

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ



ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΟΡΜΟΝΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ
ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ
ΥΠΕΡΒΑΡΕΣ**

Πραγματοποιήθηκε στο
**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΜΑΛΑΓΑΡΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΑΘΗΝΑ 2007**

Ευχαριστίες

Για να ολοκληρωθεί η παρούσα διπλωματική εργασία ήταν απαραίτητη η συμβολή και βοήθεια ορισμένων ανθρώπων τους οποίους αισθάνομαι υποχρεωμένος να ευχαριστήσω. Καταρχήν την Λέκτορα του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου κ. Μαρία Γιαννακούλια για την συνεργασία και την καθοδήγηση καθώς μου έδωσε την ευκαιρία να εργαστώ σε ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον αντικείμενο. Επίσης τον υποψήφιο διδάκτωρ κ. Μελίστα Λάμπρο καθώς και όλους όσους εργάστηκαν για την συλλογή και αξιολόγηση των δεδομένων που χρησιμοποιούνται στην έρευνα.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	5
Abstract	6
ΜΕΡΟΣ 1 ^ο	7
Αδιποκίνες - Αντιπονεκτίνη ορισμός	7
Ταυτοποίηση και μοριακή δομή	8
Συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης στο ανθρώπινο πλάσμα	11
AdipoR1 και AdipoR2(κυτταρικοί υποδοχείς της αντιπονεκτίνης)	12
Ο ρόλος της αντιπονεκτίνης στα μεταβολικά νοσήματα	14
Αντιδιαβητική δράση της αντιπονεκτίνης	14
Αντιαθρομαγόνος δράση της αντιπονεκτίνης	16
Μεταλλάξεις του γονιδίου της αντιπονεκτίνης – Παράγοντας εμφάνισης διαβήτη τύπου 2	19
Έκφραση των κυτταρικών υποδοχέων AdipoR1 και AdipoR2 – Παράγοντας εμφάνισης διαβήτη τύπου 2	20
Αντιπονεκτίνη και φυσική δραστηριότητα	22
Αντιπονεκτίνη και διαιτητικοί παράγοντες	25
Απώλεια βάρους μέσω υποθερμιδικής διαίτας	25
Γλυκαιμικός δείκτης και γλυκαιμικό φορτίο	27
Φυτικές ίνες και αντιπονεκτίνη	29
Κατανάλωση αλκοόλ και αντιπονεκτίνη	30
Αντιπονεκτίνη και σύσταση διαίτας	32
ΜΕΡΟΣ 2 ^ο	34

Διαδικασίες και μέθοδοι	34
Συλλογή δείγματος	34
Σύσταση σώματος και ανθρωπομετρικά στοιχεία	35
Διατροφική αξιολόγηση	35
Εκτίμηση φυσικής δραστηριότητας	38
Στατιστική μεθοδολογία	38
ΜΕΡΟΣ 3 ^ο	41
Αποτελέσματα	41
Περιγραφικά στοιχεία	41
Διμεταβλητή ανάλυση συσχέτισης	43
Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση	44
Συζήτηση	46
Βιβλιογραφία	50

Περίληψη

Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει μία πληθώρα βιομορίων, τα οποία διαδραματίζουν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού και στην αλληλεπίδραση του λιπώδους ιστού και του ανοσοποιητικού συστήματος, ρυθμίζοντας τη φλεγμονώδη απόκριση. Η αντιπονεκτίνη, (αντιποκίνη του λιπώδους ιστού) παράγεται αποκλειστικά στα λιποκύτταρα και η συγκέντρωσή της στο πλάσμα είναι η υψηλότερη, σε σύγκριση με οποιαδήποτε άλλη, γνωστή μέχρι σήμερα, ορμόνη. Τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης φαίνεται να επηρεάζονται από τις διάφορες παθογενείς καταστάσεις, όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και η στεφανιαία νόσος. Η αντιπονεκτίνη θεωρείται ότι ασκεί προστατευτική δράση έναντι της ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας και του μεταβολικού συνδρόμου, λόγω της αντί-φλεγμονώδους και αντί-διαβητικής της δράσης. Συνεχώς νέες έρευνες φέρνουν στο φως πιθανές ευεργετικές ιδιότητες των αυξημένων συγκεντρώσεων των παραγώγων ορμονών του λιπώδους ιστού. Η παρούσα μελέτη θα ασχοληθεί κυρίως με την σχέση επιπέδων αντιπονεκτίνης (αντιποκίνης, ορμόνης του λιπώδους ιστού) και διατροφής. Συγκεκριμένα θέλουμε να διερευνήσουμε εάν η μεσογειακή διατροφή εκτός των διαφόρων θετικών επιδράσεων στην υγεία, έχει και θετική συσχέτιση με τα επίπεδα αντιπονεκτίνης πλάσματος.

Abstract

The adipose tissue secretes a wide variety of biomolecules, which play quite an important part in the regulation of metabolism as well as in the interaction between the adipose tissue and the immune system by regulating the inflammatory response. Adiponectin is exclusively produced in adipocytes and its concentration in plasma is the highest compared to any other known hormone. Adiponectin levels seem to be affected by several pathogenic conditions, such as obesity, type II diabetes and cardiovascular disease. Adiponectin is considered to protect against development of atherogenesis and metabolic syndrome, because of its anti-inflammatory and antidiabetic actions. Continuously, new studies reveal potentially beneficial effects of the increased concentration of the adipose tissue's hormonal products. In the present study we mainly attempt to investigate the relation between adiponectin levels and nutrition. Our specific purpose is to examine whether the adherence to mediterranean diet, apart from its desirable impact on human health, affects positively plasma adiponectin levels.

ΜΕΡΟΣ 1^ο

Αντιποκίνες - Αντιπονεκτίνη ορισμός

Ο λευκός λιπώδης ιστός (white adipose tissue-WAT), μέχρι πρότινος, θεωρούταν σχετικά ανενεργός καθώς φαινόταν ως κυρίως ρόλος του η αποθήκευση ενέργειας με την μορφή τριγλυκεριδίων. Τα τελευταία χρόνια όμως ευρήματα πολλών ερευνών μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο λιπώδης ιστός παίζει μοναδικό ρόλο στην ρύθμιση του μεταβολισμού μέσω της παραγωγής μίας πληθώρας ενεργών βιομορίων. Τα βιομόρια αυτά τα οποία ρυθμίζουν και την δράση άλλων οργάνων ονομάζονται αντιποκίνες. Έτσι ο λιπώδης ιστός θεωρείται πλέον ένας ενεργός και σημαντικός ενδοκρινικός αδένας(1,2).

Αρχικά ο όρος που είχε προταθεί για την ονομασία των παραγόμενων προϊόντων του λιπώδους ιστού ήταν αντιποκυτοκίνες. Ο όρος αυτός όμως θεωρήθηκε αδόκιμος καθώς δύναται να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι τα προϊόντα του λιπώδους ιστού ομοιάζουν με τις κυτοκίνες κάτι που ισχύει μόνο για μία μειοψηφία προϊόντων όπως ο TNFα και η IL6, ενώ δεν ισχύει για την πλειοψηφία των μορίων. Έτσι τους δόθηκε η ονομασία αντιποκίνες οι οποίες αποτελούνται από τις πρωτεΐνες που παράγονται από τα λιποκύτταρα και αποτελούν μία ξεχωριστή λειτουργική ορμονική ομάδα. (1, 2).

Οι ορμόνες οι οποίες έχουν βρεθεί μέχρι σήμερα και συγκαταλέγονται στην κατηγορία των αντιποκινών, είναι πάνω από πενήντα και κατατάσσονται σε ομάδες με βάση την λειτουργία τους όπως:

κυτοκίνες (π.χ. TNF α , IL6, IL8),
αυξητικοί παράγοντες (π.χ. TGF β),
πρωτεΐνες του συμπληρώματος (π.χ. αδιψίνη, παράγοντας C3),
πρωτεΐνες οξείας φάσης (π.χ. PAI-1, πιθανόν η CRP)
και ορμόνες, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση του
λιπώδους ιστού και του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως η λεπτίνη, η
βισφατίνη, η ρεζιστίνη και η αντιπονεκτίνη (1, 3).

Αντιπονεκτίνη

Ταυτοποίηση και μοριακή δομή

Η ταυτοποίηση του γονιδιώματος της αντιπονεκτίνης πραγματοποιήθηκε σχεδόν ταυτόχρονα και ανεξάρτητα από 4 διαφορετικές ερευνητικές ομάδες(4). Συγκεκριμένα, από μία βιβλιοθήκη cDNA ανθρώπινου λιπώδους ιστού απομονώθηκε με τυχαία αλληλούχιση μεγάλης κλίμακας το cDNA της ανθρώπινης αντιπονεκτίνης, και ονομάστηκε apM1 (Adipose Most Abundant gene transcript 1) (4). Με παρόμοιο τρόπο έγινε και η κλωνοποίηση του cDNA της αντιπονεκτίνης του ποντικού και βρέθηκε ότι η αντίστοιχη πρωτεΐνη, η οποία ονομάστηκε Acrp30 (Adipocyte complement-related protein of 30 kDa), επάγεται κατά τη διαφοροποίηση των πρόδρομων λιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα (5).

Στη συνέχεια ταυτοποιήθηκε η καθ' αυτή πρωτεΐνη σε ποντικούς και αρουραίους η οποία ονομάστηκε AdipoQ (6). Τέλος, η ταυτοποίηση της ανθρώπινης αντιπονεκτίνης έγινε με την απομόνωση της από το

πλάσμα του αίματος και ονομάστηκε GBP28 (gelatin binding protein of 28 kDa) (7).

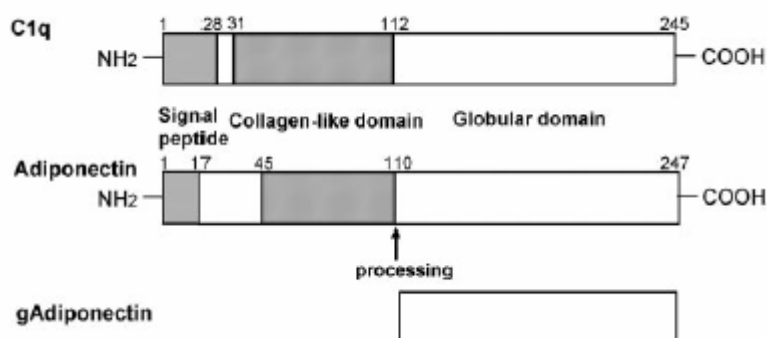
Όπως προαναφέρθη, το γονίδιο της ανθρώπινης αντιγονεκτίνης ονομάζεται arM1. Καταλαμβάνει 17 kb στο χρωμόσωμα 3 στην περιοχή 3q27 και αποτελείται από τρία εξόνια και δύο ιντρόνια (8).

Η πεπτιδική αλυσίδα της πρωτεΐνης αποτελείται από 247 αμινοξέα, έχει μέγεθος 30 kDa και εκφράζεται αποκλειστικά και σε πολύ υψηλά επίπεδα στα λιποκύτταρα (4). Η Πρωτοταγής δομή της παρουσιάζει ομοιότητες με τις πρωτεΐνες κολλαγόνο τύπου VIII και X και έτσι κατατάσσεται στην υπεροικογένεια των κολλαγόνων, ενώ η τριτοταγής δομή της μοιάζει με αυτή του TNFα (6).

Η αντιγονεκτίνη έχει τέσσερις λειτουργικές περιοχές (Εικ. 1):

- μια αμινοτελική αλληλουχία σήματος,
- μια υπερμεταβλητή περιοχή, η οποία δεν παρουσιάζει ομολογία μεταξύ διαφορετικών ειδών,
- μια περιοχή παρόμοια με το κολλαγόνο (collagen-like domain)
- και μια καρβοξυτελική, σφαιρική περιοχή, παρόμοια με τον παράγοντα του συμπληρώματος C1q (C1q-like domain) (6).

Στο πλάσμα η πρωτεΐνη υπάρχει σαν ολόκληρο μόριο, με τις τέσσερις λειτουργικές περιοχές ή σαν ένα μικρότερο θραύσμα, το οποίο αντιστοιχεί στην καρβοξυτελική, σφαιρική περιοχή του μορίου.

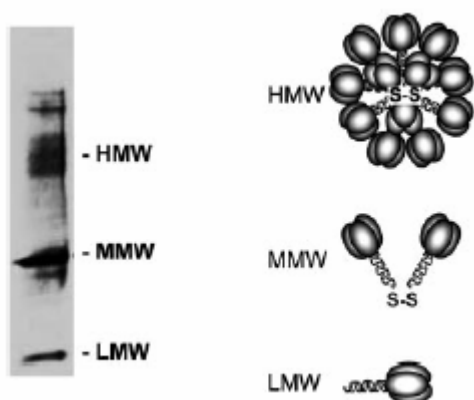


Εικόνα 1: Δομή και λειτουργικές περιοχές της αντιγονεκτίνης

Υπάρχουν αρκετές δημοσιευμένες αναφορές που δείχνουν ότι η βιολογική δράση της αντιπονεκτίνης οφείλεται, σε πολλές περιπτώσεις, στο σφαιρικό της θραύσμα (gAd) (9-13). Το γεγονός ότι το θραύσμα αυτό της αντιπονεκτίνης εμφανίζει αυξημένη λειτουργικότητα μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η πρωτεΐνη είναι πιθανό να κόβεται πρωτεολυτικά μετά την έκκρισή της. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι το ένζυμο ελαστάση, το οποίο εκκρίνεται από λευκά αιμοσφαίρια, είναι υπεύθυνο για την πρωτεολυτική διάσπαση της αντιπονεκτίνης και τη δημιουργία του σφαιρικού θραύσματος του μορίου (gAd) (9).

