-205. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.021
- Hartle, J. E., Tang, X., Kirchner, H. L., Bucaloiu, I. D., Sartorius, J. A., Pogrebnaya, Z. V., et al. (2012). Bisphosphonate therapy, death, and cardiovascular events among female patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*, *59*(5), 636-644. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.037
- Hatzigeorgiou, C., & Jackson, J. L. (2005). Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, *16*(8), 990-998. doi: 10.1007/s00198-004-1793-0
- Hayden, M. R., Yang, Y., Habibi, J., Bagree, S. V., & Sowers, J. R. (2010). Pericytopathy: Oxidative Stress and Impaired Cellular Longevity in the Pancreas and Skeletal Muscle in Metabolic Syndrome and

- Type 2 Diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3(5), 290-303. doi: 10.4161/oxim.3.5.13653
- Helfand, M., Buckley, D. I., Freeman, M., Fu, R., Rogers, K., Fleming, C., *et al.* (2009). Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 151(7), 496-507.
- Hernandez, J. L., Olmos, J. M., & Gonzalez-Macias, J. (2011). Metabolic syndrome, fractures and gender. *Maturitas*, 68(3), 217-223. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.12.010
- Hernandez, J. L., Olmos, J. M., Pariente, E., Martinez, J., Valero, C., Garcia-Velasco, P., *et al.* (2010a). Metabolic syndrome and bone metabolism: the Camargo Cohort study. *Menopause*, 17(5), 955-961. doi: 10.1097/gme.0b013e3181e39a15
- Hernandez, J. L., Olmos, J. M., Ramos, C., Martinez, J., de Juan, J., Valero, C., *et al.* (2010b). Serum lipids and bone metabolism in Spanish men: the Camargo cohort study. *Endocr J*, 57(1), 51-60.
- Heymann, M. F., Herisson, F., Davaine, J. M., Charrier, C., Battaglia, S., Passuti, N., *et al.* (2012). Role of the OPG/RANK/RANKL triad in calcifications of the atheromatous plaques: comparison between carotid and femoral beds. *Cytokine*, 58(2), 300-306. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.004
- Hjortnaes, J., New, S. E., & Aikawa, E. (2013). Visualizing novel concepts of cardiovascular calcification. *Trends Cardiovasc Med*, 23(3), 71-79. doi: 10.1016/j.tcm.2012.09.003
- Hofbauer, L. C., Brueck, C. C., Singh, S. K., & Dobnig, H. (2007). Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*, 22(9), 1317-1328. doi: 10.1359/jbmr.070510
- Hofbauer, L. C., & Schoppet, M. (2004). Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *Jama*, 292(4), 490-495. doi: 10.1001/jama.292.4.490
- Hopper, I., Billah, B., Skiba, M., & Krum, H. (2011). Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 18(6), 813-823. doi: 10.1177/1741826711421687
- Hopper, J. L., & Seeman, E. (1994). The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med*, 330(6), 387-392. doi: 10.1056/nejm199402103300603
- Hsu, Y. H., Venners, S. A., Terwedow, H. A., Feng, Y., Niu, T., Li, Z., *et al.* (2006). Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*, 83(1), 146-154.
- Huang, P. L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*, 2(5-6), 231-237. doi: 10.1242/dmm.001180
- Hudec, S. M., & Camacho, P. M. (2013). Secondary causes of osteoporosis. *Endocr Pract*, 19(1), 120-128. doi: 10.4158/ep12059.ra
- Hui, E., Xu, A., Bo Yang, H., & Lam, K. S. (2013). Obesity as the common soil of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: Role of adipokines. *J Diabetes Investig*, 4(5), 413-425. doi: 10.1111/jdi.12093
- Hung, S. P., Ho, J. H., Shih, Y. R., Lo, T., & Lee, O. K. (2012). Hypoxia promotes proliferation and osteogenic differentiation potentials of human mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*, 30(2), 260-266. doi: 10.1002/jor.21517
- Hyder, J. A., Allison, M. A., Barrett-Connor, E., Detrano, R., Wong, N. D., Sirlin, C., *et al.* (2010). Bone mineral density and atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, Abdominal Aortic Calcium Study. *Atherosclerosis*, 209(1), 283-289. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.011

- Hyder, J. A., Allison, M. A., Criqui, M. H., & Wright, C. M. (2007). Association between systemic calcified atherosclerosis and bone density. *Calcif Tissue Int*, *80*(5), 301-306. doi: 10.1007/s00223-007-9004-6
- Igase, M., Kohara, K., Tabara, Y., Ohara, M., Takita, R., Ochi, M., *et al.* (2014). Change in arterial stiffness associated with monthly bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *Menopause*, *21*(9), 962-966. doi: 10.1097/gme.0000000000000197
- Ilic, K., Obradovic, N., & Vujasinovic-Stupar, N. (2013). The relationship among hypertension, antihypertensive medications, and osteoporosis: a narrative review. *Calcif Tissue Int*, *92*(3), 217-227. doi: 10.1007/s00223-012-9671-9
- Ishtiaq, S., Fogelman, I., & Hampson, G. (2014). Treatment of post-menopausal osteoporosis: beyond bisphosphonates. *J Endocrinol Invest*. doi: 10.1007/s40618-014-0152-z
- Jamal, S. A., & Moe, S. M. (2012). Calcium builds strong bones, and more is better--correct? Well, maybe not. *Clin J Am Soc Nephrol*, *7*(11), 1877-1883. doi: 10.2215/CJN.04880512
- Jamal, S. A., Reid, L. S., & Hamilton, C. J. (2013). The effects of organic nitrates on osteoporosis: a systematic review. *Osteoporos Int*, *24*(3), 763-770. doi: 10.1007/s00198-012-2262-9
- Janicka, A., Wren, T. A., Sanchez, M. M., Dorey, F., Kim, P. S., Mittelman, S. D., *et al.* (2007). Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. *J Clin Endocrinol Metab*, *92*(1), 143-147. doi: 10.1210/jc.2006-0794
- Jeon, Y. K., Lee, J. G., Kim, S. S., Kim, B. H., Kim, S.-J., Kim, Y. K., *et al.* (2011). Association between bone mineral density and metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Endocrine Journal*, *58*(2), 87-93. doi: 10.1507/endocrj.K10E-297
- Jeong, I. K., Cho, S. W., Kim, S. W., Choi, H. J., Park, K. S., Kim, S. Y., *et al.* (2010). Lipid profiles and bone mineral density in pre- and postmenopausal women in Korea. *Calcif Tissue Int*, *87*(6), 507-512. doi: 10.1007/s00223-010-9427-3
- Jiang, X. Y., Chen, Y., Xu, L., Li, X., Cao, F. F., Li, L., *et al.* (2010). Association of LPR5 polymorphism with bone mass density and cholesterol level in population of Chinese Han. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, *118*(6), 388-391. doi: 10.1055/s-0029-1225613
- Jilka, R. L., Noble, B., & Weinstein, R. S. (2013). Osteocyte apoptosis. *Bone*, *54*(2), 264-271. doi: 10.1016/j.bone.2012.11.038
- Johnell, O., & Kanis, J. A. (2006). An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, *17*(12), 1726-1733. doi: 10.1007/s00198-006-0172-4
- Jones, G., & Scott, F. S. (1999). A cross-sectional study of smoking and bone mineral density in premenopausal parous women: effect of body mass index, breastfeeding, and sports participation. *J Bone Miner Res*, *14*(9), 1628-1633. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.9.1628
- Kado, D. M., Browner, W. S., Blackwell, T., Gore, R., & Cummings, S. R. (2000). Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res*, *15*(10), 1974-1980. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.10.1974
- Kajantie, E. (2008). Early-life events. Effects on aging. *Hormones (Athens)*, *7*(2), 101-113.
- Kalsbeek, A., & Fliers, E. (2013). Daily regulation of hormone profiles. *Handb Exp Pharmacol*(217), 185-226. doi: 10.1007/978-3-642-25950-0_8
- Kalupahana, N. S., Moustaid-Moussa, N., & Claycombe, K. J. (2012). Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*, *33*(1), 26-34. doi: 10.1016/j.mam.2011.10.011
- Kanazawa, I., Yamaguchi, T., & Sugimoto, T. (2010). Baseline serum total adiponectin level is positively associated with changes in bone mineral density after 1-year treatment of type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, *59*(9), 1252-1256. doi: 10.1016/j.metabol.2009.11.017