Επιπλέον, η αντιπονεκτίνη, που βρίσκεται στην κυκλοφορία του αίματος, είναι δυνατό να σχηματίζει ομο-πολυμερή (14) με τη δημιουργία δισουλφιδικών δεσμών, οι οποίοι μεσολαβούνται από το αμινοξύ κυστεΐνη στη θέση 39 (Cys-39) (15). Βρέθηκε ότι στο ανθρώπινο πλάσμα, η αντιπονεκτίνη υπάρχει ως:

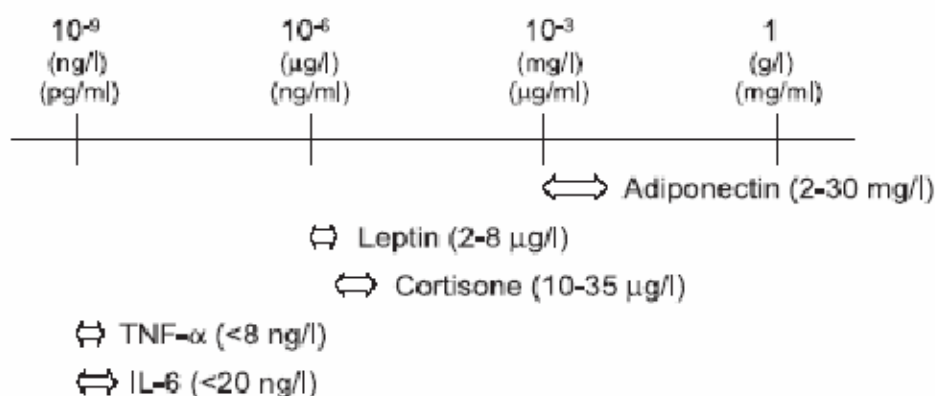
- χαμηλού μοριακού βάρους μονομερές (LMW),
- μεσαίου μοριακού βάρους διμερές (MMW)
- υψηλού μοριακού βάρους πολυμερές (HMW) (14) (Εικ. 2).



Εικόνα 2: Ομοπολυμερή αντιπονεκτίνης

Συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης στο ανθρώπινο πλάσμα

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η αντιπονεκτίνη είναι μια ορμόνη, η οποία συνθέτεται και εκκρίνεται αποκλειστικά από τα λιποκύτταρα. Τα επίπεδά της στο πλάσμα ανθρώπων με φυσιολογικό BMI είναι τα υψηλότερα, σε σύγκριση με οποιαδήποτε άλλη ορμόνη (7-7, 16, 17). Η συγκέντρωσή της στο πλάσμα κυμαίνεται από 2 έως 30 $\mu\text{g/ml}$, η οποία είναι 1000 φορές υψηλότερη από τη συγκέντρωση άλλων εξαιρετικά σημαντικών ορμονών, όπως η κορτιζόλη και η λεπτίνη, και 1000000 φορές υψηλότερη από τη συγκέντρωση των περισσότερων προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο TNF α και η IL6 (Σχ. 3) (16). Η εκκρινόμενη αντιπονεκτίνη αντιστοιχεί στο 0,01% του συνόλου των πρωτεϊνών του πλάσματος(16).



Εικόνα 3: Τάξη μεγέθους της συγκέντρωσης αδιπονεκτίνης στο ανθρώπινο πλάσμα

Η αντιπονεκτίνη παρουσιάζει κερκάρδιο ρυθμό έκκρισης (επανάληψη του ίδιου φαινομένου ανά 24-25 ώρες), με σημαντική ελάττωση της έκκρισης το βράδυ, η οποία φτάνει στο ελάχιστο τις πρώτες πρωινές ώρες (18). Οι διακυμάνσεις αυτές στη συγκέντρωση της

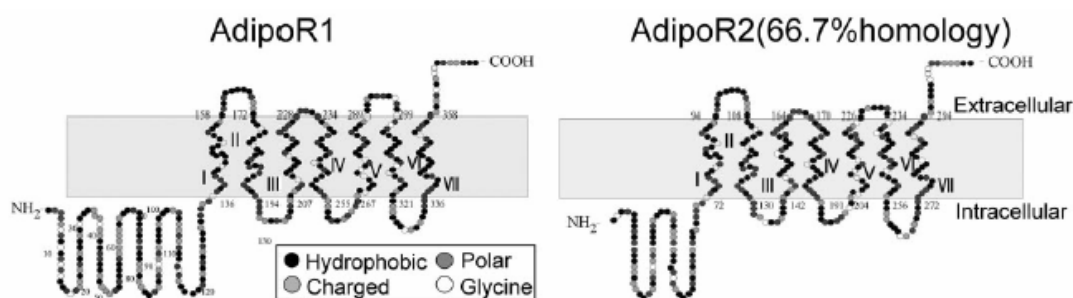
αντιπονεκτίνης κατά τη διάρκεια του 24ωρου είναι πανομοιότυπες με αυτές της κορτιζόλης και της πρωτεΐνης που δεσμεύει τη λεπτίνη, προτείνοντας ότι είναι πιθανό οι τελευταίες να επηρεάζουν την έκκριση της (18).

AdipoR1 και AdipoR2 ***(κυτταρικοί υποδοχείς της αντιπονεκτίνης)***

Η κλωνοποίηση των κυτταρικών υποδοχέων της αντιπονεκτίνης έγινε πρώτη φορά το 2003 (39). Από γενετική βιβλιοθήκη ανθρώπινου σκελετικού μυός απομονώθηκε το cDNA του ενός υποδοχέα. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί ονομάστηκε AdipoR1. Μετέπειτα σε προσπάθεια που έγινε για την ανεύρεση ομολόγου γονιδίου, βρέθηκε σε γονιδιακές βάσεις δεδομένων γονίδιο το οποίο εμφάνιζε ομολογία στην αλληλουχία αμινοξέων σε ποσοστό 67%. Η πρωτεΐνη αυτή ονομάστηκε AdipoR2 (39).

Τα γονίδια που κωδικοποιούν τους υποδοχείς AdipoR1 και AdipoR2 βρίσκονται στις χρωμοσωμικές περιοχές 1p36.13-q41 και 12p13.31, και οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούν αποτελούνται από 375 και 311 αμινοξέα, αντίστοιχα (39). Οι AdipoR1 και AdipoR2 είναι μεμβρανικοί υποδοχείς, με επτά διαμεμβρανικές περιοχές,. Το αμινοτελικό άκρο των AdipoR1 και AdipoR2 είναι ενδοκυτταρικό, ενώ το καρβοξυτελικό τους άκρο είναι εξωκυτταρικό (Σχ. 4) (39). Ο AdipoR1 είναι ο υποδοχέας για το σφαιρικό θραύσμα της αντιπονεκτίνης (gAd), ενώ ο AdipoR2 είναι ο υποδοχέας για το πλήρες μόριο της ορμόνης. Ο AdipoR1 εκφράζεται σε όλους τους ιστούς, με μεγαλύτερη αφθονία στο

σκελετικό μυ, ενώ ο AdipoR2 βρίσκεται σε μεγαλύτερη αφθονία στο ήπαρ. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι οι υποδοχείς της αντιπανεκτίνης εκφράζονται στα κύτταρα των β-νησιδίων του παγκρέατος και ότι τα λιπαρά οξέα ρυθμίζουν την έκφρασή τους στα κύτταρα αυτά (40).



Εικόνα 4: Κυτταρικοί υποδοχείς της αντιπανεκτίνης AdipoR1 και AdipoR2

Ο ρόλος της αντιπανεκτίνης στα μεταβολικά νοσήματα

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως η αντιπανεκτίνη είναι μία ορμόνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό, ανήκει στην κατηγορία των αδιποκινών και παίζει σημαντικό πόλο στην ρύθμιση του μεταβολισμού. Συνεπώς γίνεται αντιληπτό ότι η συγκέντρωση της στο πλάσμα εμφανίζει μεγάλη συσχέτιση με διάφορα μεταβολικά νοσήματα, τα οποία μονοπωλούν μεγάλο μέρος της επιστημονικής κοινότητας και της κοινωνίας. Είναι αξιοσημείωτο ότι η ορμόνη αυτή φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις σε μεγάλο αριθμό μεταβολικών νοσημάτων.(41-46)

Ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία είναι από τα σημαντικότερα μεταβολικά νοσήματα. Έτσι η πρόληψη και ο έλεγχος τους είναι στις άμεσες προτεραιότητες των διαφόρων φορέων δημόσιας υγείας. Διαβήτης και παχυσαρκία προκαλούν αλλοιώσεις στα αγγεία με αποτέλεσμα να οδηγούν σε στεφανιαία νόσο και εκτεταμένες αγγειοπάθειες.(19-21)

Παρόλο που διάφορες μελέτες έχουν διασαφηνίσει τους διάφορους μηχανισμούς που σχετίζονται με τις αγγειακές αλλοιώσεις, δεν έχει προκύψει ακόμη μία σαφής αιτιολογία. Η ινσουλινο-αντίσταση, ένας κοινός παθογενής μηχανισμός του διαβήτη τύπου 2 και της παχυσαρκίας, έχει εξεταστεί σε διάφορες μελέτες με σκοπό να διευκρινισθεί η παθοφυσιολογία των επιπλοκών του διαβήτη, όπως είναι η αθηροσκλήρυνση. (22-24)

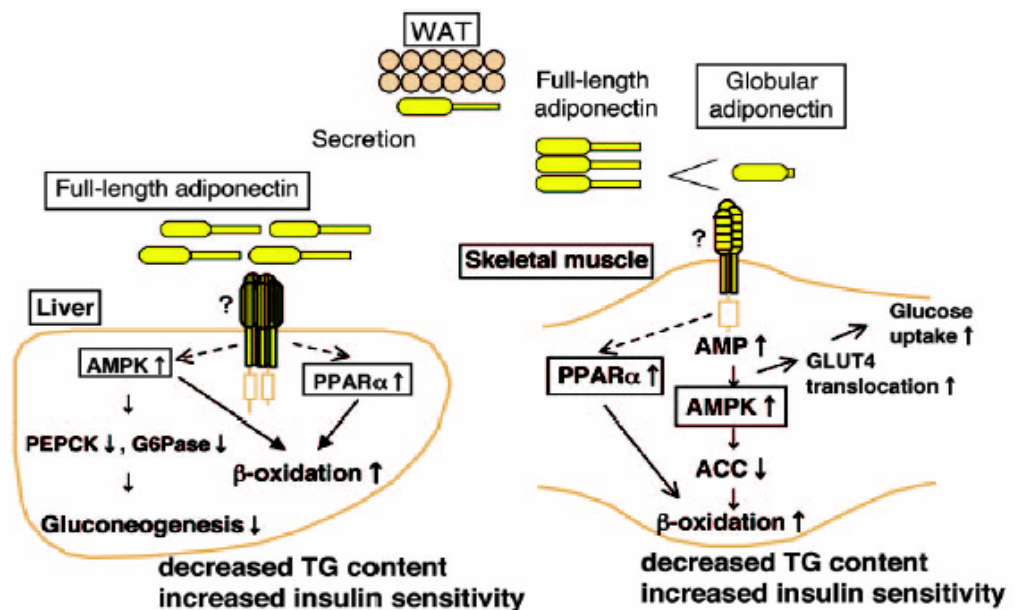
Ως παχυσαρκία ορίζεται η αυξημένη λιπώδης μάζα σώματος (συνήθως για $B.M.I. > 30\text{kg/m}^2$). Έχει αναφερθεί ότι το σπλαχνικό κοιλιακό λίπος σε συνδυασμό με την παχυσαρκία παίζει σημαντικότερο ρόλο στις διάφορες μεταβολικές δυσλειτουργίες από το υποδόριο λίπος και ότι αυξάνει την ινσουλινο-αντίσταση. (25-27) Επιπλέον σχετικές μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα αντιπονεκτίνης στον ορό του αίματος έχουν αντίστροφη σχέση με την εναπόθεση κεντρικού σπλαχνικού λίπους και με την παχυσαρκία. (37)

Αντιδιαβητική δράση της αντιπονεκτίνης

Η αντιδιαβητική δράση της αντιπονεκτίνης οφείλεται κυρίως στην αύξηση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη και εντοπίζεται σε τρεις μηχανισμούς.

1. Μειώνει τον αριθμό των τριγλυκεριδίων που περιέχονται στους ιστούς. Η αντιπονεκτίνη αυξάνει την δραστικότητα των βιομορίων εκείνων που επιδρούν στην διαδικασία μεταφοράς των λιπαρών οξέων στους σκελετικούς μύες καθώς και στην διαδικασία καύσης των λιπαρών οξέων. Με αυτόν τον τρόπο μειώνονται τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στους σκελετικούς μύες.(41)

Πιστεύεται ότι τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στους ιστούς είναι ένας παράγοντας που επηρεάζει αρνητικά την δράση της κινάσης της 3-φωσφατυδυλινοσιτόλης, η οποία ενεργοποιείται από την ινσουλίνη. Επακόλουθο αυτής της διαδικασίας είναι η παρεμπόδιση της glut4 μεταφορέα της γλυκόζης στους ιστούς με τελικό αποτέλεσμα την ινσουλινο-αντίσταση.(42)



Εικόνα 5: Αντιδιαβητική δράση της αντιπονεκτίνης

2. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ενεργοποιεί τη δράση των PPARαS (peroxisome proliferator-activated receptors). Είναι αλληλουχίες μπροστά από γονίδια τα οποία κωδικοποιούν βιομόρια τα οποία λαμβάνουν μέρος

κυρίως στις διαδικασίες καταβολισμού των λιπαρών οξέων. Με αυτόν τον τρόπο αντιλαμβανόμαστε ότι η αντιπονεκτίνη επιδρά στην μείωση της ινσουλινο-αντίστασης μέσω διαφορετικής βιοχημικής οδού.(41)

3. Η αντιπονεκτίνη και το σφαιρικό θραύσμα της προκαλούν την φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση της AMPK (activated protein kinase) στους σκελετικούς μύες, ενώ μόνο η ολόκληρη ορμόνη κινητοποιεί τις διαδικασίες αυτές στο ήπαρ.(43) Παράλληλα διεγείρει την φωσφορυλίωση της καρβοξυλάσης του ακετυλο-συνενζύμου A, την καύση των λιπαρών οξέων, την δέσμευση την γλυκόζης από τους ιστούς, την παραγωγή γαλακτικού οξέως από τα μυϊκά κύτταρα. Επιπλέον το φωσφορυλιόμενο ακετυλο-συνένζυμο A προκαλεί την μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης (γλυκονεογέννεσης) κάτι που καταδεικνύει την αντιδιαβητική δράση της αντιπονεκτίνης. (43)

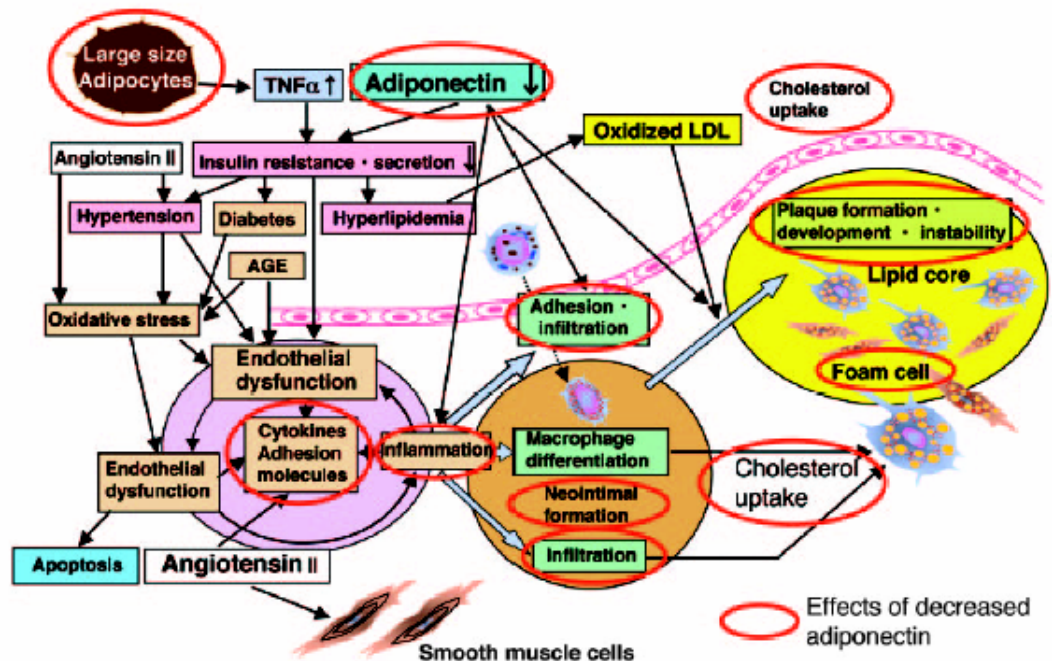
Αντιαθρομαγόνος δράση της αντιπονεκτίνης

Εκτός της αντιδιαβητικής της δράσης η αντιπονεκτίνη φαίνεται να έχει και αντιαθροματική δράση. Αυτό συμβαίνει μέσω δύο μηχανισμών:

1. Εμποδίζει την δράση φλεγμονωδών κυτοκινών, , και την δημιουργία ινωδών συμφύσεων. (44,45)
2. Εμποδίζει την δράση των class A-1 υποδοχέων των μακροφάγων. Το αποτέλεσμα είναι η σημαντική μείωση της

δέσμευσης οξειδωμένης LDL χοληστερόλης από τα μακροφάγα με αποτέλεσμα την μειωμένη εναπόθεση αθηροματικών πλακών στα αγγεία. (46)

Process of atherosclerosis (plaque) formation



Εικόνα 6: Αντιαθηρωματική δράση της αντιπονεκτίνης

Εκτός των διαφόρων βιοχημικών ερευνών πάνω στην αντιπονεκτίνη, έχουν πραγματοποιηθεί πάρα πολλές επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες επίσης καταδεικνύουν τις σημαντικές συσχετίσεις της ορμόνης με τα διάφορα μεταβολικά νοσήματα. Η βιβλιογραφία μέχρι τώρα έχει δείξει ότι σε καταστάσεις όπως η παχυσαρκία οι ορμόνες του λιπώδους ιστού παράγονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις.(16,38) Αυτό δεν φαίνεται να ισχύει στην περίπτωση της αντιπονεκτίνης αφού τα επίπεδα της στο πλάσμα μειώνονται σε περίπτωση παχυσαρκίας. Για παράδειγμα, βρέθηκε ότι η συγκέντρωση αντιπονεκτίνης στο πλάσμα σχετίζεται αρνητικά με το δείκτη μάζας σώματος (BMI) σε άνδρες και γυναίκες (16,38).

Αντίθετα με τα ελαττωμένα επίπεδα αντιπονεκτίνης σε παχύσαρκα άτομα, βρέθηκε ότι η απώλεια βάρους ενισχύει την έκκριση αντιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα (28, 30). Μάλιστα, μια μελέτη που έγινε σε λιπόσαρκους ασθενείς που πάσχουν από ψυχογενή ανορεξία έδειξε ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα ήταν σημαντικά υψηλότερα, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου (31).

Σε μια άλλη κλινική μελέτη, έγινε σύγκριση των επιπέδων αντιπονεκτίνης σε τρεις διαφορετικές ομάδες ατόμων: σε υγιή άτομα, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (T2DM) και σε ασθενείς με T2DM και με στεφανιαία νόσο (CAD) (30). Οι συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους ασθενείς με T2DM, συγκριτικά με την ομάδα των υγιών ατόμων, ενώ η ελάττωση των επιπέδων αδιπονεκτίνης ήταν ακόμα μεγαλύτερη στους ασθενείς με T2DM και CAD. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι τα επίπεδα αντιπονεκτίνης σχετίζονται αρνητικά με τα επίπεδα ινσουλίνης, γλυκόζης και τριγλυκεριδίων του πλάσματος, ενώ σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης. Επιπλέον, μελέτες έδειξαν(32,33) ότι η συγκέντρωση αντιπονεκτίνης στο πλάσμα σχετίζεται αρνητικά, εκτός από τα παραπάνω, με τα επίπεδα ολικής και LDL-χοληστερόλης, καθώς επίσης, με την πίεση του αίματος και τον αθηρωματικό δείκτη (atherogenic index). Φαίνεται, λοιπόν, ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης σχετίζονται με αρκετούς χαρακτηρισμένους παράγοντες κινδύνου για το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας, ενώ φαίνεται να υπάρχει σχέση μεταξύ χαμηλών συγκεντρώσεων αντιπονεκτίνης και ανάπτυξης του μεταβολικού συνδρόμου, στο οποίο περιλαμβάνονται η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία, η υπερτριγλυκεριδαιμία, η υπέρταση, η αθηρωμάτωση και τα χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης. (29, 30, 34, 35)

Συνοψίζοντας, η αντιπονεκτίνη φαίνεται να βελτιώνει την ευαισθησία των ιστών στόχων στην ινσουλίνη, την ρύθμιση της συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος, την ρύθμιση του μεταβολισμού των λιποειδών. Επίσης συσχετίζεται με επιθυμητές μειωμένες συγκεντρώσεις της γλυκόζης νηστείας, των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης και με επιθυμητές υψηλότερες τιμές της HDL χοληστερόλης(38). Επιπλέον η συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης στο πλάσμα εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με την υπέρσχυση της στεφανιαίας νόσου στους άνδρες, αντίστροφη σχέση με την με την προοδευτική εναπόθεση ασβεστίου στην στεφανιαίες αρτηρίες καθώς και αντίστροφη σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη(36). Τέλος χαμηλή συγκέντρωση αντιπονεκτίνης πλάσματος σχετίζεται με αυξημένη ινσουλίνο-αντίσταση και με καρδιαγγειακές παθήσεις.(36)

Μεταλλάξεις του γονιδίου της αντιπονεκτίνης – Παράγοντας εμφάνισης διαβήτη τύπου 2

Από όλα τα παραπάνω αντιλαμβανόμαστε την σημασία της αντιπονεκτίνης στην ρύθμιση του μεταβολισμού. Μεταλλάξεις στο γονίδιο που την κωδικοποιεί θα οδηγούσαν σε δραστική μείωση των επιπέδων της στο πλάσμα του αίματος με επακόλουθο την απορύθμιση διαφόρων μεταβολικών διεργασιών με επιπτώσεις στην υγεία. Σε μία προσπάθεια διασαφήνισης της γενετικής αιτιολογίας του διαβήτη τύπου δύο πραγματοποιήθηκε έρευνα σε πάσχοντες σε Ιαπωνικό πληθυσμό. (47) Με την σάρωση του γενετικού τους υλικού βρέθηκαν τουλάχιστον 9

διαφοροποιήσεις σε χρωμοσωμικές περιοχές, σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Μία από αυτές τις ήταν και η 3q27 χρωμοσωμική περιοχή που περιέχει το γονίδιο της αντιπονεκτίνης. Σε αυτή την περιοχή βρέθηκαν περίπου 10 πολυμορφισμοί του γονιδίου [single nucleotide polymorphisms (SNPs)] ένας εκ των οποίων, ο SNP 276 στο ιντρόνιο 2, εμφανιζόταν με προβληματικό φαινότυπο. Συγκεκριμένα τα άτομα που είχαν αυτόν τον πολυμορφισμό εμφάνιζαν μειωμένα επίπεδα αντιπονεκτίνης πλάσματος, ινσουλινο-αντίσταση και ευαισθησία στον διαβήτη τύπου δύο.(48)

Σήμερα έχουν αναφερθεί οχτώ μεταλλάξεις του ανθρώπινου γονιδίου της αντιπονεκτίνης, μερικές από τις οποίες σχετίζονται με διαβήτη και χαμηλά επίπεδα της ορμόνης στο αίμα.(48,49,50)

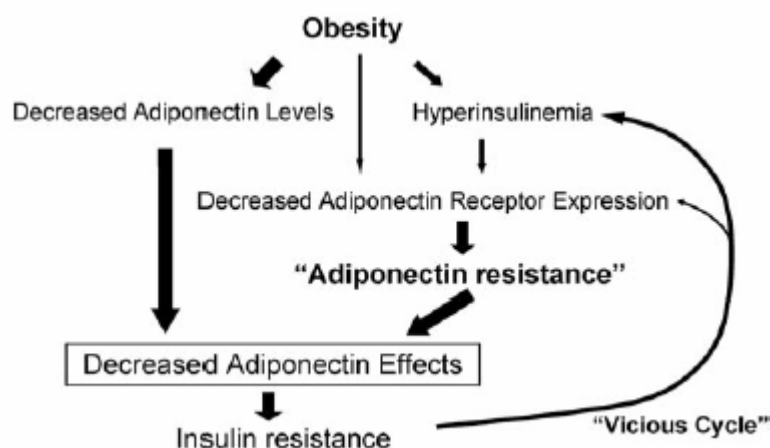
Έκφραση των κυτταρικών υποδοχέων AdipoR1 και AdipoR2 – Παράγοντας εμφάνισης διαβήτη τύπου 2

Η αντιπονεκτίνη έχει δραστικότητα ρόλο στην ρύθμιση του μεταβολισμού και στην παθογένεια μεταβολικών νοσημάτων. Όπως είδαμε παραπάνω η παρεμπόδιση της παραγωγής της ορμόνης οδηγεί σε μία σειρά δυσλειτουργιών. Έχοντας υπ' όψιν το μοντέλο της ορμόνης ινσουλίνης είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι και οι κυτταρικοί υποδοχείς της αντιπονεκτίνης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ομαλή λειτουργία της ορμόνης. Η μη φυσιολογική λειτουργία των κυτταρικών υποδοχέων της ινσουλίνης είναι ένας από τους παράγοντες που οδηγούν στην ινσουλινο-αντίσταση. Με αυτό τον τρόπο έρευνες ασχολήθηκαν με την διαλεύκανση του τρόπου με τον οποίο οι AdipoR1 και AdipoR2

υποδοχείς συμβάλουν στην ρύθμιση του μεταβολισμού και αν πιθανές δυσλειτουργίες τους οδηγούν σε παθολογικές καταστάσεις.