- Kanbay, M., Bayram, Y., Solak, Y., & Sanders, P. W. (2013a). Dietary potassium: a key mediator of the cardiovascular response to dietary sodium chloride. *J Am Soc Hypertens*, 7(5), 395-400. doi: 10.1016/j.jash.2013.04.009
- Kanbay, M., Segal, M., Afsar, B., Kang, D. H., Rodriguez-Iturbe, B., & Johnson, R. J. (2013b). The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*, 99(11), 759-766. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302535
- Kandaraki, E., Christakou, C., & Diamanti-Kandarakis, E. (2009). Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome... and vice versa. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 53(2), 227-237.
- Kang, J. H., Keller, J. J., & Lin, H. C. (2013). Bisphosphonates reduced the risk of acute myocardial infarction: a 2-year follow-up study. *Osteoporos Int*, 24(1), 271-277. doi: 10.1007/s00198-012-2213-5
- Kang, S., & Kumanogoh, A. (2013). Semaphorins in bone development, homeostasis, and disease. *Semin Cell Dev Biol*, 24(3), 163-171. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.09.008
- Kanis, J. A. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*, 4(6), 368-381.
- Kanis, J. A., Delmas, P., Burckhardt, P., Cooper, C., & Torgerson, D. (1997). Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int*, 7(4), 390-406.
- Kanis, J. A., Johnell, O., Oden, A., Johansson, H., De Laet, C., Eisman, J. A., *et al.* (2005). Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 16(2), 155-162. doi: 10.1007/s00198-004-1640-3
- Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Cooper, C., Rizzoli, R., & Reginster, J. Y. (2013). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 24(1), 23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y
- Kannel, W. B., Hjortland, M. C., McNamara, P. M., & Gordon, T. (1976). Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*, 85(4), 447-452.
- Kardassis, D., Schonander, M., Sjoström, L., & Karason, K. (2014). Carotid artery remodelling in relation to body fat distribution, inflammation and sustained weight loss in obesity. *J Intern Med*, 275(5), 534-543. doi: 10.1111/joim.12171
- Karelis, A. D., St-Pierre, D. H., Conus, F., Rabasa-Lhoret, R., & Poehlman, E. T. (2004). Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6), 2569-2575. doi: 10.1210/jc.2004-0165
- Karlas, T., Wiegand, J., & Berg, T. (2013). Gastrointestinal complications of obesity: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its sequelae. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 27(2), 195-208. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.002
- Katsiki, N., Athyros, V. G., Karagiannis, A., & Mikhailidis, D. P. (2013a). Characteristics Other Than the Diagnostic Criteria Associated with Metabolic Syndrome: an Overview. *Curr Vasc Pharmacol*.
- Katsiki, N., Athyros, V. G., Karagiannis, A., & Mikhailidis, D. P. (2013b). Metabolic Syndrome and Non-Cardiac Vascular Diseases: an Update from Human Studies. *Curr Pharm Des*.
- Katsiki, N., Karagiannis, A., Athyros, V. G., & Mikhailidis, D. P. (2013c). Hyperuricaemia: more than just a cause of gout? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 14(6), 397-402. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283595adc
- Katsiki, N., Mikhailidis, D. P., & Wierzbicki, A. S. (2013d). Epicardial fat and vascular risk: a narrative review. *Curr Opin Cardiol*, 28(4), 458-463. doi: 10.1097/HCO.0b013e3283605fba

- Katsiki, N., Papadopoulou, S. K., Fachantidou, A. I., & Mikhailidis, D. P. (2013e). Smoking and vascular risk: are all forms of smoking harmful to all types of vascular disease? *Public Health*, *127*(5), 435-441. doi: 10.1016/j.puhe.2012.12.021
- Katsiki, N., Papanas, N., Fonseca, V. A., Maltezos, E., & Mikhailidis, D. P. (2013f). Uric acid and diabetes: Is there a link? *Curr Pharm Des*, *19*(27), 4930-4937.
- Kelishadi, R., & Poursafa, P. (2014). A review on the genetic, environmental, and lifestyle aspects of the early-life origins of cardiovascular disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, *44*(3), 54-72. doi: 10.1016/j.cppeds.2013.12.005
- Kettler, D. B. (2001). Can manipulation of the ratios of essential fatty acids slow the rapid rate of postmenopausal bone loss? *Altern Med Rev*, *6*(1), 61-77.
- Khazai, N. B., Beck, G. R., Jr., & Umpierrez, G. E. (2009). Diabetes and fractures: an overshadowed association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, *16*(6), 435-445. doi: 10.1097/MED.0b013e328331c7eb
- Khosla, S., & Riggs, B. L. (2005). Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *34*(4), 1015-1030, xi. doi: 10.1016/j.ecl.2005.07.009
- Kiechl, S., Werner, P., Knoflach, M., Furtner, M., Willeit, J., & Schett, G. (2006). The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, *4*(6), 801-811. doi: 10.1586/14779072.4.6.801
- Kienreich, K., Tomaschitz, A., Verheyen, N., Pieber, T., Gaksch, M., Grubler, M. R., *et al.* (2013). Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients*, *5*(8), 3005-3021. doi: 10.3390/nu5083005
- Kim, B. J., Ahn, S. H., Bae, S. J., Kim, E. H., Kim, T. H., Lee, S. H., *et al.* (2013). Association between metabolic syndrome and bone loss at various skeletal sites in postmenopausal women: a 3-year retrospective longitudinal study. *Osteoporos Int*, *24*(8), 2243-2252. doi: 10.1007/s00198-013-2292-y
- Kim, H., Oh, H. J., Choi, H., Choi, W. H., Lim, S. K., & Kim, J. G. (2013). The association between bone mineral density and metabolic syndrome: a Korean population-based study. *J Bone Miner Metab*, *31*(5), 571-578. doi: 10.1007/s00774-013-0446-9
- Kim, H. Y., Choe, J. W., Kim, H. K., Bae, S. J., Kim, B. J., Lee, S. H., *et al.* (2010). Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, especially in men. *Calcif Tissue Int*, *86*(5), 350-358. doi: 10.1007/s00223-010-9347-2
- Kim, K. C., Shin, D. H., Lee, S. Y., Im, J. A., & Lee, D. C. (2010). Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. *Yonsei Med J*, *51*(6), 857-863. doi: 10.3349/ymj.2010.51.6.857
- Kim, M. K., Baek, K. H., Kang, M. I., Park, S. E., Rhee, E. J., Park, C. Y., *et al.* (2013). Serum alkaline phosphatase, body composition, and risk of metabolic syndrome in middle-aged Korean. *Endocr J*, *60*(3), 321-328.
- Kim, Y. H., Nam, G. E., Cho, K. H., Choi, Y. S., Kim, S. M., Han, B. D., *et al.* (2013). Low bone mineral density is associated with dyslipidemia in South Korean men: the 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Endocr J*, *60*(10), 1179-1189.
- Kinjo, M., Setoguchi, S., & Solomon, D. H. (2007). Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population-based U.S. sample. *J Clin Endocrinol Metab*, *92*(11), 4161-4164. doi: 10.1210/jc.2007-0757
- Kirk, E. P., & Klein, S. (2009). Pathogenesis and pathophysiology of the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, *11*(12), 761-765. doi: 10.1111/j.1559-4572.2009.00054.x

- Kitchin, B. (2013). Nutrition counseling for patients with osteoporosis: a personal approach. *J Clin Densitom*, 16(4), 426-431. doi: 10.1016/j.jocd.2013.08.013
- Klop, B., do Rego, A. T., & Cabezas, M. C. (2013). Alcohol and plasma triglycerides. *Curr Opin Lipidol*, 24(4), 321-326. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283606845
- Knutson, K. L. (2013). Sociodemographic and cultural determinants of sleep deficiency: implications for cardiometabolic disease risk. *Soc Sci Med*, 79, 7-15. doi: 10.1016/j.socscimed.2012.05.002
- Ko, B. J., Park, K. H., & Mantzoros, C. S. (2014). Diet patterns, adipokines, and metabolism: where are we and what is next? *Metabolism*, 63(2), 168-177. doi: 10.1016/j.metabol.2013.11.004
- Koh, J. M., Khang, Y. H., Jung, C. H., Bae, S., Kim, D. J., Chung, Y. E., et al. (2005). Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. *Osteoporos Int*, 16(10), 1263-1271. doi: 10.1007/s00198-005-1840-5
- Koliaki, C., & Katsilambros, N. (2013). Dietary sodium, potassium, and alcohol: key players in the pathophysiology, prevention, and treatment of human hypertension. *Nutr Rev*, 71(6), 402-411. doi: 10.1111/nure.12036
- Krakauer, J. C., McKenna, M. J., Buderer, N. F., Rao, D. S., Whitehouse, F. W., & Parfitt, A. M. (1995). Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes*, 44(7), 775-782.
- Kratz, M., Baars, T., & Guyenet, S. (2013). The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *Eur J Nutr*, 52(1), 1-24. doi: 10.1007/s00394-012-0418-1
- Krishnamurthy, V. R., Baird, B. C., Wei, G., Greene, T., Raphael, K., & Beddhu, S. (2011). Associations of serum alkaline phosphatase with metabolic syndrome and mortality. *Am J Med*, 124(6), 566 e561-567. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.11.030
- Kuwahata, A., Kawamura, Y., Yonehara, Y., Matsuo, T., Iwamoto, I., & Douchi, T. (2008). Non-weight-bearing effect of trunk and peripheral fat mass on bone mineral density in pre- and postmenopausal women. *Maturitas*, 60(3-4), 244-247. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.07.005
- Lavie, C. J., De Schutter, A., Patel, D. A., Romero-Corral, A., Artham, S. M., & Milani, R. V. (2012). Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the "obesity paradox". *J Am Coll Cardiol*, 60(15), 1374-1380. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.037
- Lawlor, D. A., Sattar, N., Sayers, A., & Tobias, J. H. (2012). The association of fasting insulin, glucose, and lipids with bone mass in adolescents: findings from a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(6), 2068-2076. doi: 10.1210/jc.2011-2721
- Lee, N. K., & Karsenty, G. (2008). Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 19(5), 161-166. doi: 10.1016/j.tem.2008.02.006
- Lee, N. K., Sowa, H., Hinoi, E., Ferron, M., Ahn, J. D., Confavreux, C., et al. (2007). Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*, 130(3), 456-469. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.047
- Lee, S. H., Baek, S., Ahn, S. H., Kim, S. H., Jo, M. W., Bae, S. J., et al. (2014). Association between metabolic syndrome and incident fractures in Korean men: a 3-year follow-up observational study using national health insurance claims data. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(5), 1615-1622. doi: 10.1210/jc.2013-3608
- Leroith, D. (2012). Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes. *Am J Med Sci*, 343(1), 13-16. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31823ea214