Συγκεκριμένα αναφέρεται ότι τα επίπεδα έκφρασης του m-RNA των AdipoR1 και AdipoR2 στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες αυξάνονται σε περίοδο νηστείας και επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από επανασίτιση.(51) Στην ίδια έρευνα βρέθηκε ότι ποντίκια με χαμηλές τιμές ινσουλίνης αίματος και υπεργλυκαιμία είχαν αυξημένα επίπεδα m-RNA AdipoR1 και AdipoR2. Η μετέπειτα θεραπεία με ινσουλίνη οδήγησε σε αποκατάσταση των επιπέδων του m-RNA στα φυσιολογικά επίπεδα, εύρημα που υποδεικνύει αρνητική συσχέτιση ινσουλίνης και επιπέδων m-RNA AdipoR1 και AdipoR2.(51) Επίσης ποντίκια που εμφάνιζαν αντοχή στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναιμία, είχαν μειωμένη έκφραση στους μύες και στο λιπώδη ιστό.(51)

Έχει αναφερθεί παραπάνω ότι έρευνα έδειξε ότι τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης είναι μειωμένα σε περιπτώσεις παχύσαρκων ατόμων.(44) Στην ίδια έρευνα φαίνεται η παχυσαρκία να επιδρά αρνητικά στην έκφραση των υποδοχέων AdipoR1 και AdipoR2. Αυτό συνεπάγεται σε μείωση την ευαισθησίας των ιστών στην αντιπονεκτίνη γεγονός που οδηγεί στην ινσουλινο-αντίσταση.(44)



Εικόνα 7: Ο φαύλος κύκλος παχυσαρκίας – ινσουλινοαντίστασης

Αντιπονεκτίνη και φυσική δραστηριότητα

Ο ρόλος της φυσικής δραστηριότητας στην ομαλή ρύθμιση του μεταβολισμού έχει καταστεί γνωστός τόσο στην επιστημονική κοινότητα όσο και στην κοινωνία λόγω των ωφέλιμων δράσεών του. Επιγραμματικά αναφέρεται η ευεργετική επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στην αύξηση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη. (52) Το γεγονός αυτό οδήγησε έρευνες να εξετάσουν το κατά πόσον η σωματική άσκηση επηρεάζει την έκφραση της αντιπονεκτίνης και των μεμβρανικών της υποδοχέων (AdipoR1 και AdipoR2) καθώς επίσης και την υπόθεση ότι οι δράσεις της αντιπονεκτίνης, εφ' όσον διεγείρονται από την φυσική δραστηριότητα, είναι ο λόγος της βελτίωσης παθολογικών καταστάσεων, όπως η μείωση της ινσουλinoαντίστασης. Ένδειξη προς αυτήν της κατεύθυνση αποτελεί εύρημα έρευνας που αναφέρει ότι η φυσική δραστηριότητα μειώνει την ινσουλinoαντίσταση εν μέρει μέσω της κίνησης AMP (52), στις οποίες την δράση φαίνεται να οφείλεται, ως έναν βαθμό, και η αντιδιαβητική δράση της αντιπονεκτίνης.(43)

Σε μία έρευνα με στόχο την διερεύνηση της σχέσης άσκησης – αντιπονεκτίνης, αναφέρεται ότι μετά από 4 εβδομάδες άσκησης μέτριας έντασης (1 ώρα ανά 3 φορές την εβδομάδα) παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες αλλαγές στα επίπεδα της αντιπονεκτίνης καθώς και στην έκφραση των υποδοχέων της (AdipoR1 και AdipoR2).(53)

Συγκεκριμένα αναφέρθηκε αύξηση των επιπέδων αντιπονεκτίνης κατά 13% σε άτομα χωρίς αντοχή στην ινσουλίνη, 97% σε όσους παρουσίαζαν διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη και 87% στους διαβητικούς τύπου II. (Εδώ πρέπει να αναφέρουμε ότι έγινε διευκρίνιση για την μεγάλη διαφορά στην αύξηση των επιπέδων αντιπονεκτίνης ανάμεσα στην πρώτη ομάδα και τις υπόλοιπες. Αναφέρεται λοιπόν, ότι οι διαφορές αυτές δεν μπορούν να αποδοθούν μόνο στις διαφορές που επήλθαν, μετά την φυσική δραστηριότητα, όπως η μείωση του σωματικού βάρους, του λίπους σώματος και των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας στο πλάσμα. Αυτό γιατί ενώ η αλληλεπίδραση της άσκησης με την πρώτη ομάδα αποδυναμώθηκε, παρέμεινε στατιστικά σημαντική και όταν ακόμα οι παραπάνω παράγοντες θεωρήθηκαν συγχυτικοί παράγοντες). Επίσης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων AdipoR1 και AdipoR2 ($r=0,44; p<0,001$).

Στην ίδια έρευνα έγινε προσπάθεια διευκρίνισης των επιδράσεων της έντονης και παρατεταμένης φυσικής δραστηριότητας στην αντιπονεκτίνη και στους υποδοχείς της. Από δείγματα που λήφθηκαν πριν και μετά από έντονη άσκηση 3 ωρών παρατηρήθηκε ότι τριπλασιάστηκε η έκφραση του m-RNA για τον AdipoR1 και πενταπλασιάστηκε η έκφραση του m-RNA για τον AdipoR2. ($p<0,001$) (53) Αντίθετα δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική αυξομείωση των επιπέδων αντιπονεκτίνης πλάσματος. Τα αποτελέσματα αυτά σε συνδυασμό με εκείνα άλλης ερευνάς, σύμφωνα με τα οποία δεν παρατηρήθηκε αξιόλογη μεταβολή της έκφρασης των AdipoR1 και AdipoR2 μετά από άσκηση μέτριας έντασης 2 ωρών(54), οδηγεί στο συμπέρασμα ότι μόνο η έντονη άσκηση προκαλεί αύξηση της έκφρασης των AdipoR1 και AdipoR2 μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα.

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης είναι παρόμοια με εκείνα προηγούμενων ερευνών, (55,56) σύμφωνα με τα οποία η μέτριας έντασης

άσκηση (1 ώρα - 3 φορές την εβδομάδα – για ένα μήνα) προκαλεί τόσο την αύξηση των επιπέδων αντιπονεκτίνης πλάσματος όσο και την αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων AdipoR1 και AdipoR2.

Παρόλα αυτά, υπάρχει η περίπτωση αυτές οι αλλαγές να οφείλονται στην μείωση του σωματικού βάρους που προκαλεί η άσκηση και όχι στη καθ' αυτή φυσική δραστηριότητα. Την υπόθεση αυτή ενισχύει έρευνα η οποία αναφέρει ότι παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων αντιπονεκτίνης σε άτομα που αύξησαν την φυσική τους δραστηριότητα και μείωσαν το σωματικό τους βάρος ενώ στα άτομα που αύξησαν την φυσική τους δραστηριότητα χωρίς ιδιαίτερη απώλεια βάρους δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή των επιπέδων της ορμόνης.(57)

Τέλος, αντικρουόμενα είναι τα ευρήματα πιο πρόσφατης έρευνας με εκείνα της παραπάνω. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης αντιπονεκτίνης σε άτομα που γυμνάζονταν 2 με 3 φορές την εβδομάδα για 10 περίπου εβδομάδες χωρίς σημαντική απώλεια βάρους. (58)

Αντιπονεκτίνη και διαιτητικοί παράγοντες

Η μεγάλη συμβολή της αντιπονεκτίνης στην ομαλή ρύθμιση του μεταβολισμού ώθησε την διεξαγωγή πολλών ερευνών με στόχο την διερεύνηση παραγόντων οι οποίοι πιθανώς να επηρεάζουν την έκκριση της ορμόνης. Εκτός λοιπόν των γενετικών παραγόντων και σύνθετων καταστάσεων όπως είναι η παχυσαρκία, έρευνες ασχολήθηκαν με το κατά πόσον η αντιπονεκτίνη επηρεάζεται από συμπεριφοριστικούς

παράγοντες όπως ο τρόπος ζωής, η φυσική δραστηριότητα (όπως είδαμε παραπάνω) και η διατροφή.

Απώλεια βάρους μέσω υποθερμιακής δίαιτας

Όπως έχουν δείξει προηγούμενα ερευνητικά ευρήματα, τα επίπεδα αντιπονεκτίνης εμφανίζουν αρνητική σχέση με τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) και το ποσοστό σωματικού λίπους σε υγιή άτομα(16,30) καθώς και με την εναπόθεση κεντρικού σπλαχνικού λίπους (59,60). Επίσης μειωμένα επίπεδα της ορμόνης φαίνεται να εμφανίζουν παχύσαρκοι (16) και διαβητικοί τύπου II (29,30). Επιπλέον, η απώλεια βάρους σε διαβητικούς και παχύσαρκους ασθενείς ακολουθείται από αύξηση των επιπέδων αντιπονεκτίνης.(28,30,55) Τέλος αυξημένη συγκέντρωση αντιπονεκτίνης παρουσιάζουν σε ασθενείς με νευρική ανορεξία (anorexia nervosa) (61,62,63)

Στις μελέτες που έχουν διενεργηθεί μέχρι σήμερα με στόχο την διαλεύκανση της σχέσης απώλεια βάρους και επιπέδων αντιπονεκτίνης, τα αποτελέσματα δεν είναι ξεκάθαρα αφού φαίνεται να διαφοροποιούνται σε παχύσαρκους και φυσιολογικού βάρους καθώς και για διαφορετικές ταχύτητες απώλειας βάρους. Επίσης υπάρχει η πιθανότητα τα επίπεδα της ορμόνης να επηρεάζονται και από την σύσταση της δίαιτας.

Συγκεκριμένα σε έρευνα που έγινε σε παχύσαρκους μη διαβητικούς ασθενείς (BMI 36,8 $\pm$ 1,2), τα άτομα αυτά έχασαν το 10% $\pm$ 1% του BMI τους μέσω θεραπείας με εξαιρετικά υποθερμική δίαιτα σε

διάστημα 2 μηνών. Ο αντίκτυπος στα επίπεδα της ορμόνης ήταν σημαντικός καθώς αυξήθηκαν κατά $42\% \pm 13\%$.(30) Μία άλλη έρευνα αναφέρει ότι η απώλεια βάρους της τάξης του 21% που προήλθε από εγχείριση περιορισμού στομάχου, προκάλεσε αύξηση των επιπέδων της ορμόνης κατά 46%. (28) Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα μετά από εγχείριση γαστρικού bypass σε ασθενείς με νοσηρή παχυσαρκία.(64)

Αντικρουόμενα είναι με εκείνα των παραπάνω ερευνών είναι αποτελέσματα που αναφέρουν ότι τα επίπεδα της ορμόνης έμειναν αμετάβλητα ή ακόμη ότι μειώθηκαν μετά από δίαιτα που επέφερε απώλεια βάρους με αργό ρυθμό. Για παράδειγμα, διατροφική αγωγή 6 μηνών σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς, που προκάλεσε σταθερή και αργή μείωση σωματικού βάρους, δεν επηρέασε τα επίπεδα της ορμόνης.(65)

Τέλος μέτρια απώλεια βάρους ($3,4 \pm 2.1$ kg), σε διάστημα 4 εβδομάδων, σε άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους, συνοδεύτηκε με μείωση της συγκέντρωσης αντιπονεκτίνης στο αίμα κατά 16,2%. ($p < 0,04$) (66)

Έχει δειχτεί ότι τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης σχετίζονται αρνητικά με τα ποσοστά κεντρικού σπλαχνικού λίπους (18,59,67,68) και θετικά με τα ποσοστά υποδόριου λίπους. (67) Συνεπώς η απώλεια βάρους παχύσαρκων ατόμων, που οδηγεί σε απώλεια σπλαχνικού λίπους σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι υποδόριου, πιθανώς να είναι ο λόγος για τον οποίο να αυξάνονται τα επίπεδα της ορμόνης στις περιπτώσεις αυτές. Αντίστοιχα, τα άτομα φυσιολογικού βάρους που υποβάλλονται σε υποθερμιακές δίαιτες, αναμένεται να χάσουν κυρίως υποδόριο λίπος, λόγος για τον οποίο φαίνεται να παρουσιάζονται μειωμένα τα επίπεδα της ορμόνης.

Γλυκαιμικός δείκτης και γλυκαιμικό φορτίο

Η σχετική αύξηση που προκαλείται στα επίπεδα γλυκόζης αίματος μετά την κατανάλωση συγκεκριμένης ποσότητας ενός τροφίμου σε σύγκριση με την αύξηση που προκαλείται από την κατανάλωση αντίστοιχης ποσότητας γλυκόζης, ονομάζεται γλυκαιμικός δείκτης(69). Τα περισσότερα τρόφιμα έχουν μετρηθεί και έχουμε σε πίνακες καταγεγραμμένους τους γλυκαιμικούς τους δείκτες(69). Επειδή όμως ο δείκτης αυτός μας πληροφορεί μόνο για ποιοτικά χαρακτηριστικά ενός γεύματος, δημιουργήθηκε καινούργιος δείκτης, το γλυκαιμικό φορτίο, που εμπεριέχει τον γλυκαιμικό δείκτη και την ποσότητα υδατανθράκων του γεύματος(69).

Οι δύο αυτοί δείκτες έχει να φανεί ότι μπορούν να προβλέψουν την πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη σε υγιείς πληθυσμούς και ότι έχουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης αίματος σε διαβητικούς ασθενείς. (70-72) Ο ακριβής μηχανισμός της επίδρασης τους δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί όμως φαίνεται να επηρεάζουν το σωματικό λίπος. Έτσι δημιουργείται η υπόνοια ότι οι επίδραση τους λαμβάνει χώρα μέσω του μεταβολισμού της αντιπανεκτίνης. (73,74)

Μέχρι σήμερα κάποιες έρευνες έχουν ασχοληθεί με την σχέση γλυκαιμικού δείκτη /φορτίου και αντιπανεκτίνης και σχεδόν όλες αναφέρουν ότι οι υψηλές τιμές τους έχουν αρνητική σχέση με την ορμόνη. Έρευνα έδειξε ότι άτομα τα οποία κατανάλωναν γεύματα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη ή και φορτίο παρουσίαζαν χαμηλότερα επίπεδα αντιπανεκτίνης. Συγκεκριμένα εκείνοι που βρίσκονταν στο 5^ο πεμπτημόριο(υψηλός γλυκαιμικός δείκτης) είχαν 13% χαμηλότερα επίπεδα αντιπανεκτίνης από εκείνους στο 1^ο πεμπτημόριο. ($p = 0.015$)

Αντίστοιχα για το γλυκαιμικό φορτίο η διαφορά 5^{ου} και 1^{ου} πεμπτημορίου ήταν 18%. ($p=0.004$) (75)

Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας είναι σύμφωνα με ευρήματα άλλων ερευνών που επίσης έδειξαν αρνητική συσχέτιση αντιπονεκτίνης με γλυκαιμικό δείκτη /φορτίο. (76-78) Σε μία από αυτές χορηγήθηκε σε αρουραίους είτε δίαιτα (ισοθερμιδική) με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη είτε με χαμηλό (για 18 εβδομάδες) ενώ στο τέλος της διαδικασίας δεν παρουσιάστηκε κάποια αυξομείωση του βάρους τους. Η πρώτη ομάδα αρουραίων εμφάνισε μειωμένα επίπεδα αντιπονεκτίνης και αυξημένο σωματικό λίπος έναντι της δεύτερης.(78)

Τέλος, παρόμοια είναι τα αποτελέσματα έρευνας που αναφέρει ότι η αύξηση του γλυκαιμικού φορτίου κατά 1 SD στο στατιστικό τους μοντέλο προκαλεί αύξηση κατά 1,32mg/L της συγκέντρωσης αντιπονεκτίνης. ($P = 0,02$) (79)

Φυτικές ίνες και αντιπονεκτίνη

Έχει αναφερθεί ότι η κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης (80,81) και γενικότερα φυτικών ινών (80-82) σχετίζεται με βελτίωση καταστάσεων όπως η αντοχή στην ινσουλίνη και μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Ο ακριβής μηχανισμός της επίδρασης τους δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί όμως φαίνεται να επηρεάζουν το σωματικό λίπος. Έτσι δημιουργείται η υπόθεση ότι οι επίδραση τους υλοποιείται μέσω του μεταβολισμού της αντιπονεκτίνης. (73,74)

Υπάρχουν μικρής διάρκειας έρευνες που έδειξαν ότι μία πλούσια δίαιτα σε φυτικές ίνες δρα ευεργετικά στα επίπεδα αντιπονεκτίνης πλάσματος(77,83) Αναφέρεται επίσης ότι δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες και χαμηλής σε κορεσμένα λιπαρά αύξησαν τα επίπεδα της ορμόνης σε γυναίκες με μέτριο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων.(83) Μακράς διάρκειας έρευνα είχε παρόμοια αποτελέσματα. Συγκεκριμένα έδειξε ότι τα άτομα στο πεμπτημόριο με τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις της ορμόνης κατανάλωναν μεγαλύτερες ποσότητες ολικών φυτικών ινών, και ινών από δημητριακά και φρούτα. Επίσης τα επίπεδα αντιπονεκτίνης ήταν κατά 19% υψηλότερα στο πεμπτημόριο με την μεγαλύτερη κατανάλωση φυτικών ινών από δημητριακά, από ότι σε εκείνο με την μικρότερη. Όταν όμως έγινε προσαρμογή του στατιστικού μοντέλου για την μεταβλητή ‘κατανάλωση μαγνησίου’ αποδυναμώθηκαν αισθητά αυτές οι σχέσεις.(75) Πιθανός λόγος είναι ότι πολλές τροφές περιέχουν τόσο φυτικές ίνες όσο και μαγνήσιο και δεν γίνεται εύκολα αντιληπτή η επίδραση του καθενός, ανεξάρτητα από το άλλο, στα επίπεδα της ορμόνης.

Τέλος αναφέρεται σε έρευνα που εξετάζει την σχέση μεσογειακής διατροφής – αντιπονεκτίνης, ότι οι διαβητικές γυναίκες που ήταν στο υψηλότερο πεμπτημόριο κατανάλωσης ξηρών καρπών(σχετικά καλή πηγή φυτικών ινών) και φυτικών ινών προερχόμενων από δημητριακά,

εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα της ορμόνης κατά 12% και 22%, αντίστοιχα, από εκείνες στο πεμπτημόριο με την χαμηλότερη κατανάλωση.(36)

Κατανάλωση αλκοόλ και αντιπονεκτίνη

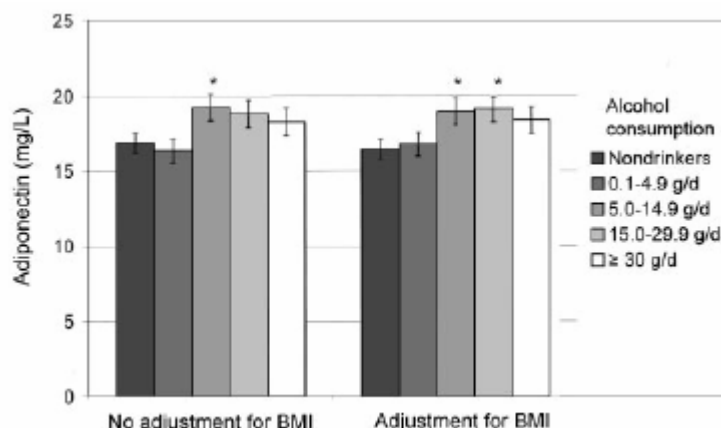
Ένας άλλος διατροφικός παράγοντας που σχετίζεται με μεταβολικά νοσήματα είναι το αλκοόλ. Υπάρχουν έρευνες που έδειξαν ότι η κατανάλωση αλκοόλ έχει μη γραμμική σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου II και καρδιακής ισχαιμίας(84-86). Ενώ οι ακραίες περιπτώσεις της πλήρους αποχής από την κατανάλωση αλκοόλ και της υπερβολικής κατανάλωσης φαίνεται να έχουν αρνητική επίδραση (αύξηση της ινσουλινο-αντίστασης), η μικρή έως μέτρια κατανάλωση πιθανολογείται ότι επιδρά θετικά. (84-86)

Ένδειξη ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και αντιπονεκτίνης αποτελούν τα ευρήματα μελέτης που έδειξαν ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ σε μεσήλικες άνδρες συνοδεύτηκε από αύξηση κατά 11% των επιπέδων της ορμόνης με ταυτόχρονη αύξηση κατά 22% της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη.(87)

Σε έρευνα που έγινε σε δείγμα διαβητικών γυναικών η κατανάλωση μεγαλύτερη των 15γρ αλκοόλ ανά ημέρα (περίπου 1 μερίδα) συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα της ορμόνης από ότι για κατανάλωση μικρότερη των 15γρ. Παράδοξο είναι το γεγονός ότι τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισαν οι γυναίκες με την υψηλότερη και όχι με την μέτρια κατανάλωση. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι δεν υπήρχαν στο δείγμα άτομα που να δήλωσαν υπερβολικά υψηλή κατανάλωση αλκοόλ. Αν κάτι τέτοιο συνέβαινε τότε πιθανόν να διαφαινόταν αρνητική

σχέση των επιπέδων της ορμόνης με την περαιτέρω κατανάλωση αλκοόλ. Αξιοσημείωτο επίσης είναι ότι χαμηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης εμφάνισαν οι γυναίκες που δήλωσαν κατανάλωση 0,2 έως 5γρ αλκοόλ ημερησίως. (36)

Τα αποτελέσματα έρευνας που ασχολήθηκε με το ίδιο θέμα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.(79)



Εικόνα 8: Σχέση επιπέδων αντιπονεκτίνης και κατανάλωσης αλκοόλ (79)

Παρατηρούμε ότι τα υψηλότερα επίπεδα της ορμόνης αντιστοιχούν σε μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (1 –2 μερίδες ημερησίως). Επίσης βλέπουμε ότι για κατανάλωση πάνω από 30γρ / ημέρα υπάρχει μικρή μείωση ενώ θα αναμενόταν να είναι μεγαλύτερη. Και σε αυτήν την περίπτωση οι ερευνητές της μελέτης το αποδίδουν στο γεγονός ότι εξαιρετικά μικρό ποσοστό του δείγματος δήλωσε αρκετά μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ.(79)

Αντιπονεκτίνη και σύσταση δίαιτας

Στις προηγούμενες παραγράφους εξετάσαμε την επίδραση του γλυκαιμικού δείκτη /φορτίου, της υποθερμιδικής δίαιτας καθώς και της πρόσληψης αλκοόλ και φυτικών ινών στα επίπεδα της αντιπονεκτίνης.

Φαίνεται λοιπόν ότι μεμονωμένοι διατροφικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ορμόνης (36,75-78,87). Στο σημείο αυτό θα παραθέσουμε ερευνητικά αποτελέσματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην διασαφήνιση της σχέσης της ρύθμισης της ορμόνης μέσα από την σύσταση της δίαιτας.

Για παράδειγμα σε δείγμα 532 υγιών ανδρών βρέθηκε μικρού βαθμού, αλλά σημαντική αρνητική σχέση της πρόσληψης πρωτεΐνης με τα επίπεδα της ορμόνης ($R = -0.10$, $P = 0,02$) (79). Επίσης βρέθηκε ότι μία αύξηση, της τάξης του 5%, της ενεργειακής πρόσληψης προερχόμενης από κατανάλωση υδατανθράκων με αντίστοιχη, ταυτόχρονη μείωση εκείνης του διαιτητικού λίπους, αντανakλά σε οριακά στατιστικώς σημαντική, μείωση της αντιπονεκτίνης ($R = -0.08$, $P = 0,08$) (79). Το συμπέρασμα είναι ότι διαφαίνεται μία αμυδρώς ευεργετική επίδραση της πρόσληψης του διαιτητικού λίπους στην συγκέντρωση της αντιπονεκτίνης.

Αντίθετα οι Yannakoulia et al 2003, έδειξαν ότι οι διαφοροποιήσεις στη σύσταση της δίαιτας των διαφόρων ατόμων, όσον αφορά τα μακροθρεπτικά στοιχεία, δεν έχουν καμία επίδραση στα επίπεδα της ορμόνης(88). Παρόμοια είναι τα ευρήματα άλλης μελέτης που έδειξε ότι η πρόσληψη μακροθρεπτικών στοιχείων δεν επηρεάζουν την ορμόνη (PRO gr $P = 0,50$ / Fat gr $P = 0.89$ / CHO gr $P = 0.40$). (36)

Από τα παραπάνω δεν προκύπτει σαφής συσχέτιση και πιθανός λόγος είναι η πληθώρα συγχυτικών παραγόντων καθώς και η μεγάλη ετερογένεια της προέλευσης των διατροφικών πηγών οι οποίες απαρτίζουν τα μακροθρεπτικά στοιχεία όπως ζωικές – φυτικές πρωτεΐνες, MUFA, PUFA κ.α. Έτσι φαίνεται απαραίτητη η περαιτέρω διερεύνηση του θέματος για την διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα άτομα των οποίων η δίαιτα προσεγγίζει το διατροφικό μοντέλο της μεσογειακής διατροφής, τείνουν να εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης πλάσματος.(36) Συγκεκριμένα σε δείγμα 987 διαβητικών γυναικών βρέθηκε ότι οι γυναίκες στο τριτημόριο με την υψηλότερη εγγύτητα στην μεσογειακή διατροφή είχαν 23% υψηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης από εκείνων στο χαμηλότερο(36). Καθώς δεν υπάρχουν άλλες μελέτες που να ενισχύουν ή να αποδυναμώνουν το συμπέρασμα αυτό, η υπόθεση αυτή βρίσκεται υπό διερεύνηση.

ΜΕΡΟΣ 2^ο

Διαδικασίες και μέθοδοι

Συλλογή δείγματος

Σε αυτή την μελέτη έλαβαν μέρος 220 υγιείς γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας 48.2 ± 12.2 χρόνια οι οποίες ανταποκρίθηκαν σε ανακοίνωση του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου για ερευνητικό πρόγραμμα πρόληψης της οστεοπόρωσης. Αφού ενημερώθηκαν για τον σκοπό και τις διαδικασίες που διέπουν την συγκεκριμένη μελέτη, όλες οι εθελόντριες υπέγραψαν βεβαίωση της οικειοθελούς συμμετοχής τους στο πρόγραμμα. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από της επιτροπή δεοντολογίας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών. Δείγματα αίματος νηστείας ελήφθησαν ανάμεσα στις 8:30 π.μ. και 10:30 π.μ. Έγινε παραλαβή του ορού του αίματος με φυγοκέντριση, ο οποίος στην συνέχεια καταψύχθηκε άμεσα και διατηρήθηκε στους -80°C μέχρι να γίνουν οι βιοχημικές αναλύσεις. Η συλλογή δεδομένων όσον αφορά την κατάσταση υγείας, την πιθανή φαρμακευτική αγωγή των εθελοντριών και την χρήση καπνού έγινε με την συμπλήρωση ειδικών ερωτηματολογίων.

Σύσταση σώματος και ανθρωπομετρικά στοιχεία

Κατά τη διάρκεια των ανθρωπομετρικών καθώς και των μετρήσεων σύστασης σώματος οι εθελόντριες ήταν ντυμένες ελαφριά και χωρίς υποδήματα. Το βάρος του σώματος μετρήθηκε στο πλησιέστερο

0.5 kg, ενώ το ύψος από όρθια θέση στο πλησιέστερο 0.5 cm και όλες οι μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο παρατηρητή. Ο δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) υπολογίστηκε ως το πηλίκο του βάρους δια του ύψους στο τετράγωνο (kg/m^2).

Για την εκτίμηση της σύστασης σώματος χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της απορροφησιομετρίας ακτίνων X διπλής ενέργειας (DXA). Η μέτρηση της ισχνης μάζας σώματος εκτιμήθηκαν με την χρήση DXA σαρωτή (Model DPX+, Lunar Corp., Madison, WI, USA) και του λογισμικού Lunar 4.7e. Όλες οι μετρήσεις έγιναν από κατάλληλα εκπαιδευμένο ερευνητή.