- Levasseur, R., Guaydier-Souquieres, G., Marcelli, C., & Sabatier, J. P. (2003). The absorptiometry T-score: influence of selection of the reference population and related considerations for everyday practice. *Joint Bone Spine, 70*(4), 290-293.
- Lidfeldt, J., Holmdahl, L., Samsioe, G., Nerbrand, C., Nyberg, P., Scherstn, B., *et al.* (2002). The influence of hormonal status and features of the metabolic syndrome on bone density: A population-based study of Swedish women aged 50 to 59 years. The women's health in the Lund area study. *Metabolism Clinical and Experimental, 51*(2), 267-270. doi: 10.1053/meta.2002.30000
- Lieben, L., & Carmeliet, G. (2013). Vitamin D signaling in osteocytes: effects on bone and mineral homeostasis. *Bone, 54*(2), 237-243. doi: 10.1016/j.bone.2012.10.007
- Lima, R., Wofford, M., & Reckelhoff, J. F. (2012). Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep, 14*(3), 254-260. doi: 10.1007/s11906-012-0260-0
- Link, T. M. (2012). Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. *Radiology, 263*(1), 3-17. doi: 10.1148/radiol.12110462
- Lisabeth, L., & Bushnell, C. (2012). Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *The Lancet Neurology, 11*(1), 82-91. doi: 10.1016/s1474-4422(11)70269-1
- Liu, P. Y., Hornbuckle, L. M., Ilich, J. Z., Kim, J. S., & Panton, L. (2014). Body composition and muscular strength as predictors of bone mineral density in African American women with metabolic syndrome. *Ethn Dis, 24*(3), 356-362.
- Liu, Z. M., Woo, J., Wu, S. H., & Ho, S. C. (2013). The role of vitamin D in blood pressure, endothelial and renal function in postmenopausal women. *Nutrients, 5*(7), 2590-2610. doi: 10.3390/nu5072590
- Lizcano, F., & Guzman, G. (2014). Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *Biomed Res Int, 2014*, 757461. doi: 10.1155/2014/757461
- Lloyd, G., McGing, E., Cooper, A., Patel, N., Lumb, P. J., Wierzbicki, A. S., *et al.* (2000). A randomised placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women. *J Hum Hypertens, 14*(2), 99-104.
- Lo, J. C., Burnett-Bowie, S. A., & Finkelstein, J. S. (2011). Bone and the perimenopause. *Obstet Gynecol Clin North Am, 38*(3), 503-517. doi: 10.1016/j.ogc.2011.07.001
- Lobstein, T., Baur, L., & Uauy, R. (2004). Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev, 5 Suppl 1*, 4-104. doi: 10.1111/j.1467-789X.2004.00133.x
- Lopez-Ibarra, P. J., Pastor, M. M., Escobar-Jimenez, F., Pardo, M. D., Gonzalez, A. G., Luna, J. D., *et al.* (2001). Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract, 7*(5), 346-351. doi: 10.4158/ep.7.5.346
- Lu, L. J., Nayeem, F., Anderson, K. E., Grady, J. J., & Nagamani, M. (2009). Lean body mass, not estrogen or progesterone, predicts peak bone mineral density in premenopausal women. *J Nutr, 139*(2), 250-256. doi: 10.3945/jn.108.098954
- Lu, P. Y., Hsieh, C. F., Tsai, Y. W., & Huang, W. F. (2011). Alendronate and raloxifene use related to cardiovascular diseases: differentiation by different dosing regimens of alendronate. *Clin Ther, 33*(9), 1173-1179. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.07.012
- Luo, Z. C., Fraser, W. D., Julien, P., Deal, C. L., Audibert, F., Smith, G. N., *et al.* (2006). Tracing the origins of "fetal origins" of adult diseases: programming by oxidative stress? *Med Hypotheses, 66*(1), 38-44. doi: 10.1016/j.mehy.2005.08.020
- Lynch, M. P., Capparelli, C., Stein, J. L., Stein, G. S., & Lian, J. B. (1998). Apoptosis during bone-like tissue development in vitro. *J Cell Biochem, 68*(1), 31-49.

- Ma, J., Betts, N. M., & Hampl, J. S. (2000). Clustering of lifestyle behaviors: the relationship between cigarette smoking, alcohol consumption, and dietary intake. *Am J Health Promot*, *15*(2), 107-117.
- Macdonald, H. M., New, S. A., Golden, M. H., Campbell, M. K., & Reid, D. M. (2004). Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am J Clin Nutr*, *79*(1), 155-165.
- Macdonald, H. M., Nishiyama, K. K., Kang, J., Hanley, D. A., & Boyd, S. K. (2011). Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites: a population-based HR-pQCT study. *J Bone Miner Res*, *26*(1), 50-62. doi: 10.1002/jbmr.171
- Maes, C., Carmeliet, G., & Schipani, E. (2012). Hypoxia-driven pathways in bone development, regeneration and disease. *Nat Rev Rheumatol*, *8*(6), 358-366. doi: 10.1038/nrrheum.2012.36
- Maggio, M., Artoni, A., Lauretani, F., Borghi, L., Nouvenne, A., Valenti, G., *et al.* (2009). The impact of omega-3 fatty acids on osteoporosis. *Curr Pharm Des*, *15*(36), 4157-4164.
- Makovey, J., Chen, J. S., Hayward, C., Williams, F. M., & Sambrook, P. N. (2009). Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone*, *44*(2), 208-213. doi: 10.1016/j.bone.2008.09.020
- Malliga, D. E., Wagner, D., & Fahrleitner-Pammer, A. (2011). The role of osteoprotegerin (OPG) receptor activator for nuclear factor kappaB ligand (RANKL) in cardiovascular pathology - a review. *Wien Med Wochenschr*, *161*(23-24), 565-570. doi: 10.1007/s10354-011-0022-7
- Manghat, P., Souleimanova, I., Cheung, J., Wierzbicki, A. S., Harrington, D. J., Shearer, M. J., *et al.* (2011). Association of bone turnover markers and arterial stiffness in pre-dialysis chronic kidney disease (CKD). *Bone*, *48*(5), 1127-1132. doi: 10.1016/j.bone.2011.01.016
- Mani, A., Radhakrishnan, J., Wang, H., Mani, A., Mani, M. A., Nelson-Williams, C., *et al.* (2007). LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science*, *315*(5816), 1278-1282. doi: 10.1126/science.1136370
- Manolagas, S. C. (2010). From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev*, *31*(3), 266-300. doi: 10.1210/er.2009-0024
- Manolagas, S. C., & Almeida, M. (2007). Gone with the Wnts: beta-catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. *Mol Endocrinol*, *21*(11), 2605-2614. doi: 10.1210/me.2007-0259
- Mantzoros, C. S., Magkos, F., Brinkoetter, M., Sienkiewicz, E., Dardeno, T. A., Kim, S. Y., *et al.* (2011). Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *301*(4), E567-584. doi: 10.1152/ajpendo.00315.2011
- Marcovitz, P. A., Tran, H. H., Franklin, B. A., O'Neill, W. W., Yerkey, M., Boura, J., *et al.* (2005). Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*, *96*(8), 1059-1063. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.06.034
- Marini, F., & Brandi, M. L. (2013). The future of pharmacogenetics for osteoporosis. *Pharmacogenomics*, *14*(6), 641-653. doi: 10.2217/pgs.13.40
- Marrie, R. A., & Hanwell, H. (2013). General health issues in multiple sclerosis: comorbidities, secondary conditions, and health behaviors. *Continuum (Minneapolis)*, *19*(4 Multiple Sclerosis), 1046-1057. doi: 10.1212/01.CON.0000433284.07844.6b
- Martin, T. J. (2005). Osteoblast-derived PTHrP is a physiological regulator of bone formation. *J Clin Invest*, *115*(9), 2322-2324. doi: 10.1172/JCI26239