Διατροφική αξιολόγηση

Η διαιτητική πρόσληψη αξιολογήθηκε με την χρήση τριημέρων ερωτηματολογίων καταγραφής τροφίμων. Ζητήθηκε από τις εθελόντριες να καταγράψουν την ποσότητα της τροφής και των αφεψημάτων που κατανάλωσαν για δύο συνεχόμενες ημέρες της εβδομάδος καθώς και για μία ημέρα κατά την διάρκεια του σαββατοκύριακου. Δόθηκαν σαφείς διευκρινήσεις για τον τρόπο με τον οποίο θα κατέγραφαν τις ποσότητες που κατανάλωσαν (κούπες, κουταλιά της σούπας κ.α.). Για την εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης και της σύστασης σε μακροθρεπτικά στοιχεία χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πρόγραμμα Nutritionist V Diet Analysis (First Databank Inc., San Bruno, CA) προσαρμοσμένο στον ελληνικό πληθυσμό (89,90).

Για την εκτίμηση του κατά πόσον οι διατροφικές συνήθειες των εθελοντριών προσεγγίζουν το μοντέλο της μεσογειακής διατροφής χρησιμοποιήθηκε συγκεκριμένο διατροφικό score (91). Οι ομάδες

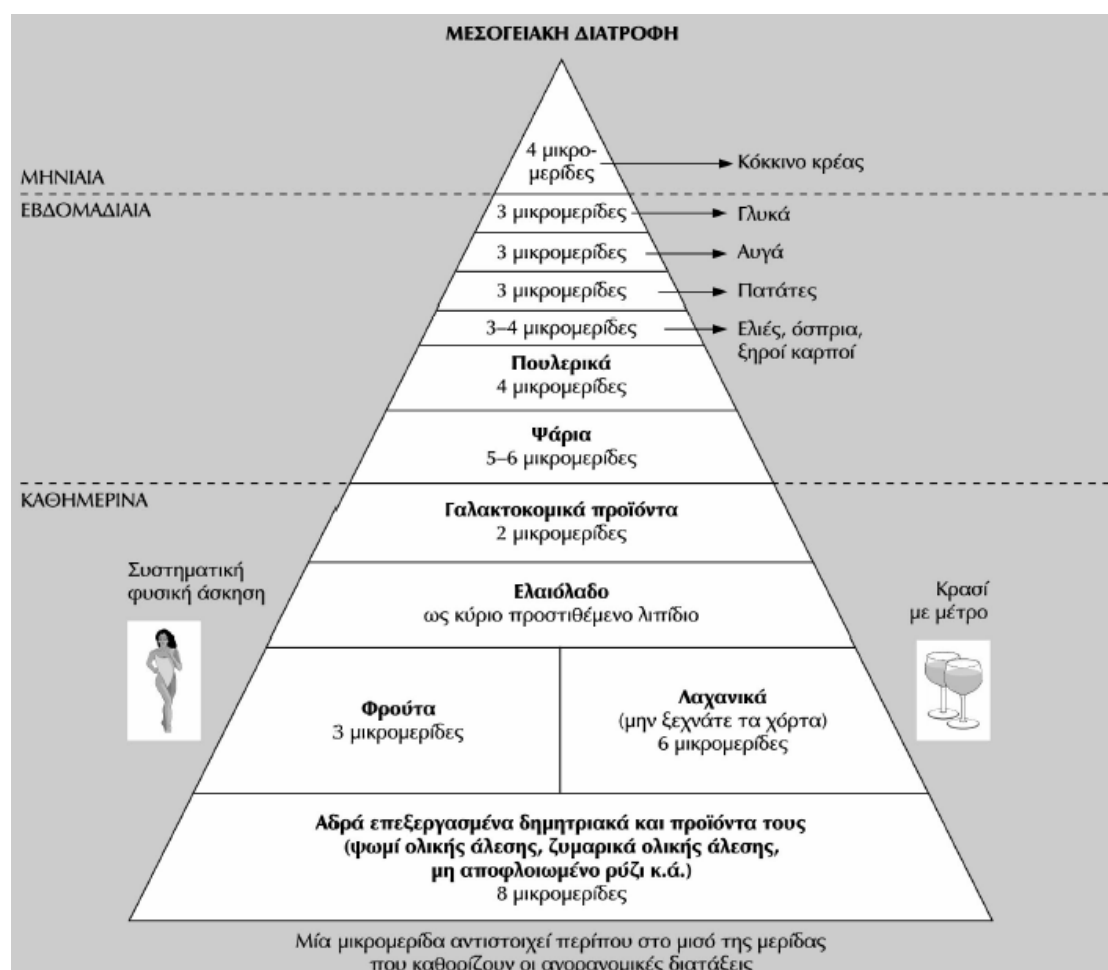
τροφίμων καθώς και ο αριθμός των μερίδων που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του score φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

The Mediterranean Diet Score						
How often do you consume	Frequency of consumption (servings/week or otherwise stated)					
Non-refined cereals (whole grain bread, pasta, rice, etc)	Never	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
	0	1	2	3	4	5
Potatoes	Never	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
	0	1	2	3	4	5
Fruits	Never	1-4	5-8	9-15	16-21	>22
	0	1	2	3	4	5
Vegetables	Never	1-6	7-12	13-20	21-32	>33
	0	1	2	3	4	5
Legumes	Never	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Fish	Never	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Red meat and products	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Poultry	≤3	4-5	5-6	7-8	9-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Full fat dairy products (cheese, yoghurt, milk)	≤10	11-15	16-20	21-28	29-30	>30
	5	4	3	2	1	0
Use of olive oil in cooking (times/week)	Never	Rare	<1	1-3	3-5	Daily
	0	1	2	3	4	5
Alcoholic beverages (ml/day, 100 ml=12 g ethanol)	<300	300	400	500	600	>700 or 0
	5	4	3	2	1	0

Εικόνα 9: mediterranean diet score (91)

Για κάθε εθελόντρια υπολογίστηκε πόσες μερίδες από τις συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων καταναλώνονται εβδομαδιαίως (για ελαιόλαδο φορές/ εβδομάδα, για αλκοόλ ml /ημέρα) και αναλόγως δόθηκε ένας βαθμός από το 0 (ελάχιστη κατανάλωση) έως 5 (υψηλή κατανάλωση). Το άθροισμα αυτών των βαθμών οδηγεί σε μία βαθμολογία από το 0 έως το 55. Όπου το 0 υποδηλώνει καμία εγγύτητα στη μεσογειακή διατροφή και το 55 την υψηλότερη δυνατή εγγύτητα

στην μεσογειακή διατροφή. Η κατασκευή του συγκεκριμένου score βασίστηκε στην γνωστή πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής (91,92)



Εικόνα 10: πυραμίδα μεσογειακής διατροφής

Για την εκτίμηση πιθανής υποκαταγραφής κατανάλωσης τροφίμων χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης ο λόγος της ενεργειακής πρόσληψης / βασικό μεταβολικό ρυθμό (EI /BMR). Ο βασικός μεταβολικός ρυθμός υπολογίστηκε βάσει των εξισώσεων Schofield (18). Οι εθελόντριες με $EI/BMR < 1,04$ χαρακτηρίστηκαν ως underreporters ενώ εκείνες με $EI/BMR > 1,04$ ως normal energy reporters. Από τις 220 εθελόντριες, οι 207 επέστρεψαν συμπληρωμένα τα τριήμερα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων και έτσι το δείγμα (όσον αφορά τους διατροφικούς παράγοντες) μειώθηκε κατά 13 άτομα.

Εκτίμηση φυσικής δραστηριότητας

Η εκτίμηση της φυσικής δραστηριότητας έγινε μέσω της συμπλήρωσης σύντομων ερωτηματολογίων (HAPAQ - Harokopio Physical Activity Questionnaire) στα οποία καταγράφεται το είδος και η διάρκεια της φυσικής δραστηριότητας που είχε κάθε εθελόντρια την προηγούμενη εβδομάδα. Στο ερωτηματολόγιο αυτό καταγράφεται η προέλευση της σωματική άσκησης (κατά την εργασία, ελεύθερο χρόνο, ξεκούραση) καθώς επίσης και η μέση διάρκεια ύπνου. Τα αποτελέσματα του HAPAQ έχουν συγκριθεί με εκείνα που προκύπτουν από την χρήση επιταγχοσιόμετρου και βρέθηκε υψηλού βαθμού συσχέτιση. ($R = 0.80$, $P < 0.001$)

Στατιστική μεθοδολογία

Η ύπαρξη πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών ελέγχθηκε με βάση τον συντελεστή συσχέτισης Pearson, ο οποίος προκύπτει από τη σχέση:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 (y_i - \bar{y})^2}}$$

Στη συνέχεια, οι εθελόντριες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες. Οι μέσοι όροι κάθε συνεχούς μεταβλητής σε αυτές τις κατηγορίες

συγκρίνονται με σκοπό να διαπιστωθεί αν οι διαφοροποιήσεις είναι στατιστικά σημαντικές. Η σύγκριση γίνεται μέσω του t-στατιστικού του Student, αφού προηγηθεί ο έλεγχος Levene για την ισότητα των διασπορών και δεδομένου ότι η εξαρτημένη μεταβλητή βρέθηκε να ακολουθεί κανονική κατανομή.

Η μέθοδος της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των παραμέτρων των ανεξάρτητων μεταβλητών του δείγματος. Το γενικό γραμμικό μοντέλο δίνεται από τη σχέση:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{ij} + \dots + \beta_k x_{ki} + \varepsilon_i$$

όπου

Y_i , $i=1, \dots, n$ οι τιμές της εξαρτημένης μεταβλητής

x_{ij} , $i=1, \dots, n$, $j=1, \dots, k$ οι τιμές των ανεξάρτητων μεταβλητών

$\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k$ οι συντελεστές παλινδρόμησης και

ε_i , $i=1, \dots, n$ τα σφάλματα

Οι μεταβλητές που συμμετέχουν στο τελικό μοντέλο προέκυψαν μετά τον έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες και αλληλεπιδράσεις. Τα αποτελέσματα της συσχέτισης παρουσιάζονται υπό την μορφή των συντελεστών παλινδρόμησης β , ενώ η στατιστική σημαντικότητα υποδηλώνεται από την αντίστοιχη p-τιμή.

Το στατιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση είναι το Statistical Package for Social Sciences software, version 13.0.

ΜΕΡΟΣ 3^ο

Αποτελέσματα

Περιγραφικά στοιχεία

Τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία της μελέτης για γυναίκες υπέρβαρες και φυσιολογικού βάρους παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Ο διαχωρισμός έγινε βάσει του δείκτη μάζας σώματος ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ υπέρβαρες / $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ φυσιολογικού βάρους). Οι αντίστοιχοι μέσοι όροι του BMI για τις δύο κατηγορίες είναι $30,6 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$ και $22,5 \pm 1,6 \text{ kg/m}^2$ ($P < 0.001$).

Πίνακας 1: Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία

Μεταβλητές	Φυσιολογικού βάρους (N=71) Μέσος Όρος $\pm$ Τυπική απόκλιση	Υπέρβαρες (N=149) Μέσος Όρος $\pm$ Τυπική απόκλιση	p –value (t-test)
Ηλικία (χρόνια)	44 ± 11	50 ± 12	<0.001
BMI (kg/m^2)	$22,5 \pm 1,6$	$30,6 \pm 4,4$	<0.001
Περιφέρεια μέσης (cm)	$73 \pm 4,5$	$90,1 \pm 10$	<0.001
Λόγος περιφέρειας μέσης/ γλουτών	$0,74 \pm 0.04$	$0,8 \pm 0,06$	<0.001
Επί τοις % ποσοστό σωματικού λίπους	$31,9 \pm 4,7$	$43,8 \pm 4.8$	<0.001
Σωματική δραστηριότητα (PAL)	$1,49 \pm 0,2$	$1.44 \pm 0,2$	$=0,155$

Γλυκόζη αίματος (mg/dl)	90,5 ± 8,2	98,3 ± 17	<0.001
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	214,8 ± 38,1	226,1 ± 42.8	=0,058
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	82,6 ± 37,6	103,9 ± 58,1	=0,005
LDL (mg/dl)	145,6 ± 29,7	155,1 ± 34,8	=0,050
HDL (mg/dl)	52,7 ± 11,5	50,2 ± 10,4	=0,120
Θερμιδική κατανάλωση (Kcal)	1655,6 ± 434	1540,2 ± 509,2	=0,101
Αντιπονεκτίνη (μg/dl)	17,5 ± 5,5	16 ± 7,3	=0,146

Πίνακας 1: Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία

Παρατηρούμε ότι οι υπέρβαρες γυναίκες τείνουν να έχουν μεγαλύτερη **ηλικία** (50 ± 12 χρόνια έναντι 44 ± 11 χρόνια, $P < 0.001$), **περιφέρεια μέσης** (90,1 ± 10 cm εν. 73 ± 4,5 cm, $P < 0.001$), **αναλογία περιφέρειας μέσης/ γλουτών** (0,8 ± 0,06 εν. 0,74 ± 0,04, $P < 0.001$) καθώς και υψηλότερο **ποσοστό σωματικού λίπους** (43,8 ± 4.8% εν. 31,9 ± 4,7%, $P < 0.001$). Επιπλέον εμφανίζουν υψηλότερες τιμές βιοχημικών δεικτών όπως **γλυκόζη αίματος** (98,3 ± 17 mg/dl εν. 90,5 ± 8,2 mg/dl, $P = 0.001$), **ολική χοληστερόλη** (226,1 ± 42.8 mg/dl εν. 214,8 ± 38,1 mg/dl, $P = 0,058$), **τριγλυκερίδια** (103,9 ± 58,1 mg/dl εν. 82,6 ± 37,6 mg/dl, $P = 0,005$) και **LDL** (155,1 ± 34,8 mg/dl εν. 145,6 ± 29,7 34,8 mg/dl, $P = 0,050$).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι υπέρβαρες γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερη **θερμιδική κατανάλωση** από τις φυσιολογικού βάρους ($1540,2 \pm 509,2$ Kcal έν. $1655,6 \pm 434$ Kcal, $P = 0.101$). Το αποτέλεσμα αυτό (παρόλο που η διαφορά των μέσων όρων δεν εμφανίζει στατιστική σημαντικότητα ($P = 0.101$) για την ασφαλή διεξαγωγή συμπερασμάτων) δεν είναι το αναμενόμενο καθώς η διαφορά των αντίστοιχων μέσων όρων του BMI, η οποία είναι μεγάλη και στατιστικά σημαντική ($30,6 \pm 4,4$ kg/m² και $30,6 \pm 4,4$ kg/m², $P = 0.001$), θα έπρεπε να δικαιολογείται από αντίστοιχη υψηλότερη και στατιστικά σημαντική θερμιδική κατανάλωση από μέρους των υπέρβαρων γυναικών.

Τέλος δεν παρατηρείται διαφορά στα επίπεδα **αντιπυρεκτινής πλάσματος** ($16 \pm 7,3$ ug/dl έν. $17,5 \pm 5,5$ ug/dl, $P = 0,146$) ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Διμεταβλητή ανάλυση συσχέτισης

Η διμεταβλητή ανάλυση έδειξε αρνητική σχέση των επιπέδων αντιπυρεκτινής πλάσματος με τους ακόλουθους ανθρωπομετρικούς δείκτες. Συγκεκριμένα :

δείκτης μάζας σώματος	($r = -0.180$, $P = 0,008$)
περιφέρεια μέσης	($r = -0.216$, $P = 0,001$)
λόγος περιφέρειας μέσης/ γλουτών	($r = -0.219$, $P = 0,001$)
ποσοστό σωματικού λίπους	($r = -0.126$, $P = 0,062$)

Αντίστοιχη ανάλυση μεταξύ επιπέδων αντιγονεκτίνης πλάσματος και συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων έδειξε τις εξής αξιοσημείωτες συσχετίσεις:

Ισχυρή αρνητική συσχέτιση

Κατανάλωση ραφιναρισμένων δημητριακών ($r = -0.159$, $P = 0,022$)

Κατανάλωση οσπρίων ($r = -0.152$, $P = 0,029$)

Οριακά θετική συσχέτιση

Κατανάλωση φρούτων ($r = 0.115$, $P = 0,098$)

Κατανάλωση ερυθρού οίνου ($r = 0.129$, $P = 0,064$)

Το τελευταίο αποτέλεσμα παρουσιάζει ενδιαφέρον καθώς φαίνεται να μην υπάρχει σχέση ανάμεσα στα επίπεδα αντιγονεκτίνης και κατανάλωσης λευκού οίνου ($P = 0,98$) και κατανάλωσης αλκοόλ (γρ/ημέρα) ($P = 0,38$)

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση

Το μοντέλο που προέκυψε μετά τον αποκλεισμό των συγχυτικών παραγόντων περιλαμβάνει τις ανεξάρτητες μεταβλητές ηλικία, κάπνισμα (0: μη καπνιστής ή πρώην καπνιστής, 1: καπνιστής), φυσική δραστηριότητα, mediterranean diet score, ποσοστό σωματικού λίπους, λόγος περιφέρειας μέσης/ γλουτών, υποκαταγραφή θερμιδικής πρόσληψης (underreporting). Οι εκτιμήσεις των συντελεστών και το επίπεδο σημαντικότητας παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Μεταβλητές	Συντελεστές παλινδρόμησης β	p-τιμή
(σταθερά)	30.88	0.000
ηλικία	0.151	0.000
κάπνισμα	-2.552	0.004
φυσική δραστηριότητα	5.001	0.027
med_score	0.071	0.328
ποσοστό σωματικού λίπους	-0.86	0.244
waist/ hip ratio	-33.356	0.000
υποκαταγραφή	-0.373	0.687

Πίνακας 2: Αποτελέσματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

Συζήτηση

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της σχέσης των διαφόρων διατροφικών παραγόντων με τα επίπεδα αντιπονεκτίνης πλάσματος και κυρίως της υπόθεσης ό,τι η υιοθέτηση του διατροφικού μοντέλου της μεσογειακής διατροφής πιθανόν να επιδρά θετικά στην αύξηση της συγκέντρωσης της ορμόνης.

Τα τελευταία χρόνια η μεσογειακή διατροφή έχει γίνει αποδεκτή από ένα μεγάλο μέρος της επιστημονικής κοινότητας ως ένα από τα καταλληλότερα διατροφικά μοντέλα για την πρόληψη πολλών παθογενών καταστάσεων, λόγω της πληθώρας ερευνητικών ευρημάτων που υποστηρίζουν την αρνητική της σχέση με επιβλαβείς καταστάσεις όπως υπερχοληστερολαιμία, ινσουλίνο-αντίσταση, υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία. (91,92) Ταυτόχρονα, πρόσφατες έρευνες αναφέρουν την αρνητική σχέση των επιπέδων της αντιπονεκτίνης με μεταβολικά νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και η παχυσαρκία (28,30,32,33) καθώς επίσης ό,τι η ορμόνη εμφανίζει αντιαθροματογόνο και αντιδιαβητική δράση (41,43-45). Εύλογα, λοιπόν, δημιουργείται η υπόθεση ό,τι οι ευεργετικές επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής πιθανόν να οφείλονται στην διέγερση της δράσης της αντιπονεκτίνης.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε διατροφικό score (91) το οποίο εκτιμά το κατά πόσον οι διατροφικές συνήθειες των διαφόρων ατόμων προσεγγίζουν το διατροφικό μοντέλο της μεσογειακής διατροφής. Μετά από προσαρμογή του στατιστικού μοντέλου για μεταβλητές πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων

της ορμόνης με την μεσογειακή διατροφή. Το εύρημα αυτό βρίσκεται σε αντίθεση με αποτελέσματα έρευνας σε διαβητικές γυναίκες που έδειξε ότι οι εθελόντριες στο τριτημόριο με την υψηλότερη εγγύτητα στην μεσογειακή διατροφή είχαν 23% υψηλότερα επίπεδα αντιγονεκτίνης από εκείνων στο χαμηλότερο (36). Οι λόγοι που ενδεχομένως να εξηγούν τα αντικρουόμενα αποτελέσματα είναι πολλοί. Κατ' αρχάς το δείγμα της συγκεκριμένης έρευνας απαρτιζόταν από διαβητικό, αμερικανικό γυναικείο πληθυσμό, ενώ της παρούσας μελέτης από υγιείς Ελληνίδες. Επιπλέον η προέλευση της μεσογειακής διατροφής είναι εν μέρει ελληνική, επομένως πιθανώς να αποτελεί μέρος της καθημερινότητας πολλών από τις εθελόντριες του δείγματος. Αντίθετα, η μεσογειακή διατροφή είναι ένα ξένο διατροφικό πρότυπο για τον αμερικάνικο πληθυσμό, το οποίο τους έγινε γνωστό λόγω των διαφαινόμενων θετικών επιδράσεων στην υγεία. Έτσι η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής από μία αμερικανίδα, πιθανώς να εντάσσεται στο πλαίσιο μίας εκούσιας, συνειδητής προσπάθειας τροποποίησης του τρόπου ζωής, με απώτερο στόχο την βελτίωση της υγείας και την πρόληψη νοσημάτων. Το παραπάνω συνεπάγεται την αλλαγή και άλλων παραγόντων εκτός των διατροφικών, οι οποίοι ενδεχομένως να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της έρευνας.

Από την άλλη μεριά θα πρέπει να αναφέρουμε ότι η χρησιμοποίηση των τριήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων ως μέσο καταγραφής των διατροφικών συνηθειών των εθελοντριών, ίσως να αλλοιώνει τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας καθώς αποτυπώνουν την διαιτητική πρόσληψη τριών ημερών λίγο πριν την λήψη του δείγματος αίματος και αδυνατούν να απεικονίσουν την διαιτητική πρόσληψη σε βάθος χρόνου. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει επίσης να αναφέρουμε μία ενδιαφέρουσα παρατήρηση που αφορά τα περιγραφικά στοιχεία της μελέτης. Η εκτίμηση της θερμιδικής πρόσληψης που έλαβε

χώρα μέσω της αξιολόγησης των συμπληρωμένων ερωτηματολογίων έδειξε ό,τι οι υπέρβαρες γυναίκες με μέσο BMI = 30,6 kg/m² κατανάλωσαν ημερησίως λιγότερες θερμίδες από ό,τι οι γυναίκες φυσιολογικού βάρους με μέσο BMI = 22,5 (1540,2 ± 509,2 Kcal έν. 1655,6 ± 434 Kcal) κάτι που πιθανότατα δεν έχει πραγματική υπόσταση αφού αδυνατεί να δικαιολογήσει το αυξημένο σωματικό τους βάρος. Μία πιθανή εξήγηση είναι ό,τι η απαραίτητη επίβλεψη ειδικού διαιτολόγου, (για την σωστή πληροφόρηση - εκπαίδευση των εθελοντριών) οδήγησε κάποιες υπέρβαρες γυναίκες να καταγράψουν θερμιδική πρόσληψη χαμηλότερη της πραγματικής, γεγονός του θέτει υπό αμφισβήτηση της αξιοπιστία του δείγματος. Άλλη πιθανή εξήγηση είναι ότι υπό την επίβλεψη του διαιτολόγου κάποιες υπέρβαρες γυναίκες τροποποίησαν προσωρινά τις διατροφικές τους συνήθειες σύμφωνα με υγιεινότερα πρότυπα υγείας. Σε αυτή την περίπτωση παρόλο που η συμπλήρωση των ημερολογίων αντιστοιχεί στην πραγματικότητα, πιθανώς δεν θα μπορούσε να επηρεάσει τα επίπεδα αντιπυρεκτίνης πλάσματος καθώς η βιβλιογραφία έχει δείξει ό,τι οι βραχυχρόνιες διατροφικές αλλαγές δεν επιδρούν στη έκφραση της ορμόνης (94).

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις υπόλοιπες ανεξάρτητες μεταβλητές που συμπεριλήφθησαν στο στατιστικό μοντέλο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης συνάδουν απόλυτα με εκείνα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Συγκεκριμένα στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση εμφανίστηκε ανάμεσα στα επίπεδα αντιπυρεκτίνης πλάσματος με τις μεταβλητές ηλικία(36) και φυσική δραστηριότητα (53,55,56,58), στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την μεταβλητή κάπνισμα ενώ εξαιρετικά ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την μεταβλητή λόγος περιφέρειας μέσης/ γλουτών(18,59,67,68).

Τέλος οι συσχετίσεις Pearson ανάμεσα στην ορμόνη και σε μεμονωμένες ομάδες τροφίμων έδειξαν τα εξής αξιοσημείωτα

αποτελέσματα. Εμφανίστηκε οριακή θετική συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών επίπεδα αντιπονεκτικής πλάσματος και των μεταβλητών κατανάλωση φρούτων και κατανάλωση ερυθρού οίνου. Η βιβλιογραφία έχει δείξει θετική σχέση της ορμόνης με την πρόσληψη φυτικών ινών προερχόμενων κυρίως από δημητριακά ολικής άλεσης και φρούτων. Πιθανώς εκεί να αποδίδεται η θετική αυτή τάση που βρέθηκε στην παρούσα μελέτη(75).

Υπάρχουν πολλές έρευνες που σχετίζουν τα αυξημένα επίπεδα της ορμόνης με την μέτρια κατανάλωση αλκοόλ(36,79,87). Όσον αφορά την μεταβλητή κατανάλωση ερυθρού οίνου, το ενδιαφέρον παρουσιάζεται στο γεγονός ότι δεν εμφανίστηκε σημαντική σχέση της ορμόνης με την κατανάλωση αλκοόλ ή με την κατανάλωση λευκού οίνου αλλά απλώς μία θετική τάση με την πρόσληψη ερυθρού οίνου. Το αποτέλεσμα αυτό δεν μπορεί να αξιολογηθεί με σαφήνεια αφ' ενός επειδή δεν εμφανίζει ισχυρή στατιστική σημαντικότητα αφ' ετέρου διότι ο αριθμός των εθελοντριών που κατέγραψαν κατανάλωση αλκοόλ είναι περιορισμένος.