- Martin, T. J., & Sims, N. A. (2005). Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med*, *11*(2), 76-81. doi: 10.1016/j.molmed.2004.12.004
- Martinez-Mesa, J., Restrepo-Mendez, M. C., Gonzalez, D. A., Wehrmeister, F. C., Horta, B. L., Domingues, M. R., *et al.* (2013). Life-course evidence of birth weight effects on bone mass: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*, *24*(1), 7-18. doi: 10.1007/s00198-012-2114-7
- Mastorakos, G., Valsamakis, G., Paltoglou, G., & Creatsas, G. (2010). Management of obesity in menopause: diet, exercise, pharmacotherapy and bariatric surgery. *Maturitas*, *65*(3), 219-224. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.12.003
- Maurel, D. B., Boisseau, N., Benhamou, C. L., & Jaffre, C. (2012). Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int*, *23*(1), 1-16. doi: 10.1007/s00198-011-1787-7
- McCarty, M. F., & DiNicolantonio, J. J. (2014). The molecular biology and pathophysiology of vascular calcification. *Postgrad Med*, *126*(2), 54-64. doi: 10.3810/pgm.2014.03.2740
- McCormick, R. K. (2007). Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Altern Med Rev*, *12*(2), 113-145.
- McElroy, S. L., & Keck, P. E., Jr. (2014). Metabolic syndrome in bipolar disorder: a review with a focus on bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, *75*(1), 46-61. doi: 10.4088/JCP.13r08634
- McLaughlin, V., Reeves, K. W., & Bertone-Johnson, E. (2013). Fatty acid consumption and the risk of osteoporotic fracture. *Nutr Rev*, *71*(9), 600-610. doi: 10.1111/nure.12043
- Meier, C., & Kranzlin, M. E. (2011). Calcium supplementation, osteoporosis and cardiovascular disease. *Swiss Med Wkly*, *141*, w13260. doi: 10.4414/smw.2011.13260
- Mencej-Bedrac, S., Prezelj, J., Kocjan, T., Komadina, R., & Marc, J. (2009). Analysis of association of LRP5, LRP6, SOST, DKK1, and CTNNA1 genes with bone mineral density in a Slovenian population. *Calcif Tissue Int*, *85*(6), 501-506. doi: 10.1007/s00223-009-9306-y
- Merlotti, D., Gennari, L., Dotta, F., Lauro, D., & Nuti, R. (2010). Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, *20*(9), 683-690. doi: 10.1016/j.numecd.2010.07.008
- Messa, P., Curreri, M., Regalia, A., & Alfieri, C. M. (2014). Vitamin D and the cardiovascular system: an overview of the recent literature. *Am J Cardiovasc Drugs*, *14*(1), 1-14. doi: 10.1007/s40256-013-0047-y
- Micha, R., & Mozaffarian, D. (2010). Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids*, *45*(10), 893-905. doi: 10.1007/s11745-010-3393-4
- Michos, E. D., Rice, K. M., Szklo, M., Burke, G. L., Siscovick, D. S., Tracy, R. P., *et al.* (2009). Factors associated with low levels of subclinical vascular disease in older adults: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Prev Cardiol*, *12*(2), 72-79. doi: 10.1111/j.1751-7141.2008.00023.x
- Miller, S. L., & Wolfe, R. R. (2008). The danger of weight loss in the elderly. *J Nutr Health Aging*, *12*(7), 487-491.
- Misigoj-Durakovic, M., Soric, M., & Durakovic, Z. (2014). Anthropometry in cardio-metabolic risk assessment. *Arh Hig Rada Toksikol*, *65*(1), 19-27. doi: 10.2478/10004-1254-65-2014-2381
- Mitani, S., Shimizu, M., Abo, M., Hagino, H., & Kurozawa, Y. (2010). Risk factors for second hip fractures among elderly patients. *J Orthop Sci*, *15*(2), 192-197. doi: 10.1007/s00776-009-1440-x
- Montalcini, T., Emanuele, V., Ceravolo, R., Gorgone, G., Sesti, G., Perticone, F., *et al.* (2004). Relation of low bone mineral density and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Cardiol*, *94*(2), 266-269. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.03.083

- Motiwala, S. R., & Wang, T. J. (2011). Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 20(4), 345-353. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283474985
- Motyl, K. J., McCabe, L. R., & Schwartz, A. V. (2010). Bone and glucose metabolism: a two-way street. *Arch Biochem Biophys*, 503(1), 2-10. doi: 10.1016/j.abb.2010.07.030
- Motyl, K. J., & Rosen, C. J. (2012). Understanding leptin-dependent regulation of skeletal homeostasis. *Biochimie*, 94(10), 2089-2096. doi: 10.1016/j.biochi.2012.04.015
- Mouslech, Z., & Valla, V. (2009). Endocannabinoid system: An overview of its potential in current medical practice. *Neuro Endocrinol Lett*, 30(2), 153-179.
- Movahed, A., Larijani, B., Nabipour, I., Kalantarhormozi, M., Asadipooya, K., Vahdat, K., et al. (2012). Reduced serum osteocalcin concentrations are associated with type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome components in postmenopausal women: the crosstalk between bone and energy metabolism. *J Bone Miner Metab*, 30(6), 683-691. doi: 10.1007/s00774-012-0367-z
- Mundy, G. R. (2001). Statins and their potential for osteoporosis. *Bone*, 29(6), 495-497.
- Murphy, R., Carroll, R. W., & Krebs, J. D. (2013). Pathogenesis of the metabolic syndrome: insights from monogenic disorders. *Mediators Inflamm*, 2013, 920214. doi: 10.1155/2013/920214
- Muscogiuri, G., Sorice, G. P., Ajjan, R., Mezza, T., Pilz, S., Prioletta, A., et al. (2012). Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 22(2), 81-87. doi: 10.1016/j.numecd.2011.11.001
- Musso, G., Paschetta, E., Gambino, R., Cassader, M., & Molinaro, F. (2013). Interactions among bone, liver, and adipose tissue predisposing to diabetes and fatty liver. *Trends Mol Med*, 19(9), 522-535. doi: 10.1016/j.molmed.2013.05.006
- Nabipour, I., Kalantarhormozi, M., Larijani, B., Assadi, M., & Sanjdideh, Z. (2010). Osteoprotegerin in relation to type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Metabolism*, 59(5), 742-747. doi: 10.1016/j.metabol.2009.09.019
- Nadra, I., Mason, J. C., Philippidis, P., Florey, O., Smythe, C. D., McCarthy, G. M., et al. (2005). Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? *Circ Res*, 96(12), 1248-1256. doi: 10.1161/01.RES.0000171451.88616.c2
- Nakagami, H., Osako, M. K., & Morishita, R. (2013). Potential effect of angiotensin II receptor blockade in adipose tissue and bone. *Curr Pharm Des*, 19(17), 3049-3053.
- Nannipieri, M., Gonzales, C., Baldi, S., Posadas, R., Williams, K., Haffner, S. M., et al. (2005). Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care*, 28(7), 1757-1762.
- Navarro Mdel, C., Saavedra, P., Jodar, E., Gomez de Tejada, M. J., Mirallave, A., & Sosa, M. (2013). Osteoporosis and metabolic syndrome according to socio-economic status, contribution of PTH, vitamin D and body weight: The Canarian Osteoporosis Poverty Study (COPS). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 78(5), 681-686. doi: 10.1111/cen.12051
- Neve, A., Corrado, A., & Cantatore, F. P. (2013). Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects. *J Cell Physiol*, 228(6), 1149-1153. doi: 10.1002/jcp.24278
- New, S. E. P., & Aikawa, E. (2011). Cardiovascular Calcification. *Circulation Journal*, 75(6), 1305-1313. doi: 10.1253/circj.CJ-11-0395
- Ng, K. W. (2011). Regulation of glucose metabolism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 75(2), 147-155. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04133.x
- Nicoll, R., & Henein, M. Y. (2013). Arterial calcification: friend or foe? *Int J Cardiol*, 167(2), 322-327. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.110

- Niemeier, A., Schinke, T., Heeren, J., & Amling, M. (2012). The role of apolipoprotein E in bone metabolism. *Bone*, *50*(2), 518-524. doi: 10.1016/j.bone.2011.07.015
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. (2001). Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Jama*, *285*(6), 785-795.
- Njeh, C. F., Fuerst, T., Hans, D., Blake, G. M., & Genant, H. K. (1999). Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Appl Radiat Isot*, *50*(1), 215-236.
- Nobrega da Silva, V., Goldberg, T. B., Mosca, L. N., Bisi Rizzo Ada, C., Teixeira Ados, S., & Corrente, J. E. (2014). Metabolic syndrome reduces bone mineral density in overweight adolescents. *Bone*, *66*, 1-7. doi: 10.1016/j.bone.2014.05.011
- Norman, P. E., & Powell, J. T. (2014). Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*, *114*(2), 379-393. doi: 10.1161/circresaha.113.301241
- O'Brien, C. A., Nakashima, T., & Takayanagi, H. (2013). Osteocyte control of osteoclastogenesis. *Bone*, *54*(2), 258-263. doi: 10.1016/j.bone.2012.08.121
- O'Keefe, J. H., Bhatti, S. K., Bajwa, A., DiNicolantonio, J. J., & Lavie, C. J. (2014). Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. *Mayo Clin Proc*, *89*(3), 382-393. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.005
- O'Keefe, J. H., Bhatti, S. K., Patil, H. R., DiNicolantonio, J. J., Lucan, S. C., & Lavie, C. J. (2013). Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*, *62*(12), 1043-1051. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.035
- Oda, E. (2012). Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta Diabetol*, *49*(2), 89-95. doi: 10.1007/s00592-011-0309-6
- Odegaard, J. I., & Chawla, A. (2013). Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science*, *339*(6116), 172-177. doi: 10.1126/science.1230721
- Oken, E., & Gillman, M. W. (2003). Fetal origins of obesity. *Obes Res*, *11*(4), 496-506. doi: 10.1038/oby.2003.69
- Oliveros, E., Somers, V. K., Sochor, O., Goel, K., & Lopez-Jimenez, F. (2014). The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*, *56*(4), 426-433. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.003
- Olmos, M., Antelo, M., Vazquez, H., Smecuol, E., Maurino, E., & Bai, J. C. (2008). Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis*, *40*(1), 46-53. doi: 10.1016/j.dld.2007.09.006
- Onat, A., & Hergenc, G. (2011). Low-grade inflammation, and dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins as a major driver of cardiometabolic risk. *Metabolism*, *60*(4), 499-512. doi: 10.1016/j.metabol.2010.04.018
- Orchard, T. S., Cauley, J. A., Frank, G. C., Neuhouser, M. L., Robinson, J. G., Snetselaar, L., et al. (2010). Fatty acid consumption and risk of fracture in the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr*, *92*(6), 1452-1460. doi: 10.3945/ajcn.2010.29955
- Orchard, T. S., Pan, X., Cheek, F., Ing, S. W., & Jackson, R. D. (2012). A systematic review of omega-3 fatty acids and osteoporosis. *Br J Nutr*, *107* Suppl 2, S253-260. doi: 10.1017/S0007114512001638
- Organization., W. H. (1999). Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva.
- Orozco, P. (2004). Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol*, *19*(12), 1105-1112.
- Ott, S. M. (2004). Diet for the heart or the bone: a biological tradeoff. *Am J Clin Nutr*, *79*(1), 4-5.

- Ozcvici, E., Luu, Y. K., Adler, B., Qin, Y. X., Rubin, J., Judex, S., *et al.* (2010). Mechanical signals as anabolic agents in bone. *Nat Rev Rheumatol*, *6*(1), 50-59. doi: 10.1038/nrrheum.2009.239
- Pacifici, R. (2010). The immune system and bone. *Arch Biochem Biophys*, *503*(1), 41-53. doi: 10.1016/j.abb.2010.05.027
- Pajunen, P., Kotronen, A., Korpi-Hyovalti, E., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Oksa, H., Niskanen, L., *et al.* (2011). Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health*, *11*, 754. doi: 10.1186/1471-2458-11-754
- Panday, K., Gona, A., & Humphrey, M. B. (2014). Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, *6*(5), 185-202. doi: 10.1177/1759720x14546350
- Pantsari, M. W., & Harrison, S. A. (2006). Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *J Clin Gastroenterol*, *40*(7), 633-635.
- Parfitt, A. M. (2002). Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origination and progression. *Bone*, *30*(1), 5-7.
- Park, B. J., Lee, Y. J., & Lee, H. R. (2014). Chronic liver inflammation: clinical implications beyond alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*, *20*(9), 2168-2175. doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2168
- Parra-Torres, A., Valds-Flores, M., Orozco, L., & Velquez-Cruz, R. (2013). Molecular Aspects of Bone Remodeling. doi: 10.5772/54905
- Pennisi, P., Signorelli, S. S., Riccobene, S., Celotta, G., Di Pino, L., La Malfa, T., *et al.* (2004). Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels. *Osteoporos Int*, *15*(5), 389-395. doi: 10.1007/s00198-003-1550-9
- Peppas, M., Koliaki, C., Papaefstathiou, A., Garoflos, E., Katsilambros, N., Raptis, S. A., *et al.* (2013). Body composition determinants of metabolic phenotypes of obesity in nonobese and obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*, *21*(9), 1807-1814. doi: 10.1002/oby.20227
- Persy, V., & D'Haese, P. (2009). Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med*, *15*(9), 405-416. doi: 10.1016/j.molmed.2009.07.001
- Pertwee, R. G. (2012). Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *367*(1607), 3353-3363. doi: 10.1098/rstb.2011.0381
- Peterlik, M., & Cross, H. S. (2009). Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. *Eur J Clin Nutr*, *63*(12), 1377-1386. doi: 10.1038/ejcn.2009.105
- Petit, M. A., Beck, T. J., Shults, J., Zemel, B. S., Foster, B. J., & Leonard, M. B. (2005). Proximal femur bone geometry is appropriately adapted to lean mass in overweight children and adolescents. *Bone*, *36*(3), 568-576. doi: 10.1016/j.bone.2004.12.003
- Petley, G. W., Cotton, A. M., Murrills, A. J., Taylor, P. A., Cooper, C., Cawley, M. I., *et al.* (1996). Reference ranges of bone mineral density for women in southern England: the impact of local data on the diagnosis of osteoporosis. *Br J Radiol*, *69*(823), 655-660. doi: 10.1259/0007-1285-69-823-655
- Pieltain, C., de Halleux, V., Senterre, T., & Rigo, J. (2013). Prematurity and bone health. *World Rev Nutr Diet*, *106*, 181-188. doi: 10.1159/000342680
- Pimenta, E., Wolley, M., & Stowasser, M. (2012). Adverse cardiovascular outcomes of corticosteroid excess. *Endocrinology*, *153*(11), 5137-5142. doi: 10.1210/en.2012-1573
- Pinkerton, J. V., & Thomas, S. (2014). Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*, *142*, 142-154. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.12.011

- Pirro, M., Schillaci, G., Mannarino, M. R., Scarponi, A. M., Manfredelli, M. R., Callarelli, L., *et al.* (2011). Circulating immature osteoprogenitor cells and arterial stiffening in postmenopausal osteoporosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, *21*(9), 636-642. doi: 10.1016/j.numecd.2010.01.015
- Pittas, A. G., & Dawson-Hughes, B. (2010). Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*, *121*(1-2), 425-429. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.042
- Pliatsika, P., Antoniou, A., Alexandrou, A., Panoulis, C., Kouskouni, E., Augoulea, A., *et al.* (2012). Serum lipid levels and bone mineral density in Greek postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*, *28*(8), 655-660. doi: 10.3109/09513590.2011.650766
- Poli, A., Bruschi, F., Cesana, B., Rossi, M., Paoletti, R., & Crosignani, P. G. (2003). Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, *102*(5 Pt 1), 922-926.
- Poli, A., Marangoni, F., Avogaro, A., Barba, G., Bellentani, S., Bucci, M., *et al.* (2013). Moderate alcohol use and health: a consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, *23*(6), 487-504. doi: 10.1016/j.numecd.2013.02.007
- Pollock, N. K., Bernard, P. J., Gutin, B., Davis, C. L., Zhu, H., & Dong, Y. (2011). Adolescent obesity, bone mass, and cardiometabolic risk factors. *J Pediatr*, *158*(5), 727-734. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.11.052
- Poole, K. E., van Bezooijen, R. L., Loveridge, N., Hamersma, H., Papapoulos, S. E., Lowik, C. W., *et al.* (2005). Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *Faseb j*, *19*(13), 1842-1844. doi: 10.1096/fj.05-4221fje
- Pritchard, J. M., Papaioannou, A., Tomowich, C., Giangregorio, L. M., Atkinson, S. A., Beattie, K. A., *et al.* (2013). Bone mineralization is elevated and less heterogeneous in adults with type 2 diabetes and osteoarthritis compared to controls with osteoarthritis alone. *Bone*, *54*(1), 76-82. doi: 10.1016/j.bone.2013.01.032
- PROCAM. Retrieved June 30, 2014, from http://www.chd-taskforce.de/procam_interactive.html
- Qu, X., Huang, X., Jin, F., Wang, H., Hao, Y., Tang, T., *et al.* (2013). Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*, *166*(2), 385-393. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.114
- Rachner, T. D., Khosla, S., & Hofbauer, L. C. (2011). Osteoporosis: now and the future. *The Lancet*, *377*(9773), 1276-1287. doi: 10.1016/s0140-6736(10)62349-5
- Ralston, S. H. (2010). Genetics of osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci*, *1192*, 181-189. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05317.x
- Randeva, H. S., Tan, B. K., Weickert, M. O., Lois, K., Nestler, J. E., Sattar, N., *et al.* (2012). Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*, *33*(5), 812-841. doi: 10.1210/er.2012-1003
- Rautiainen, S., Wang, L., Manson, J. E., & Sesso, H. D. (2013). The role of calcium in the prevention of cardiovascular disease--a review of observational studies and randomized clinical trials. *Curr Atheroscler Rep*, *15*(11), 362. doi: 10.1007/s11883-013-0362-4
- Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, *37*(12), 1595-1607.
- Reaven, G. M. (2011). The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *J Intern Med*, *269*(2), 127-136. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02325.x
- Reddi, A. H. (1997). Bone morphogenetic proteins: an unconventional approach to isolation of first mammalian morphogens. *Cytokine Growth Factor Rev*, *8*(1), 11-20.