Τέλος θα πρέπει να αναφέρουμε ό,τι μέχρι στιγμής είναι λίγες οι έρευνες που έχουν ασχοληθεί με την διασαφήνιση της σχέσης αντιπονεκτικής με διατροφικούς παράγοντες. Γι' αυτό τον λόγο τα αποτελέσματα που έχουν προκύψει μέχρι σήμερα είναι πιθανόν στο μέλλον να τεθούν υπό αμφισβήτηση ή να ανατραπούν. Είναι βέβαιο ό,τι το θέμα αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Βιβλιογραφία

1. **Trayhurn P, Wood IS** 2004 Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 92:347-55
2. **Trayhurn P, Beattie JH** 2001 Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 60:329-39
3. **Fantuzzi G** 2005 Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 115:911-9; quiz 920
4. **Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K** 1996 cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 221:286-9
5. **Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF** 1995 A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 270:26746-9
6. **Hu E, Liang P, Spiegelman BM** 1996 AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 271:10697-703
7. **Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M** 1996 Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)* 120:803-12
8. **Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, et al.** 2000 Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:861-8
9. **Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al.** 2005 Generation of globular fragment of adiponectin by leukocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1. *Endocrinology* 146:790-6
10. **Miyazaki T, Bub JD, Uzuki M, Iwamoto Y** 2005 Adiponectin activates c-Jun NH2-terminal kinase and inhibits signal transducer and activator of

- transcription 3. *Biochem Biophys Res Commun* 333:79-87
11. **Xi W, Satoh H, Kase H, Suzuki K, Hattori Y** 2005 Stimulated HSP90 binding to eNOS and activation of the PI3-Akt pathway contribute to globular adiponectin-induced NO production: vasorelaxation in response to globular adiponectin. *Biochem Biophys Res Commun* 332:200-5
 12. **Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ** 2004 Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 315:264-71
 13. **Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al.** 2003 Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 278:2461-859
 14. **Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al.** 2003 Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 278:40352-63
 15. **Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al.** 2003 Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 278:9073-85
 16. **Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al.** 1999 Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257:79-83
 17. **Shimada K, Miyazaki T, Daida H** 2004 Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 344:1-12
 18. **Gavrila A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS** 2003 Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2838-43
 19. **Schwartz MW.** 2001 Progress in the search for neuronal mechanisms coupling type 2 diabetes to obesity. *J Clin Invest.* 108:963– 4.
 20. **Fujiwara S, Emoto M, Komatsu M, et al.** 2003 Arterial wall thickness is associated with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb* 10:246 –52.
 21. **Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Lesperance J, Marcil M, Varga S.** 2003 Incidence, coronary risk profile and angiographic characteristics of prediabetic and diabetic patients

- in a population with ischemic heart disease. *Can J Cardiol*. 19:1155– 60.
22. **Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI.**
2000 Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem*. 275:8456–60.
 23. **Scott CL.** 2003 Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 92:35– 42I.
 24. **Scheen AJ.** 2003 Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs*. 2003;63:1165– 84.
the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism*. 52:1612– 4.
 25. **Ferranini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA.**
1983 Effect of fatty acids on glucose metabolism and utilization in man. *J Clin Invest* 72:1737– 47.
 26. **Milan G, Granzotto M, Scarda A, et al.** 2002 Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res*.10:1095–103.
 27. **Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Wajcberg E, Mandarino LJ, DeFronzo RA.** 2002 Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 283:E1135– 43.
 28. **Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al.** 2001 Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3815-9
 29. **Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al.** 2001 Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1930-5
 30. **Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al.** 2000 Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1595-9
 31. **Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM**
2002 Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J* 367:677-85
 32. **Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al.** 2002 Correlation of the adipocytederived protein adiponectin with insulin resistance index and serum

- highdensity lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. Clin Sci (Lond) 103:137-42
33. **Matsubara M, Maruoka S, Katayose S** 2002 Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab 87:2764-9
 34. **Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al.** 2003 Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. J Clin Invest 112:1821-30
 35. **Trujillo ME, Scherer PE** 2005 Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. J Intern Med 257:167-75
 36. **Christos S Mantzoros, Catherine J Williams, JoAnn E Manson, James B Meigs, Frank B Hu.** 2006 Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. Am J Clin Nutr 84:328-35
 37. **Alina Gavrilu, Jean I. Chan, Nikos Yiannakouris, Meropi Kontogianni, Lisa C. Miller, Christine Orlova, and Christos S. Mantzoros** 2003 Serum Adiponectin Levels Are Inversely Associated with Overall and Central Fat Distribution but Are Not Directly Regulated by Acute Fasting or Leptin Administration in Humans: Cross-Sectional and Interventional Studies. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 88(10):4823–4831
 38. **Greeshma K. Shetty, Panayiotis A. Economides, Christos S. Mantzoros, aristidis veves,** 2004 Circulating Adiponectin and Resistin Levels in Relation to Metabolic Factors, Inflammatory Markers, and Vascular Reactivity in Diabetic Patients and Subjects at Risk for Diabetes. Diabetes Care 27:2450–2457,
 39. **Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al.** 2003 Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature 423:762-9
 40. **Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M** 2003 Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. Biochem Biophys Res Commun 312:1118-22
 41. **Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T** 2001 The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy

- and obesity. *Nat Med* 7:941–946
42. **Shulman GI** 2000 Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 106:171–176 50810–50817
 43. **Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T** 2002 Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8:1288–1295
 44. **Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y** 2000 Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 102:1296–1301
 45. **Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y** 1999 Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 100:2473–2476
 46. **Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y** 2001 Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 103:1057–1063
structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:861–868
 47. **Mori Y, Otabe S, Dina C, Yasuda K, Populaire C, Lecoeur C, Vatin V, Durand E, Hara K, Okada T, Tobe K, Boutin P, Kadowaki T, Froguel P** 2002 Genome-wide search for type 2 diabetes in japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate loci on 7p and 11p. *Diabetes* 51:1247–1255
 48. **Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, Yamauchi T, Otabe S, Okada T, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y, Nagai R, Taniyama M, Matsubara K, Yoda M, Nakano**

- Y, Tomita M, Kimura S, Ito C, Froguel P, Kadowaki T** 2002 Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 51:536–540
49. **Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y** 2000 Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:861–868
50. **Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, Ouchi N, Kihara S, Kawamoto T, Sumitsuji S, Funahashi T, Matsuzawa Y** 2002 Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 51:2325–2328
51. **Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, Hada Y, Maki T, Takekawa S, Kamon J, Kobayashi M, Suzuki R, Hara K, Kubota N, Terauchi Y, Froguel P, Nakae J, Kasuga M, Accili D, Tobe K, Ueki K, Nagai R, Kadowaki T** 2004 Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* 279:30817–30822
52. **Ryder JW, Chibalin AV, Zierath JR** 2001 Intracellular mechanisms underlying increases in glucose uptake in response to insulin or exercise in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 171:249–257
53. **Matthias Bluher, John W. Bullen, Jr., Jennifer H. Lee, Susan Kralisch, Mathias Fasshauer, Nora Klötting, Josef Niebauer, Michael R. Schon, Catherine J. Williams, and Christos S. Mantzoros** 2006 Circulating Adiponectin and Expression of Adiponectin Receptors in Human Skeletal Muscle: Associations with Metabolic Parameters and Insulin Resistance and Regulation by Physical Training *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(6):2310–2316
54. **Punyadeera C, Zorenc AH, Koopman R, McAinch AJ, Smit E, Manders R, Keizer HA, Cameron-Smith D, van Loon LJ** 2005 The effects of exercise and adipose tissue lipolysis on plasma adiponectin concentration and adiponectin receptor expression in human skeletal muscle. *Eur J Endocrinol* 152:427–436
55. **Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema**

- C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Mantzoros CS** 2003 Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 11:1048–1054
56. **Fatouros IG, Tournis S, Leontsini D, Jamurtas AZ, Sxina M, Thomakos P, Manousaki M, Douroudos I, Taxildaris K, Mitrakou A** 2005 Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5970–5977
57. **Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, Sinha MK, Pories WJ, MacDonald KG, Dohm GL** 2002 Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol* 283:E861–E865
58. **Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, Furler SM, Chisholm DJ, Campbell LV** 2004 Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 27:629–630
59. **Cnop, M., Havel, P.J., Utzschneider, K.M., Carr, D.B., Sinha, M.K., Boyko, E.J., Retzlaff, B.M., Knopp, R.H., Brunzell, J.D. & Kahn, S.E.** (2003) Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*, **46**, 459–469.
60. **Gavrilu, A., Chan, J.L., Yiannakouris, N., Kontogianni, M., Miller, L.C., Orlova, C. & Mantzoros, C.S.** (2003a) Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **88**, 4823–4831.
61. **Delporte, M.L., Brichard, S.M., Hermans, M.P., Beguin, C. & Lambert, M.** (2003) Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa. *Clinical Endocrinology*, **58**, 22–29.
62. **Iwahashi, H., Funahashi, T., Kurokawa, N., Sayama, K., Fukuda, E., Okita, K., Imagawa, A., Yamagata, K., Shimomura, I., Miyagawa, J.I. & Matsuzawa, Y.** (2003) Plasma adiponectin levels in women with anorexia nervosa. *Hormone and Metabolic Research*, **35**, 537–540.
63. **Pannacciulli, N., Vettor, R., Milan, G., Granzotto, M., Catucci, A., Federspil, G., De Giacomo, P., Giorgino, R. & De Pergola, G.** (2003)

- Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **88**, 1748–1752.
64. **Faraj, M., Havel, P.J., Phelis, S., Blank, D., Sniderman, A.D. & Cianflone, K.** (2003) Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **88**, 1594–1602.
65. **Ryan, A.S., Nicklas, B.J., Berman, D.M. & Elahi, D.** (2003) Adiponectin levels do not change with moderate dietary induced weight loss and exercise in obese postmenopausal women. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, **27**, 1066–1071.
66. **Barbara E. Wolfe*, David C. Jimerson*, Christine Orlova† and Christos S. Mantzoros†** (2004) Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clinical Endocrinology*, **61**, 332–338
67. **Addy, C.L., Gavrilu, A., Tsiodras, S., Brodovicz, K., Karchmer, A.W. & Mantzoros, C.S.** (2003) Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **88**, 627–636.
68. **Staiger, H., Tschritter, O., Machann, J., Thamer, C., Fritsche, A., Maerker, E., Schick, F., Haring, H.U. & Stumvoll, M.** (2003) Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obesity Research*, **11**, 368–372.
69. **Oregon State University**
<http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/foods/grains/gigl.html>
70. **Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC** 1997 Dietary fiber, glycemic load, and risk of noninsulin- dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 277:472–477,
71. **Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB:** 2004
 Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 80:348 –356,
72. **Jarvi AE, Karlstrom BE, Granfeldt YE, Bjorck IE, Asp NG, Vessby BO:**

- 1999 Improved glycemic control and lipid profile and normalized fibrinolytic activity on a lowglycemic index diet in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22:10–18
73. **Jenkins DJ, Goff DV, Leeds AR, Alberti KG, Wolever TM, Gassull MA, Hockaday TD:** 1976 Unabsorbable carbohydrates and diabetes: decreased post-prandial hyperglycaemia. *Lancet* 2:172–174,
74. **Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ:** 2000 Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 342:1392–1398
75. **Lu Qi, md, phd, Eric Rimm, scd, Simin Liu, md, phd, Nader Rifai, phd, Frank B. Hu, md, phd :** 2005 Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, Cereal Fiber, and Plasma Adiponectin Concentration in Diabetic Men. *Diabetes Care* 28:1022–1028,
76. **Richter V, Purschwitz K, Rassoul F, Thiery J, Zunft HJ, Leitzmann C:** 2004 Effects of diet modification on cardiovascular risk: results from the Leipzig Wholesome Nutrition Study. *Asia Pac J Clin Nutr* 13 (Suppl.):S106,
77. **Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Di Palo C, Ciotola M, Barbieri M, Paolisso G, Giugliano D:** 2003 Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 78:1135–1140,
78. **Pawlak DB, Kushner JA, Ludwig DS:** 2004 Effects of dietary glycaemic index on adiposity, glucose homeostasis, and plasma lipids in animals. *Lancet* 364:778–785,
79. **Tobias Pischon, Cynthia J Girman, Nader Rifai, Gokhan S Hotamisligil, and Eric B Rimm** 2005 Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men *Am J Clin Nutr* 81:780–6.
80. **McKeown NM, Meigw JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques Pf.** 2004 Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 27:538-46
81. **McKeown NM, Meigw JB, Liu S, Wilson PW, Jacques Pf.** 2002 Whole grain intake is favourably associated with metabolic risk factors for type II diabetes and cardiovascular disease in the Framingham Offspring study. *Am J Clin Nutr* 76:390-8
82. **Qi L, Li T, Rimm E,** 2005 et al, The +276 polymorphism of the APM1 gene, plasma adiponectine concentration, and cardiovascular risk in diabetic men. *Diabetes* 54:1607 –10

83. **Richter V, Purschwitz K, Rassoul F, Thiery J, Zunft HJ, Leitzmann C:** 2004 Effects of diet modification on cardiovascular risk: results from the Leipzig Wholesome Nutrition Study. *Asia Pac J Clin Nutr* 13 (Suppl.):S106,
84. **Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ.** Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ* 1996;312:731– 6.
85. **Wannamethee SG, Camargo CA Jr, Manson JE, Willett WC, Rimm EB.** 2003Alcohol drinking patterns and risk of type 2 diabetes mellitus among younger women. *Arch Intern Med*;163:1329 –36.
86. **Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN.** 2004 Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med*; 140:211–9
87. **Sierksma A, Patel H, Ouchi N, et al.** 2004 Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor- α , and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 27:184-9
88. **Yannakoulia Mary, Yiannakouris Nikos, Bluher Susann, Matalas Antonia-Leda, Klimis-Zacas Dorothy, and Mantzoros S. Christos.** 2003 Body Fat Mass and Macronutrient Intake in Relation to Circulating Soluble Leptin Receptor, Free Leptin Index, Adiponectin, and Resistin Concentrations in Healthy Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88(4):1730–1736
89. **Kafatos A, Verhagen H, Moschandreas J, Apostolaki I, Van Westerop JJ.** 2000 Mediterranean diet of Crete: foods and nutrient content. *J Am Diet Assoc* 100:1487-93
90. **Trichopoulou A, Georga K.** 2004 Composition Tables of Simple and Composite Foods. Athens: Parisianos.
91. **Panagiotakos B. Demosthenes, Pitsavos Christos, Arvaniti Fotini , Stefanadis Christodoulos.** 2007 Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore
Preventive Medicine 44: 335–340
92. **Willett, Sack, Trichopoulou, Drescher** 1995 Mediterranean diet pyramid. *Am J Clin Nutr* 61: 14025- 14065
93. **Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, et al.** Critical evaluation of energy

intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:569-81.

94. **Gavrila, A., Chan, J.L., Yiannakouris, N., Kontogianni, M., Miller, L.C., Orlova, C. & Mantzoros, C.S.** (2003a) Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **88**, 4823–4831.