- Reid, I. R. (2008). Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int*, 19(5), 595-606. doi: 10.1007/s00198-007-0492-z
- Reid, I. R. (2010). Fat and bone. *Arch Biochem Biophys*, 503(1), 20-27. doi: 10.1016/j.abb.2010.06.027
- Reid, I. R., Bolland, M. J., Avenell, A., & Grey, A. (2011). Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporos Int*, 22(6), 1649-1658. doi: 10.1007/s00198-011-1599-9
- Reid, I. R., Bolland, M. J., & Grey, A. (2014). Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 383(9912), 146-155. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61647-5
- Rejnmark, L. (2008a). Bone effects of glitazones and other anti-diabetic drugs. *Curr Drug Saf*, 3(3), 194-198.
- Rejnmark, L. (2008b). Cardiovascular drugs and bone. *Curr Drug Saf*, 3(3), 178-184.
- Renzaho, A. M., Halliday, J. A., & Nowson, C. (2011). Vitamin D, obesity, and obesity-related chronic disease among ethnic minorities: a systematic review. *Nutrition*, 27(9), 868-879. doi: 10.1016/j.nut.2010.12.014
- Rice, B. H., Cifelli, C. J., Pikosky, M. A., & Miller, G. D. (2011). Dairy components and risk factors for cardiometabolic syndrome: recent evidence and opportunities for future research. *Adv Nutr*, 2(5), 396-407. doi: 10.3945/an.111.000646
- Riddle, M. C. (2011). Glycemic control and cardiovascular mortality. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 18(2), 104-109. doi: 10.1097/MED.0b013e3283446b7e
- Riggs, B. L., Wahner, H. W., Seeman, E., Offord, K. P., Dunn, W. L., Mazess, R. B., et al. (1982). Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest*, 70(4), 716-723.
- Roa, J., Garcia-Galiano, D., Castellano, J. M., Gaytan, F., Pinilla, L., & Tena-Sempere, M. (2010). Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms. *Mol Cell Endocrinol*, 324(1-2), 87-94. doi: 10.1016/j.mce.2009.12.018
- Rogers, L. K., & Velten, M. (2011). Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci*, 89(13-14), 417-421. doi: 10.1016/j.lfs.2011.07.017
- Rojo Venegas, K., Aguilera Gomez, M., Canada Garre, M., Sanchez, A. G., Contreras-Ortega, C., & Calleja Hernandez, M. A. (2012). Pharmacogenetics of osteoporosis: towards novel theranostics for personalized medicine? *OmicS*, 16(12), 638-651. doi: 10.1089/omi.2011.0150
- Rojo Venegas, K., Aguilera Gomez, M., Eisman, J. A., Garcia Sanchez, A., Faus Dader, M. J., & Calleja Hernandez, M. A. (2010). Pharmacogenetics of osteoporosis-related bone fractures: moving towards the harmonization and validation of polymorphism diagnostic tools. *Pharmacogenomics*, 11(9), 1287-1303. doi: 10.2217/pgs.10.116
- Romeo, G. R., Lee, J., & Shoelson, S. E. (2012). Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation--mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32(8), 1771-1776. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241869
- Romme, E. A., Smeenk, F. W., Rutten, E. P., & Wouters, E. F. (2013). Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*, 7(4), 397-410. doi: 10.1586/17476348.2013.814402
- Roque, F. R., Hernanz, R., Salices, M., & Briones, A. M. (2013). Exercise training and cardiometabolic diseases: focus on the vascular system. *Curr Hypertens Rep*, 15(3), 204-214. doi: 10.1007/s11906-013-0336-5
- Ross, L. A., & Polotsky, A. J. (2012). Metabolic correlates of menopause: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 24(6), 402-407. doi: 10.1097/GCO.0b013e32835a91bc

- Rothmund, Y., Preuschhof, C., Bohner, G., Bauknecht, H. C., Klingebiel, R., Flor, H., *et al.* (2007). Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *Neuroimage*, *37*(2), 410-421. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.05.008
- Roush, K. (2011). Prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a review. *Am J Nurs*, *111*(8), 26-35; quiz 36-27. doi: 10.1097/01.NAJ.0000403358.44058.f7
- Rousiere, M. (2010). The calcium controversy. *Joint Bone Spine*, *77*(6), 499-500. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.07.002
- Roux, S. (2001). The genetics of osteoporosis. *Joint Bone Spine*, *68*(6), 482-486.
- Ruscica, M., Steffani, L., & Magni, P. (2012). Adiponectin interactions in bone and cartilage biology and disease. *Vitam Horm*, *90*, 321-339. doi: 10.1016/B978-0-12-398313-8.00012-9
- Saccone, D., Asani, F., & Bornman, L. (2015). Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, genetics and epigenetics. *Gene*. doi: 10.1016/j.gene.2015.02.024
- Sadie-Van Gijsen, H., Crowther, N. J., Hough, F. S., & Ferris, W. F. (2013). The interrelationship between bone and fat: from cellular see-saw to endocrine reciprocity. *Cell Mol Life Sci*, *70*(13), 2331-2349. doi: 10.1007/s00018-012-1211-2
- Sahni, S., Hannan, M. T., Gagnon, D., Blumberg, J., Cupples, L. A., Kiel, D. P., *et al.* (2009). Protective effect of total and supplemental vitamin C intake on the risk of hip fracture--a 17-year follow-up from the Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*, *20*(11), 1853-1861. doi: 10.1007/s00198-009-0897-y
- Samelson, E. J., Cupples, L. A., Hannan, M. T., Wilson, P. W., Williams, S. A., Vaccarino, V., *et al.* (2004). Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Bone*, *34*(3), 557-561. doi: 10.1016/j.bone.2003.11.024
- Sanon, S., Patel, R., Eshelbrenner, C., Sanon, V. P., Alhaddad, M., Oliveros, R., *et al.* (2012). Acute coronary syndrome in patients with diabetes mellitus: perspectives of an interventional cardiologist. *Am J Cardiol*, *110*(9 Suppl), 13b-23b. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.035
- Sapre, S., & Thakur, R. (2014). Lifestyle and dietary factors determine age at natural menopause. *J Midlife Health*, *5*(1), 3-5. doi: 10.4103/0976-7800.127779
- Schluskel, M. M., Vaz, J. S., & Kac, G. (2010). Birth weight and adult bone mass: a systematic literature review. *Osteoporos Int*, *21*(12), 1981-1991. doi: 10.1007/s00198-010-1236-z
- Schwartz, A. V. (2003). Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? *Calcif Tissue Int*, *73*(6), 515-519. doi: 10.1007/s00223-003-0023-7
- Schwartz, A. V., Hillier, T. A., Sellmeyer, D. E., Resnick, H. E., Gregg, E., Ensrud, K. E., *et al.* (2002). Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care*, *25*(10), 1749-1754.
- Scialla, J. J., Leonard, M. B., Townsend, R. R., Appel, L., Wolf, M., Budoff, M. J., *et al.* (2011). Correlates of osteoprotegerin and association with aortic pulse wave velocity in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, *6*(11), 2612-2619. doi: 10.2215/CJN.03910411
- SCORE Risk Charts. Retrieved June 30, 2014, from <http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/health-professionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx>
- Sealand, R., Razavi, C., & Adler, R. A. (2013). Diabetes mellitus and osteoporosis. *Curr Diab Rep*, *13*(3), 411-418. doi: 10.1007/s11892-013-0376-x
- Sebert, S., Sharkey, D., Budge, H., & Symonds, M. E. (2011). The early programming of metabolic health: is epigenetic setting the missing link? *Am J Clin Nutr*, *94*(6 Suppl), 1953s-1958s. doi: 10.3945/ajcn.110.001040

- Seeman, E. (2013). Age- and menopause-related bone loss compromise cortical and trabecular microstructure. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *68*(10), 1218-1225. doi: 10.1093/gerona/glt071
- Seibel, M. J. (2005). Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev*, *26*(4), 97-122.
- Shah, P. K. (2010). Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol*, *56*(2), 98-105. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.081
- Sharma, A., Chatterjee, S., Arbab-Zadeh, A., Goyal, S., Lichstein, E., Ghosh, J., *et al.* (2013). Risk of serious atrial fibrillation and stroke with use of bisphosphonates: evidence from a meta-analysis. *Chest*, *144*(4), 1311-1322. doi: 10.1378/chest.13-0675
- Sharma, A., Einstein, A. J., Vallakati, A., Arbab-Zadeh, A., Walker, M. D., Mukherjee, D., *et al.* (2014). Risk of atrial fibrillation with use of oral and intravenous bisphosphonates. *Am J Cardiol*, *113*(11), 1815-1821. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.008
- Shaw, B. A., McGeever, K., Vasquez, E., Agahi, N., & Fors, S. (2014). Socioeconomic inequalities in health after age 50: are health risk behaviors to blame? *Soc Sci Med*, *101*, 52-60. doi: 10.1016/j.socscimed.2013.10.040
- Shinoda, Y., Yamaguchi, M., Ogata, N., Akune, T., Kubota, N., Yamauchi, T., *et al.* (2006). Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem*, *99*(1), 196-208. doi: 10.1002/jcb.20890
- Sievanen, H. (2010). Immobilization and bone structure in humans. *Arch Biochem Biophys*, *503*(1), 146-152. doi: 10.1016/j.abb.2010.07.008
- Silvestri, S., Thomsen, A. B., Gozzini, A., Bagger, Y., Christiansen, C., & Brandi, M. L. (2006). Estrogen receptor alpha and beta polymorphisms: is there an association with bone mineral density, plasma lipids, and response to postmenopausal hormone therapy? *Menopause*, *13*(3), 451-461. doi: 10.1097/01.gme.0000182804.14385.a2
- Simpson, E. R. (2003). Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol*, *86*(3-5), 225-230.
- Sivas, F., Alemdaroglu, E., Elverici, E., Kulug, T., & Ozoran, K. (2009). Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Rheumatol Int*, *29*(8), 885-890. doi: 10.1007/s00296-008-0784-4
- Slopen, N., Goodman, E., Koenen, K. C., & Kubzansky, L. D. (2013). Socioeconomic and other social stressors and biomarkers of cardiometabolic risk in youth: a systematic review of less studied risk factors. *PLoS One*, *8*(5), e64418. doi: 10.1371/journal.pone.0064418
- Snel, M., Jonker, J. T., Schoones, J., Lamb, H., de Roos, A., Pijl, H., *et al.* (2012). Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *Int J Endocrinol*, *2012*, 983814. doi: 10.1155/2012/983814
- Soares, P. A., Kovacs, C., Moreira, P., Saleh, M. H., Magnoni, D., & Faintuch, J. (2012). Is intake of vitamin D and calcium important for cardiovascular health in elderly obese patients? *Obes Surg*, *22*(3), 437-444. doi: 10.1007/s11695-012-0593-4
- Sobal, J., & Stunkard, A. J. (1989). Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull*, *105*(2), 260-275.
- Solomon, D. H., Avorn, J., Canning, C. F., & Wang, P. S. (2005). Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med*, *118*(12), 1414. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.07.031
- Sroga, G. E., Wu, P. C., & Vashishth, D. (2015). Insulin-like growth factor 1, glycation and bone fragility: implications for fracture resistance of bone. *PLoS One*, *10*(1), e0117046. doi: 10.1371/journal.pone.0117046

- Stagi, S., Cavalli, L., Iurato, C., Seminara, S., Brandi, M. L., & de Martino, M. (2013). Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 10(3), 172-179.
- Stagi, S., Cavalli, L., Seminara, S., de Martino, M., & Brandi, M. L. (2014). The ever-expanding conundrum of primary osteoporosis: aetiopathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ital J Pediatr*, 40, 55. doi: 10.1186/1824-7288-40-55
- Steiger, P. (1995). Standardization of measurements for assessing BMD by DXA. *Calcif Tissue Int*, 57(6), 469.
- Stocklin, E., & Eggersdorfer, M. (2013). Vitamin D, an essential nutrient with versatile functions in nearly all organs. *Int J Vitam Nutr Res*, 83(2), 92-100. doi: 10.1024/0300-9831/a000151
- Strotmeyer, E. S., Cauley, J. A., Schwartz, A. V., Nevitt, M. C., Resnick, H. E., Zmuda, J. M., et al. (2004). Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res*, 19(7), 1084-1091. doi: 10.1359/jbmr.040311
- Suba, Z. (2012). Interplay between insulin resistance and estrogen deficiency as co-activators in carcinogenesis. *Pathol Oncol Res*, 18(2), 123-133. doi: 10.1007/s12253-011-9466-8
- Sullivan, T. R., Duque, G., Keech, A. C., & Herrmann, M. (2013). An old friend in a new light: the role of osteocalcin in energy metabolism. *Cardiovasc Ther*, 31(2), 65-75. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00300.x
- Sun, K., Liu, J., Lu, N., Sun, H., & Ning, G. (2014). Association between metabolic syndrome and bone fractures: a meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr Disord*, 14, 13. doi: 10.1186/1472-6823-14-13
- Sun, L., Peng, Y., Sharrow, A. C., Iqbal, J., Zhang, Z., Papachristou, D. J., et al. (2006). FSH directly regulates bone mass. *Cell*, 125(2), 247-260. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.051
- Sung, C. C., Liao, M. T., Lu, K. C., & Wu, C. C. (2012). Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 634195. doi: 10.1155/2012/634195
- Suter, T. M., & Ewer, M. S. (2013). Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*, 34(15), 1102-1111. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181
- Suzuki, T., & Yoshida, H. (2010). Low bone mineral density at femoral neck is a predictor of increased mortality in elderly Japanese women. *Osteoporos Int*, 21(1), 71-79. doi: 10.1007/s00198-009-0970-6
- Sweet, M. G., Sweet, J. M., Jeremiah, M. P., & Galazka, S. S. (2009). Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician*, 79(3), 193-200.
- Syed, F. A., & Ng, A. C. (2010). The pathophysiology of the aging skeleton. *Curr Osteoporos Rep*, 8(4), 235-240. doi: 10.1007/s11914-010-0035-y
- Szulc, P. (2010). What links vascular calcifications to osteoporotic fractures? *Joint Bone Spine*, 77(6), 519-520. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.003
- Szulc, P. (2012a). Association between cardiovascular diseases and osteoporosis-reappraisal. *Bonekey Rep*, 1, 144. doi: 10.1038/bonekey.2012.144
- Szulc, P. (2012b). The role of bone turnover markers in monitoring treatment in postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem*, 45(12), 907-919. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.01.022
- Szulc, P., Varennes, A., Delmas, P. D., Goudable, J., & Chapurlat, R. (2010). Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk--the MINOS study. *J Bone Miner Res*, 25(6), 1446-1454. doi: 10.1002/jbmr.13

- Takahashi, N., Akatsu, T., Udagawa, N., Sasaki, T., Yamaguchi, A., Moseley, J. M., *et al.* (1988). Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation. *Endocrinology*, *123*(5), 2600-2602. doi: 10.1210/endo-123-5-2600
- Takeda, S. (2009). Osteoporosis: a neuroskeletal disease? *Int J Biochem Cell Biol*, *41*(3), 455-459. doi: 10.1016/j.biocel.2008.08.002
- Takiishi, T., Gysemans, C., Bouillon, R., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *39*(2), 419-446, table of contents. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.013
- Tanaka, S. (2007). Signaling axis in osteoclast biology and therapeutic targeting in the RANKL/RANK/OPG system. *Am J Nephrol*, *27*(5), 466-478. doi: 10.1159/000106484
- Tanaka, S., Nakamura, I., Inoue, J., Oda, H., & Nakamura, K. (2003). Signal transduction pathways regulating osteoclast differentiation and function. *J Bone Miner Metab*, *21*(3), 123-133. doi: 10.1007/s007740300021
- Tanko, L. B., Bagger, Y. Z., & Christiansen, C. (2003a). Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif Tissue Int*, *73*(1), 15-20.
- Tanko, L. B., Bagger, Y. Z., Nielsen, S. B., & Christiansen, C. (2003b). Does serum cholesterol contribute to vertebral bone loss in postmenopausal women? *Bone*, *32*(1), 8-14.
- Tanko, L. B., Christiansen, C., Cox, D. A., Geiger, M. J., McNabb, M. A., & Cummings, S. R. (2005). Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, *20*(11), 1912-1920. doi: 10.1359/JBMR.050711
- Teitelbaum, S. L. (2000). Bone resorption by osteoclasts. *Science*, *289*(5484), 1504-1508.
- Teitelbaum, S. L., & Ross, F. P. (2003). Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet*, *4*(8), 638-649. doi: 10.1038/nrg1122
- Thomsen, A. B., Silvestri, S., Haarbo, J., Christiansen, C., & Bjarnason, N. H. (2004). Associated response in bone and lipids during hormone replacement therapy. *Maturitas*, *47*(1), 39-45. doi: 10.1016/s0378-5122(03)00225-1
- Thraillkill, K. M. (2000). Insulin-like growth factor-I in diabetes mellitus: its physiology, metabolic effects, and potential clinical utility. *Diabetes Technol Ther*, *2*(1), 69-80.
- Thraillkill, K. M., Lumpkin, C. K., Jr., Bunn, R. C., Kemp, S. F., & Fowlkes, J. L. (2005). Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *289*(5), E735-745. doi: 10.1152/ajpendo.00159.2005
- Tintut, Y., & Demer, L. L. (2014). Effects of bioactive lipids and lipoproteins on bone. *Trends Endocrinol Metab*, *25*(2), 53-59. doi: 10.1016/j.tem.2013.10.001
- Tizaoui, K., Kaabachi, W., Hamzaoui, A., & Hamzaoui, K. (2014). Contribution of VDR polymorphisms to type 1 diabetes susceptibility: Systematic review of case-control studies and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, *143*, 240-249. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.03.011
- Tomaschitz, A., Ritz, E., Pieske, B., Rus-Machan, J., Kienreich, K., Verheyen, N., *et al.* (2014). Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism*, *63*(1), 20-31. doi: 10.1016/j.metabol.2013.08.016
- Tomlinson, D., & Morgan, S. L. (2013). Eating disorders and bone. *J Clin Densitom*, *16*(4), 432-438. doi: 10.1016/j.jocd.2013.08.015
- Torres-del-Pliego, E., Vilaplana, L., Guerri-Fernandez, R., & Diez-Perez, A. (2013). Measuring bone quality. *Curr Rheumatol Rep*, *15*(11), 373. doi: 10.1007/s11926-013-0373-8
- Tremollieres, F., & Ribot, C. (2010). Bone mineral density and prediction of non-osteoporotic disease. *Maturitas*, *65*(4), 348-351. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.12.023

- Tsartsalis, A. N., Dokos, C., Kaiafa, G. D., Tsartsalis, D. N., Kattamis, A., Hatzitolios, A. I., *et al.* (2012). Statins, bone formation and osteoporosis: hope or hype? *Hormones (Athens)*, *11*(2), 126-139.
- Vaidya, A. (2013). Vitamin D and cardio-metabolic disease. *Metabolism*, *62*(12), 1697-1699. doi: 10.1016/j.metabol.2013.08.009
- Van Campenhout, A., & Golledge, J. (2009). Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, *204*(2), 321-329. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.033
- Van Cauter, E., & Spiegel, K. (1999). Sleep as a mediator of the relationship between socioeconomic status and health: a hypothesis. *Ann N Y Acad Sci*, *896*, 254-261.
- van Staa, T.-P. (2001). Use of Statins and Risk of Fractures. *Jama*, *285*(14), 1850. doi: 10.1001/jama.285.14.1850
- van Staa, T. P., Geusens, P., Bijlsma, J. W., Leufkens, H. G., & Cooper, C. (2006). Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, *54*(10), 3104-3112. doi: 10.1002/art.22117
- Varena, M., Manara, M., Galli, L., Binelli, L., Zucchi, F., & Sinigaglia, L. (2013). The association between osteoporosis and hypertension: the role of a low dairy intake. *Calcif Tissue Int*, *93*(1), 86-92. doi: 10.1007/s00223-013-9731-9
- Vasikaran, S., Eastell, R., Bruyere, O., Foldes, A. J., Garnero, P., Griesmacher, A., *et al.* (2011). Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*, *22*(2), 391-420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1
- Verkauskiene, R., Petraitiene, I., & Albertsson Wikland, K. (2013). Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr*, *80*(2), 69-77. doi: 10.1159/000353759
- Vestergaard, P. (2007). Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int*, *18*(4), 427-444. doi: 10.1007/s00198-006-0253-4
- Vestergaard, P. (2009). Bone metabolism in type 2 diabetes and role of thiazolidinediones. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, *16*(2), 125-131. doi: 10.1097/MED.0b013e328325d155
- Viana Abranches, M., Esteves de Oliveira, F. C., & Bressan, J. (2011). Peroxisome proliferator-activated receptor: effects on nutritional homeostasis, obesity and diabetes mellitus. *Nutr Hosp*, *26*(2), 271-279. doi: 10.1590/S0212-16112011000200005
- Victora, C. G., Adair, L., Fall, C., Hallal, P. C., Martorell, R., Richter, L., *et al.* (2008). Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *The Lancet*, *371*(9609), 340-357. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61692-4
- Viljakainen, H. T., Pekkinen, M., Saarnio, E., Karp, H., Lamberg-Allardt, C., & Makitie, O. (2011). Dual effect of adipose tissue on bone health during growth. *Bone*, *48*(2), 212-217. doi: 10.1016/j.bone.2010.09.022
- von der Recke, P., Hansen, M. A., & Hassager, C. (1999). The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med*, *106*(3), 273-278.
- Walker, R. K., Cousins, V. M., Umoh, N. A., Jeffress, M. A., Taghipour, D., Al-Rubaiee, M., *et al.* (2013). The good, the bad, and the ugly with alcohol use and abuse on the heart. *Alcohol Clin Exp Res*, *37*(8), 1253-1260. doi: 10.1111/acer.12109
- Walsh, J. S., & Eastell, R. (2013). Role of estrogen in the age-related decline in bone microstructure. *J Clin Endocrinol Metab*, *98*(2), 519-521. doi: 10.1210/jc.2013-1049
- Walsh, J. S., & Henriksen, D. B. (2010a). Feeding and bone. *Arch Biochem Biophys*, *503*(1), 11-19. doi: 10.1016/j.abb.2010.06.020

- Walsh, J. S., Henry, Y. M., Fatayerji, D., & Eastell, R. (2010b). Hormonal determinants of bone turnover before and after attainment of peak bone mass. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *72*(3), 320-327. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03606.x
- Walsh, J. S., Newman, C., & Eastell, R. (2012). Heart drugs that affect bone. *Trends Endocrinol Metab*, *23*(4), 163-168. doi: 10.1016/j.tem.2011.10.002
- Warburton, D. E., Nicol, C. W., Gatto, S. N., & Bredin, S. S. (2007). Cardiovascular disease and osteoporosis: balancing risk management. *Vasc Health Risk Manag*, *3*(5), 673-689.
- Ward, K. D., & Klesges, R. C. (2001). A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int*, *68*(5), 259-270.
- Warraich, H. J., & Nasir, K. (2013). Subclinical cardiovascular disease assessment in persons with diabetes. *Curr Cardiol Rep*, *15*(5), 358. doi: 10.1007/s11886-013-0358-2
- Waters, D. L., Vawter, R., Qualls, C., Chode, S., Armamento-Villareal, R., & Villareal, D. T. (2013a). Long-term maintenance of weight loss after lifestyle intervention in frail, obese older adults. *J Nutr Health Aging*, *17*(1), 3-7. doi: 10.1007/s12603-012-0421-5
- Waters, D. L., Ward, A. L., & Villareal, D. T. (2013b). Weight loss in obese adults 65 years and older: a review of the controversy. *Exp Gerontol*, *48*(10), 1054-1061. doi: 10.1016/j.exger.2013.02.005
- Waung, J. A., Bassett, J. H., & Williams, G. R. (2012). Thyroid hormone metabolism in skeletal development and adult bone maintenance. *Trends Endocrinol Metab*, *23*(4), 155-162. doi: 10.1016/j.tem.2011.11.002
- Webster, D. J., Schneider, P., Dallas, S. L., & Muller, R. (2013). Studying osteocytes within their environment. *Bone*, *54*(2), 285-295. doi: 10.1016/j.bone.2013.01.004
- Wei, J., & Ducy, P. (2010). Co-dependence of bone and energy metabolisms. *Arch Biochem Biophys*, *503*(1), 35-40. doi: 10.1016/j.abb.2010.05.021
- Wellons, M. (2011). Cardiovascular disease and primary ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med*, *29*(4), 328-341. doi: 10.1055/s-0031-1280918
- Wenger, N. K. (2003). Coronary heart disease: the female heart is vulnerable. *Prog Cardiovasc Dis*, *46*(3), 199-229.
- Whitfield, J. B. (2014). Genetic Insights into Cardiometabolic Risk Factors. *Clin Biochem Rev*, *35*(1), 15-36.
- Wiernsperger, N. (2013). Hepatic function and the cardiometabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*, *6*, 379-388. doi: 10.2147/DMSO.S51145
- Wilkinson, R. G. (1997). Socioeconomic determinants of health. Health inequalities: relative or absolute material standards? *Bmj*, *314*(7080), 591-595.
- Williams, G. R. (2013). Thyroid Hormone Actions in Cartilage and Bone. *Eur Thyroid J*, *2*(1), 3-13. doi: 10.1159/000345548
- Wilmot, E. G., Edwardson, C. L., Achana, F. A., Davies, M. J., Gorely, T., Gray, L. J., et al. (2012). Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, *55*(11), 2895-2905. doi: 10.1007/s00125-012-2677-z
- Wojcicka, A., Bassett, J. H., & Williams, G. R. (2013). Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. *Biochim Biophys Acta*, *1830*(7), 3979-3986. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.05.005
- World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. (1994). *World Health Organ Tech Rep Ser*, *843*, 1-129.
- World Health Organization. Cardiovascular diseases mortality: age-standardized death rate per 100,000 population, 2000-2012. Retrieved June 30, 2014, from http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/mortality/cvd/atlas.html

- World Health Organization. Diabetes mortality: age-standardized death rate per 100,000 population, 2000-2012. Retrieved June 30, 2014, from http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/mortality/diabetes/atlas.html
- Wu, L. Y., Yang, T. C., Kuo, S. W., Hsiao, C. F., Hung, Y. J., Hsieh, C. H., *et al.* (2003). Correlation between bone mineral density and plasma lipids in Taiwan. *Endocr Res*, 29(3), 317-325.
- Wu, M., Rementer, C., & Giachelli, C. M. (2013). Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment. *Calcif Tissue Int*, 93(4), 365-373. doi: 10.1007/s00223-013-9712-z
- Xue, P., Gao, P., & Li, Y. (2012). The association between metabolic syndrome and bone mineral density: a meta-analysis. *Endocrine*, 42(3), 546-554. doi: 10.1007/s12020-012-9684-1
- Yamaguchi, T. (2014). [Updates on Lifestyle-Related Diseases and Bone Metabolism. The metabolic syndrome and bone metabolism]. *Clin Calcium*, 24(11), 1599-1604. doi: CliCa141115991604
- Yamaguchi, T., Kanazawa, I., Yamamoto, M., Kurioka, S., Yamauchi, M., Yano, S., *et al.* (2009). Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone*, 45(2), 174-179. doi: 10.1016/j.bone.2009.05.003
- Yamaguchi, T., & Sugimoto, T. (2012). Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus. *Bonekey Rep*, 1, 36. doi: 10.1038/bonekey.2012.27
- Yamaguchi, T., Sugimoto, T., Yano, S., Yamauchi, M., Sowa, H., Chen, Q., *et al.* (2002). Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J*, 49(2), 211-217.
- Yanes, L. L., & Reckelhoff, J. F. (2011). Postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens*, 24(7), 740-749. doi: 10.1038/ajh.2011.71
- Yang, L., Burton, A. C., Bradburn, M., Nielson, C. M., Orwoll, E. S., Eastell, R., *et al.* (2012). Distribution of bone density in the proximal femur and its association with hip fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Bone Miner Res*, 27(11), 2314-2324. doi: 10.1002/jbmr.1693
- Yilmaz, Y. (2012). Review article: non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis--clinical and molecular crosstalk. *Aliment Pharmacol Ther*, 36(4), 345-352. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05196.x
- Yoon, V., Maalouf, N. M., & Sakhaee, K. (2012). The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int*, 23(8), 2081-2092. doi: 10.1007/s00198-012-1940-y
- Zagura, M., Serg, M., Kampus, P., Zilmer, M., Eha, J., Unt, E., *et al.* (2011). Aortic stiffness and vitamin D are independent markers of aortic calcification in patients with peripheral arterial disease and in healthy subjects. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 42(5), 689-695. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.07.027
- Zhou, J., Zhang, Q., Yuan, X., Wang, J., Li, C., Sheng, H., *et al.* (2013). Association between metabolic syndrome and osteoporosis: a meta-analysis. *Bone*, 57(1), 30-35. doi: 10.1016/j.bone.2013.07.013
- Zhu, Y., Chen, W., Sun, T., Zhang, Q., Cheng, J., & Zhang, Y. (2014). Meta-analysis of risk factors for the second hip fracture (SHF) in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr*, 59(1), 1-6. doi: 10.1016/j.archger.2014.02.012